

UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA

**Università degli Studi di Padova**

**Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari**

SCUOLA DI DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE MEDICHE, CLINICHE E  
SPERIMENTALI

INDIRIZZO: FISIOPATOLOGIA CLINICA E SCIENZE NEFROLOGICHE

XXV CICLO

**VALUTAZIONE DELLO STATO VOLEMICO NEL PAZIENTE  
EMODIALIZZATO**

**Direttore della Scuola:** Ch.mo Prof. Gaetano Thiene

**Coordinatore d'indirizzo:** Ch.mo Prof. Aldo Baritussio

**Supervisore:** Ch.mo Prof. Aldo Baritussio

**Dottorando:** Marta Soattin



# INDICE

ABSTRACT .....	1
RIASSUNTO.....	2
INTRODUZIONE.....	3
1 VALUTAZIONE DELLO STATO VOLEMICO DEL PAZIENTE DIALIZZATO	
1.1. Bioimpedenziometria.....	6
1.1.2.Definizione .....	7
1.1.3.Opzioni per l'analisi di bioimpedenza.....	8
1.1.4.Possibilità sull'interpretazione della misura .....	9
1.1.5.Possibilità per la sede della misura.....	11
1.1.6.Tipologie di frequenza di corrente .....	12
1.2.    BIS e Peso Secco.....	13
2 L'ECOGRAFIA DEL TORACE.....	15
3 L'ECOGRAFIA DELLA VENA CAVA.....	23
3.1 Vena Cava e stima del Peso Secco.....	27
SCOPO DELLA TESI.....	31
PAZIENTI E METODI.....	33
RISULTATI .....	35
DISCUSSIONE.....	41
DOCUMENTAZIONE ICONOGRAFICA.....	47
BIBLIOGRAFIA.....	53



## ABSTRACT

**Introduction:** Fluid balance is important in patients undergoing haemodialysis because both fluid excess and excessive fluid removal increase mortality. “Dry” weight is usually estimated from clinical measurement or by bioimpedance spectroscopy (BIS). Ultrasonography (US) of inferior vena cava is used to estimate central venous pressure, while lung US, by counting B-lines artefact, is used to assess extravascular lung water. Aim of this study was to clarify the respective merit of these US techniques in assessing volume status during haemodialysis

**Patients and Methods:** In 130 consecutive patients undergoing haemodialysis we estimated dry weight, performed BIS, counted B lines by chest ultrasound and measured inferior vena cava (IVC) diameters by ultrasound. Measurements were done before and immediately after haemodialysis.

**Results:** after dialysis body weight decreased  $2,30 \pm 0,9$  (SD) Kg, the total number of B-lines decreased from 3,3 to 1,6 ( $p < 0,000$ ), the diameter of the inferior vena cava decreased from 1,67 to 1,30 cm at end-expirium ( $p < 0,000$ ) and from 1,12 to 0,87 cm at end-inspirium ( $p < 0,000$ ). The reduction of B lines correlated with weight loss ( $p < 0,000$ ). On the opposite vena cava measurements did not correlate with fluid removal. At end dialysis both the total number of B lines and vena cava measurements correlated significantly with bioimpedance residual weight.

**Conclusions:** The reduction of B line number correlated with fluid loss due to haemodialysis, despite the small pre-dialysis number of B lines in the population studied, confirming that lung ultrasound can identify small changes in extra-vascular lung water. On the opposite inferior vena cava diameter measured by ultrasound, does not appear to reflect the extent of fluid removal at early times after dialysis. Clinically estimated dry weight had a poor correlation with both bioimpedance and ultrasound techniques. These data indicate that lung echography may have a role in managing patients undergoing hemodialysis, but more work is needed to clarify its impact on patient care and to better define the population of patients most likely to benefit from it.

## RIASSUNTO

**Introduzione:** Il bilancio dei fluidi è di fondamentale importanza nei pazienti sottoposti ad emodialisi poichè sia l'eccessiva rimozione di liquidi che il loro eccesso è causa di aumentata mortalità in questi pazienti. Il peso secco è generalmente stimato tramite parametri clinici o tecniche bioimpedenziometriche (BIS). L'ecografia della cava inferiore è utilizzata per stimare la pressione venosa centrale mentre l'ecografia polmonare, tramite l'individuazione delle linee B polmonari, per valutare l'acqua libera extravascolare polmonare. Il nostro studio ha lo scopo di chiarire l'utilità delle tecniche ecografiche nel valutare lo stato d'idratazione del paziente durante la seduta di emodialisi.

**Pazienti e metodi:** di 130 pazienti consecutivi in trattamento emodialitico trisettimanale è stato stimato il peso secco, eseguita una bioimpedenziometria spettroscopica (BIS), contate le linee B mediante ecografia polmonare e misurati i diametri della vena cava mediante ultrasonografia. Le misurazioni sono state eseguite immediatamente prima e dopo la seduta dialitica.

**Risultati:** dopo la dialisi il calo ponderale è stato pari a  $2.3 \pm 0.9$  (SD) kg. Il numero di linee B è diminuito da 3,3 a 1,6 ( $p < 0,000$ ), i diametri cavali sono diminuiti da 1,67 a 1,30 ( $p < 0,000$ ) alla fine dell'espriro e da 1,12 a 0,87 ( $p < 0,000$ ) alla fine dell'inspirio. La riduzione delle linee B correla con la riduzione di peso ( $p < 0,000$ ). Al contrario, le misurazioni della vena cava non correlavano con la rimozione di liquidi. Alla fine della dialisi il numero totale di linee B correlava con il peso residuo stimato con la bioimpedenza ( $p < 0,000$ ) così come correlavano i diametri cavali post-dialisi in espriro ( $p 0,008$ ) ed in inspirio ( $p 0,05$ ).

**Conclusioni:** la riduzione del numero di linee B correla con la perdita di liquidi ottenuta con l'emodialisi, nonostante il loro numero esiguo alla rilevazione pre-dialisi nella popolazione valutata, confermando che l'ecografia polmonare può identificare anche piccole variazioni dell'acqua libera extravascolare polmonare. Al contrario, la misurazione ecografia dei diametri della vena cava inferiore non sembra riflettere l'entità dei fluidi rimossi nelle fasi immediatamente successive alla dialisi. La stima del peso secco ricavata dai parametri clinici sembra avere scarsa correlazione sia con i dati impedenziometrici che con le tecniche ecografiche. Questi dati indicano che l'ecografia polmonare possa avere un ruolo nella gestione del paziente sottoposto ad emodialisi, ma ulteriori studi sono necessari per chiarire il suo impatto sulla cura del paziente e per meglio definire la tipologia dei pazienti che più ne possano beneficiare.

## INTRODUZIONE

### 1. VALUTAZIONE DELLO STATO VOLEMICO DEL PAZIENTE DIALIZZATO

La stima dello stato volémico e del peso secco dei pazienti in dialisi è un difficile problema clinico e rappresenta un aspetto fondamentale del trattamento emodialitico, in quanto per evitare l'instaurarsi di stati di ipo- e iper-idratazione che hanno effetti significativi sulla morbilità intradialitica e sulle complicazioni cardiovascolari a lungo termine (1).

La difficoltà nel valutare lo stato volémico dipende dai molteplici fattori che influenzano i compartimenti intra/extracellulare.

La rimozione dei liquidi in eccesso è solitamente ottenuta mediante ultrafiltrazione fino a raggiungere un peso corporeo, stimato clinicamente, che viene chiamato Peso Secco.

Il Peso Secco in emodialisi rappresenta un obiettivo importante da raggiungere per ottenere una rimozione dei liquidi adeguata e dovrebbe rappresentare il peso del paziente in uno stato di equilibrio dei liquidi corporei senza presenza di edemi o eccesso di acqua interstiziale o intravascolare. La sua definizione per il paziente uremico in dialisi si basa su dati empirici soggettivi e dati clinici oggettivi. Al momento non esiste nessun metodo per definire con precisione il valore del peso ideale di fine dialisi del paziente emodializzato. Nonostante sia ancora fonte di dibattito il metodo con cui misurarlo, il concetto di peso secco è vecchio come la stessa dialisi e la sua definizione si è evoluta nel tempo(2).

Nel 1967, Thomson et al lo definirono come una riduzione della pressione arteriosa fino all'ipotensione, non associata ad altre cause evidenti, durante l'ultrafiltrazione.

Nel 1980 per Henderson era il peso ottenuto al termine del trattamento di dialisi regolare, al di sotto del quale il paziente il più delle volte diventerà sintomatico e può andare in shock.

Nel 1996, Charra et al lo definirono come il peso corporeo post dialisi in cui il paziente può rimanere normoteso fino alla successiva dialisi.

Nel 2008, Raimann et al proposero una definizione di peso secco mediante analisi continua di bioimpedenza durante la dialisi.

Nel 2009, Sinha e Agarwal proposero una definizione che combinava misure oggettive e dati soggettivi, in cui il Peso Secco era inteso come il minor peso post-dialisi tollerato, raggiunto gradualmente, con minimi segni o sintomi di iper/ipovolemia.

Il Peso Secco può essere quindi definito il peso target post dialisi con cui il paziente arriva ad uno stato di normale idratazione senza sintomi indicativi di ipo/iperidratazione (3), o ancor meglio il miglior peso in cui non c'è un eccesso di idratazione nei tessuti (4).

Clinicamente rappresenta il peso più basso che un paziente può tollerare senza sintomi intradialitici ed ipotensione; i sintomi intradialitici sono tuttavia influenzati anche dalla distribuzione dell'acqua corporea, dall'equilibrio tra ultrafiltrazione e refilling plasmatico dall'interstizio, dalla massa magra, dallo stato nutrizionale e dal grado di disfunzione cardiaca. La valutazione clinica che si basa su peso, frequenza cardiaca, pressione arteriosa e presenza di edemi, crampi o dispnea, è quindi intrinsecamente imprecisa poichè dipende dal contenuto di soluti e di acqua nei vari compartimenti tissutali, da una valutazione dei sintomi intradialitici soggettivi. Essa resta comunque ancora oggi il metodo più utilizzato.

Il Peso Secco viene stimato normalmente attraverso errori e tentativi, tenendo sempre conto degli episodi di ipo/ipertensione.

Il Peso Secco si modifica frequentemente e pertanto deve essere rivalutato periodicamente, se viene posto troppo in basso o troppo in alto il paziente potrebbe presentare rispettivamente episodi ipotensivi, crampi, stordimento e malessere generale durante il trattamento (tali da far interrompere la dialisi) o un sovraccarico idrico con dispnea ed ipertensione. Nel tempo il ripetersi di valutazioni non accurate può portare a ipertensione, ipertrofia ventricolare sinistra, aumento del rischio cardiovascolare e aumentata mortalità.

L'ipervolemia è considerata il più importante fattore predisponente per l'ipertensione (5), ed essendo l'ipertensione un fattore di rischio di morte nei pazienti in dialisi, soffermarsi sul concetto di "peso secco", capire come valutarlo e perché, diventa un punto cardine nel trattamento emodialitico.

Per questo negli anni sono state proposte diverse tecniche per la sua valutazione, nessuna di queste però viene considerata come ottimale, questo perché non vi è ancora una definizione chiara di ciò che costituisce il Peso Secco (1).

Oltre alla valutazione clinica è stato quindi proposto l'impiego di altri indici, quali:

- diluitometria con isotopi, considerata il metodo di riferimento per la misura dei compartimenti fluidi (TBW, ECW, ICW), trova però indicazioni solo a fini di ricerca a causa del costo, della sua invasività e della necessità di personale dedicato. Si basa sull'assunto che la massa del tracciante resti costante e che si misceli nel compartimento di interesse. Pertanto, il volume del compartimento risulta pari a: massa del tracciante somministrata/concentrazione del tracciante nel compartimento desiderato.

- concentrazione sierica del Peptide Natriuretico Atriale (o altri marcatori biochimici come BNP, cGMP), rilasciato dal tessuto atriale in seguito all'aumento della pressione arteriosa indotto dall'ipervolemia;
- diametro della vena cava inferiore, misurato ecograficamente;
- analisi della bioimpedenza (BIA) elettrica che permette di valutare l'acqua corporea totale e la sua ripartizione tra spazio intra- ed extracellulare. Attraverso analisi spettroscopiche si può distinguere l'acqua intracellulare da quella extracellulare;
- monitoraggio del volume ematico ( $\Delta RBV$ ), che viene calcolato secondo la formula:

$$\Delta RBV = \left[ \left( \frac{Hct0}{Hct1} \right) - 1 \right] \times 100.$$

Dove Hct0 e Hct1 corrispondono all'ematocrito rispettivamente al tempo 0 e 1.

Le metodiche per la misurazione dello stato volemico sono riassunte in **Tabella 1**.

Tecnica	Compartimento Misurato	Vantaggi	Svantaggi
Traccianti (es. Deuterio)	TBW; ECV	Standard di riferimento Misura assoluta del volume	Invasività, costo; training del personale
Biomarkers (es. BNP)	BV	Non-invasività	Non fornisce misure assolute ma solo relative (variazioni di volume) Ampia variabilità
Vena cava inferiore	BV	Non-invasività Stretta dipendenza con la funzionalità cardiaca	Variabilità di misura
Bioimpedenza	TBW, ECV, ICV	Non-invasività Riproducibilità Determina la composizione corporea	Misurazione influenzata da stato della cute, posizione del corpo Manca standard di riferimento
Cambiamento relativo del volume ematico	BV	Non-invasività Facilità d'impiego anche in tempo reale	Solo misure relative Influenzato dalla velocità di ultrafiltrazione e da altri meccanismi fisiologici (es. risposta del SN autonomo)

**Tabella 1:** metodiche per la misurazione dello stato volemico

TBW: acqua corporea totale; ECV: liquido extracellulare; ICV; liquido intracellulare; BV: volume ematico

## 1.1 Bioimpedenzometria

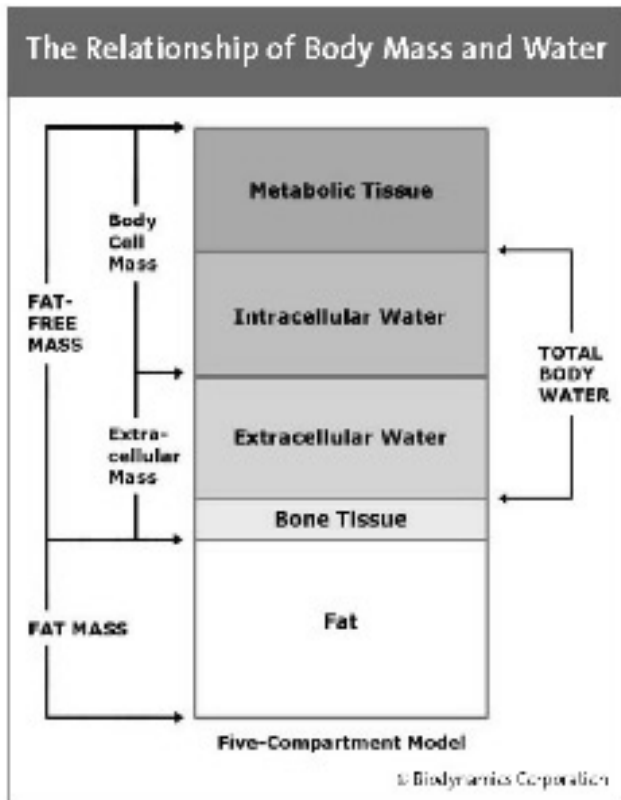
Per oltre 20 anni l'analisi della impedenza bioelettrica (BIA) è stata riconosciuta come una tecnica semplice e non invasiva per misurare lo stato di idratazione dei pazienti e ha guadagnato molta attenzione per la determinazione del peso secco nei pazienti in emodialisi (3). Sono stati sviluppati diversi approcci per la valutazione del peso secco utilizzando la BIA, come ad esempio il grafico resistenza/reattanza o la bioimpedenza continua sul polpaccio .

Descritta per la prima volta da Thomasset nel 1963 (6), nel 1969 fu Hoffer il primo ad applicare questa tecnica tentando di misurare l'acqua corporea totale (7); acquisì tuttavia importanza nei primi anni 70 con Nyboer (8); nasce negli anni '80 la valutazione della composizione corporea mediante l'uso della BIA convenzionale; negli anni '90 tale metodica viene modificata con l'introduzione della BIA vettoriale (9) che ne migliora l'accuratezza.

Infatti, mentre nella BIA convenzionale il parametro misurato (l'impedenza) viene convertito, mediante modelli matematici che generalmente includono statura, peso e sesso, in una stima del volume (intra/extracellulare), delle masse (grassa, magra, cellulare), del metabolismo basale e di altre grandezze di composizione corporea (es. Na/K cellulare, densità corporea..), nella BIA vettoriale, le grandezze elettriche misurate vengono interpretate per via grafica fornendo così una valutazione semiquantitativa dell'idratazione tissutale; in questo modo la BIA vettoriale coglie le variazioni di idratazione attraverso una misura diretta di parametri dipendenti solo dall'idratazione tissutale e indipendenti dal peso corporeo (10).

In altri termini la misura dell'impedenza con analizzatore BIA può venire analizzata usando solo funzioni statistiche di distribuzione (BIA vettoriale) o sfruttando funzioni di regressione (BIA convenzionale) contro altri metodi di composizione corporea (metodi di riferimento es: diluitometria di isopi, ecc.), basati a loro volta su proprietà dei tessuti diverse ed assunzioni di modelli di compartimenti (11).

Lo scopo della BIA è misurare numerosi aspetti della composizione corporea, inclusa l'acqua totale corporea (TotalBodyWater), l'acqua intracellulare (IntraCellularWater), l'acqua extracellulare (ExtraCellularWater), la massa magra (FatFreeMass), la massa cellulare metabolicamente attiva (BodyCellMass) e il grasso corporeo (FatMass). (Fig.1)



**Fig. 1:** relazione tra massa corporea ed acqua. TBW: acqua totale corporea; ICW: acqua intracellulare, ECW: acqua extracellulare; FFM: massa magra; BCM: massa cellulare metabolicamente attiva; FM: grasso corporeo.

### 1.1.2 Definizione

L'impedenza è una proprietà dei circuiti elettrici, definita Bioimpedenza o impedenza bioelettrica se applicata su materiale biologico, in qualsiasi stato fisico.

Non è altro che l'opposizione misurabile ( $Z$ ) di un corpo al passaggio di corrente elettrica, scomponibile in due componenti elettriche misurabili:

- **resistenza** ( $R$ ) determinata dalla conduzione della corrente attraverso le soluzioni elettrolitiche intra ed extracellulari;
- la **reattanza** ( $X_c$ ) determinata dalle proprietà dielettriche dei tessuti, ovvero all'accumulo temporaneo di cariche sulle membrane cellulari o su altre interfacce immerse nella soluzione elettrolitica, strutture citotissutali che si comportano come condensatori al passaggio della corrente.(11)

Entrambe variano in funzione della frequenza della corrente alternata e della composizione corporea (acqua, sali, membrane cellulari e masse lipidiche). La resistenza dipende soprattutto dal contenuto di acqua.

- **Angolo di fase**<sup>1</sup>, il rapporto tra le due componenti. Viene espresso in gradi e può variare tra 0° e 90°. Nei tessuti umani adulti normali, a 50 kHz, l'angolo di fase è nell'intervallo 4°-10°

L'impedenza tissutale misurabile in superficie può essere generata dal passaggio di corrente alternata con differenze nella frequenza (singola o multipla) e/o nella sede degli elettrodi.

### 1.1.3 Opzioni per l'analisi di bioimpedenza

Si utilizza come BIA standard una tecnica tetrapolare distale.

Viene definita tetrapolare poiché si utilizzano 2 elettrodi di ingresso (iniezione transcutanea di corrente) e 2 elettrodi di uscita (caduta di potenziale); distale in quanto riferito alla sede degli elettrodi (posizionati due sulla mano e due sul piede omolaterale), viene poi iniettata una corrente alternata con frequenza fissa di 50 kHz.

Gli elettrodi utilizzati sono gli stessi impiegati in elettrocardiografia (**12**).

La corrente non deve provocare lesioni cutanee né stimolare tessuti eccitabili (nervi, muscoli, scheletrici, lisci e cardiaci).

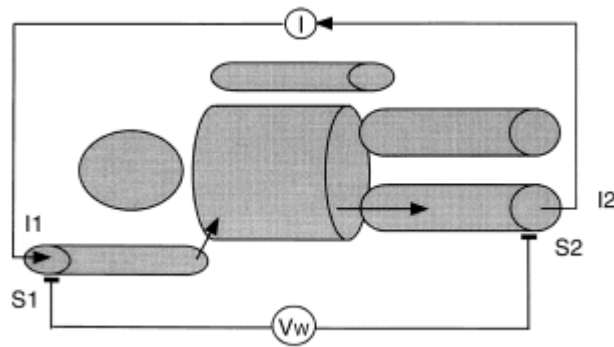
Siccome l'impedenza è proporzionale alla lunghezza del conduttore, la posizione degli elettrodi ha un ruolo importante, in quanto la distanza identifica il segmento corporeo che genera l'impedenza nell'analizzatore.

Essi possono essere applicati su regioni differenti degli arti, o sul tronco (**Figura 2 e 3**):

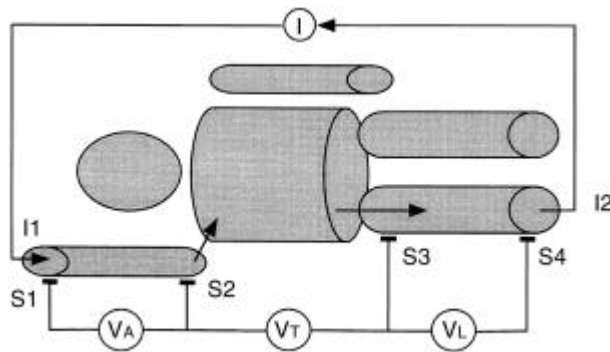
- Misura a corpo intero con elettrodi distali (BIA standard o distale)
- Misura a corpo intero con elettrodi prossimali (BIA prossimale)
- Misura di segmenti del corpo (BIA segmentale)

---

<sup>1</sup> Angolo di fase: in un circuito a corrente alternata (sinusoidale) con almeno un elemento di dissipazione di corrente (resistenza) e almeno uno di accumulo (condensatore), l'intensità di corrente è sfasata in anticipo rispetto alla tensione di corrente. La tensione arriva in ritardo all'elettrodo sensore, rispetto all'intensità, in quanto il condensatore ritarda l'onda di tensione una volta attraversato dall'onda della corrente.



**Figura 2:** BIA standard o distale; iniezione di corrente dalla mano (I1) al piede (I2); misurazione del voltaggio tra polso (S1) e caviglia (S2)



**Figura 3:** BIA segmentale: iniezione di corrente dalla mano (I1) al piede (I2); varie possibili misurazioni del voltaggio: tra S1 ed S2 (braccio-VA); tra S2 ed S3 (tronco-VT); tra S3 ed S4 (gamba-VL)

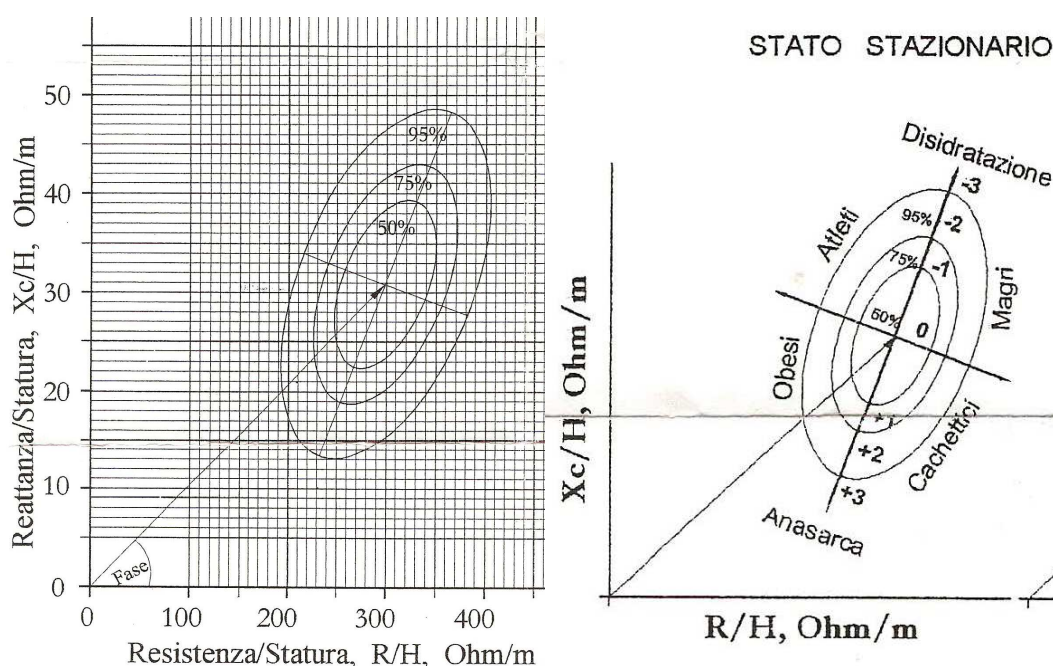
#### 1.1.4 Possibilità sull'interpretazione della misura

##### 1- BIA Convenzionale o per correlazione

Si assume che il corpo sia un conduttore isotropo cilindrico a sezione costante, e con equazioni di regressione si stima il volume elettrico totale (acqua corporea totale, TBW, in litri (L) dalla componente R, e da questo, assumendo un'idratazione costante dei tessuti molli, la massa magra (in kg). Per differenza della massa magra dal peso corporeo viene stimata la massa grassa (**11**). Nella maggior parte delle equazioni di regressione (equazioni predittive) viene ignorata la componente Xc (reattanza) (**13**). I numerosi software utilizzati nella BIA convenzionale, sfruttano equazioni di regressione che generalmente includono statura, peso, età, e sesso, e trasformano la misura di impedenza in volumi (intracellulare, extracellulare), masse (grassa, magra, cellulare), metabolismo basale, e altre grandezze dell'analisi di composizione corporea.

## 2- BIA vettoriale o per misura diretta

Nella BIA vettoriale (BIVA , Bioelectrical Impedance Vector Analysis) le due misure  $R$  e  $X_c$  (ottenute dalla standard) vengono considerate contemporaneamente come componenti del vettore impedenza  $Z$ . Il vettore di un nuovo soggetto, standardizzato per la statura, viene poi confrontato per via grafica (Grafo<sup>2</sup>  $RX_c$ )<sup>3</sup> con la distribuzione dei vettori della popolazione di riferimento (popolazione sana) (Figura 4) (9;11;14-15).



**Figura 4:** grafo  $RX_c$  o di Piccoli. Il vettore impedenza ( $Z$ ) è confrontato con una popolazione di riferimento sana di pari età. Le diverse ellissi corrispondono alle deviazioni standard. La figura di destra fornisce l'interpretazione clinica dei dati impedenziometrici. Fase= angolo di fase.

Nella BIVA non vengono richieste né assunzioni di isotropia, né modelli di tessuto o di corpo (15).

Non è altro che uno schema per l'analisi del vettore impedenza misurato e normalizzato per l'altezza del soggetto in esame. Questo metodo ha il vantaggio di operare indipendentemente dalla conoscenza del peso corporeo.

<sup>2</sup> Un grafo è una rappresentazione grafica quantitativa di relazioni complesse fra variabili, non riconducibili a rappresentazioni grafiche semplici, come una distribuzione di frequenza (istogramma), una correlazione fra due variabili (diagramma di dispersione), o un sistema dinamico di regolazione (diagramma a blocchi).

<sup>3</sup> Il Grafo  $RX_c$  o di Piccoli, metodo denominato Grafo Resistenza-, confronta il vettore misurato in un individuo con l'intervallo di riferimento della popolazione normale, di forma ellissoidale, espresso in percentili della distribuzione normale (Gaussiana) bivariata.

### 1.1.5 Possibilità per la sede della misura

#### 1- BIA Distale

È la configurazione BIA standard a corpo intero (whole body) o mano-piede (**13;16-18**). Definita anche tetra polare distale.

Il paziente è supino, non a contatto con elementi metallici, con arti superiori abdotti di 30° e arti inferiori divaricati di 45°, per evitare contatti cutanei con il tronco (cortocircuiti che riducono l'impedenza). In questa configurazione, l'impedenza totale di un soggetto ad idratazione normale è determinata per il 50% dall'impedenza degli arti inferiori, per il 40% dall'impedenza degli arti superiori, e per il 10% dall'impedenza del tronco (**16**).

Una coppia di elettrodi (un iniettore e un sensore) viene posizionata dorsalmente sulla mano (terza articolazione metacarpo-falangea e articolazione radio-ulnare), e una coppia sul piede omolaterale (terza articolazione metatarso-falangea e articolazione tibio-tarsica). Il riferimento standard è l'emisoma destro; in emodialisi è l'emisoma libero da accessi vascolari. Difficilmente interpretabile nelle amputazioni prossimali alle dita.<sup>4</sup>

#### 2- BIA Proximale

Sono state proposte differenti modalità di posizionamento degli elettrodi cutanei (con le stesse assunzioni su conduttori cilindrici e isotropi), al fine di migliorare le stime dei compartimenti della BIA convenzionale, soprattutto dei fluidi e della massa magra.

Vengono posizionati gli elettrodi sensori sulla fossa ante cubitale e nel cavo popliteo così da ottenere una BIA proximale, secondo Lukaski e Scheltinga (**19**). Non è stata confermata la superiorità della BIA proximale rispetto alla distale nella stima dei compartimenti nell'adulto sano, anche in multifrequenza (**20;21**).

#### 3- BIA Segmentale

Si posizionano gli elettrodi a livello delle porzioni distali dell'arto superiore ed inferiore, secondo varie modalità (**22;23**). La tecnica, peraltro non ancora standardizzata (**22-31**) si scontra con le difficoltà operative nell'identificare i punti di reperi alla radice degli arti e sul tronco, soprattutto nei soggetti edematosi e negli obesi. La diffusione della corrente nei tessuti a cavallo dei segmenti corporei rende forse ragione dell'insuccesso della tecnica nel discriminare differenti gradi di espansione dei fluidi (**24;25**), anche utilizzando le misure dirette di R e Xc con l'analisi vettoriale (**23**).

---

<sup>4</sup> Negli analizzatori BIA Akern/RJL, i più utilizzati, gli elettrodi iniettori sono rossi ed i sensori neri; appaiati in due coppie, una per la mano ed una per il piede. L'ordine delle coppie è indifferente.

### 1.1.6 Tipologie di frequenza di corrente

#### 1- Monofrequenza

La frequenza standard è a 50 kHz. Se la frequenza utilizzata è fissa, l'impedenza misurata dipende solo dalle proprietà elettriche dei tessuti, in aggiunta all'errore di misura, stabile.

Resta la più sperimentata e validata come tecnica di misura (**11;15-17**).

#### 2- BIA in Multifrequenza (MF-BIA) e Spettroscopia ad impedenza bioelettrica (BIS)

Oltre alle assunzioni di geometria corporea e isotropia della BIA convenzionale, si assume che la corrente a bassa frequenza segua un percorso extracellulare, e che la corrente a frequenza elevata transiti liberamente attraverso le cellule ignorando effetti dielettrici dei tessuti (condizione di membrana cellulare muta).

Nella MF-BIA (come anche nella BIS), la resistenza  $R$  viene interpretata come  $R$  *extracellulare* dopo iniezione di impulsi di corrente alternata a bassa frequenza ( $R_0$ , 1-5kHz), e come  $R$  *totale* (intra e extracellulare) dopo iniezione di corrente ad alta frequenza ( $R_\Omega$ , 100-1000 kHz). Il volume elettrico intracellulare ( $R$  *intracellulare*) viene ottenuto dalla differenza dei due volumi elettrici totale ed extracellulare (**11**).

Nelle stesse assunzioni della MF-BIA, la stima della  $R$  extracellulare e della  $R$  totale, vengono ottenute per interpolazione con un cerchio (cerchio di Cole, modello di Cole, o modello di Cole-Cole<sup>5</sup>) di uno spettro di vettori di impedenza, generalmente 400-500 determinazioni, ottenute facendo variare la frequenza della corrente fra 5 kHz e 1 MHz (**11;27-29;32**).

L'interpretazione della misura in multifrequenza è molto complessa e ed è ancora oggetto di ricerca, perché l'impedenza totale e l'impedenza cutanea variano con la frequenza della corrente oltre che con le proprietà elettriche dei tessuti anche normali. Anche la misura dell'impedenza a frequenze elevate rappresenta un problema tecnico, che si traduce in instabilità delle misure.

Con la BIA viene eseguita una valutazione qualitativa e con la BIS quantitativa dello stato di idratazione dei pazienti in dialisi.

---

<sup>5</sup> Modello Cole è nato in *vitro* negli anni '30-'40, per descrivere il percorso della corrente attraverso una sospensione di uova di riccio di mare (*Arbacia punctulata*) o di rana (**27**), queste uova sferiche e isolate sono state accettate in seguito come buon modello delle cellule dei tessuti umani, nonostante siano stati dimostrati profili di distribuzione di corrente completamente differenti in fibre muscolari in sospensione (**12;26**).

## 1.2 BIS e Peso Secco

Raggiungere uno stato di normo-idratazione resta un obiettivo importante nella dialisi.

Il sovraccarico di volume, molto frequente in questi pazienti, è la causa principale dell'ipertensione arteriosa, che a sua volta rappresenta il più importante fattore di rischio di malattie cardiovascolari e mortalità (33).

Portare quindi questi pazienti ad uno stato di normo-idratazione aiuta ad ottenere un miglior controllo dell'ipertensione, diminuendo così anche la mortalità .

Stimare lo stato di volume e determinare il peso secco adeguato non è ancora oggi così semplice, in quanto non risulta ancora disponibile un metodo per la sua valutazione così preciso da definirlo il gold standard.

In letteratura tuttavia, sono presenti diversi studi che indicano la BIS (bioimpedance spectroscopy) come il metodo più efficace nel determinare lo stato di idratazione nei pazienti in terapia dialitica (5).

Se i primi dati sulla BIS risalgono al 1992, De Lorenzo et al nel 1997 sottolineano, in una revisione della letteratura, come la metodica sia ancora poco utilizzata, ma sia ormai stata validata nel suo utilizzo come monitoraggio dello stato di idratazione dei tessuti (34).

Chamney, in uno studio del 2002, esamina la BIS nella valutazione del peso secco, constatandone la precisione ed efficacia nel valutare il liquido extra/intracellulare rispetto ai parametri clinici ed alla BIA standard, applicando dei modelli matematici basati sulle curve di normovolemia/ipervolemia che caratterizzano le variazioni di volume in base al peso corporeo; tale metodo risulta estremamente efficace e ripetibile, ma tende a sopravvalutare il peso secco nei pazienti obesi (5).

Nella costante ricerca di ottenere delle nuove e più precise equazioni per la predizione del volume extracellulare, Moissl et al. in un lavoro del 2006, evidenziano il vantaggio della BIS rispetto al metodo diluimetrico di riferimento in termini di riproducibilità e facilità di utilizzo (35).

Gli studi effettuati utilizzando la BIS hanno evidenziato la sua efficacia; in una recente revisione della letteratura Dou et al (36) mostrano come la BIS sia il metodo più pratico per valutare il liquido extracellulare e lo stato di idratazione dei pazienti sottoposti a dialisi.



## 2. L'ECOGRAFIA DEL TORACE

Con questo termine viene indicato lo studio ecografico del parenchima polmonare e del cavo pleurico. Tradizionalmente, viene escluso lo studio delle camere cardiache, dei grossi vasi e del mediastino.

Il torace è stato sempre considerato un segmento corporeo difficilmente valutabile con l'ecografia, poiché l'aria ne impedisce la valutazione morfologica degli organi; per tale motivo l'analisi ecografica è stata per lungo tempo limitata allo studio del cavo pleurico, in particolare alla ricerca di versamento (37).

L'ecografia del polmone si è sviluppata negli ultimi anni, dopo che alcuni studi osservazionali hanno mostrato la possibilità di analizzare per via ecografica patologie quali l'atelettasia, alcune forme di addensamento polmonare (38-40), il pneumotorace e lo scompenso cardiaco.

Questa inversione di tendenza è in realtà basata sul cosiddetto "paradosso del polmone", che è il fenomeno per cui questo organo, poco esplorabile in condizioni normali, mostra significative finestre acustiche in caso di specifiche patologie (41).

L'esame ecografico del torace viene eseguito con sonde convex da 3,5-5 MHz e lineari da 5-7,5 MHz senza necessità di modulo color-doppler.

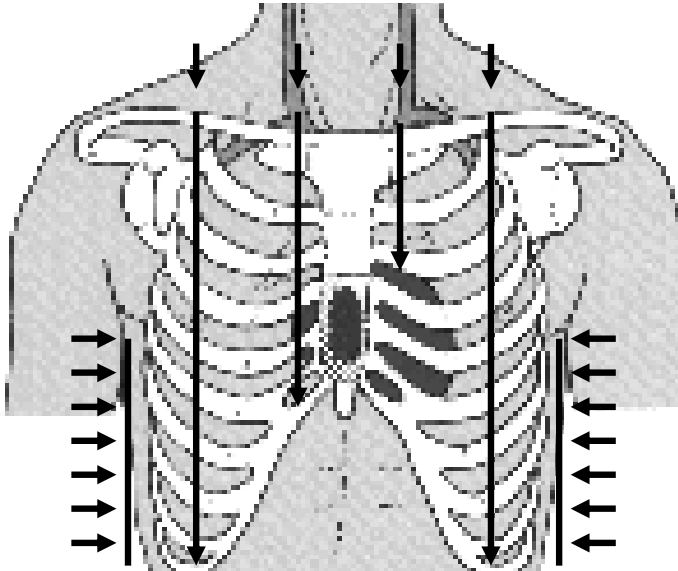
Vengono in genere utilizzati sia il B-Mode (**Immagine A**) che, in particolari circostanze, l'M-Mode (**Immagine B**). La scelta del tipo di sonda varia a seconda del caso clinico.

La sonda convex conferisce allo studio maggiore panoramicità, consentendo un'esecuzione più rapida (**Immagine C**), mentre la sonda lineare permette uno studio più particolareggiato della linea pleurica (**Immagine D**).

L'utilizzo della sonda convex garantisce una valutazione immediata sia dei campi polmonari che delle cavità cardiache e dell'addome.

Per la valutazione dei campi polmonari il paziente può essere studiato in posizione supina o seduta a seconda del quesito clinico e delle condizioni del paziente: un versamento pleurico ad esempio viene indagato meglio in posizione seduta con scansioni condotte posteriormente, mentre il pneumotorace è analizzato meglio in posizione supina e con scansioni anteriori. Nell'insufficienza respiratoria viene invece generalmente preferita una posizione semi-seduta, che è quindi quella largamente più usata in condizioni di distress respiratorio.

Per lo studio del parenchima polmonare vengono condotte scansioni longitudinali e trasversali dei campi polmonari, muovendo la sonda dall'alto verso il basso fino ad esplorare l'intero parenchima. (**Figura 5**)



**Figura 5:** scansioni ecografiche utilizzate per lo studio del parenchima polmonare (scansioni longitudinali lungo le linee parasternali, emiclaveari, ascellari anteriori e medie)

Le scansioni longitudinali vengono preferite per la loro panoramicità, e vengono condotte generalmente lungo linee standard (parasternali, emiclaveari, ascellari anteriori e medie). Qualora il reperto sia dubbio, si effettuano scansioni trasversali muovendo la sonda lungo lo spazio intercostale che consentono una migliore valutazione dei particolari.

Vi sono aree polmonari nascoste da particolari strutture anatomiche che ne rendono difficile o impossibile lo studio. Queste aree critiche sono le regioni posteriori coperte dalle scapole, le regioni periclaveari e gli apici, la porzione di parete corrispondente all'ascella e alla regione precordiale. In questo modo circa il 20% dei campi polmonari toracici rimangono celati agli ultrasuoni.

Generalmente alle scansioni toraciche propriamente dette vengono aggiunte le scansioni sottocostali oblique ascendenti destra e sinistra, utili per la valutazione dei seni costofrenici attraverso le finestre epatica e splenica.

Quello che l'ecografia visualizza su ciascun emitorace è una successione di interfacce acustiche che, partendo dalla superficie, corrispondono alla cute (ecogena), al sottocute

(ecogenicità variabile), al tessuto adiposo delle mammelle, alla fascia muscolare superficiale (ecogena), al piano muscolare extra-parietale; vengono inoltre visualizzate anche le coste, riflettenti nella loro porzione ossea e parzialmente penetrabili dagli ultrasuoni nella loro parte cartilaginea, ed i muscoli intercostali. **(Immagine E)**

In profondità rispetto al piano parietale ed alle coste vi è la linea pleurica; questa è una linea iperecogena formata da due componenti, parietale e viscerale, e ha aspetto regolare con spessore inferiore a 2 mm. Tra le due componenti è normalmente presente un film liquido dello spessore di 0,3-0,4 mm (quindi non visualizzabile durante l'esame ecografico standard) **(42)**.

Fisiologicamente le due linee pleuriche (parietale e viscerale) scorrono l'una sull'altra con un movimento che ecograficamente è avvertito come singolo e che dipende dalle escursioni dei polmoni ("gliding" o "sliding sign"); tale movimento è avvertito come uno tremolio della linea pleurica se analizzato in B-mode, mentre con un'immagine M-mode esso appare come una linea irregolare. La presenza di gliding pleurico è un indice di escursione polmonare. Risulta assente in caso di pneumotorace o atelettasia. **(43)**.

Il parenchima polmonare sottostante, normalmente ripieno d'aria, crea un'immagine amorfa, ecogena, con riverberi orizzontali che si ripetono regolarmente in profondità come moltiplicazioni della linea pleurica, definiti come linee A, e non mostra alcuna struttura identificabile, tranne un background brillante tipo vetro smerigliato.

A volte appaiono immagini artefattuali riferibili a "effetto specchio" delle strutture più superficiali. Tali reperti non sono da considerarsi patologici.

Gli echi diminuiscono rapidamente con l'aumentare della profondità, anche in relazione alla frequenza impiegata dal trasduttore, fino a scomparire formando un'immagine di vuoto acustico a pochi centimetri dalla superficie, limitando l'esplorazione del parenchima polmonare a questi primi sottili strati.

A livello delle basi polmonari le scansioni condotte per via intercostale non consentono in genere la corretta definizione del diaframma a causa di artefatti da sbarramento del fascio da parte del polmone areato. Quello che comunque deve essere valutato in queste sedi è il movimento dei lobi inferiori che nell'inspirio scendono negli sfondati del cavo pleurico con un movimento simile ad un sipario ("curtain").

La presenza di versamento pleurico consente invece una migliore visualizzazione del profilo diaframmatico con immagini simili a quelle che si ottengono per via trans-addominale utilizzando le finestre epatica e splenica.

L'ecografia del torace, come visto in precedenza, permette di esplorare esclusivamente gli strati superficiali della parete toracica.

Tuttavia, come spesso accade in ultrasonografia, si possono sfruttare le caratteristiche peculiari di questa metodica per utilizzare gli artefatti (generalmente fattori confondenti nelle altre tecniche di imaging) per effettuare la diagnosi. Questo viene comunemente utilizzato anche a livello di altri organi o apparati (si pensi al cono d'ombra che segue un calcolo colecistico e ne permette una più facile visualizzazione) ma diventa fondamentale a livello del parenchima polmonare.

I principali reperti di semeiotica ecografica sono riassunti in **Tabella 2**.

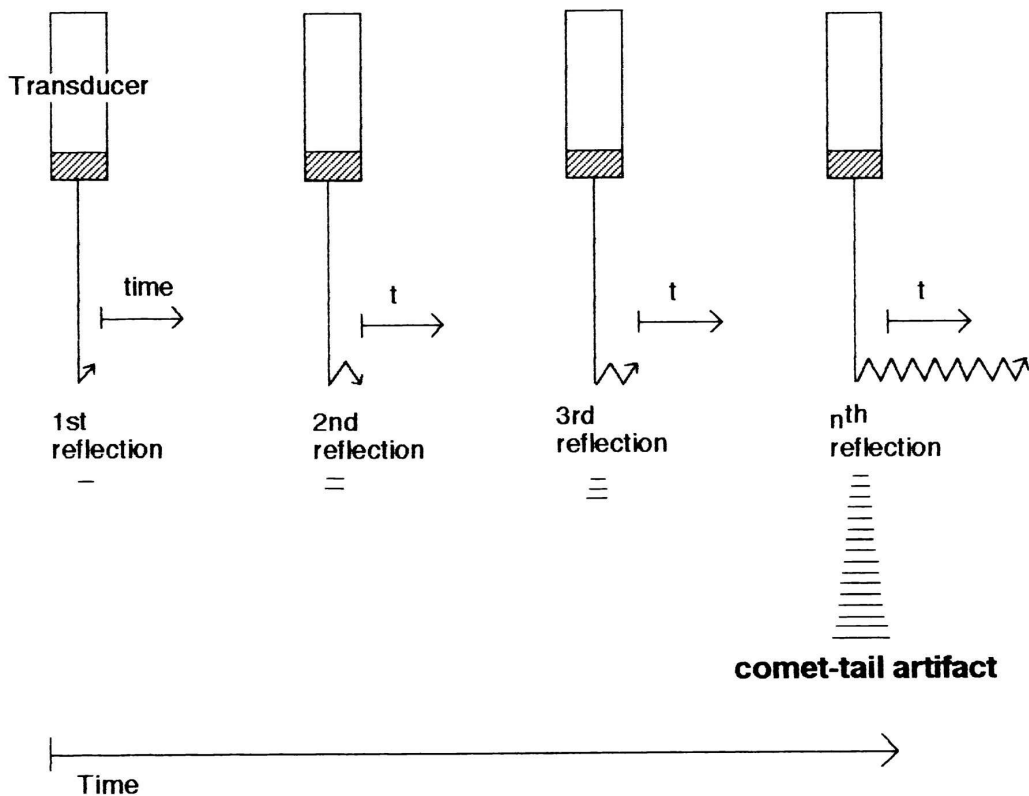
*Tabella 2: elementi di semeiotica ecografica del polmone*

<b>REPERTO ECOGRAFICO</b>	<b>DEFINIZIONE</b>
<b>Lung gliding o sliding</b>	Indica una regione polmonare a contatto con la pleura
<b>Lung point</b>	Indica il punto in cui un polmone collassato parzialmente contatta la parete toracica
<b>Linee A</b>	Riverberi orizzontali che riproducono in profondità la linea pleurica
<b>Linee Z</b>	Rinforzi ecogeni verticali, a banda, fissi sui campi polmonari, che non cancellano le linee A
<b>Linee B ("artefatti a coda di cometa")</b>	Riverberazioni verticali a partenza pleurica, estese fino al margine inferiore dello schermo, che mascherano le linee A
<b>Linee E</b>	Artefatti verticali da aria a partenza dal sottocute
<b>Broncogrammi</b>	Evidenza ecografica di bronchi aerati o ripieni di liquido
<b>Broncogramma aereo dinamico</b>	Esclude l'atelettasia
<b>Broncogramma statico</b>	Immobile con decorso parallelo dei bronchi. Indica atelettasia

Lung points sono definiti i punti in cui il normale gliding pleurico viene sostituito da una linea pleurica immobile essi delimitano il contorno di una falda di pneumotorace; la presenza di almeno un lung point risulta patognomonica per pneumotorace (44).

Si definiscono linee B degli artefatti verticali a partenza pleurica, estesi fino alla base dello schermo, che mascherano le linee A.

Le linee B vengono anche definiti impropriamente artefatti a coda di cometa ma sono in realtà delle riverberazioni (artefatto da ring down) (45; 46). (Figura 6)



**Figura 6:** formazione degli artefatti da ring-down (“artefatti a coda di cometa” o linee B) mediante riflessioni multiple dell’onda ultrasonora.

Sono verosimilmente generati dalla differenza di impedenza acustica che si viene a creare tra aria alveolare e setti inter-lobulari polmonari ispessiti dall’edema. (45).

Secondo Avruch e Cooperberg (47) la risonanza di strutture curve non areate poste in contiguità con spazi aerei e disperse in una matrice espansa porta alla formazione di artefatti da riverbero. Tale ipotesi è stata tuttavia criticata da Soldati et al (48) che sostengono che il tessuto tra le bolle areate non possiede le caratteristiche necessarie a vibrare in risonanza con le alte frequenze. Anch’essi tuttavia non trovano un modello sperimentale soddisfacente per spiegare pienamente la formazione delle linee B. Da un punto di vista pratico, sebbene anche nel polmone normale possano comparire linee B, specialmente a livello basale e in numero ridotto (meno di otto sommandole in entrambi i campi polmonari), esse sono tipicamente espressione di patologia interstiziale. Quando

l'impegno interstiziale è lieve le linee B sono generalmente ben distanziate tra loro (7 mm o multipli), quando l'impegno è maggiore tendono invece a confluire. E' inoltre stata individuata una corrispondenza tra questi reperti dell'ecografia polmonare e quelli TC e RX nell'ambito della patologia interstiziale: il quadro di linee B diradate è correlato all'espansione dei setti interlobulari subpleurici identificabili con le linee di Kerley della radiologia tradizionale, mentre il quadro di linee B confluenti correla con i reperti ground-glass tipici della TC (49).

Se ecograficamente il polmone normale non permette di visualizzare nessuna struttura con l'esclusione della linea pleurica, delle linee A e di uno sfondo privo di immagini (46;50), la presenza di edema interstiziale porta alla visualizzazione di artefatti a coda di cometa (linee B). (51-54).

Questi artefatti, diradati (**Immagini F**) o confluenti (**Immagine G**), permettono di definire la presenza della sindrome alveolo-interstiziale.

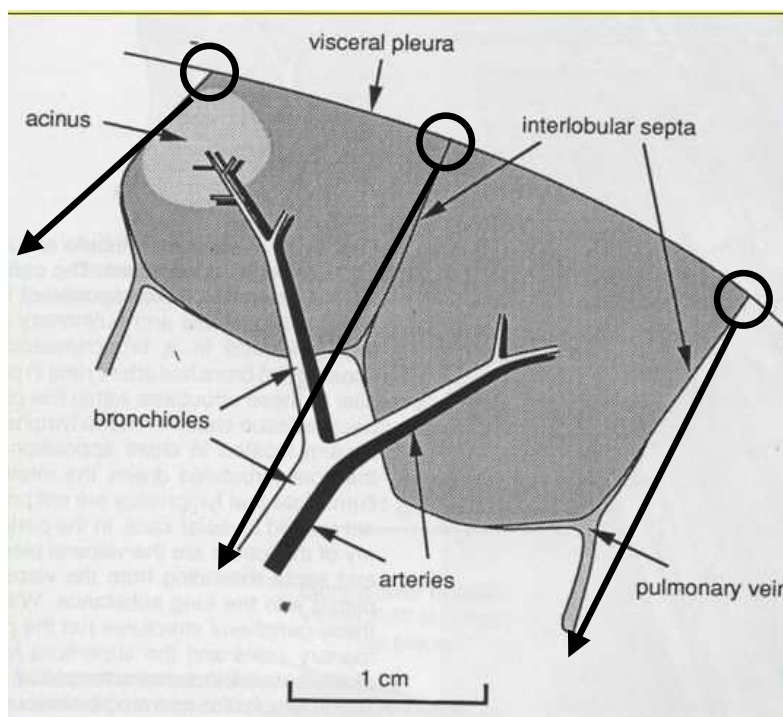
Il numero di linee B correla con il reperto radiologico di edema polmonare (54) con la pressione di occlusione polmonare (wedge pressure) (55), con la classe NYHA (56), con la pressione diastolica del ventricolo sinistro e con il livello dei peptidi natriuretici (57). Rappresenta inoltre un'importante indicatore prognostico di gravità (58). Secondo i dati presenti in letteratura, il numero di linee B varia in tempo reale con il modificarsi dello stato emodinamico a livello del circolo polmonare; ad esempio, in soggetti sottoposti a ecocardiografia durante stress la comparsa di linee B precedeva la comparsa di dispnea clinicamente manifesta; il numero di linee B inoltre era correlabile con l'entità dello sforzo (59). La variazione del numero di linee B correla con le variazioni dell'acqua corporea totale, valutata come variazione di peso in un modello di perdita di liquidi controllata quale il paziente emodializzato: dati di Trezzi et al (60) hanno evidenziato come l'eccesso di peso pre-dialitico, così come il peso residuo alla fine della seduta dialitica, correlino rispettivamente col numero di linee B prima e dopo dialisi; ancora più rilevante, la quantità di liquidi rimossa durante la seduta correla con la riduzione nel numero di linee B; tale dato sembra testimoniare la stretta correlazione esistente tra i liquidi accumulati in eccesso in tutti i distretti corporei e l'acqua libera extravascolare polmonare, di cui le linee B sono l'immagine ecografica. Tali risultati non sembrano tuttavia confermati dai dati di Mallamaci F et al (61): in una coorte di 75 pazienti dializzati il numero di linee B si riduce durante emodialisi, ma appare correlare con i parametri emodinamici (classe NYHA,

frazione di eiezione del ventricolo sinistro, riempimento diastolico, volume atriale sinistro, pressione polmonare) e non con il grado di idratazione globale del paziente.

La sindrome interstiziale caratterizza sia l'edema polmonare cardiogeno che la sindrome da distress respiratorio dell'adulto (ARDS) (45). Alcuni recenti studi hanno definito una serie di elementi in grado di differenziare una sindrome alveolo interstiziale dovuta a scompenso cardiaco e quella dovuta ad ARDS (62;63). In caso di scompenso sinistro l'edema si ritrova dapprima a livello interstiziale e successivamente a livello settale; la distanza tra linee B infatti è congruente con la distanza tra i setti interlobulari e indica la presenza di una "septal syndrome". Nel caso di ALI/ARDS, la formazione di addensamenti genera una disomogeneità visibile agli ultrasuoni con la presenza di aree di atelettasia e addensamenti subpleurici su uno sfondo formato da linee B confluenti alternate ad aree di polmone normale.

La natura delle linee B appare ancora scarsamente chiarita. Tra le ipotesi sulla loro patogenesi ricordiamo:

1) L'ipotesi proposta da Lichtenstein (45), secondo cui le linee B verrebbero prodotte da differenze di impedenza acustica tra aria alveolare e setti interlobulari ispessiti dall'edema, con successiva formazione di immagini dovute a riverberi verticali. (Figura 7)



**Figura 7:** formazione delle linee B come modificazione dell'impedenza acustica a livello del punto di contatto tra setti interlobulari e pleura viscerale.

2) Altra possibilità è che lobuli polmonari con setti inter- ed intra-lobulari ispessiti e con alveoli parzialmente allagati si comportino come microbolle in un ambiente fluido, tali da generare fenomeni di risonanza. (47)

3) Ultima alternativa è che la semplice distensione venulare peri-lobulare modifichi i rapporti tra aria e liquido a livello dei setti inter-lobulari sub-pleurici generando le linee B. Quest'ultima ipotesi appare attraente alla luce delle rapide modificazioni della sindrome interstiziale a seguito di terapia diuretica o dialisi (64)

Quello che appare evidente dall'insieme dei dati oggi presenti in letteratura è che i quadri ecografici polmonari costituiscono una precisa indicazione sul rapporto tra quantità di aria e di acqua polmonari: con l'aumentare della quantità di acqua libera extravascolare polmonare il quadro ecografico si modifica progressivamente passando dal quadro di normalità (assenza di linee B) alla presenza di linee B dapprima rade e quindi confluenti.

Il polmone normale, che presenta un grado di aerazione superiore al 95%, appare quindi non strutturato all'analisi ecografica. Col ridursi dell'aerazione appaiono inizialmente linee B diradate, poi linee B ravvicinate (corrispondenti a quadri tipo "ground glass"), quindi quadri da addensamento con broncogramma aereo ed infine atelettasia con epatizzazione completa. (Figura 8)

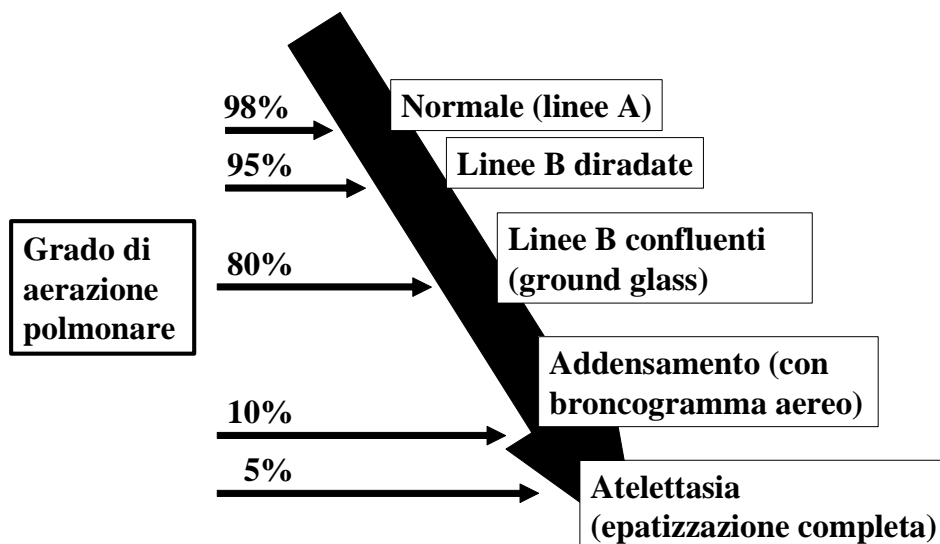


Figura 8: quadri ecografici polmonari per diversi gradi di aerazione

### 3. L'ECOGRAFIA DELLA VENA CAVA

La vena cava inferiore è formata dalla confluenza delle vene iliache comuni destra e sinistra che avviene circa a livello della V vertebra lombare. Essa si trova a destra dell'aorta e nella porzione anteriore-destra della colonna vertebrale. Nel suo tratto addominale superiore decorre in un'incisura sulla faccia posteriore del fegato ed è separata dall'aorta dal pilastro destro del diaframma prima di perforarlo a livello dell'ottava vertebra toracica.

Il primo scopo dell'imaging ecografico della cava è verificarne la pervietà e ricercare eventuali ostruzioni come trombi, compressioni extraluminari causate da tumori o masse di altra natura. Il segmento intraepatico e superiore può essere visualizzato sfruttando la finestra acustica del fegato, mentre immagini del tratto distale si possono ottenere facendo girare il paziente in decubito laterale sinistro. Per ottenere adeguate immagini color-Doppler e registrazioni spettrali Doppler della vena cava, la scansione migliore è quella longitudinale, sebbene la scansione trasversale sia richiesta per visualizzare lo sbocco delle vene renali in cava.

Il diametro della vena cava inferiore può variare significativamente in risposta a molteplici fattori, in particolare può aumentare durante profonda espirazione, in caso di sovraccarico di fluidi, ostruzione prossimale, scompenso cardiaco congestizio, o diminuire durante inspirazione profonda, in caso di disidratazione/ipovolemia, presenza di massa intraddominale (es. tumore, aneurisma aorta addominale ecc.).

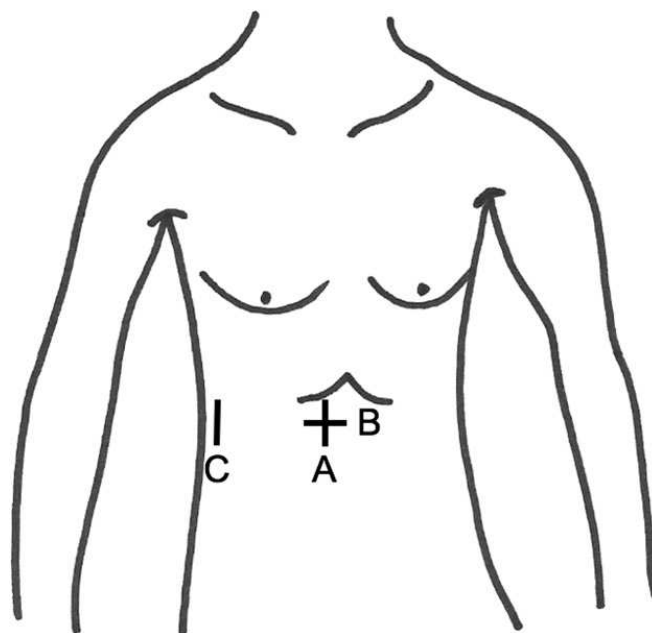
I cambiamenti che si osservano durante il ciclo respiratorio sono dovuti a variazioni della pressione intra-toracica ed intra-addominale. Durante l'inspirazione il ritorno venoso aumenta poiché il sangue viene convogliato al torace dalla pressione negativa intra-toracica e la porzione della cava addominale viene compressa dall'aumento della pressione intra-addominale risultante dalla discesa del diaframma: il diametro della vena cava inferiore pertanto si riduce durante l'inspirazione. Al contrario, durante l'espirazione la pressione intratoracica aumenta così che il flusso sanguigno al torace rallenta e la pressione intra-addominale si riduce così come il diaframma si solleva esitando in un aumento del diametro cavale.

Anche i cambiamenti della pressione atriale destra, secondari all'attività cardiaca o dovuti a malattia, influiscono sul diametro della vena cava inferiore e sul flusso sanguigno all'interno di tale vaso. Il pattern di flusso registrato in cava è normalmente fasico con la

respirazione e con l'attività cardiaca pulsatile che si riflette con le onde pressorie; questi aspetti generalmente sono più evidenti nella vena cava inferiore prossimale (65).

Cambiamenti "patologici" del diametro cavale sono correlabili alle perdite ematiche e allo stato di disidratazione/iperidratazione, come si osserva ad esempio in pazienti traumatizzati o sottoposti a dialisi. Poiché la vena cava inferiore è altamente collassabile, e il suo diametro è strettamente correlato con la funzione cardiaca delle sezioni destre e non risulta influenzato dalla vasocostrizione compensatoria che si ha in corso di perdita di volume circolante, la sua misurazione riflette lo stato volemico in modo più fedele rispetto ad altri parametri basati sul sistema arterioso, come ad esempio la pressione sanguigna, la frequenza cardiaca ed il diametro aortico.

In letteratura sono stati utilizzate diverse metodiche per la misurazione ecografica dei diametri cavali; tra di essi vi sono l'approccio tramite finestra sub xifoidea longitudinale, sub xifoidea trasversale e anteriore longitudinale in ascellare media, sfruttando la finestra sonografica epatica (66-69). (Figura 9. Immagini H, I e L)



**Figura 9:** diagramma delle 3 posizioni della sonda ecografica per proiezioni per vena cava. A: visione sub xifoidea longitudinale. B: visione sub xifoidea trasversale. C: visione anteriore longitudinale in ascellare media.

Tutte e tre le metodiche prevedono che il paziente sia posizionato in posizione supina con la testa a 0° rispetto al piano di appoggio. Le misurazioni vengono prese durante un ciclo

respiratorio normale con l'utilizzo della valutazione in M-mode, generalmente eseguita a 2 cm dalla giunzione tra cava e atrio destro con sonda posta perpendicolarmente ai vasi durante la misurazione. La misurazione dei diametri è poi fatta con il caliper dell'ecografo ed espressa come diametro massimo e minimo in millimetri. (**Immagine M**)

Ottenuti i diametri cavali in espirio ed in inspirio si può da essi calcolare l'indice di collapsabilità, che viene espresso con la seguente formula: (70)

**IVCCI** (indice di collapsabilità vena cava inferiore):  $[(IVC_{max}-IVC_{min})/IVC_{max}] \times 100$

Ove  $IVC_{max}$  è il diametro massimo cavale durante respiro normale e  $IVC_{min}$  è il diametro minimo durante breve e rapido inspirio ("sniff")

In letteratura (71) sono state confrontate le tre differenti metodiche per misurare il diametro cavale durante il ciclo respiratorio: non sono state trovate differenze significative usando gli approcci sub-xifoideo longitudinale e l'anteriore longitudinale in ascellare media, mentre meno soddisfacente era l'approccio sub xifoideo trasverso. La migliore concordanza inter-operatore è stata ottenuta con l'approccio anteriore longitudinale in ascellare media. Uno studio di Fields et al (72), volto a valutare la concordanza inter-operatore delle misurazioni ecografiche della vena cava, ha evidenziato un alto grado di concordanza per quanto riguarda il diametro della vena cava inferiore, mentre un grado solo moderato di concordanza per quanto riguarda l'indice di collapsabilità, ottenuto con le misure in M-mode. Inoltre in questo studio veniva proposta come alternativa al calcolo dell'indice di collapsabilità dopo misurazione dei diametri con M-mode l'uso del "visual estimation", poiché altrettanto efficace ma più rapido; il training suggerito era di almeno 15 esami.

Numerosi sono stati i campi di applicazione dell'ecografia cavale nella pratica clinica; il suo utilizzo è stato sfruttato dapprima in ambito intensivistico e successivamente esteso all'ambito emergentistico, primariamente per la valutazione dello stato volemico nei pazienti in stato di shock.

Sono stati proposti numerosi metodi per stimare lo stato volemico in condizioni quali traumi maggiori, emorragie post-partum, stati settici e sanguinamenti gastro-intestinali: tra di essi si possono ricordare l'esame obiettivo mirato alla ricerca di segni di shock ed ipoperfusione tissutale, i segni vitali (pressione arteriosa, frequenza cardiaca), la

misurazione della perfusione tissutale, i markers biochimici di metabolismo (lattati), la misurazione della pressione venosa centrale mediante catetere; ad essi negli ultimi anni si è aggiunta la misurazione del diametro cavale tramite ecografia.

In ambito intensivistico la misurazione ecografica della vena cava inferiore è stata inizialmente proposta per la stima della pressione venosa centrale come metodica alternativa alla misurazione mediante catetere, che è invasiva e si associa a complicanze quali infezione, PNX, emorragie, aritmie e trombosi venose.

Per quanto riguarda l'impiego dell'ecografia della vena cava in caso di shock emorragico, poiché la rapida perdita di volume ematico è causa primaria di morte in questi pazienti, un'accurata stima non invasiva dello stato volemico è importante, sia per stimare la perdita avuta che per monitorare eventuali eventi avversi dovuti alla terapia (sovraccarico volemico durante idratazione). Uno studio di Sefidbakht et al (73) ha rilevato diametri cavali minori e l'indice di collassabilità maggiore in un gruppo di pazienti in stato di shock rispetto ai controlli, mostrando una correlazione inversa tra il diametro cavale e la presenza di shock. Tali dati secondo gli Autori suggerivano che il diametro cavale correli con lo stato di shock nei pazienti traumatizzati, e che pertanto la valutazione della cava vada aggiunta all'eco FAST (Focused Assessment with Sonography for Trauma) già contemplata nei protocolli.

Alla luce dei dati apparsi in letteratura negli ultimi anni, la misurazione ecografica del diametro cavale per la guida alla rianimazione con i fluidi è divenuta popolare anche nei dipartimenti d'emergenza.

Una recente meta-analisi di studi condotti in dipartimenti d'emergenza ha voluto definire il ruolo della misurazione ecografica della cava inferiore nello stimare lo stato volemico in una popolazione adulta. (74). Essa concludeva che il diametro massimo cavale durante l'espriro è consistentemente e significativamente minore nello stato ipovolemico rispetto all'euvolemico. L'indice di collassabilità è associato con lo stato volemico e risulta significativamente maggiore nei pazienti con perdita di volume rispetto al gruppo di controllo; alla diminuzione del volume circolante diminuisce anche il diametro cavale, specialmente durante la fase inspiratoria. La misurazione del diametro cavale dimostrava inoltre una eccellente concordanza inter-osservatore tra i medici dell'urgenza. Questo studio concludeva che le misure ecografiche della vena cava inferiore e la loro relazione con lo stato volemico sono utilizzabili nel guidare la somministrazione di fluidi durante la rianimazione nei dipartimenti d'emergenza. Contrariamente a quanto evidenziato nel caso

di pazienti con shock emorragico, l'indice di collassabilità ottenuto con ecografia della cava inferiore si è dimostrato scarsamente dirimente per predire la responsività alla somministrazione di fluidi in pazienti settici stabili nel dipartimento d'emergenza (75).

I limiti della misurazione della vena cava e dell'indice di collassabilità da esse derivato emergono con piena evidenza in pazienti con scompenso cardiaco ed insufficienza tricuspidalica che comportano un'elevazione persistente della pressione atriale destra e un aumento stabile del diametro cavale che inficia l'indice di collassabilità proposto da Cherriex et al (76).

### **3.1 Vena Cava e stima del Peso Secco**

La corretta stima dello stato d'idratazione e la determinazione del secco del paziente emodializzato rimangono un problema per il medico dializzatore. I parametri clinici non sono molto sensibili tanto che un accumulo anche di più litri di fluidi può sfuggire ad un esame clinico; la radiografia del torace invece ha come limiti i costi e l'esposizione a radiazioni ionizzanti, oltre al fatto che la valutazione dell'impegno vascolare presenta grande variabilità inter-osservatore. La misurazione invasiva della pressione venosa centrale non è d'uso routinario, e controverso è l'utilizzo dei peptidi natriuretici atriali che comunque non danno indicazione su normovolemia ed ipovolemia (77;78). La misurazione del diametro della vena cava inferiore è semplice, veloce e non invasiva; sono stati fatti sforzi per standardizzare le sue caratteristiche dimensionali in relazione con il volume venoso centrale per primi da Natori et al nel 1979 (79) che dimostravano come la misurazione del diametro cavale durante espirazione e il suo decremento durante l'inspirazione correlino bene con la pressione venosa centrale. Ando et al nel 1985 furono i primi a quantificare i cambiamenti del diametro cavale durante l'emodialisi (80), ma su queste premesse fu Cherriex del gruppo di Maastricht (70) già nel 1989 il primo a valutare e proporre l'ecografia della vena cava inferiore come metodo non invasivo per stimare lo stato d'idratazione (e quindi il peso secco) nei pazienti con insufficienza renale cronica alla stadio terminale. Nei pazienti emodializzati questi autori trovarono una relazione curvilinea tra il diametro espiratorio della vena cava, l'indice di collassabilità durante il ciclo respiratorio e la pressione atriale destra media, nonché una relazione lineare tra il diametro cavale e il volume sanguigno totale, determinato mediante l'impiego di albumina sierica radioiodinata. In accordo con la pressione atriale destra gli autori dunque definivano iperidratazione (pressione atriale destra >7 mmHg) la presenza di un diametro cavale >11.5

mm/m<sup>2</sup> e disidratazione (pressione atriale destra <3 mmHg) un diametro cavale <8 mm/m<sup>2</sup>. Altri autori successivamente dimostrarono che il diametro cavale post-dialitico era un affidabile predittore dei cambiamenti emodinamici durante la dialisi. (81) Tutti questi studi sono stati però stati eseguiti in gruppi di pazienti selezionati senza comorbilità cardiaca.

Mandelbaum et al (78) hanno studiato un gruppo di pazienti in emodialisi e con diversa comorbilità cardiaca dimostrando che l'ecografia della vena cava inferiore è un valido strumento per stimare il peso secco nonostante vi sia un'ampia variazione individuale e sottolineando che un'unica misurazione non è dirimente; hanno trovato inoltre una correlazione inversa tra il diametro cavale e la frequenza cardiaca mentre la presenza di insufficienza tricuspide determinava risultati inconcludenti data l'influenza sul diametro cavale *per se*. Concludevano quindi che la variazione del volume intravascolare si rifletteva sulla misura del diametro cavale e che più misurazioni permettevano la sua stima in pazienti senza compromissione cardiaca. Ciò nonostante, le misurazioni del diametro cavale non possono fornire una misura del volume interstiziale e del suo importante contributo allo stato di idratazione del paziente, così come avviene invece per le tecniche bioimpedenziometriche. Viene così introdotto il concetto di "refilling vascolare" secondo cui occorrono alcune ore dopo la fine della dialisi per ottenere una misura cavale corretta che altrimenti rischia di sovrastimare il grado di disidratazione. Inoltre, poiché essi trovarono un ampio spettro di diametri cavali nella loro popolazione e questi non correlavano con età, sesso, peso o superficie corporea, rigettarono il normogramma alla base della generalizzazione di queste misure che era stato proposto da Cheriex.(70).

Il concetto di refilling come limite della metodica ecografica viene sottolineato dallo studio di Katzarski et al (82) che, pur confermando che il diametro cavale è aumentato prima della seduta emodialitica a causa dell'eccesso di liquidi e che la sua variazione durante e dopo la dialisi riflette i cambiamenti del volume sanguigno, rimarca che la sua misurazione alla fine o breve distanza dal termine della seduta, può essere fuorviante nello stabilire il corretto peso secco, poiché questo viene influenzato dal passaggio di fluidi tra compartimento interstiziale ed intravascolare che in taluni casi richiede fino a 2 o più ore dopo la dialisi.

Un'importante studio del 2004 di Chang et al (83) dimostrava che il peso secco ideale, stimato con la misurazione ecografica della vena cava rispetto ai metodi tradizionali, non solo migliorava la qualità di vita dei pazienti emodializzati ma riduceva anche le

complicanze circolatorie durante l'emodialisi in pazienti cronici. Lo studio prevedeva comunque di eseguire l'esame ecografico 2 ore dopo la fine della sessione di dialisi; i criteri di overidratazione e disidratazione seguivano la classificazione di Cheriex (70)

Uno studio comparativo condotto da Kayatas et al (84) poneva in confronto alcune metodiche non invasive quali l'ecografia della vena cava, i livelli plasmatici di peptide natriuretico atriale (pANP) e l'acqua corporea totale stimata con impedenza bioelettrica (BEI- impedenza bioelettrica) nello stabilire lo stato d'idratazione in soggetti definiti normovolemici o iperidratati secondo parametri clinici. Esso concludeva che livelli plasmatici dell'pANP hanno bassa sensibilità, che la bioimpedenza non risultava dirimente mentre, in accordo con i precedenti dati della letteratura, le misurazioni ecografiche della cava erano facilmente eseguibili e non invasive, dimostrandosi d'aiuto come follow-up di routine per stabilire un corretto trattamento anti-ipertensivo nei pazienti emodializzati. Uno studio comparativo simile condotto da Voroneanu et al (85) che comparava ecografia della cava, livelli plasmatici di Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP) e bioimpedenza spettroscopica BIS (con BMC- body composition monitor) in soggetti clinicamente euvolemici, concludeva invece, a differenza dello studio di Kayatas et al, che solo quest'ultima fosse una metodica accurata per determinare lo stato d'idratazione, essendo meno influenzata dalla funzione e struttura cardiaca e dalla funzione renale residua.

Brennan et al (86) hanno invece condotto uno studio con ecografo portatile con cui volevano stabilire lo stato d'idratazione dei pazienti emodializzati con la misurazione dei parametri cavali. I suoi dati rivelano una grossa discrepanza tra lo stato d'idratazione stimato clinicamente, su cui si basa il peso secco, e i dati ecografici della cava. Essi riscontrarono che circa il 50% dei pazienti arrivavano in dialisi in uno stato di disidratazione; inoltre il 13-18% di essi lasciavano la dialisi in sovraccarico volumico. Come detto i pazienti che arrivavano in dialisi in stato ipovolemico andavano incontro durante la seduta ad eventi avversi quali dolore toracico e crampi; secondo gli Autori tale stato di ipovolemia durante questi eventi potrebbe, nel 92% dei casi, essere identificato e valutato tramite l'ecografia della cava. Inaspettatamente, i pazienti risultati sovra-idratati all'ecografia della cava soffrivano più spesso di episodi ipotensivi durante la seduta di dialisi rispetto ai normovolemici e agli ipovolemici, e questo potrebbe essere dovuto al fatto che vengono trattati più aggressivamente per raggiungere il loro peso secco stimato. Anch'essi sottolineano infine il limite della metodica dovuto al tempo di ri-equilibrio dei compartimenti interstiziale-intravascolare, che continua fino a 2-3 ore dopo il termine della

dialisi, ma sottolineano comunque la fattibilità dell'esame anche da parte di operatori con esperienza limitata in campo ecografico e per di più in un contesto non facile come le unità per emodialisi per pazienti non ricoverati. Concludevano sottolineando l'aiuto che l'ecografia può dare nel ridurre gli eventi avversi intradialitici e prevenendo le complicanze cardio-vascolari a lungo termine.

## **SCOPO DELLA TESI**

La corretta determinazione del peso secco (PS) negli uremici sottoposti a trattamento emodialitico risulta di fondamentale importanza nella gestione clinica dei pazienti emodializzati in quanto permette di prevenire gli episodi di scompenso cardiaco da sovraccarico e migliora il controllo pressorio, spesso con una decisa riduzione della terapia medica antiipertensiva; consente inoltre di prevenire la disidratazione che provoca episodi ipotensivi, crampi e talvolta l'interruzione della seduta dialitica stessa. Nell'attività clinica il PS viene stabilito per lo più con l'esame obiettivo e talora con l'ausilio strumentale non invasivo rappresentato dalla bioimpedenziometria (BIA).

Scopo dello studio è stato chiarire l'utilità dell'ecografia polmonare e della vena cava per la corretta valutazione del peso secco nel paziente sottoposto a trattamento emodialitico cronico trisettimanale, confrontando i risultati di questo approccio con i dati ottenuti con la tradizionale valutazione clinica e con il dato strumentale ottenuto con la bioimpedenziometria.



## PAZIENTI E METODI

Sono stati esaminati 130 pazienti sottoposti ad emodialisi nell'Unità Operativa di Nefrologia ed Emodialisi dell'Ospedale Ca' Foncello di Treviso. Tutti i soggetti erano pazienti non ospedalizzati, in trattamento emodialitico cronico tri-settimanale. Sono stati esclusi dallo studio pazienti affetti da pneumopatia interstiziale nota, scompenso cardiaco di classe NYHA III-IV, edema polmonare acuto o peggioramento della classe NYHA nell'ultimo mese, complicanze vascolari, cardiache, infettive nei tre mesi precedenti. Sono stati inoltre raccolti dati riguardanti la presenza di malattia cardiaca (cardiopatia ischemica, cardiomiopatia dilatativa, valvulopatia grave).

Le tecniche emodialitiche utilizzate includevano: dialisi con bicarbonato con filtri standard (polysulfone) in 85 pazienti (65%), biofiltrazione libera con acetato con filtri di acrilonitrile in 32 pazienti (25%), emofiltrazione in-linea con filtri in poliamide in 13 (10%).

Durante la seduta di emodialisi la rimozione di liquidi è stata aggiustata per raggiungere, quando possibile, il peso secco stimato.

Tutti i pazienti sono stati valutati dopo un intervallo dalla precedente seduta dialitica di 2 giorni. Il sovraccarico di liquidi è stato valutato rispetto al peso secco stimato dai parametri clinici (sintomi, peso, pressione sanguigna, frequenza cardiaca, presenza di edemi e congestione vascolare).

L'accumulo di peso è stato definito come la differenza dal peso secco. La perdita di peso come differenza ponderale prima e dopo dialisi. Il peso residuo è stato definito come differenza tra il peso ottenuto dopo dialisi e il peso secco.

L'ecografia polmonare e le misure ecografiche della vena cava inferiore sono state eseguite immediatamente prima e dopo (fino a 15 minuti) il trattamento dialitico con un ecografo portatile (Esaote MyLab™ 25 Gold) con sonda convex multi-frequenza a 2–5 MHz, con valutazione in B-Mode (per valutare il polmone) ed in M-Mode (per valutare i parametri cavali).

Due medici differenti (uno dei quali l'Autore della tesi) hanno eseguito ognuno 2 misurazioni per ciascun paziente per testare la concordanza intra ed inter-operatore.

Gli esami ecografici sono stati registrati per poi essere rivisti da un medico esperto indipendente. Ciascun operatore non era a conoscenza dei dati clinici e dell'impedenza biospetroscopica (eseguita dal medico dializzatore).

L'esame ultrasonografico delle porzioni antero-laterali del torace è stato condotto con scansioni longitudinali dell'emitorace destro e sinistro, dal 2° al 4° spazio intercostale (a destra fino al 5°) con il paziente posto in posizione supina o semi-supina.

Le linee B sono state definite come sottili artefatti iperecogeni a partenza dalla linea pleurica, coerenti con i movimenti respiratori. Il numero di linee B è stato contato nelle linee parasternali, emiclaveari, ascellare anteriore ed ascellare media per un totale di 28 settori esaminati.

La vena cava inferiore è stata esaminata tramite finestra subxifoidea in proiezione longitudinale, il diametro del vaso è stato misurato in fase tele-espilatoria e tele-inspiratoria, durante un ciclo respiratorio normale, a 2 cm dalla giunzione con le vene sovraepatiche; l'indice di collassabilità (CCI) è stato calcolato come (diametro tele-espilatorio - diametro tele-inspiratorio)/diametro tele-espilatorio x 100. Ogni paziente è stato sottoposto a bioimpedenza spettroscopica (BIS) con il Body Composition Monitor (BCM- Fresenius™) prima e dopo (entro 15 minuti) la seduta emodialitica a paziente disteso e rilassato. Gli elettrodi sono stati posizionati al dorso della mano e al dorso del piede omolaterale da un medico esperto, non sono stati registrati problemi di misurazione specialmente dovuti a interferenze elettriche. Il volume di fluidi extracellulare (ECW), intracellulare (ICW) and l'acqua corporea totale (TBW) sono stati determinati usando la metodica descritta da Moissl (87). Lo stato d'idratazione, la massa magra e la massa grassa sono stati calcolati basandosi sul modello dei tessuti fisiologici descritto da Chamney (88). Il BCM misura l'intera impedenza corporea a 50 frequenze con uno spettro che va dai 5 ai 1000 kHz; così un modello di composizione corporea, integrato nel BCM, calcola il sovraccarico di liquidi.

L'analisi statistica è stata fatta con SPSS, versione 16.0. Le variabili sono presentate con media  $\pm$  DS. Le differenze delle variabili sono state analizzate usando il test t di Student; il test di Mann-Whitney U è stato utilizzato quando i dati non avevano una distribuzione normale. Le relazioni sono state valutate con modelli di regressione lineare.

Un valore della p <0.05 è stato considerato significativo.

Il nostro studio è in accordo con la Dichiarazione di Helsinki. Data la natura osservazionale dello studio, che non implica trattamenti o procedure diagnostiche non di routine nella pratica clinica, non è stato necessario un parere formale del Comitato Etico. Tutti i soggetti hanno dato il loro consenso alla procedura.

## RISULTATI

Sono stati valutati 130 pazienti sottoposti a seduta emodialitica. Le caratteristiche dei pazienti sono riassunte nella **tabella 3**.

<b>Variabile</b>	<b>Valore</b>
<i>Età (anni; media <math>\pm</math>s.d.)</i>	65 $\pm$ 13
<i>Sesso (Maschi/Femmine)</i>	87/43
<i>Peso Secco (Kg)</i>	70,6 $\pm$ 13,2
<i>Cardiopatia n°(%)</i>	27 (21)
<i>Classe NYHA I n°(%)</i>	122 (94)
<i>Classe NYHA II n°(%)</i>	8 (6)
<i>Tempo in dialisi (mesi)</i>	67 $\pm$ 72

**Tabella 3:** *caratteristiche demografiche dei pazienti*

Il calo ponderale durante la singola seduta dialitica è stato in media di 2,3 $\pm$ 0,9 Kg. Tale differenza di peso è risultata statisticamente significativa (72,7 vs 70,4 kg; p<0,000).

L'eccesso di peso e il peso residuo sono stati calcolati sia sulla base del peso secco stimato clinicamente (secondo gli standard proposti dalla letteratura) che mediante BIS; tali valori non differiscono tra loro in maniera statisticamente significativa (**Tabella 4**).

<b>Variabile</b>	<b>Valutazione Clinica</b>	<b>Valutazione mediante BIS</b>	<b>p</b>
<i>Peso Accumulato (Kg; media <math>\pm</math>s.d.)</i>	2,0 $\pm$ 5,7	1,75 $\pm$ 1,62	n.s.
<i>Peso Residuo (Kg; media <math>\pm</math>s.d.)</i>	-0,3 $\pm$ 5,4	-0,26 $\pm$ 1,52	n.s.

**Tabella 4:** *Peso accumulato e peso residuo a fine dialisi*

La differenza tra peso accumulato e peso residuo (misurati sia clinicamente che mediante BIS) è risultata statisticamente significativa ( $p < 0,000$ ).

I parametri ecografici (diametri cavali in inspirio ed espirio, indice di collassabilità, numero totale di linee B) sono stati valutati prima e dopo la seduta dialitica (**Tabella 5**).

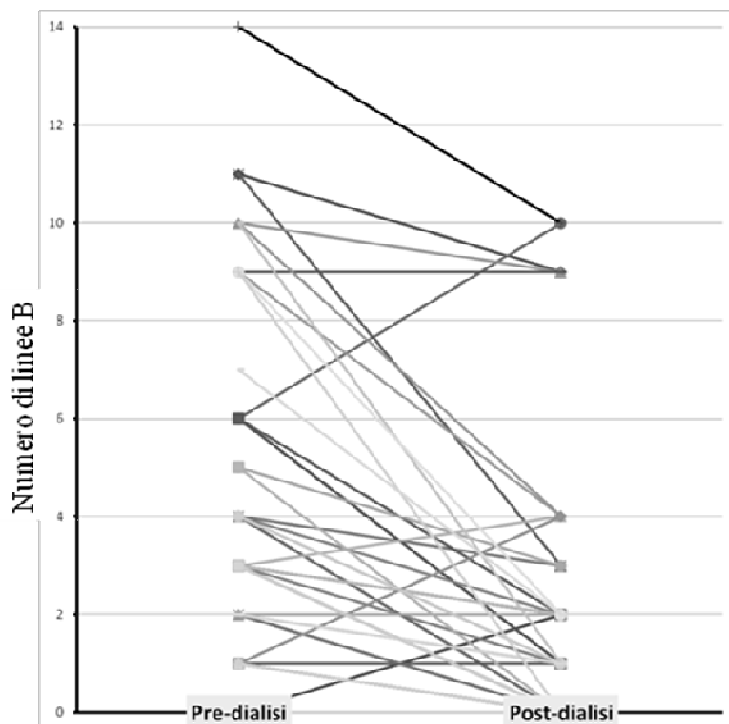
<b>Variabile</b>	<b>Valore Pre-dialisi</b>	<b>Valore Post-dialisi</b>	<b>P</b>
<i>Numero di linee B</i>	3,3±4,4	1,6±3,1	<b>&lt;0,000</b>
<i>Diametro cavale tele-espiratorio (mm)</i>	1,67±0,59	1,30±0,57	<b>&lt;0,000</b>
<i>Diametro cavale tele-inspiratorio (mm)</i>	1,12±0,61	0,87±0,54	<b>&lt;0,000</b>
<i>Indice di Collassabilità (%)</i>	19,2±18,5	36,4±20,4	n.s.

**Tabella 5:** parametri ecografici valutati prima e dopo seduta emodialitica

Si è notata una diminuzione del numero di linee B e del diametro cavale espiratorio ed inspiratorio, assieme ad un aumento dell'indice di collassabilità.

Tutti i parametri ecografici, con l'esclusione dell'indice di collassabilità, variavano significativamente dopo la dialisi.

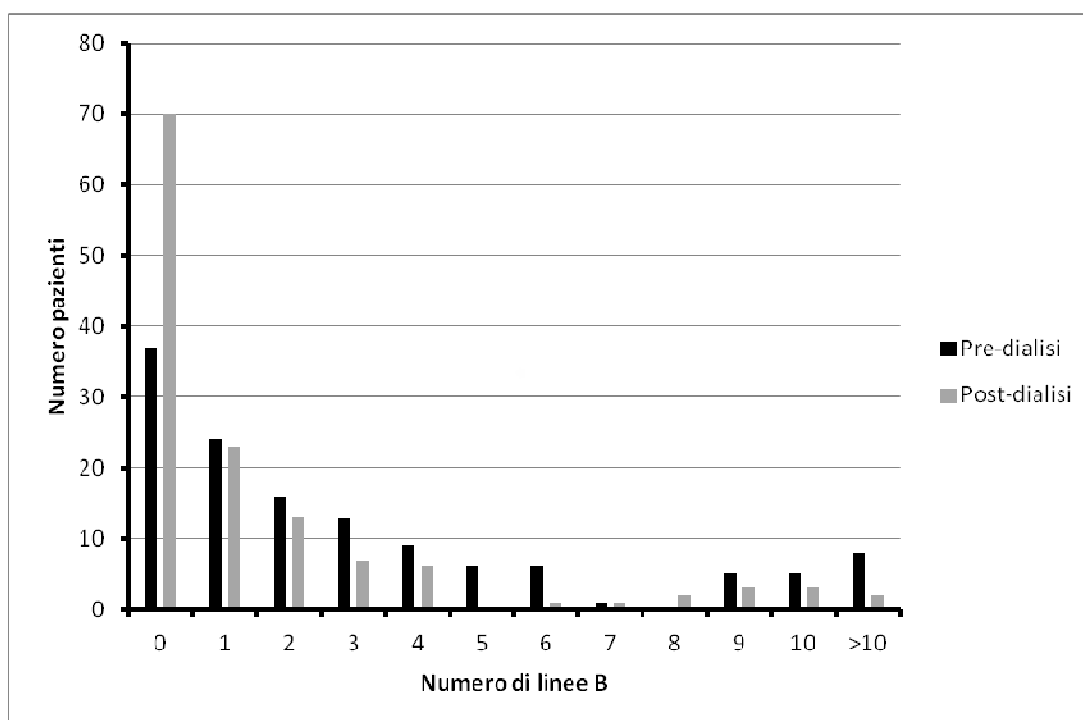
Il variare del numero di linee B nei singoli pazienti è illustrato nella **figura 10**.



**Figura 10:** variazioni nel numero di linee B prima e dopo seduta emodialitica

Il numero assoluto di linee B nel nostro campione è risultato essere notevolmente inferiore a quello riportato da altri studi pubblicati precedentemente (valori medi da 24 a 33) **(60;61)**.

La distribuzione del numero di linee B è illustrata nella **figura 11**.



**Figura 11:** numero di linee B pre- e post-dialisi

Successivamente è stata valutata la correlazione tra il calo ponderale (equivalente alla rimozione di liquidi avvenuta durante la dialisi) e i parametri ecografici, al fine di evidenziare se questi fossero direttamente correlabili allo status volemico. Tra di essi, solo la riduzione del numero di linee B è risultata correlata in maniera significativa al calo ponderale (**Tabella 6**).

<b>Correlazione tra il calo ponderale e:</b>	<b>Beta</b>	<b>p</b>
<i>Riduzione delle linee B</i>	0,38	<b>&lt;0,000</b>
<i>Riduzione del diametro cavale tele-espilatorio</i>	-0,10	n.s.
<i>Riduzione del diametro cavale tele-inspiratorio</i>	0,55	n.s.
<i>Riduzione dell'indice di collassabilità</i>	0,07	n.s.

**Tabella 6:** correlazioni lineari tra calo ponderale e parametri ecografici

Anche la riduzione del peso in eccesso misurata mediante BIS (definita come peso accumulato - peso residuo) era correlata al calo ponderale (beta 0,51; p<0,000).

E' stata inoltre valutata la correlazione tra i diversi parametri ecografici ed il peso residuo (valutato mediante BIS), al fine di evidenziarne un possibile ruolo di queste metodiche quali indicatori di una corretta rimozione di liquidi durante la seduta emodialitica.

Nella **tabella 7** si può vedere come tutti i parametri ecografici (con l'esclusione dell'indice di collassabilità) correlino in maniera statisticamente significativa con il peso residuo.

<b>Correlazione tra il peso residuo (valutato mediante BIS) e:</b>	<b>Beta</b>	<b>p</b>
<i>Numero di linee B post-dialisi</i>	0,41	<b>&lt;0,000</b>
<i>Diametro cavale tele-espilatorio post-dialisi</i>	0,25	<b>0,008</b>
<i>Diametro cavale tele-inspiratorio post-dialisi</i>	0,19	<b>0,05</b>
<i>Indice di collassabilità post-dialisi</i>	0,01	n.s.

**Tabella 7:** correlazioni lineari tra peso residuo (misurato mediante BIS) e parametri ecografici

E' stata anche analizzata la correlazione tra le misurazioni effettuate mediante le due diverse metodiche ecografiche (ecografia polmonare ed ecografia della vena cava), al fine di valutare se modificazioni nel compartimento intravascolare (vena cava) fossero seguite da variazioni nel compartimento extravascolare (linee B). (**Tabella 8**)

<i>Correlazione tra il numero delle linee B post-dialisi e:</i>	<b>Beta</b>	<b>p</b>
<i>Diametro cavale tele-espriorio post-dialisi</i>	0,30	<b>0,001</b>
<i>Diametro cavale tele-inspiratorio post-dialisi</i>	0,23	<b>0,01</b>
<i>Indice di collassabilità post-dialisi</i>	-0,01	n.s.

**Tabella 8:** correlazioni lineari tra il numero di linee B alla fine della seduta dialitica e i parametri cavali

Il numero di linee B alla fine della seduta dialitica risulta significativamente correlato ai diametri cavali ma non all'indice di collassabilità.

E' stato successivamente valutato, mediante regressione multipla, un possibile modello predittore di peso residuo che comprendesse tutti i parametri ecografici.

Tale modello (illustrato in **tabella 9**) appare correlare significativamente col peso residuo ( $R^2$  0,19,  $p < 0,000$ ) ma evidenzia come solo il numero di linee B risulti statisticamente significativo come predittore di peso residuo, mentre tutti gli altri parametri ecografici perdano di significatività con l'inserimento nel modello.

<i>Modello di Correlazione Lineare Multipla</i>	<b>Beta</b>	<b>p</b>
<i>Variabile dipendente: Peso Residuo (valutato mediante BIS)</i>		
<i>Numero di linee B post-dialisi</i>	0,37	<b>&lt;0,000</b>
<i>Diametro cavale tele-espriorio post-dialisi</i>	0,09	n.s.
<i>Diametro cavale tele-inspiratorio post-dialisi</i>	0,11	n.s.
<i>Indice di collassabilità post-dialisi</i>	0,12	n.s.

**Tabella 9:** modello di regressione multipla. Variabile dipendente il peso residuo valutato mediante BIS, variabili indipendenti i parametri ecografici.

E' stata infine valutata la concordanza intra- ed inter-operatore delle metodiche ecografiche.

L'ecografia polmonare ha mostrato un'ottima concordanza intra- ed inter-operatore, espressa come coefficiente k di Cohen (**tabella 10**), pari rispettivamente a 0,94 e 0,92, (come già precedentemente evidenziato in letteratura) (**89**) mentre l'ecografia della vena cava inferiore si è dimostrata lievemente meno ripetibile (coefficiente k di Cohen pari a 0,85 e 0,80, rispettivamente).

<i>Coefficiente k di Cohen</i>	<b>Concordanza</b>
<i>0-0,4</i>	Scarsa
<i>0,4-0,6</i>	Discreta
<i>0,6-0,8</i>	Buona
<i>0,8-1</i>	Ottima

**Tabella 10:** *Concordanza secondo il valore del coefficiente k di Cohen*

## DISCUSSIONE

La stima dello stato volemico e del peso secco dei pazienti in dialisi rappresenta a tutt'oggi una sfida per il medico dializzatore, perché da un lato rappresentano un problema di difficile soluzione, mentre dall'altro hanno un marcato impatto clinico, perché sia l'ipoidratazione che l'iperidratazione hanno effetti significativi sulla morbilità intradialitica e sulle complicazioni cardiovascolari a lungo termine (1). L'iperidratazione subclinica, pur risultando misconosciuta, contribuisce in maniera rilevante alla mortalità del paziente con insufficienza renale terminale. La disponibilità di strumenti precisi che consentano la corretta valutazione del volume in eccesso sono quindi fondamentali nella gestione del paziente nefropatico, influenzando in maniera determinate il medico nelle scelte terapeutiche.

Nonostante l'estrema importanza di una determinazione precisa ed obiettiva del peso secco, vengono tutt'ora impiegati criteri basati su dati clinici soggettivi (quali la presenza di dispnea) spesso ad insorgenza tardiva). Tali criteri risultano così intrinsecamente poco precisi, discordando in maniera significativa dai dati ottenuti con metodiche strumentali (ad esempio la bioimpedenziometria).

Per questo motivo negli anni vi è stato il tentativo di identificare delle metodiche alternative alla valutazione clinica. Se nessuna di queste si è dimostrata in grado di possedere le necessarie caratteristiche di accuratezza, sicurezza e semplicità di impiego, la bioimpedenziometria è quella che più si avvicina ai requisiti richiesti. Anch'essa tuttavia presenta dei limiti, e per questo ancora oggi vengono proposti nuovi modelli matematici per l'analisi dei vettori impedenziometrici.

Nella ricerca di una metodica efficace l'ecografia si è proposta come una metodica sicura (essendo basata su ultrasuoni non dannosi per i tessuti biologici ed essendo non invasiva nella sua esecuzione) e di costo relativamente modesto. Negli anni si è dapprima identificata l'ultrasonografia della vena cava inferiore come tecnica indicatrice dello stato volemico, usando i diametri cavali e l'indice di collassabilità. Successivamente è emerso il polmone, quale altro possibile organo oggetto di valutazione ecografica. L'esperienza accumulata in medicina d'urgenza nella valutazione dello scompenso cardiaco sinistro- quindi in condizione di sovraccarico di fluidi a livello dell'interstizio polmonare- ne ha fatto immaginare un possibile impiego anche nella determinazione dello stato di idratazione del paziente dializzato. Un possibile limite della metodica poteva però essere costituito dal fatto che il volume dell'acqua extravascolare polmonare potrebbe non essere

direttamente correlato al volume dell'acqua corporea totale. Per tale motivo il nostro studio si è posto come scopo di valutare se vi fossero modificazioni del quadro ecografico polmonare durante emodialisi, e se tali variazioni potessero correlare con le modificazioni rapide di peso corporeo. Inoltre l'ecografia polmonare è stata confrontata con l'altra metodica ecografica (la valutazione della vena cava) per valutare quale fosse più efficace, e se potesse essere utile il loro impiego combinato. Considerando i limiti della valutazione esclusivamente clinica del peso secco, come esame di riferimento è stata impiegata una metodica bioimpedenziometrica (90-92).

Per quanto riguarda lo studio ecografico del polmone, concordemente ad altri studi recenti (60;61) anche i nostri dati confermano una significativa riduzione del numero di linee B durante la seduta emodialitica. Tale riduzione correla, come ipotizzato, con la perdita di peso e quindi col volume dei liquidi rimossi. La numerosità delle linee B appare quindi essere correlate sia alla quantità di acqua libera extravascolare polmonare che allo status volêmico. Ad una maggiore riduzione di liquidi corrisponde una maggiore riduzione nel numero di linee B, indipendentemente dal loro numero iniziale.

Altro risultato importante è costituito dal fatto che, nonostante l'esiguo numero di linee B pre-dialisi presenti nei pazienti oggetto del nostro studio, la riduzione nel numero di artefatti risultava comunque significativa, a conferma che l'ecografia polmonare può identificare anche variazioni minori dello stato d'imbibizione del parenchima polmonare. Questo rappresenta un risultato originale perché le casistiche finora descritte erano basate su coorti di pazienti con un numero di linee B molto più elevato.

Il numero di linee B molto superiore descritto negli altri lavori presenti in letteratura probabilmente testimonia una maggiore compromissione emodinamica nel campione di pazienti preso in esame. Nel lavoro di Mallamaci et al ad esempio la dimostrazione che la congestione polmonare è altamente prevalente nei pazienti con scompenso da moderato a severo dipende probabilmente dall'alto numero di pazienti in classe NYHA III o IV (25% dei pazienti) (60;61), da noi invece appositamente esclusi dallo studio.

Inoltre Mallamaci et al hanno trovato un numero di linee B non significativamente differente tra diversi stati d'idratazione (stimati con bioimpedenziometria spettroscopica) ma fortemente dipendenti dai dati ecocardiografici riguardanti la funzione ventricolare sinistra. Noi crediamo che tale risultato possa essere influenzato dalla ampia percentuale di pazienti con disfunzione cardiaca arruolati in quello studio. L'influenza dello status cardiologico sulle condizioni dell'interstizio polmonare è sicuramente rilevante, tanto da

rendere non significativo il ruolo delle variazioni di volume a livello sistemico. Questo dato concorda con le note associazioni tra pressione a catetere occludente e l'acqua libera extravascolare polmonare valutata mediante ecografia polmonare (55).

Per valutare quindi l'effetto netto dell'iperidratazione sistemica (che è quella prevalente nel paziente con insufficienza renale in stadio terminale), nel nostro campione i pazienti in classe NYHA III-IV sono stati esclusi e anche quelli in classe II erano una piccola percentuale del totale (6%). La maggior parte dei nostri pazienti era asintomatica senza limitazioni delle normali attività quotidiane (in NYHA classe I), e questo probabilmente ha fatto emergere la correlazione tra l'iperidratazione, valutata con la BIS, e l'eccesso di linee B riscontrate. Altri studi della letteratura hanno descritto, in paziente asintomatici, un numero di linee B comparabile con quello da noi trovato: in un lavoro di Agricola et al (55) vi era una media di 7,6 linee B (in pazienti asintomatici sottoposti a cardiocirurgia); un numero di linee B ancora inferiore è stato evidenziato nei dati di Sperandeo et al (93).

Il differente numero di artefatti in differenti popolazioni enfatizza l'importanza di valutare le variazioni relative del loro numero più che il loro numero assoluto. In realtà, come ben sottolineato da Soldati et al (48;94), le linee B sono mobili e dipendono dall'angolo d'insonazione, ed il loro numero assoluto dipende anche dalla performance cardiaca. Al di là quindi del valore assoluto delle linee B, la loro riduzione relativa correla con la quantità di liquidi rimossa durante la seduta emodialitica; pertanto l'obiettivo del medico nefrologo potrebbe essere idealmente quello dell'ottenere un valore di linee B pari a 0 nel paziente in cui non vi sia una pre-esistente compromissione emodinamica a livello del circolo polmonare; nel paziente con cardiopatia clinicamente rilevante, un monitoraggio nel tempo dell'ecografia potrebbe permettere di definire un valore basale delle linee B corrispondente al grado di normo-volemia. Saranno le variazioni da quel valore (e non un valore assoluto di linee B) a corrispondere ai diversi gradi di iperidratazione.

Per quanto riguarda i parametri ecografici della vena cava inferiore, come nello studio di Trezzi et al (60), abbiamo trovato una significativa riduzione sia nel diametro tele-espriatorio della vena cava pre e post-dialisi che in quello tele-inspiratorio, ma non variazioni significative dell'indice di collassabilità nè correlazioni tra la riduzione dei diametri cavali e il calo ponderale ottenuto con la dialisi.

Una possibile spiegazione della discrepanza tra i risultati ottenuti con le due metodiche ecografiche è che le due tecniche saggiavano due diversi compartimenti: mentre la misurazione cavale esplora il compartimento intravascolare, l'ecografia polmonare riflette

lo stato dell' acqua polmonare extravascolare. L'ecografia della cava inferiore potrebbe quindi non essere sufficientemente sensibile nell'individuare decrementi rapidi del volume così come avvengono durante dialisi (95-96). In accordo con questa interpretazione Katzarski et al (82) suggeriscono misurare i diametri cavali 2 ore dopo la fine della seduta dialitica (così da permettere il riequilibrio tra i compartimenti).

Che entrambe le metodiche ecografiche (vena cava e linee B) siano però indici dell'acqua corporea globale appare evidente dalla presenza di correlazione significativa tra le variazioni nel numero di linee B e nei diametri cavali: sono entrambi indici, uno più sensibile (l'ecografia polmonare), l'altro meno (la vena cava), del grado di idratazione.

Dai nostri dati emerge infatti come solo l'ecografia polmonare correli con il peso residuo misurato con la BIS, e come ne sia l'unico predittore; tale evidenza rafforza l'ipotesi di un possibile ruolo dell'ecografia polmonare nella valutazione in tempo reale del peso secco per farne uno strumento che guidi l'operato del Medico Nefrologo, consentendogli di decidere con precisione la corretta durata della seduta emodialitica.

I limiti del nostro studio sono dovuti al numero relativamente piccolo del nostro campione e alla perdita d'informazioni sull'andamento clinico dei pazienti riguardo BIS e parametri ecografici nel lungo periodo.

Ulteriore campo di ricerca potrebbe essere lo studio ecografico dei pazienti nel tempo, per seguirne eventuali modificazioni del reperto ecografico, al fine di dimostrare la possibilità di ottenere un valore "baseline" di linee B individualizzato per ogni paziente. In tal senso la valutazione della variazione dei parametri, sia ecografici che impedenziometrici, tra le sedute emodialitiche potrebbe costituire un interessante campo di ricerca.

Utile sarebbe inoltre la valutazione ecografica eseguita a distanza di almeno due ore dalla fine della seduta dialitica; in tal modo si potrebbe ovviare il problema del refilling, e quindi rivalutare il ruolo della valutazione ecografica della vena cava come marcatore del grado di volemia; tale valutazione risulta però difficilmente applicabile alla pratica clinica e a causa della rigorosa tempistica delle unità operative di emodialisi.

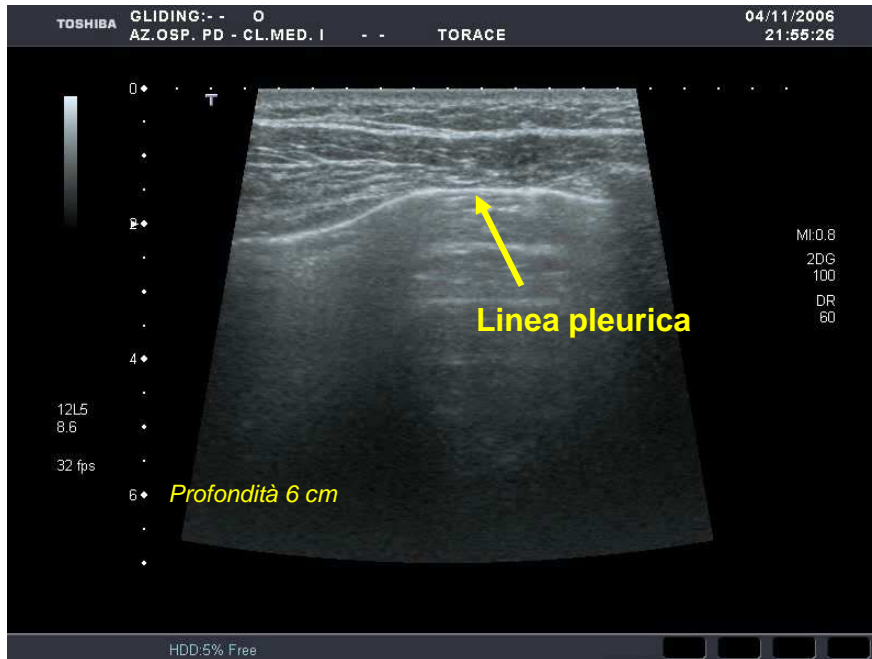
Nel nostro studio infine viene ipotizzato che le linee B abbiano origine solo dalla congestione dei setti sub-pleurici e non, per esempio, da fibrosi; a conferma di tale ipotesi vi è la loro rapida variazione correlata al modificarsi dello stato emodinamico; comunque sarebbe sicuramente interessante confrontare i dati con un gruppo di pazienti non uremici in classe I NYHA, per escludere un ruolo della fibrosi.

Un ulteriore limite dell'ecografia polmonare consiste nell'impossibilità di identificare i pazienti ipo-idratati. Il numero di linee B cresce con l'aumentare del grado di idratazione ma, ovviamente, non può risultare negativo, neanche in caso di eccessiva disidratazione. Per tale motivo l'ecografia polmonare può essere proposta come strumento aggiuntivo, e non sostitutivo, per una più precisa definizione dello stato volemico del paziente.

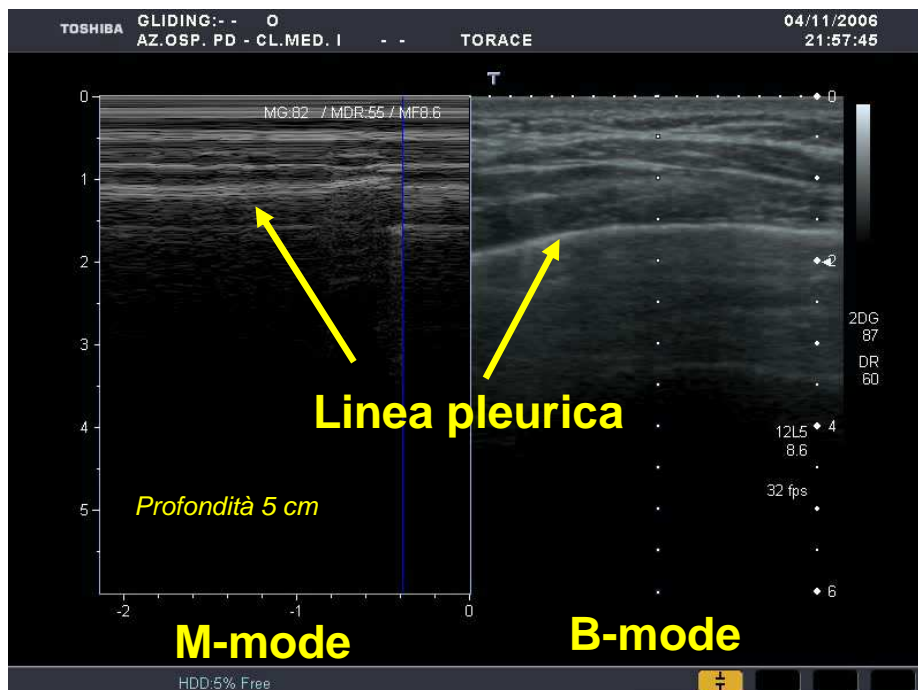
Un'ultima considerazione a favore dell'impiego dell'ecografia emerge dall'ottima concordanza intra- ed inter-operatore emersa dai nostri dati (come già precedentemente evidenziato in letteratura) (89); in considerazione del fatto che è un esame facilmente fattibile, veloce e privo di rischi, la valutazione ecografica dello stato d'idratazione nei pazienti emodializzati può essere un quindi proposta come un importante ausilio per la gestione del trattamento dialitico.



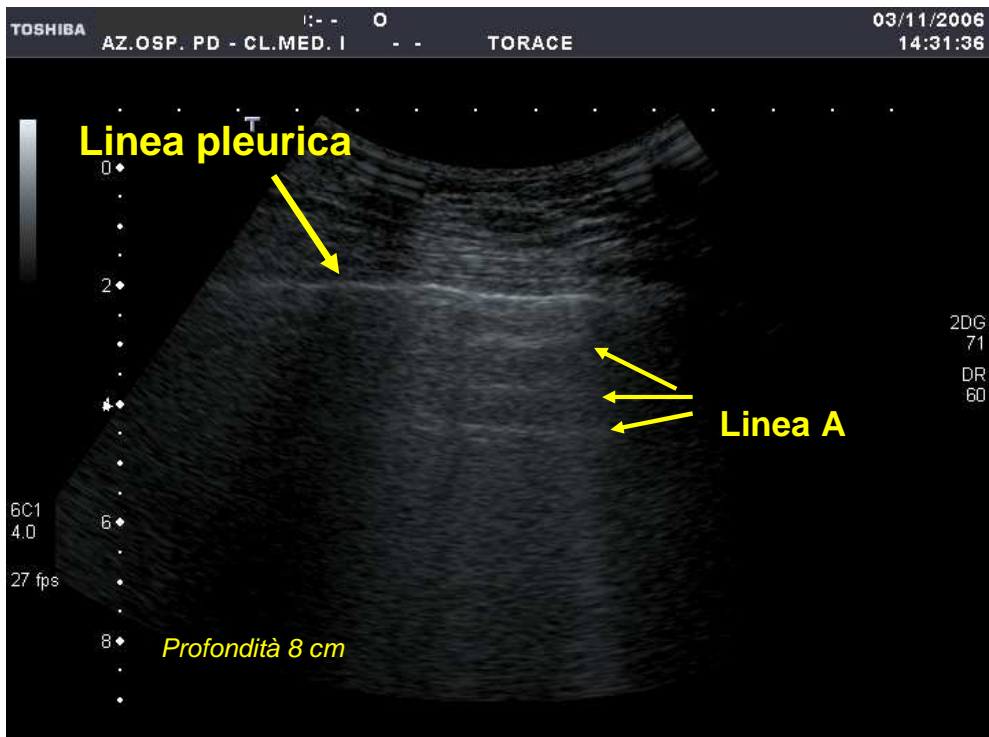
## DOCUMENTAZIONE ICONOGRAFICA



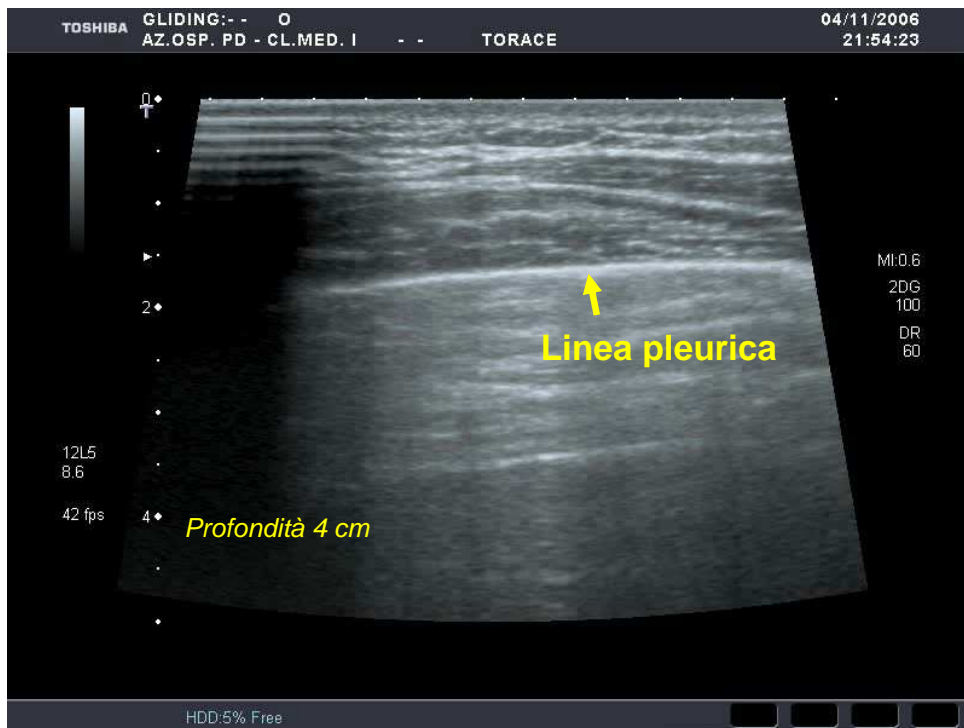
**Immagine A:** ecografia polmonare normale in B-Mode



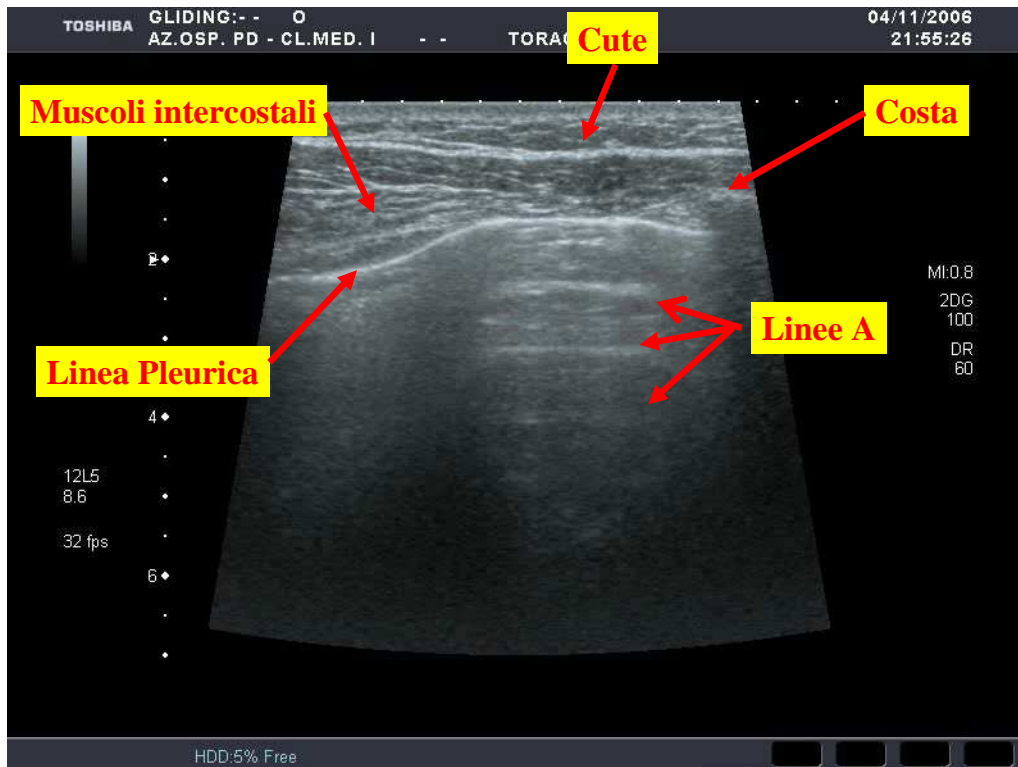
**Immagine B:** ecografia polmonare normale in M-mode (a sinistra) e B-mode (a destra)



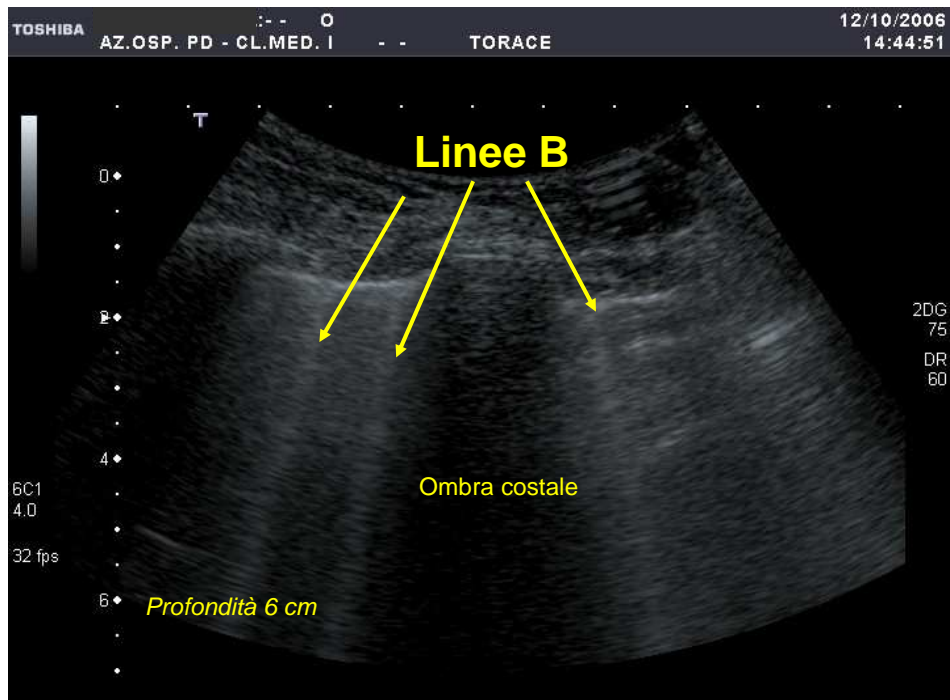
**Immagine C:** ecografia polmonare con sonda convex: presenza di multiple linee A (quadro normale)



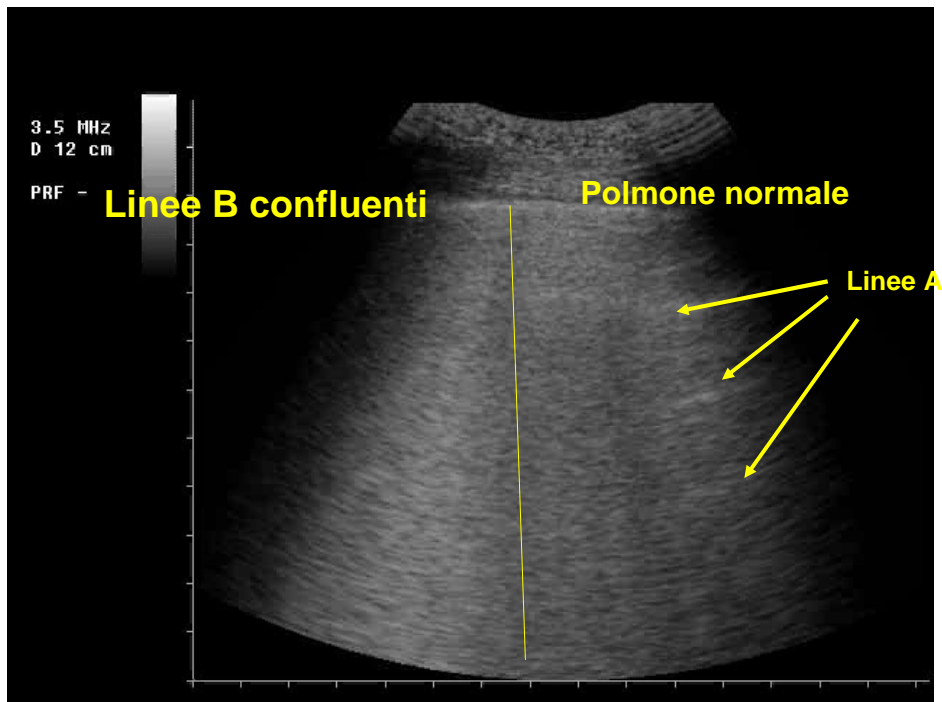
**Immagine D:** ecografia polmonare normale con sonda lineare



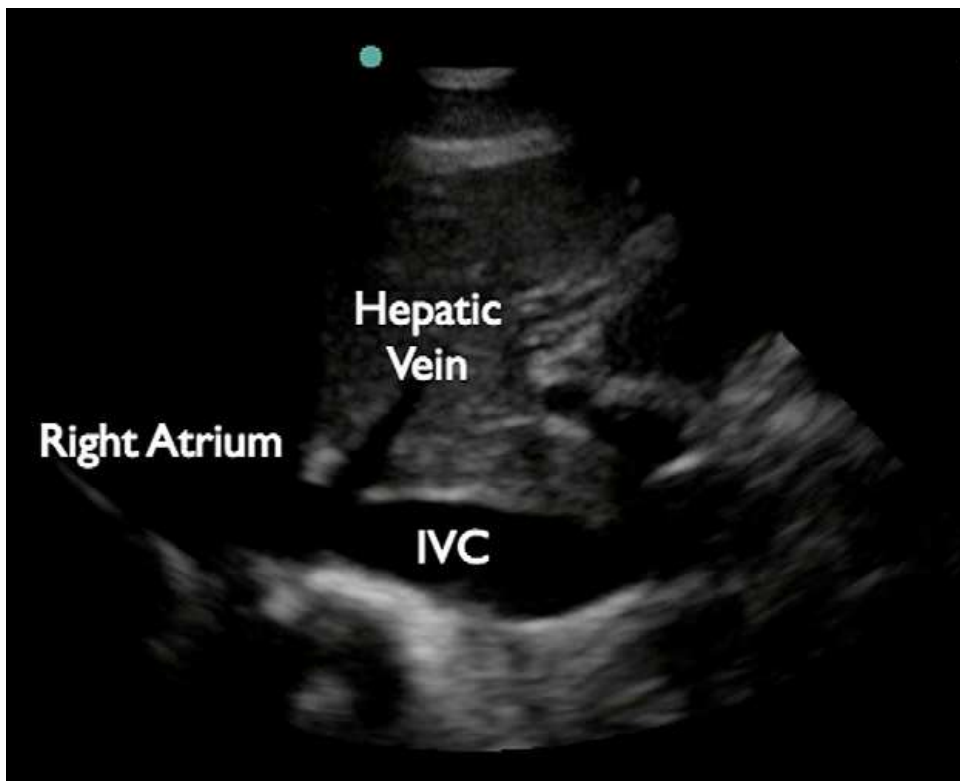
**Immagine E:** ecografia polmonare normale: strutture della parete toracica e reperti normali polmonari (linea pleurica, linee A)



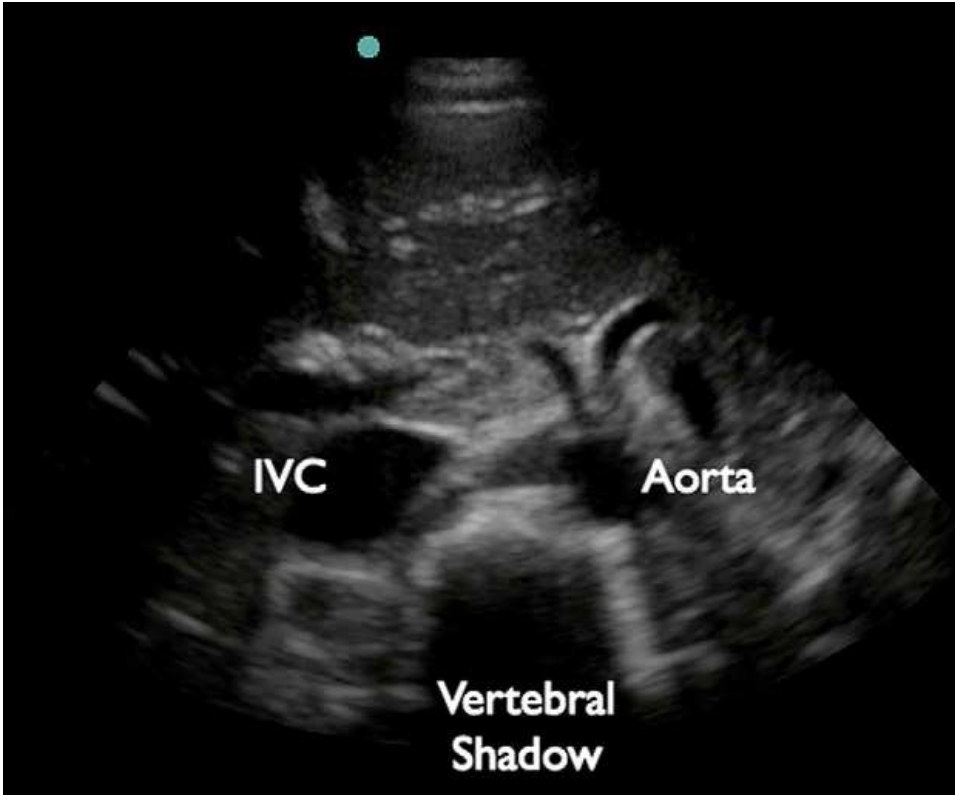
**Immagine F:** ecografia polmonare patologica: linee B isolate (scansione longitudinale, presenza di cono d'ombra posteriore al profilo costale)



**Immagine G:** ecografia polmonare patologica: *linee B confluenti* (a sinistra nell'immagine), *linee A-polmone normale* (a destra nell'immagine)



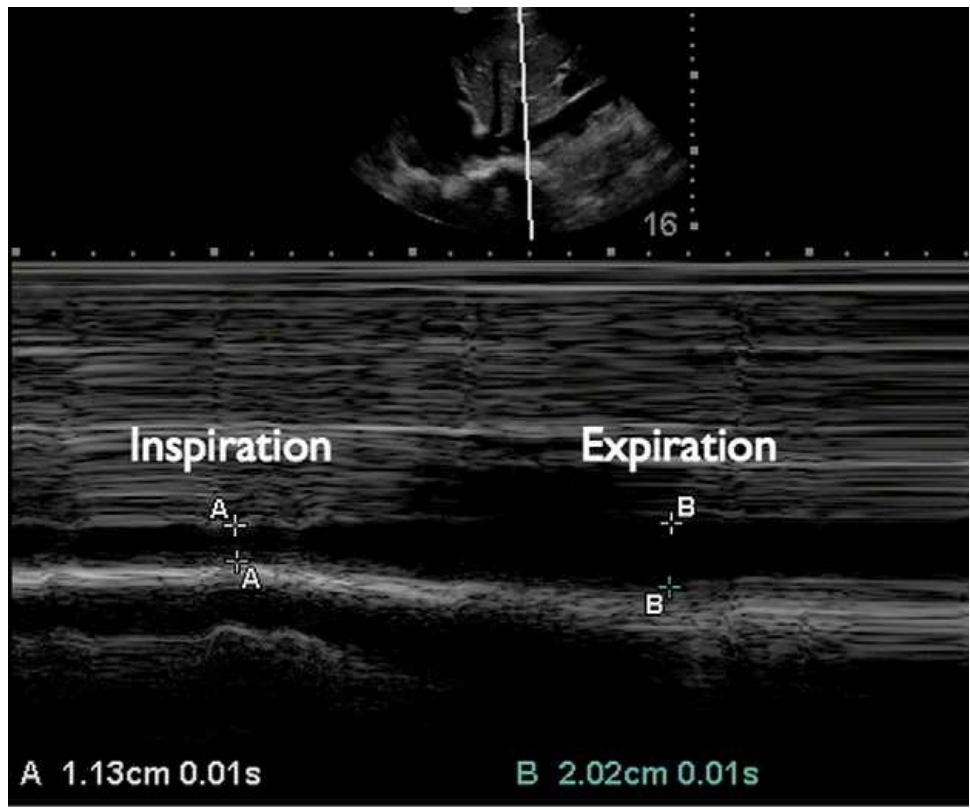
**Immagine H:** proiezione subxifoidea longitudinale, si vede la giunzione della vena epatica alla cava all'entrata in atrio destro



**Immagine I:** :proiezione su xifoidea trasversale: rapporto della vena cava, l'aorta e il corpo vertebrale



**Immagine L:** proiezione longitudinale in ascellare media, visibili la vena cava, il fegato e il diaframma



**Immagine M:** proiezione longitudinale in ascellare media con metodica M-mode per misurare i diametri inspiratori ed espiratori della vena cava.

## BIBLIOGRAFIA

- 1- Jaeger JQ, Mehta RL. Assessment of dry weight in hemodialysis: An overview: *J Am Soc Nephrol* 10:392-402,1999.
- 2- Agarwal R, Weir MR. Dry weight: A concept revisited in an effort to avoid medication –directed approaches for blood pressure control in hemodialysis patients: *Clin J Am Nephrol* 5: 1255-1260,2010.
- 3- Basile C, Vernaglione L, Di Iorio B, Bellizzi V, Chimienti D, Lomonte C, Rubino A, D'Ambrosio N. Development and validation of bioimpedance analysis prediction equations for dry weight in hemodialysis patients:*Clin J Am Soc Nephrol* 2:675-680,2007.
- 4- Hoenich NA, Levin N.Can technology solve the clinical problem of dry weight? *Nephrol Dial Transplant* 18:647-650,2003.
- 5- Chamney PW, Kramer M, Rode C, Kleinekofort W, Wizemann V. A new technique for establishing dry weight in hemodialysis patients via whole body bioimpedance. *Kidney International* 61:2250-2258,2002.
- 6- Thomasset A. Bioelectrical properties of tissue. *Lyon Med* 22:1325-1352,1963.
- 7- Hoffer EC, Meador CK, Simpson DC. Correlation of whole-body impedance with total body water volume. *J Appl Physiol* 27.531-534,1969.
- 8- Nyboer J. Workable volume and flow concepts of bio-segments by electrical impedance plethysmography. *TIT J Life Sci* 2:1-13,1972.
- 9- Piccoli A, Rossi B, Pillon L, Bucciante G. A new method for monitoring body fluid variation by bioimpedance analysis: The RXc graph. *Kidney Int* 1994; 46: 534-539.
- 10- Heymsfield SB, Wang ZM, Visser M, Gallagher D, Pierson RN Jr. Techniques used in the measurement of body composition: an overview with emphasis on bioelectrical impedance analysis. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 478S-84S.
- 11- Piccoli A. Analisi di bioimpedenza per la clinica .2003;1: 13-17.
- 12- Piccoli A. Nuove tecnologie: *Giorn. Ital.Nefr* 2000,17:82-93.
- 13- Houtkooper LB, Lohman TG, Going SB, Howell WH. Why bioelectrical impedance analysis should be used for estimating adiposity. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: S436-48.

- 14- Piccoli A, Nigrelli S, Caberlotto A, Bottazzo S, Rossi B, Pillon L: Bivariate normal values of the bioelectrical impedance vector in adult and elderly populations. *Am J Clin Nutr* 1995; 61: 269-270.
- 15- Piccoli A. Bioimpedenza clinica. Analisi vettoriale e composizione corporea. Genova, Forum Service Ed 1999.
- 16- Lukaski HC. Biological indexes considered in the derivation of the bioelectrical impedance analysis. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 397S-404S.
- 17- Foster KF, Lukaski HC. Whole-body impedance - what does it measure? *Am J Clin Nutr* 1996; 64: S388-96.
- 18- Lukaski HC, Bolonchuck WW, Hall CB, Siders WA. Validation of tetrapolar bioelectrical impedance method to assess human body composition. *J Appl Physiol* 1986; 60: 1327-32.
- 19- Lukaski HC, Scheltinga RM. Improved sensitivity of the tetrapolar bioelectrical impedance method to assess fluid status and body composition: use of proximal electrode placement. *Age Nutr* 1994; 5: 1, 2, 3-9.
- 20- Van Marken Lichtenbelt WD, Westerterp KR, Wouters L, Luijendijk SCM. Validation of bioelectrical-impedance measurements as a method to estimate body-water compartments. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 159-66.
- 21- Deurenberg P, van Malkenhorst E, Schoen T. Distal vs proximal electrode placement in the prediction of total body water and extracellular water from multifrequency bioelectrical impedance. *Am J Hum Biol* 1995; 7: 77-83.
- 22- Chumlea WC, Baumgartner RN, Roche AF. Specific resistivity used to estimate fat-free mass from segmental body measures of bioelectric impedance. *Am J Clin Nutr* 1988; 48: 7-15.
- 23- Piccoli A, Rossi B, Pillon L. Operational equivalence between segmental and whole-body bioelectrical impedance in renal patients. *Am J Clin Nutr* 1994; 59: 675-6.
- 24- Thomas BJ, Cornish BH, Ward LC, Jacobs A. Bioimpedance: is it a predictor of true water volume? *Ann N Y Acad Sci* 1999; 20: 89-93.
- 25- Scalfi L, Marra M, Caldara A, Silvestri E, Contaldo F. Changes in bioimpedance analysis after stable refeeding of undernourished anorexic patients. *Int J Obes* 1999; 23: 133-7.

- 26- Foster KR. Dielectric properties of tissues. In: Bronzino JD ed. The biomedical engineering handbook. CRC Press, Boca Raton, 1995, p.1, 3, 8, 5 - 94.
- 27- Cole KS. Electric impedance of suspensions of Arbacia eggs. *J Gen Physiol* 1928; 12: 37-54.
- 28- Cole KS, Gutman RS: Electric impedance of the frog egg. *J Gen Physiol* 1942; 25: 765-75.
- 29- Segal KR, Burastero S, Chun A, Coronel P, Pierson RN Jr, Wang J. Estimation of extracellular and total body water by multiple-frequency bioelectrical impedance measurement. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 26-9.
- 30- Piccoli A, Tabbì MG, Malagoli A, Pastori G. Elementi in comune fra analisi vettoriale di bioimpedenza a frequenza singola e multipla. *Giorn It Nefrol* 1999; 16: S-11, Abstr 142.
- 31- Patterson R: Body fluid determinations using multiple impedance measurements. *IEEE Eng Med Biol Mag* 3: 16-18, 1989.
- 32- Foster KF, Lukaski HC. Whole-body impedance - what does it measure? *Am J Clin Nutr* 1996; 64: S388-96.
- 33- Voreneau L, Cusai C, Hogas S, Ardeleanu S, Onofriescu M, Nistor I, Prisada O, Sascau R, Goldsmith D, Covic A: The relationship between chronic volume overload and elevated blood pressure in Hemodialysis patients: use of bioimpedance provides a different perspective from echocardiography and biomarkers methodologies. *Int urol Nephrol* 2010; 42: 789-797.
- 34- De Lorenzo A, Andreoli A, Matthie J, Withers P. Predicting body cell mass with bioimpedance by using theoretical methods: a technological review. *J. Appl. Physiol* 1997; 82: 1542-1558.
- 35- Moissl V, Wabel P, Chamney PW, Bosaeus I, Levin NW, Bosy-Westphal A, Korth O, Muller MJ, Ellegard L, Malmors V, Kaitwatcharachai C, Kuhlmann MK, Zhu F, Fuller NS: Body fluid volume determination via composition spectroscopy in health and disease. *Physiol Meas* 2006; 27: 921-933.
- 36- Dou Y, Zhu F, Kotanko P: Assessment of extracellular fluid volume and fluid status in hemodialysis patients: current status and tecnica avances. *Semin in Dial* 2012; 25: 377-387
- 37- Vignon P, Chastagner C, Berkane V, Chardac E, François B, Normand S, Bonnivard M, Clavel M, Pichon N, Preux PM, Maubon A, Gastinne H.

- Quantitative assessment of pleural effusion in critically ill patients by means of ultrasonography. *Crit Care Med* 2005 Vol. 33, No. 8
- 38- Dome HL. Differentiation of Pulmonary Parenchymal Consolidation from Pleural Disease Using the Sonographic Fluid Bronchogram. *Radiology* 1986; 158:41-42.
- 39- Weinberg B, Diakoumakis EE, Kass EG, Seif B, Zvi ZB. The Air Bronchogram: Sonographic Demonstration. *AJR* 147:593-595, september 1986.
- 40- Lichtenstein DA, Lascols N, Mezière G, Gepner A. Ultrasound diagnosis of alveolar consolidation in the critically ill. *Intensive Care Med* (2004) 30:276–281.
- 41- Beckh S, Bolcskei PL, Lessnau KD: Real time chest ultrasonography. A comprehensive review for the pulmonologist. *Chest* 2002; 122: 1759-1773
- 42- Mathis G. Thorax sonography: part 1. Chest wall and pleura. *Ultrasound Med. Biol.* 1997; 23: 1131-1139
- 43- Lichtenstein DA, Menu Y. A bedside ultrasound sign ruling out pneumothorax in the critically ill. Lung sliding. *Chest.* 1995 Nov;108(5):1345-8
- 44- Lichtenstein DA, Meziere G, Biderman P, Gepner A. The "lung point": an ultrasound sign specific to pneumothorax. *Intensive Care Med.* 2000 Oct;26(10):1434-40
- 45- Lichtenstein DA, Meziere G, Biderman P, Gepner A, Barre O. The comet-tail artifact. An ultrasound sign of alveolar-interstitial syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997 Nov;156(5):1640-6.
- 46- Lichtenstein DA. *General Ultrasound in the Critially Ill.* New York, Springer-Verlag, pg 3-200, 2005
- 47- Avruch L, Cooperberg PL. The ring down artifact. *J Ultrasound Med* 1985;4:21-28
- 48- Soldati G, Copetti R, Sher S. Sonographic Interstitial Syndrome. The sound of lung water. *J Ultrasound Med* 2009;28:163-174)
- 49- Miller WT, Shah RM: Isolated diffuse ground glass opacity in thoracic CT: causes and clinical presentation. *AJR* 2002; 184: 613-622.
- 50- Soldati G. Lung sonography : artifact, movement or echotexture? *G. Ital. Ecografia* 4:329-338, 2001
- 51- Soldati G, Rossi M. Wet and dry lungs: a useful sonographic distinction *Crit Care* 3 (suppl 1): 61, 1999.
- 52- Soldati G, Bergamini C. Chest sonography for extravascular lung water. *Am J Cardiol.* 2005 Jul 15;96(2):322-3.

- 53- Jambrik Z, Monti S, Coppola V, Agricola E, Mottola G, Miniati M, Picano E. Usefulness of ultrasound lung comets as a nonradiologic sign of extravascular lung water. *Am J Cardiol.* 2004 May 15;93(10):1265-70.
- 54- Lichtenstein DA, Mezière G. A lung ultrasound sign allowing bedside distinction between pulmonary edema and COPD: the comet tail artifact. *Int Care Med* 1998 Dec; 24(12):1331-4)
- 55- Agricola E, Bove T, Oppizzi M, Marino G, Zangrillo A, Margonato A, Picano E. "Ultrasound comet-tail images": a marker of pulmonary edema: a comparative study with wedge pressure and extravascular lung water. *Chest.* 2005 May;127(5):1690-5.
- 56- Frassi F, Gargani L, Gligorova S, Ciampi Q, Mottola G, Picano E: Clinical and echocardiographic determinants of ultrasound lung comets. *Eur J Echocardiogr* 2007; 8: 474-479.
- 57- Gargani L, Frassi F, Soldati G, Tesorio P, Gheorghide M, Picano E: Ultrasound lung comets for the differential diagnosis of acute cardiogenic dyspnea: a comparison with natriuretic peptides. *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 70-77.
- 58- Frassi F, Gargani L, Tesorio P, Raciti M, Mottola G, Picano E: Prognostic Value of Extravascular Lung Water Assessed With Ultrasound Lung Comets by Chest Sonography in Patients With Dyspnea and/or Chest Pain. *J Cardiac Fail* 2007; 13:830-835.
- 59- Agricola E, Picano E, Oppizzi M, Pisani M, Meris A, Fragasso G, Margonato A. Assessment of stress-induced pulmonary interstitial edema by chest ultrasound during exercise echocardiography and its correlation with left ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006 Apr;19(4):457-63..
- 60- Trezzi M, Torzillo D, Ceriani E, Costantino G, Caruso S, Damavandi P T, Genderini A, Cicardi M, Montano N, Cogliati C. Lung ultrasonography for the assessment of rapid extravascular water variation: evidence from hemodialysis patients. *Intern Emerg Med* 2011 May 18.
- 61- Mallamaci F, Benedetto FA, Tripepi R, Rastelli S, Castellino P, Tripepi G, Picano E, Zoccali C. Detection of pulmonary congestion by chest ultrasound in dialysis patients.; *JACC: Cardiovascular Imaging* 2010 vol 3(6): 586-594.
- 62- Soldati G, Sher S: Bedside lung ultrasound in critical care practice. 2009; 75: 509-517.

- 63- Copetti R, Soldati G, Copetti P: Chest sonography: a useful tool to differentiate acute cardiogenic pulmonary edema from acute respiratory distress syndrome. *Cardiovascular ultrasound* 2008; 6: 16.
- 64- Noble VE, Murray AF, Capp R et al. Ultrasound Assessment for Extravascular Lung Water in Patients Undergoing Hemodialysis: Time Course for Resolution. *Chest*. 2009; Feb 2.
- 65- P L Allan, G M Baxter, M J Weston. *Clinical ultrasound*, third edition 2011, cap 40, p 792.
- 66- Lyon M, Blaivas M, Brannam L. Sonographic measurement of the inferior vena cava as a marker of blood loss. *Am J Emerg Med* 2005;23:45–50.
- 67- Kosiak W, Swieton D, Piskinowicz M. Sonographic inferior vena cava/aorta diameter index, a new approach to the body fluid status assessment in children and young adults in emergency ultrasound-preliminary study. *Am J Emerg Med* 2008;26: 320–5.
- 68- Pershad J, Myers S, Plouman C, et al. Bedside limited echocardiography by the emergency physician is accurate during evaluation of the critically ill patient. *Pediatrics* 2004;114: 667–71.
- 69- Blehar DJ, Dickman E, Gaspari R. Identification of congestive heart failure via respiratory variation of inferior vena cava diameter. *Am J Emerg Med* 2009;27:71–5.
- 70- Cheriex EC, Leunissen KM, Janssen JH, Mooy JM, van Hooff JP. Echography of the inferior vena cava is a simple and reliable tool for estimation of 'dry weight' in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1989;4(6):563-8.
- 71- Saul T, Lewiss RE, Langsfeld A, Radeos MS, Del Rios M. Inter-rater reliability of sonographic measurements of the inferior vena cava. *J Emerg Med*. 2012 May;42(5):600-5.
- 72- Fields JM, Lee PA, Jenq KY, Mark DG, Panebianco NL, Dean AJ. The interrater reliability of inferior vena cava ultrasound by bedside clinician sonographers in emergency department patients. *Acad Emerg Med*. 2011 Jan;18(1):98-101.
- 73- Sefidbakht S, Assadsangabi R, Abbasi HR, Nabavizadeh A. Sonographic measurement of the inferior vena cava as a predictor of shock in trauma patients. *Emerg Radiol*. 2007 Jul;14(3):181-5. Epub 2007 Jun 1.

- 74- Dipti A, Soucy Z, Surana A, Chandra S. Role of inferior vena cava diameter in assessment of volume status: a meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2012 Oct;30(8):1414-1419.e1.
- 75- Corl K, Napoli AM, Gardiner F. Bedside sonographic measurement of the inferior vena cava caval index is a poor predictor of fluid responsiveness in emergency department patients. *Emerg Med Australas.* 2012 Oct;24(5):534-9. ]
- 76- Leunissen KLM. Fluid status in haemodialysed patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1995;10(2):153-5.
- 77- Nakatani T, Naganuma T, Masuda C, Sugimura T, Uchida J, Takemoto Y, Sugimura K. The prognostic role of atrial natriuretic peptides in hemodialysis patients. *Blood Purif.* 2003;21(6):395-400.)
- 78- Mandelbaum A, Ritz E. Vena cava diameter measurement for estimation of dry weight in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11 Suppl 2:24-7.
- 79- Natori H, Tamaki S, Kira S. Ultrasonographic evaluation of ventilatory effect on inferior vena caval configuration. *Am Rev Respir Dis.* 1979 Aug;120(2):421-7.
- 80- Ando Y, Tabei K, Shiina A, Asana Y, Hosoda S: Ultrasonographic evaluation of changes in the inferior vena caval configuration during hemodialysis. Relationship between the amount of water removed and the diameter of the inferior vena cava. *J Jpn Soc Dial Ther* 18:173-179, 1985.
- 81- Leunissen KM, Kouw P, Kooman JP, Cheriex EC, deVries PM, Donker AJ, van Hooff JP. New techniques to determine fluid status in hemodialyzed patients. *Kidney Int Suppl.* 1993 Jun;41:S50-6..
- 82- Katzarski KS, Nisell J, Randmaa I, Danielsson A, Freyschuss U, Bergström J. A critical evaluation of ultrasound measurement of inferior vena cava diameter in assessing dry weight in normotensive and hypertensive hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1997 Oct;30(4):459-65.
- 83- Chang ST, Chen CL, Chen CC, Hung KC. Clinical events occurrence and the changes of quality of life in chronic haemodialysis patients with dry weight determined by echocardiographic method. *Int J Clin Pract.* 2004 Dec;58(12):1101-7.
- 84- Kayatas M, Ozdemir N, Muderrisoglu H, Ulucam M, Turan M, Hizel N. Comparison of the non-invasive methods estimating dry weight in hemodialysis patients. *Ren Fail.* 2006;28(3):217-22.

- 85- Voroneanu L, Cusai C, Hogas S, Ardeleanu S, Onofriescu M, Nistor I, Prisada O, Sascau R, Goldsmith D, Covic A. The relationship between chronic volume overload and elevated blood pressure in hemodialysis patients: use of bioimpedance provides a different perspective from echocardiography and biomarker methodologies. *Int Urol Nephrol*. 2010 Sep;42(3):789-97.
- 86- Brennan JM, Ronan A, Goonewardena S, Blair JE, Hammes M, Shah D, Vasaiwala S, Kirkpatrick JN, Spencer KT. Handcarried ultrasound measurement of the inferior vena cava for assessment of intravascular volume status in the outpatient hemodialysis clinic. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006 Jul;1(4):749-53.
- 87- Moissl UM, Wabel P, Chamney PW et al. Body fluid volume determination via body composition spectroscopy in health and disease. *Physiol Meas* 2006; 27: 921–933.
- 88- Chamney PW, Wabel P, Moissl UM et al. A whole-body model to distinguish excess fluid from the hydration of major body tissues. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 80–89].
- 89- Vitturi N, Soattin M, Allemand E, Simoni F, Realdi G. Thoracic ultrasonography: A new method for the work-up of patients with dyspnea. *Journal of Ultrasound* 2011 Sept; 14 (3):147-151.)
- 90- Kotanko P, Levin NW, Zhu F. Current state of bioimpedance technologies in dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Mar; 23(3):808-12.
- 91- Passauer J, Petrov H, Schleser A, Leicht J, Pucalka K. Evaluation of clinical dry weight assessment in haemodialysis patients using bioimpedance spectroscopy: a cross-sectional study. *Nephrol Dial Transplant* (2010) 25: 545–551
- 92- Katzarski K, Charra B, Laurent G, Lopot F, Divino-Filho JC, Nisell J, Bergström J. Multifrequency bioimpedance in assessment of dry weight in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* (1996) 11 [Suppl 2]: 20-23.
- 93- Sperandeo M., Varriale A., Sperandeo G Polverino E, Feragalli B, Piattelli ML, Maggi MM, Palmieri VO, Terracciano F, De Sio I, Vilella M, Copetti M, Pellegrini F, Vendemiale G, Cipriani C. Assessment of ultrasound acoustic artifacts in patients with acute dyspnea: a multicenter study. *Acta Radiologica* 2012: 1-8.
- 94- Soldati G, Copetti R, Sher S. Can lung comets be counted as "objects"?. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011 Apr;4(4): 438-9.

- 95- Barbier C, Loubières Y, Schmit C, Hayon J, Ricôme JL, Jardin F, Vieillard-Baron A. Respiratory changes in inferior vena cava diameter are helpful in predicting fluid responsiveness in ventilated septic patients. *Intensive Care Med* (2004) 30:1740–1746.
- 96- Feissel M, Michard F, Faller JP, Teboul JL. The respiratory variation in inferior vena cava diameter as a guide to fluid therapy. *Intensive Care Med* (2004) 30:1834–1837 26, 27.