

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

SCUOLA DI DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE MEDICHE, CLINICHE  
E SPERIMENTALI  
INDIRIZZO FISIOPATOLOGIA CLINICA  
CICLO XXII

**ECOGRAFIA TORACICA: UN NUOVO STRUMENTO NELLA  
VALUTAZIONE DEL PAZIENTE CON DISPNEA**

**Direttore della Scuola:** Ch.mo Prof. ANTONIO TIENGO

**Coordinatore d'indirizzo:** Ch.ma Prof.ssa ELENA OSSI

**Supervisore:** Ch.mo Prof. ALDO BARITUSSIO

**Dottorando:** Dr. NICOLA VITTURI

## **INDICE**

### **PREMESSE ALL'UTILIZZO DELL'ECOGRAFIA POLMONARE NELLO SCOMPENSO CARDIACO**

1) SCOMPENSO CARDIACO	pag 1
2) PEPTIDI NATRIURETICI CARDIACI	pag 9
Biochimica	pag 9
Regolazione della sintesi/secrezione	pag 10
Concentrazioni plasmatiche: fisiopatologia	pag 11
3) IMPIEGO DEL BNP/NT-proBNP NELLO SCOMPENSO CARDIACO	
Diagnosi dell'insufficienza cardiaca cronica	pag 13
Diagnosi di insufficienza cardiaca acuta	pag 14
Prognosi nell'insufficienza cardiaca sintomatica	pag 16

### **L'ECOGRAFIA DEL TORACE**

1) TECNICHE DI ESECUZIONE	pag 17
2) ANATOMIA ECOGRAFICA	pag 19
3) SEMEIOTICA ECOGRAFICA	pag 21
4) SINDROME ALVEOLO-INTERSTIZIALE	pag 25

### **SCOPO DELLA TESI** **pag 29**

### **MATERIALI E METODI** **pag 31**

Analisi statistica	pag 32
--------------------	--------

### **RISULTATI** **pag 33**

### **DISCUSSIONE** **pag 41**

### **DOCUMENTAZIONE ICONOGRAFICA** **pag 47**

### **BIBLIOGRAFIA** **pag 51**



## PREMESSE ALL'UTILIZZO DELL'ECOGRAFIA POLMONARE NELLO SCOMPENSO CARDIACO

### 1) SCOMPENSO CARDIACO

Lo scompenso cardiaco è una condizione fisiopatologica caratterizzata da un'anomalia della funzione cardiaca per la quale il cuore non risulta più in grado di fornire ai tessuti una quantità di sangue adeguata alla richiesta metabolica, oppure è in grado di farlo ma solo al prezzo di un eccessivo aumento del volume diastolico. **(1)**

In Europa la prevalenza di scompenso cardiaco varia dallo 0,4% al 2% della popolazione generale, fino a raggiungere il 6-10% al di sopra dei 65 anni. **(2;3)**

La sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi di scompenso cardiaco è del 25% per gli uomini e del 38% per le donne, e tale prognosi peggiora con l'età e con l'aumentare della classe NYHA alla diagnosi. **(4)**

Lo scompenso cardiaco viene generalmente definito come acuto, se causato da un improvviso cedimento della funzione di pompa ventricolare con importante riduzione della gittata cardiaca e sovraccarico emodinamico delle sezioni sinistre con rapido incremento delle pressioni intracavitari e polmonari fino all'edema polmonare; cronico, la forma più comune, con progressione lenta in pazienti che generalmente presentano già una patologia cardiaca di base.

Viene inoltre distinto in destro o sinistro a seconda di quale ventricolo sia prevalentemente interessato.

Vengono infine distinti uno scompenso sistolico e uno diastolico a seconda della fase del ciclo cardiaco interessata.

Il sintomo più comune di scompenso cardiaco è la dispnea che, inizialmente presente solo sotto sforzo, progredisce nelle forme gravi verso la dispnea a riposo. Tale dispnea è secondaria alla congestione polmonare che a sua volta dipende dall'aumento di pressione in atrio sinistro e dal conseguente aumento di pressione nel circolo polmonare. L'aumento della pressione idrostatica capillare favorisce la trasudazione nello spazio interstiziale e alveolare. La stasi e l'edema polmonare interstiziale riducono l'elasticità del polmone e aumentano il lavoro a carico dei muscoli respiratori, la cui perfusione ed ossigenazione sono peraltro diminuite.

Spesso alla dispnea a riposo si accompagna l'ortopnea, ovvero una forma di dispnea che insorge in posizione supina, per cui il paziente è costretto ad assumere un decubito obbligato tra 60° e 90° (ortopnoico).

La dispnea parossistica, spesso notturna, consiste invece in una rapida comparsa di dispnea intensa, durante clinostatismo prolungato. (5)

Spesso i pazienti con scompenso cardiaco riferiscono anche cardiopalmo, astenia, affaticabilità, sintomi gastroenterici e centrali. (5)

Dal punto di vista obiettivo, il segno più frequente è la presenza di edemi declivi, causati da stasi secondaria a deficit contrattile con trasudazione di liquidi dai capillari. Tale trasudato tende ad accumularsi soprattutto a livello degli arti inferiori, a livello sacrale e parasacrale. A livello del cavo pleurico si avrà inoltre formazione di versamento pleurico, così come nel cavo peritoneale si avrà ascite.

A livello renale si registrano spesso variazioni della diuresi con contrazione nelle ore diurne e nicturia. (1)

La presenza di edemi e di contrazione della diuresi sono alla base dell'aumento ponderale frequentemente sviluppato dai pazienti con scompenso cardiaco.

Altro reperto obiettivo di frequente riscontro è la presenza di turgore giugulare secondario all'incremento della pressione venosa centrale; sono presenti inoltre diminuzione della pressione differenziale, epatomegalia da stasi, cianosi labiale e ungueale, tachicardia.

All'auscultazione si possono udire un terzo ed un quarto tono cardiaci, rantoli crepitanti inspiratori, ottusità alla percussione in corrispondenza delle basi polmonari.

Allo scopo di uniformare i metodi di valutazione clinica dello scompenso cardiaco si utilizzano i **criteri di Framingham**, suddivisi in maggiori e minori.

La diagnosi di scompenso cardiaco richiede la presenza contemporanea di due criteri maggiori o di un criterio maggiore e due minori (**Tabella 1**)

**Tabella 1:** *Criteri diagnostici di Framingham per scompenso cardiaco. Ho KK et al., JACC 1993; modificati da Senni et al., Circulation 1998*

<b>CRITERI MAGGIORI</b>
Dispnea parossistica notturna
Ortopnea
Turgore giugulare
Rumori umidi polmonari (rantoli)
Cardiomegalia
Edema polmonare (segni di stasi venosa alla radiografia del torace)
Terzo tono cardiaco
Pressione venosa centrale >16 cm acqua
Calo ponderale >4,5 Kg in 5 gg (se avvenuto durante terapia)

<b>CRITERI MINORI</b>
Edemi declivi
Tosse notturna
Dispnea da sforzo
Epatomegalia
Versamento pleurico
Tachicardia (>120 bpm)
Calo ponderale >4,5 Kg in 5 gg (se non avvenuto durante terapia)

Per fare diagnosi di scompenso cardiaco diastolico è necessario che vengano contemporaneamente soddisfatte tre condizioni:

- presenza di segni e sintomi di congestione sistemica
- riscontro di funzione sistolica del ventricolo sinistro normale o solo lievemente ridotta
- riscontro di alterazioni a carico del rilasciamento, riempimento, volume telediastolico e spessore del ventricolo sinistro. **(6)**

Dal punto di vista strumentale vengono comunemente utilizzati la radiografia del torace e l'ecocardiogramma.

La radiografia del torace può evidenziare cardiomegalia o segni di congestione polmonare **(Figura A)**. In uno studio multicentrico **(7)** svolto su campione di 880 pazienti dispnoici afferenti a 5 Pronto soccorso di ospedali negli USA e 2 pronto soccorso di ospedali europei ha valutato l'accuratezza diagnostica della radiografia del torace (e del BNP) come predittore di scompenso cardiaco acuto. Il risultato dello studio ha dimostrato come la presenza di cefalizzazione, cardiomegalia ed edema interstiziale siano fattori predittori di scompenso cardiaco e aggiungano importanti informazioni alla valutazione clinico-anamnestica. La cardiomegalia viene definita dal riscontro di un rapporto cardiotoracico superiore a 0,5 (il rapporto cardiotoracico è il rapporto tra il diametro massimo trasverso del cuore ed il diametro toracico, misurato a livello del margine interno dell'ultimo arco costale). A livello dei campi polmonari si rilevano 4 fasi radiologiche di impegno edematoso crescente **(8, 9, 10)**:

1. reclutamento apicale
2. edema interstiziale con aspetto opaco del polmone, ili congesti, strie settali B di Kerley, versamenti nelle scissure
3. edema alveolare, con aspetto peri-ilare ad ali di farfalla
4. versamento pleurico

In **tabella 2** sono inoltre riportati i reperti radiografici più comuni di scompenso cardiaco associati al meccanismo patogenetico che ne sta alla base e le implicazioni che essi hanno nel management del paziente **(11)**

**Tabella 2:** *Reperti Radiografici più comuni nello scompenso cardiaco\**

<b>Reperti</b>	<b>Cause</b>	<b>Implicazioni cliniche</b>
Cardiomegalia	Ventricolo Dx, Ventricolo Sx e atri dilatati Versamento pericardico	Eco/Doppler
Ipertrofia ventricolare	Ipertensione, Stenosi aortica, Cardiopatia ipertrofica	Eco/Doppler
Reperto polmonare normale	Improbabile congestione polmonare	Riconsiderare la diagnosi Patologia polmonare severa improbabile
Congestione venosa polmonare	Aumento pressione di riempimento ventricolare sinistra	Scompenso cardiaco congestizio confermato
Edema interstiziale	Aumento pressione di riempimento ventricolare sinistra	Scompenso cardiaco congestizio confermato
Versamento pleurico	Aumento pressioni di riempimento Scompenso cardiaco probabile se bilaterale Infezione polmonare, chirurgia o versamento di origine neoplastica	Se massivo, considerare l'ipotesi non cardiogena
Linee B di Kerley	Aumento della pressione linfatica	Stenosi mitralica o scompenso cardiaco cronico
Campi polmonari iperlucenti ?	Enfisema o embolia polmonare	TAC spirale, spirometria, ecocardiogramma
Infezione polmonare	Polmonite può essere secondaria a congestione polmonare	Trattare sia l'infezione sia lo scompenso cardiaco
Infiltrazione polmonare	Patologia sistemica	Work up diagnostico

*\*ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure (2008)*

Tuttavia recenti studi riportano che la radiografia del torace è spesso fuorviante nella valutazione dei pazienti con insufficienza cardiaca scompensata in emergenza; recentemente è stato dimostrato che 1 paziente su 5 che si presenta al pronto soccorso con dispnea non presenta segni radiografici di edema polmonare **(12)**.

Lo studio ecocardiografico in elezione rappresenta uno strumento indispensabile nel management del paziente con sospetto scompenso cardiaco e dovrebbe essere effettuato entro il più breve tempo possibile da quando si inizia a sospettare la presenza di questa patologia. L'ecocardiografia è una tecnica veloce, sicura, ripetibile, non invasiva e fornisce numerose informazioni sull'anatomia cardiaca, la cinetica di parete e la funzione valvolare; inoltre permette una diagnosi eziologica dello scompenso cardiaco.

La misurazione più pratica della funzione ventricolare per distinguere pazienti con alterata funzione sistolica da pazienti con funzione sistolica preservata è quella della frazione di eiezione del ventricolo sinistro (normale >45-50%); questa però è da distinguere dagli indici di contrattilità poiché essa è fortemente dipendente da precarico, postcarico, frequenza cardiaca e funzionalità valvolare.

L'utilizzo dell'ecocardiografia Doppler risulta utile nella stima della pressione sistolica in arteria polmonare.

Nelle **tabelle 3 e 4** sono riportati i reperti ecocardiografici e Doppler più comuni presenti in caso di scompenso cardiaco.

**Tabella 3:** *Reperti ecocardiografici più comuni nello scompenso cardiaco\**

Misurazione	Reperto	Implicazioni cliniche
Frazione di eiezione del ventricolo sinistro	Ridotta (< 45-50%)	Disfunzione sistolica
Funzione ventricolare sinistra, globale e segmentaria	Acinesia, ipocinesia, discinesia	Infarto miocardico/ischemia, Cardiomiopatia, miocardite
Diametro tele diastolico	Aumentato (>55-60 mm)	Sovraccarico di volume Scompenso cardiaco probabile
Diametro tele sistolico	Aumentato (>45 mm)	Sovraccarico di volume Scompenso cardiaco probabile
Frazione di accorciamento	Ridotta (<25%)	Disfunzione sistolica
Dimensioni atrio sinistro	Aumentate (>40 mm)	Aumento pressioni di riempimento, disfunzione valvolare mitralica Fibrillazione atriale
Spessore parietale ventricolo sinistro	Ipertrofia (>11-12 mm)	Ipertensione, Stenosi aortica, cardiomiopatia ipertrofica
Struttura e funzionalità valvolare	Stenosi o insufficienza valvolare (specialmente stenosi aortica e insufficienza mitralica)	Principale causa di scompenso o fattore complicante Valutare il gradiente o la frazione rigurgitante Valutare conseguenze emodinamiche Considerare la chirurgia
Profilo del flusso diastolico mitralico	Anomalie del profilo di riempimento diastolico precoce e tardivo	Indica disfunzione diastolica e ne suggerisce il meccanismo
Velocità di picco del rigurgito tricuspidalico	Aumentato (>3 m/s)	Aumento pressione sistolica del ventricolo destro Sospettare ipertensione polmonare
Pericardio	Versamento, Emopericardio, Ispessimento	Considerare il tamponamento, uremia, patologie maligne, sistemiche, pericarditi acute o croniche, pericarditi costrittive
Vena cava inferiore	Flusso retrogrado aumentato	Aumento pressione atriale destra Disfunzione ventricolare destra Congestione epatica

\* ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure (2008)

**Tabella 4: Indici ecocardiografici al Doppler\***

Indici Doppler	Pattern	Conseguenze
Rapporto E/A	Restrittivo (>2, breve tempo di decelerazione, <115 a 150 ms)	Elevate pressioni di riempimento Sovraccarico di volume
	Rallentato rilassamento (<1)	Pressioni di riempimento normali Ridotta compliance
	Normale (>1)	Non dirimente, può essere pseudo-normale
E/Ea	Aumentato (>15)	Elevate pressioni di riempimento
	Ridotto (<8)	Ridotte pressioni di riempimento
	Intermedio (8-15)	Non dirimente
Durata (A mitral-A pulm)	>30 ms	Pressioni di riempimento normali
	<30ms	Elevate pressioni di riempimento
Onda S polmonare	>D-wave	Ridotte pressioni di riempimento
Vp	<45 cm/s	Rallentato rilassamento
E/Vp	>2,5	Elevate pressioni di riempimento
	<2	Ridotte pressioni di riempimento
Manovra di valsalva	Modificazione da pseudo normale a pattern di alterato riempimento	Smaschera un'alta pressione di riempimento con una disfunzione sistolica e diastolica

\* ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure (2008)

Nei pazienti senza una finestra ecografica accettabile (obesità, pazienti ventilati, ecc.), in pazienti con disfunzioni valvolari gravi, con sospetto di endocardite, con difetti cardiaci congeniti o in caso si debba escludere la presenza di un trombo in atrio sinistro, è indicato l'utilizzo della Ecocardiografia trans-esofagea.

L'ecocardiografia trans toracica effettuata a letto del malato, in ambito di terapia intensiva è un valido strumento per il controllo dello scompenso cardiaco. La capacità di stimare la

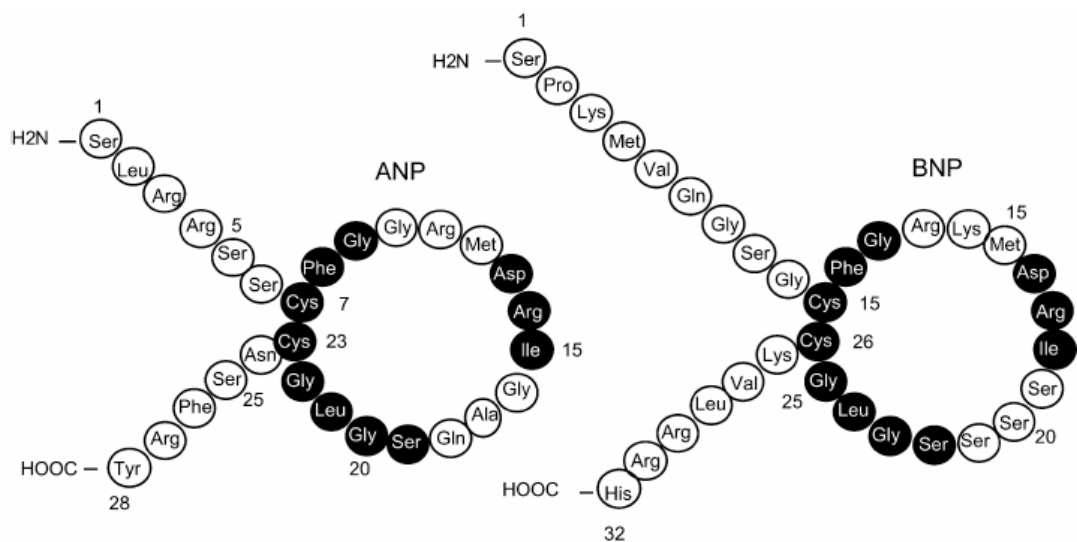
frazione di eiezione del ventricolo sinistro con valutazione visiva (“visual assessment”) permette di valutare se essa sia normale o ridotta; con la stessa tecnica è possibile ottenere una valutazione della cinetica **(13)** ed una stima del volume telediastolico del ventricolo sinistro sufficientemente accurata anche quando determinata da non cardiologi **(14)**. Una buona resa di tale metodica è stata anche dimostrata in vari studi condotti in ambiente intensivistico; Mark et al nel 2009 **(15)** hanno dimostrato come un ecocardiogramma standard non offra sostanziali vantaggi nella valutazione della frazione di eiezione del ventricolo sinistro rispetto all’ecocardiografia d’urgenza. Il training stimato come necessario per acquisire competenza nella valutazione della frazione di eiezione in emergenza è limitato; Manasia et al 2005 **(16)** stimavano in 10 ore il tempo necessario per poter ottenere risultati attendibili. Le finestre acustiche impiegate possono essere varie; in genere sono 5 le finestre classiche (parasternale asse lungo, parasternale asse corto, sub-xifoidea 4 camere, sub-xifoidea asse corto, apicale 4 camere). Tra di esse, quella considerata più utile appare essere la parasternale asse lungo **(17)**.

## 2) PEPTIDI NATRIURETICI CARDIACI

### Biochimica

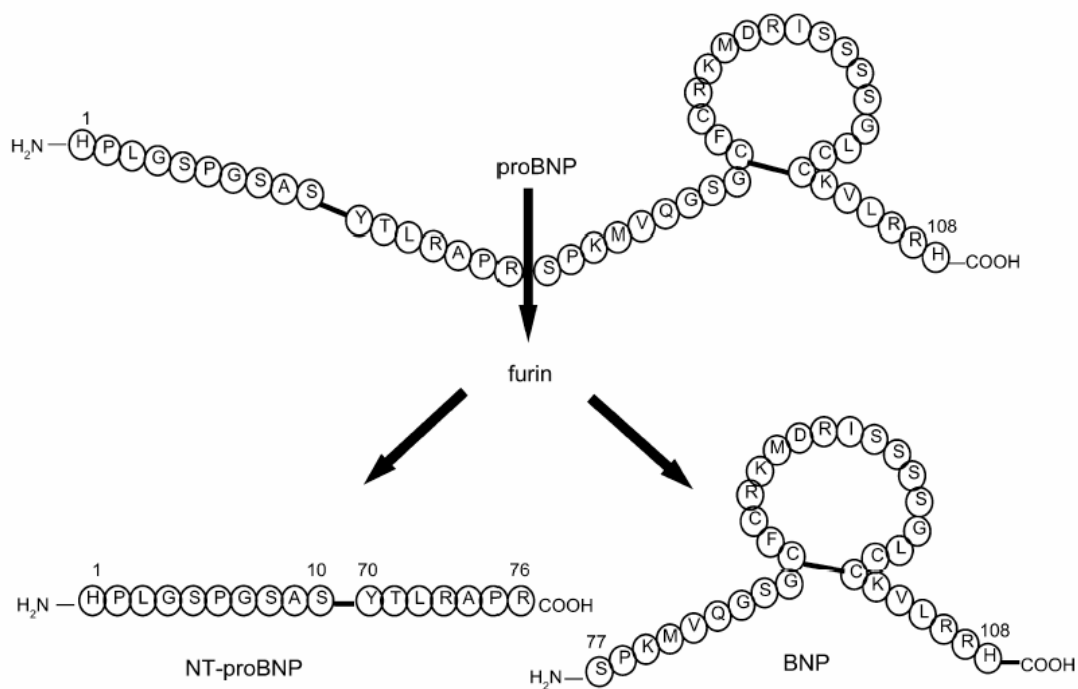
La presenza di granuli di secrezione nelle cellule atriali dei mammiferi è nota fin dal 1956, ma solo recentemente sono stati isolati gli ormoni peptidici prodotti dalle cellule cardiache.

Questi, prevalentemente ANP (Atrial Natriuretic Peptide) e BNP (Brain Natriuretic Peptide), sono prodotti sotto forma di pro-ormoni (**Figura 1**).



**Figura 1:** struttura molecolare di ANP e BNP (Hall et al, *The European Journal of Heart Failure* 2004)

Il BNP ad esempio è immagazzinato come pro-oromone con una catena di 108 a.a. (pro-BNP) che al momento del rilascio è idrolizzato in un frammento inattivo, l'NT-proBNP, e nella forma biologicamente attiva, il BNP propriamente detto. Tutti questi peptici possono essere dosati nel sangue. (**Figura2**)



**Figura 2:** *modificazioni enzimatiche del proBNP (Hall et al, The European Journal of Heart Failure 2004)*

### Regolazione della sintesi/secrezione

Sia ANP che BNP sono prodotti e secreti sia a livello atriale che ventricolare, anche se la loro produzione non è uguale (BNP è prodotto maggiormente a livello ventricolare).

Vari stimoli portano alla produzione dei peptidi natriuretici cardiaci.

A livello atriale lo stimolo maggiore è la distensione della parete. **(18, 19)**

Per tale motivo tutte le cause che determinano lo stiramento atriale, attraverso un aumentato ritorno venoso, producono un rapido innalzamento dei valori di ANP, meno di BNP (prodotto in misura minore, come visto in precedenza, dalle cellule atriali).

A livello ventricolare, sia la distensione delle pareti, come anche la loro ipertrofia o la fibrosi, portano ad un aumento della concentrazione del BNP e dei suoi precursori come NT-proBNP. **(18, 19, 20-22).**

Risulta inoltre importante sottolineare come, al di fuori dello stimolo meccanico alla produzione dei peptidi natriuretici cardiaci, esistano importanti influenze neuro-ormonali ed immunitarie. Tra i più potenti stimolanti la produzione vanno annoverati la noradrenalina,

l'endotelina, l'angiotensina II **(18,19, 23)**, ma anche i glucocorticoidi, gli estrogeni, gli ormoni tiroidei, alcuni fattori di crescita ed alcune citochine (es. TNF-alpha, Il-1, Il-6).

### **Concentrazioni plasmatiche: fisiopatologia**

La produzione del BNP, come già illustrato in precedenza, è stimolata da fattori emodinamici che portano ad un aumento della distensione delle camere cardiache e/o all'aumento dello stress parietale ventricolare. A questi stimoli vanno aggiunti però le influenze neuro-ormonali che giocano un ruolo importante nel determinare il valore plasmatico del BNP.

Importante risulta la considerazione che la risposta del BNP agli stimoli neuro-ormonali risulta essere di tipo logaritmico: a piccole sollecitazioni ormonali corrispondono grandi variazioni della concentrazione del BNP. **(24, 25)**

Questo potrebbe essere vero anche per gli stimoli emodinamici: variazioni dei parametri emodinamici non valutabili con i normali esami strumentali potrebbero essere evidenziate da un punto di vista biumorale con grandi variazioni del valore di BNP circolante.

Nel valutare le concentrazioni circolanti del BNP è opportuno considerare il sesso e l'età del paziente. **(25, 26, 27)**

Le donne in età fertile presentano infatti valori più elevati di BNP (circa 2 volte quelli dei maschi di pari età). Dopo i 50 anni inoltre i valori di BNP aumentano in entrambi i sessi.

Le concentrazioni plasmatiche di BNP possono inoltre aumentare anche in alcune condizioni fisiologiche (esercizio fisico e gravidanza).

Inoltre le condizioni patologiche che portano ad un aumento del volume circolante effettivo e a ritenzione di liquidi e sali ne determinano un aumento del livello plasmatico **(tabella 5)**.

Da considerarsi inoltre l'influenza dei farmaci (estro-progestinici, cortisonici, ormoni tiroidei, simpatico-mimetici, digitatici, B-Bloccanti). **(25)**

**Tabella 5:** *Condizioni patologiche in cui variano i livelli plasmatici di BNP*

<b>MALATTIA</b>	<b>CONCENTRAZIONE BNP</b>
<b>Malattie cardiovascolari</b>	
Scompenso cardiaco	Molto aumentate
IMA o SCA	Aumentate
Ipertensione con IVS e fibrosi	Lievemente aumentate
Tachiaritmie sopraventricolari	Aumentate
<b>Malattie respiratorie</b>	
Dispnea acuta	Normali o lievemente aumentate
Embolia polmonare	Aumentate
Malattie respiratorie croniche	Normali o lievemente aumentate
Ipertensione polmonare primitiva	Aumentate
<b>Malattie endocrino-metaboliche</b>	
Ipertiroidismo	Lievemente aumentate
Ipotiroidismo	Lievemente ridotte
Sdr di Cushing	Aumentate
Iperaldosteronismo	Aumentate
Diabete mellito	Normali o aumentate
<b>Cirrosi epatica con ascite</b>	Aumentate
<b>Insufficienza renale acuta o cronica</b>	Aumentate
<b>Shock settico</b>	Aumentate
<b>Amiloidosi</b>	Normali o aumentate
<b>Emorragia sub-aracnoidea</b>	Normali o aumentate
<b>Sdr paraneoplastiche</b>	Normali o aumentate
<b>Terapia anti-neoplastica</b>	Normali o aumentate

### 3) IMPIEGO DEL BNP/NT-proBNP NELLO SCOMPENSO CARDIACO

Poiché una definizione precisa di scompenso cardiaco risulta difficile, si comprende l'interesse clinico nei confronti di tutti i possibili marcatori di malattia risulta grande.

A tutt'oggi non esiste un unico test che consenta una sicura diagnosi di scompenso cardiaco.

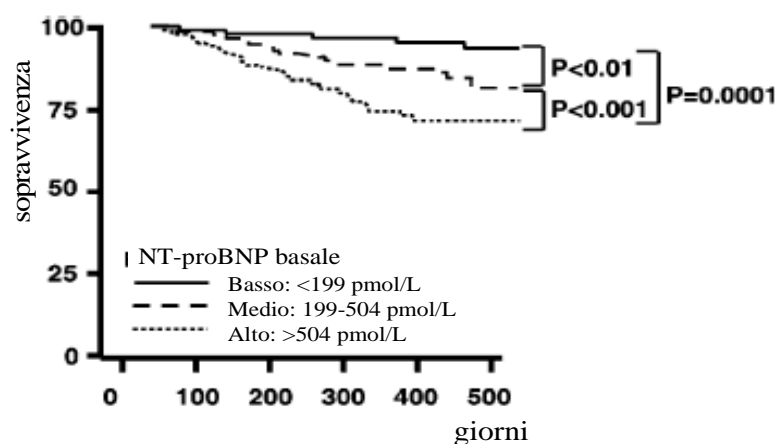
Numerosi studi e meta-analisi hanno indicato un possibile impiego per il dosaggio del BNP nella diagnosi, nel monitoraggio e nella valutazione del trattamento dello scompenso cardiaco. (28-40)

#### Diagnosi dell'insufficienza cardiaca cronica

Le linee guida della Società Europea di Cardiologia prevedono un utilizzo del BNP nella diagnosi di insufficienza cardiaca in soggetti asintomatici, in particolare come test iniziale per la sua esclusione (rule-out). (41)

L'impiego del BNP è soprattutto indicato nell'escludere la patologia cardiogena; al fine di massimizzarne il valore predittivo negativo, appare opportuno utilizzare livelli decisionali pari al limite superiore di riferimento ottenuto in una popolazione sana con il metodo analitico in uso.

Esistono evidenze di un valore prognostico del BNP come predittore di mortalità globale in pazienti con scompenso cardiaco cronico severo.(42) (Figura 3)

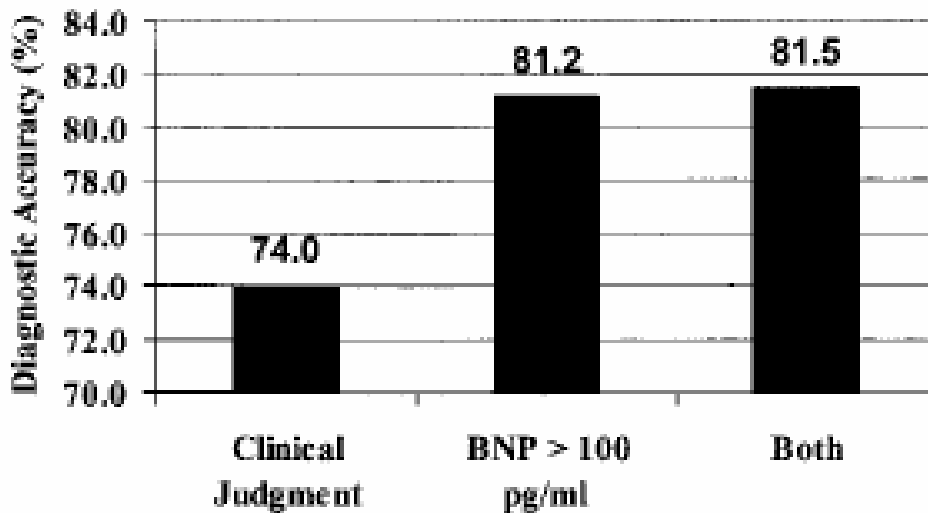


**Figura 3:** sopravvivenza dei pazienti con scompenso cardiaco cronico severo a seconda dei livelli di NT-proBNP (Hartmann et al., *The European Journal of Heart Failure* 2004)

## Diagnosi di insufficienza cardiaca acuta

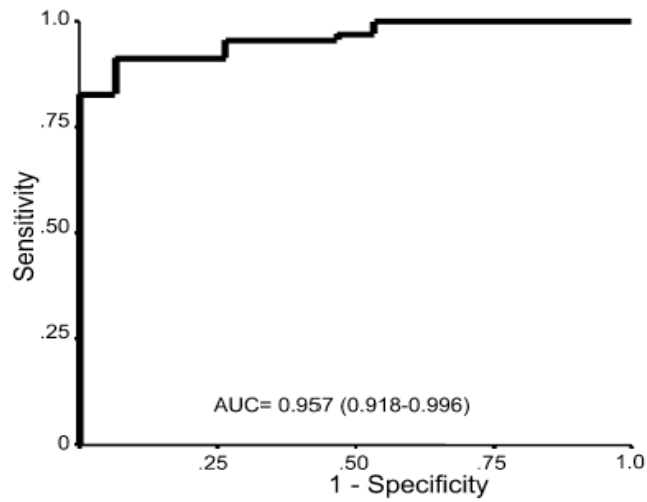
Alcuni Studi, effettuati generalmente presso i Dipartimenti di Urgenza e di Pronto Soccorso, hanno valutato il ruolo diagnostico del valore plasmatico di BNP in pazienti con segni e sintomi suggestivi di scompenso cardiaco in fase di acuzie.

Nello studio multicentrico “Breathing Not Properly” l'utilizzo di un livello decisionale pari a 100 ng/L conferiva al test una sensibilità del 90%, una specificità del 76% ed un'accuratezza diagnostica dell'81% per la diagnosi di origine cardiaca della dispnea acuta, valori superiori a quelli ottenuti dalla sola valutazione clinica. **(43) (Figura 4)**



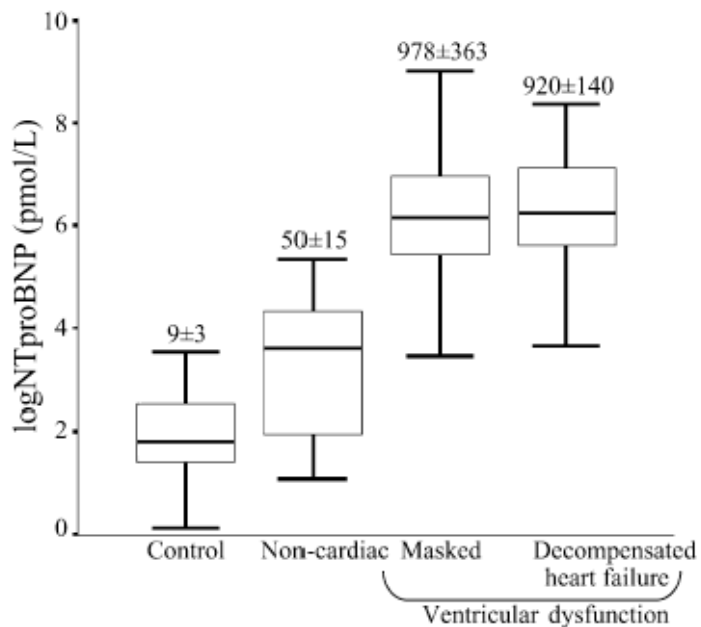
**Figura 4:** accuratezza diagnostica del BNP e della valutazione clinica (McCullough et al.; *Circulation* 2002)

Un livello decisionale più basso forniva una sensibilità del 97%, una specificità del 62%, un valore predittivo positivo del 71% ma soprattutto un valore predittivo negativo del 96%, riconfermando l'utilità del test nel rule-out dei pazienti. **(Figura 5)**



**Figura 5:** curva ROC del BNP nella diagnosi di scompenso cardiaco acuto (Bayès-Genès et al.; *The European Journal of Heart Failure* 2004)

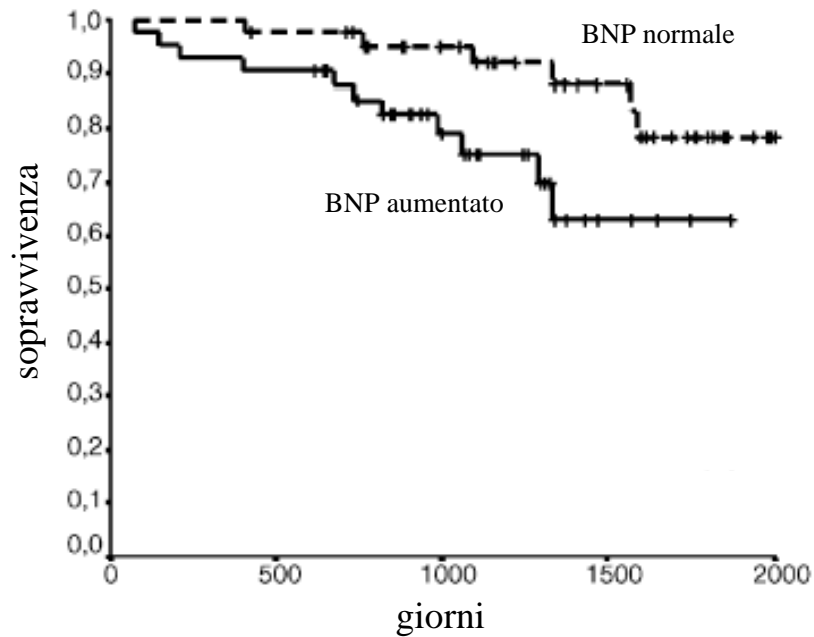
Altri Studi hanno confermato che il dosaggio di BNP e NT-proBNP dovrebbe essere utilizzato per escludere un'origine cardiaca della sintomatologia in pazienti con segni e sintomi ambigui per altre patologie. (45,46) (Figura 6)



**Figura 6:** valori medi di NT-proBNP in pazienti con dispnea, con o senza disfunzione ventricolare sinistra manifesta (Bayès-Genès et al.; *The European Journal of Heart Failure* 2004)

## Prognosi nell'insufficienza cardiaca sintomatica

Concentrazioni elevate di BNP predicono un esito negativo in termini di sopravvivenza in pazienti ambulatoriali con scompenso cardiaco cronico e sono l'indicatore più forte di rischio cardiovascolare e di morte in questi pazienti. (30, 31, 35, 46-52) (Figura 7)



**Figura 7:** sopravvivenza in pazienti con scompenso cardiaco cronico valutati ambulatorialmente secondo diversi valori di BNP (Bettencourt; *The European Journal of Heart Failure* 2004)

Non esistono attualmente evidenze che misure ripetute nel tempo del BNP abbiano valore prognostico superiore alla singola misurazione. (53-54)

## 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 di difficile studio ecografico perché l'aria compromette la valutazione morfologica degli organi.

Per tale motivo l'analisi ecografica era limitata un tempo allo studio del cavo pleurico per ricerca di versamento. **(55)**

L'ecografia del polmone ha preso campo negli ultimi anni, dopo che con alcuni studi osservazionali era emersa la possibilità di analizzare per via ecografica patologie ritenute di pertinenza solo radiologica, come l'atelettasia, alcune forme di addensamento polmonare **(56-58)**, 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 **(59)**

### 1) TECNICHE DI ESECUZIONE

L'esame ecografico del torace viene eseguito con sonde convexe da 3,5-5 MHz e lineari da 5-7,5 MHz. L'apparecchio utilizzato non necessita di modulo color-doppler.

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

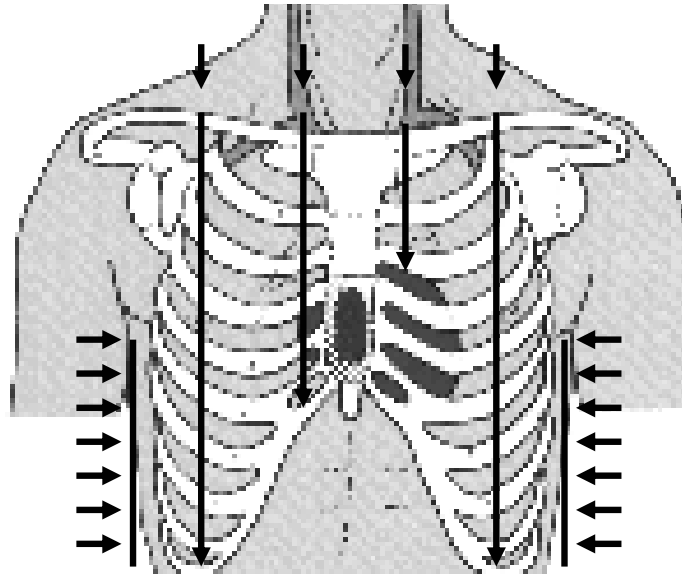
Se da un lato la sonda convexe conferisce allo studio maggiore panoramicità, consentendo un'esecuzione più rapida **(Figura D)**, dall'altro la sonda lineare permette uno studio più particolareggiato della linea pleurica **(Figura E)**.

L'utilizzo della sonda convexe viene in genere preferito nell'urgenza poiché 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, ad esempio un versamento pleurico viene indagato meglio in posizione seduta con scansioni condotte posteriormente, mentre un pneumotorace è analizzato meglio in posizione supina e con scansioni anteriori.

I pazienti con insufficienza respiratoria generalmente assumono 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 8)**



**Figura 8:** *scansioni ecografiche utilizzate per lo studio del parenchima polmonare (scansioni longitudinali lungo le linee parasternali, emiclaveari, ascellari medie)*

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

Bisogna inoltre tenere in considerazione la presenza di 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 costo-frenici attraverso le finestre epatica e splenica.

## 2) ANATOMIA ECOGRAFICA

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. **(Figura F)**

In profondità rispetto al piano parietale ed alle coste vi è la linea pleurica.

Questa linea iperecogena è formata dalle 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. **(60)**

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.

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 devono essere considerati 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.

### 3) SEMEIOTICA ECOGRAFICA (Tabella 6)

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 (che nelle altre tecniche di imaging sono solo fattori confondenti) per effettuare delle 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.

#### **Linea pleurica e il “gliding-sliding sign”**

La linea pleurica appare come una linea ecogena profonda rispetto al piano costale. Essa è formata dai due foglietti, parietale e viscerale, che scivolano l'uno sull'altro durante le escursioni respiratorie.

Ecograficamente questo movimento appare come singolo e viene definito, a seconda degli Autori, “*gliding*” o “*sliding sign*”.

La presenza di gliding pleurico è un indice di escursione polmonare. Risulterà assente in caso di pneumotorace o atelettasia. **(61)**

*Lung points* sono definiti i punti in cui il normale gliding pleurico viene sostituito da una linea pleurica immobile.

I lung points delimitano il contorno di una falda di pneumotorace; la presenza di almeno un lung point risulta patognomonica per pneumotorace. **(62)**

L'assenza di lung points non consente invece di escludere la diagnosi di pneumotorace ed è anzi tipica del pneumotorace massivo con totale collasso polmonare.

La sede dei lung points consente inoltre di stimare l'entità del pneumotorace: se presenti anteriormente alla linea ascellare media indicano la raccolta aeree relativamente piccole, se mediali alla linea mamillare sono significativi per la presenza di pneumotorace di minima entità. **(63)**

### **Linee A**

Sono dei riverberi trasversali, a distanza tra loro costante, riconducibili ad un “effetto specchio”, che riproducono in profondità la linea pleurica. Sono presenti nel polmone normale.

### **Linee Z**

Sono dei rinforzi verticali ecogeni fissi, che non mascherano le linee A, presenti fisiologicamente e di incerta origine.

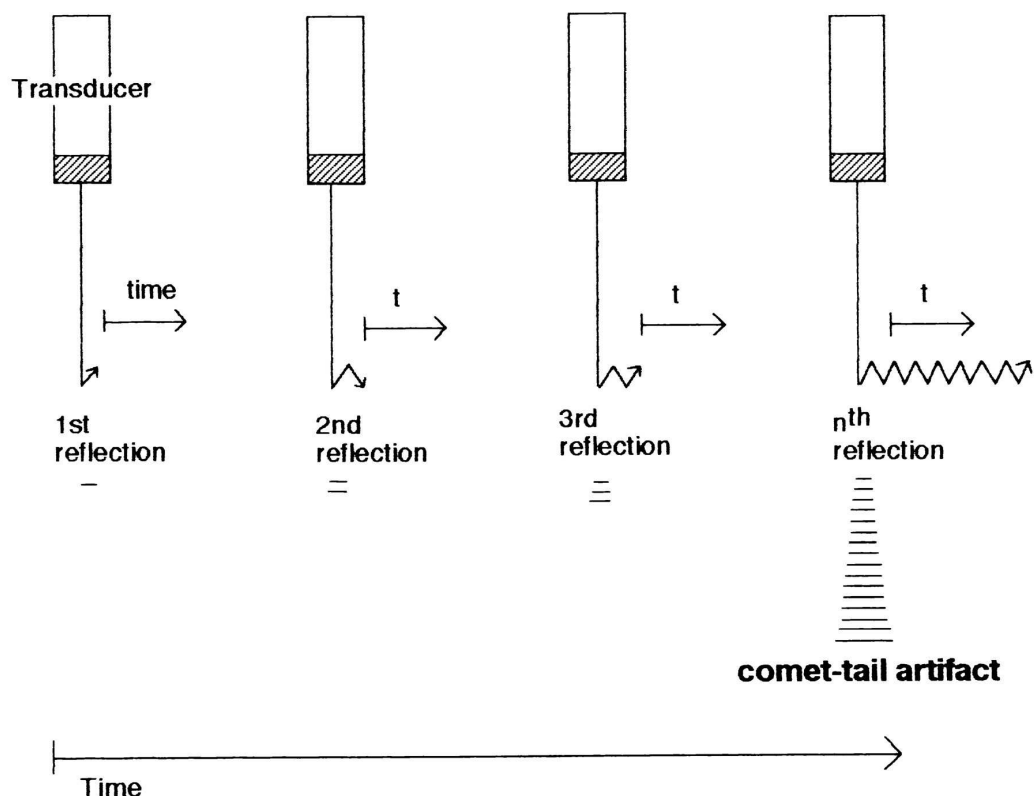
### **Linee E**

Sono degli artefatti verticali ecogeni a partenza dal sottocute e mascheranti i campi polmonari, espressione di enfisema sottocutaneo.

### **Linee B**

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

Vengono definiti impropriamente **artefatti a coda di cometa** ma sono in realtà delle riverberazioni (artefatto da ring down). **(64, 65) (Figura 9)**



**Figura 9:** formazione degli artefatti da ring-down (“artefatti a coda di cometa” o linee B) mediante riflessioni multiple dell’onda ultrasonora.

Sono questi espressione di sindrome alveolo-interstiziale e sono verosimilmente generati dalla differenza di impedenza acustica che si viene a creare tra aria alveolare e setti interlobulari polmonari ispessiti dall’edema. (64)

Secondo Avruch e Cooperberg (66) 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 e t al. (67) 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), e 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. (68)

### **Broncogrammi**

Sono presenti in ecografia come nelle immagini della radiologia convenzionale, tipicamente negli addensamenti polmonari.

Vengono distinti in aerei o fluidi: i primi sono foci o strie ecogene e riverberanti, i secondi strutture tubulari a contenuto ipo-anecogeno.

Le caratteristiche ecografiche consentono quindi di differenziare un addensamento con presenza di aerazione (broncogramma **aereo**) o assente aerazione (broncogramma **fluidico**) (56). La presenza di broncogramma **fluidico** deve indirizzare alla ricerca di una ostruzione bronchiale.

Sfruttando inoltre le caratteristiche scansioni in tempo reale dell'ecografia si può evidenziare la presenza di broncogramma **aereo dinamico** (ovvero la presenza di aria che entra ed esce dalle vie aeree durante gli atti respiratori, a differenziarlo dal broncogramma **aereo statico** in cui l'aria rimane immobile), la cui presenza esclude l'origine secondaria ad atelettasia dell'addensamento. (69)

*Tabella 6: 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 profondamente 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</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

#### 4) SINDROME ALVEOLO-INTERSTIZIALE

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 (65, 70), la presenza di edema interstiziale porta alla visualizzazione di artefatti a coda di cometa (linee B). (71-74)

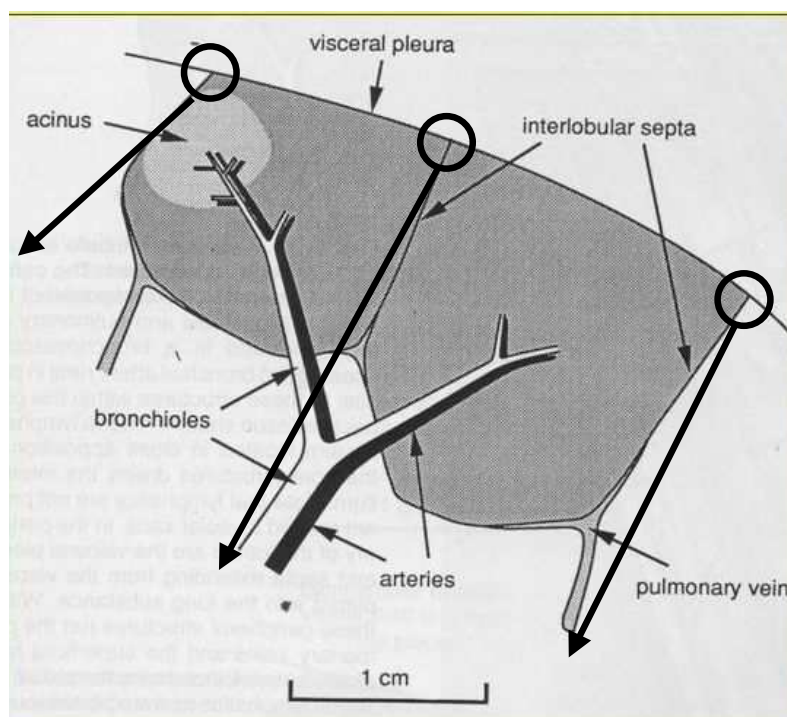
Questi artefatti, diradati (**Figura G**) o confluenti (**Figura H**), permettono di definire la sindrome alveolo-interstiziale, caratterizzata dalla presenza di almeno 8 artefatti a coda di cometa su ambedue i campi polmonari.

Il numero di linee B correla con il reperto radiologico di edema polmonare (74) con la pressione di occlusione polmonare (wedge pressure) (75), con la classe NYHA (76), con la pressione diastolica del ventricolo sinistro e con il livello dei peptidi natriuretici (77). Rappresenta inoltre un'importante indicatore prognostico di gravità (78).

Tale quadro ecografico caratterizza sia l'edema polmonare cardiogeno che la sindrome da distress respiratorio dell'adulto (ARDS). (64) 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 (79,80). 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.

Vi è correlazione tra la presenza di linee B diradate e l'espansione dei setti inter-lobulari sub-pleurici (linee B di Kerley) e tra linee B ravvicinate e la presenza di reperti "ground glass" alla radiologia convenzionale. (81) La natura delle linee B appare ancora scarsamente chiarita. Tra le ipotesi sulla loro patogenesi ricordiamo:

1) Un'ipotesi è quella proposta da Lichtenstein (64), secondo cui le linee B verrebbero prodotte da differenze di impedenza acustica tra aria alveolare e setti inter-lobulari ispessiti dall'edema, con successiva formazione di immagini dovute a riverberi verticali. (**Figura 10**)



**Figura 10:** *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. **(82)**

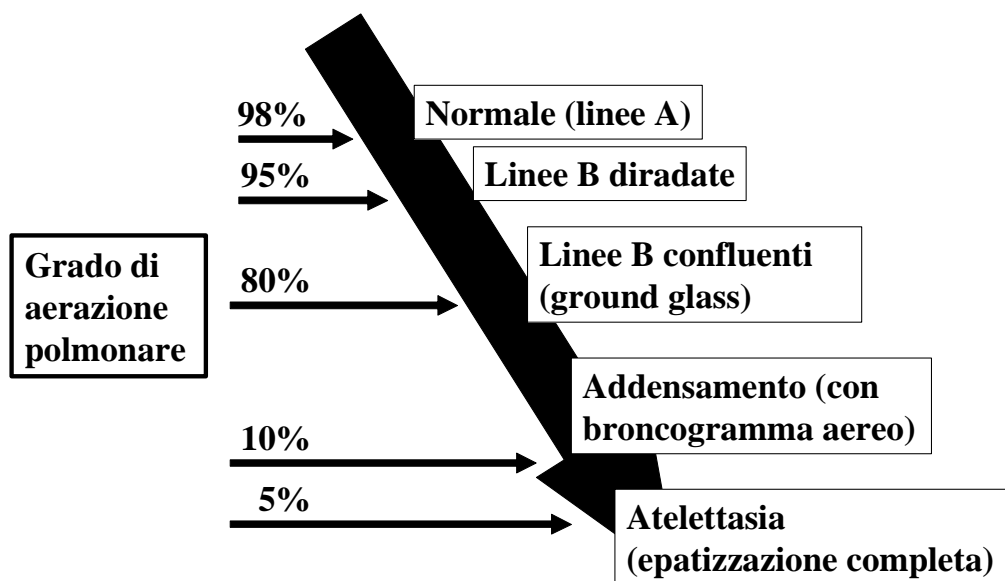
3) Ultima alternativa è che la semplice distensione venulare peri-lobulare modifichi i rapporti tra aria e liquido a livello dei setti inter-lobulari sub-pleurici generando le linee B. Quest'ultima ipotesi appare attraente alla luce delle rapide modificazioni della sindrome interstiziale a seguito di terapia diuretica o dialisi. **(83)**

Importante osservare inoltre la presenza di numerose evidenze in letteratura di comparsa di linee B in soggetti sottoposti a test ergometrico o ecostress molto prima della comparsa di dispnea clinicamente manifesta.

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 11)**



**Figura 11:** quadri ecografici polmonari per diversi gradi di aerazione



## SCOPO DELLA TESI

L'utilità dell'ecografia polmonare nella valutazione del paziente con dispnea è ormai ben evidente dai dati apparsi in letteratura. Accanto agli impieghi tradizionali, limitati essenzialmente alla ricerca di versamento pleurico (55) ed alla valutazione della parete toracica, si sono in questi anni affiancate altre indicazioni all'uso dell'ecografia a livello polmonare.

La sua utilità nella gestione del paziente in area di medicina critica (Pronto Soccorso, Terapia Intensiva) è dimostrata dagli alti valori di sensibilità e specificità dimostrati, nonché dalla rapidità di impiego e dalla ottima riproducibilità (61-65; 67; 71; 79).

Gli studi sino ad ora condotti su tale metodica si sono sempre svolti considerando pazienti con quadri polmonari acuti, con severa insufficienza respiratoria, caratterizzati da un'alta prevalenza di quadri traumatologici. Anche la tipologia di patologie valutate varia a seconda degli ambiti in cui tali studi sono stati eseguiti: la prevalenza di pneumotorace, ARDS ed edemi polmonari cardiogeni massivi appare molto più alta di quella riscontrabile nei reparti internistici. Inoltre gli studi condotti fino ad ora in letteratura considerano pazienti con singola patologia, e non con numerose concause di dispnea come accade nei pazienti ricoverati presso i reparti di Medicina Interna.

Scopo del nostro studio è stata la valutazione dell'ecografia polmonare in urgenza come strumento di valutazione del paziente dispnoico in fase sub-acuta (ovvero dopo una prima fase di stabilizzazione del quadro respiratorio acuto presso il Pronto Soccorso), al fine di valutarne il possibile impiego come strumento di diagnosi e di follow-up in un reparto di Medicina Interna. All'ecografia sono stati associati la semeiotica fisica, la radiologia tradizionale, il dato bioumorale del valore di NT-proBNP e la valutazione ecocardiografica d'urgenza, al fine di confrontarne sensibilità, specificità, valore predittivo positivo (VPP), valore predittivo negativo (VPN), likelihood ratio positiva e negativa, l'accuratezza diagnostica.



## MATERIALI E METODI

Sono stati arruolati nello studio 152 pazienti ricoverati presso la Clinica Medica I (Azienda Ospedaliera di Padova) con diagnosi di ingresso di “Dispnea”.

Sono stati esclusi dallo studio pazienti con neoplasia polmonare primitiva o secondaria, fibrotorace, patologie congenite polmonari, gravi deformità della gabbia toracica o recentemente sottoposti a chirurgia maggiore del torace.

I pazienti avevano già eseguito una valutazione clinica presso il Pronto Soccorso, nonché una radiografia del torace standard in proiezione postero-anteriore, in posizione eretta qualora fossero in grado di mantenere tale stazione, in posizione semi-seduta o in decubito supino qualora non ne fossero in grado, ed un dosaggio del NT-proBNP (Brain Natriuretic Peptide) mediante test immunoenzimatico (Boehringer-proBNP Elecsys®).

La radiografia è stata valutata per ricercare la presenza di cardiomegalia, cefalizzazione, chiazze confluenti, versamento pleurico, iperdiafania, addensamenti polmonari.

Ogni paziente ha eseguito un elettrocardiogramma a 12 derivazioni con ricerca di segni di necrosi, aritmie e segni di embolia polmonare.

Al momento del ricovero presso il nostro reparto, i pazienti sono stati sottoposti a valutazione clinica consistente in anamnesi ed esame obiettivo con particolare riguardo alla presenza di segni e sintomi di scompenso cardiaco (rantoli, turgore giugulare, edemi arti inferiori, epatomegalia, ortopnea, dispnea da sforzo, dispnea parossistica notturna, tosse notturna, tachicardia).

I pazienti sono stati sottoposti ad ecografia polmonare al fine di evidenziare la presenza di linee B polmonari (“Comet tail artifacts”). Le linee B sono degli artefatti verticali da riverbero a partenza pleurica estesi fino alla base dello schermo. I pazienti sono stati inizialmente divisi in tre classi a seconda del valore di linee B (esame negativo: numero linee B < 7; esame borderline: linee B 8-16 (linee B “separate”); esame positivo: linee B > 17 (linee B “confluenti”). Successivamente invece l'esame era considerato positivo quando il numero di linee B era superiore a 8 e quando tra i due campi polmonari non vi era una differenza nel numero delle linee B maggiore del 30%.

L'ecografia è stata effettuata utilizzando un ecografo Toshiba Applio XV, utilizzando una sonda convex multi-frequenza, con valutazione esclusiva in B-Mode.

Sono state effettuate scansioni anteriori longitudinali bilaterali in sede parasternale, emiclaveare ed ascellare media, a paziente in posizione supina o semi-seduta.

L'ecografia è stata eseguita da tre operatori con diversa esperienza nel campo dell'ecografia polmonare (un operatore esperto nel campo dell'ecografia polmonare, uno esperto nel campo dell'ecografia internistica e un operatore con scarsa esperienza ecografica), ognuno dei quali ha eseguito due misurazioni, per analizzare la variabilità intra-operatore; la durata dell'esame è stata inferiore ai tre minuti. E' stata considerato come gold standard la diagnosi clinica finale emessa da medici esperti, sulla base dei dati clinici, radiologici e bioumorali, secondo le raccomandazioni della AHA (84). Il referto ecografico non era invece in loro possesso. L'esame è stato inoltre ripetuto a distanza di 48 ore al fine di valutare le modificazioni del quadro ecografico sulla base del trattamento effettuato.

E' stato inoltre eseguito un ecocardiogramma d'urgenza con valutazione visiva della frazione d'eiezione del ventricolo sinistro, definita come normale o ridotta. E' stato valutato, sempre con valutazione visiva, il volume del ventricolo sinistro e la presenza di ipertrofia ed è stata ricercata la presenza di eventuale versamento pericardico. L'ecocardiogramma è stato eseguito sempre col medesimo ecografo (Toshiba Aplio XV<sup>®</sup>) e con la medesima sonda utilizzando la tecnica del visual assessment.

Sulla base dei dati clinici e radiologici all'ingresso è stata formulata una diagnosi ed impostato un trattamento.

L'esame ecografico ed il dosaggio di NT-proBNP sono stati ripetuti dopo 48 ore.

## **1) ANALISI STATISTICA**

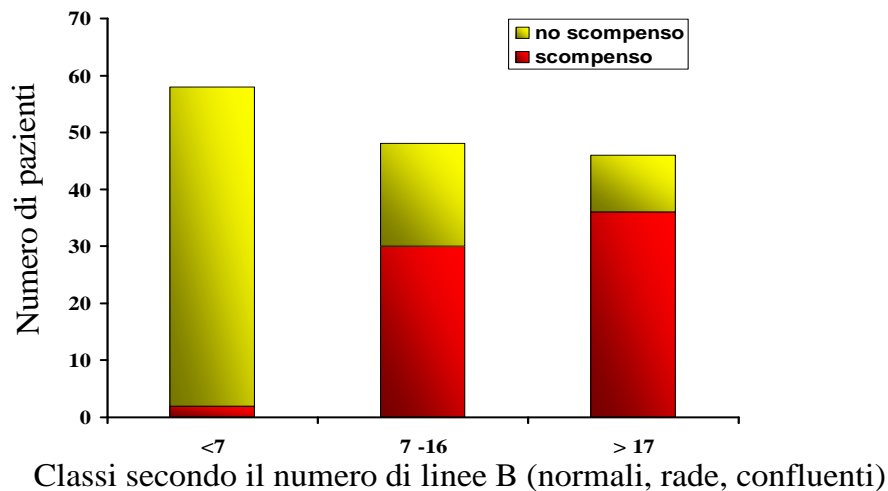
Tutti i dati sono stati analizzati mediante SPSS ed Excel per windows. Sono state valutate la sensibilità, la specificità, il valore predittivo positivo e negativo, il likelihood ratio positiva e negativa, e successivamente il  $\chi^2$  per la differenza tra le percentuali. E' stata inoltre valutata la variabilità inter-osservatore e intra-osservatore.

## RISULTATI

I 152 soggetti presentavano una diagnosi di ingresso di scompenso cardiaco in 90 casi, mentre 62 soggetti che presentavano diagnosi alternative. Il valore medio della saturazione di ossigeno in aria ambiente all'ingresso, misurato con ossimetria capillare, era 89,8%. Alla dimissione, 68 pazienti presentavano una diagnosi di scompenso cardiaco, 84 una diagnosi alternativa.

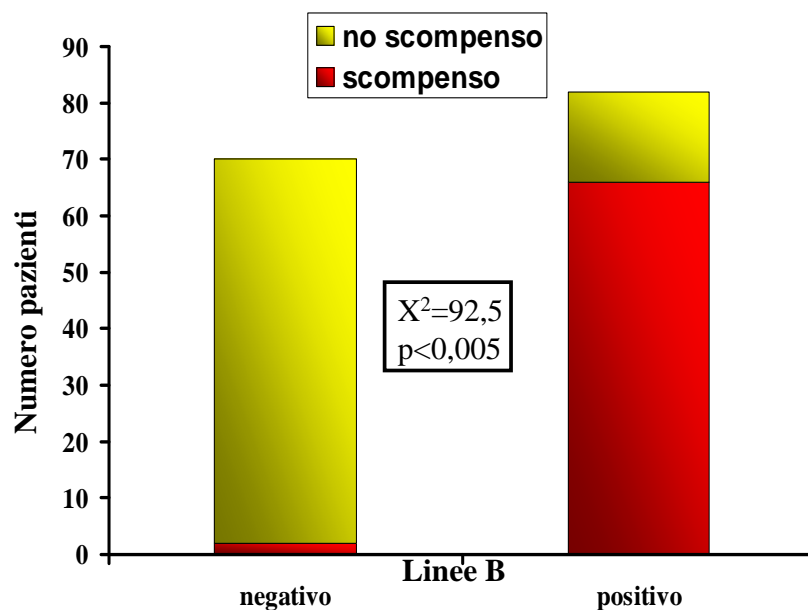
La concordanza intra-operatore si è dimostrata ottima (98%); quella inter-operatore pure ottima tra operatori esperti (98%), discreta (90 %) tra operatori di diversa esperienza.

I pazienti sono stati divisi a seconda del valore di linee B, considerando dapprima tre classi (esame negativo: numero linee B <7; esame borderline: linee B 8-16 (linee B “separate”); esame positivo: linee B >17 (linee B “confluenti”). (figura 12). In ognuna delle tre classi è stato valutato il numero di pazienti con diagnosi finale di scompenso cardiaco.



**Figura 12:** distribuzione delle linee B a T0 in base alla diagnosi clinica finale

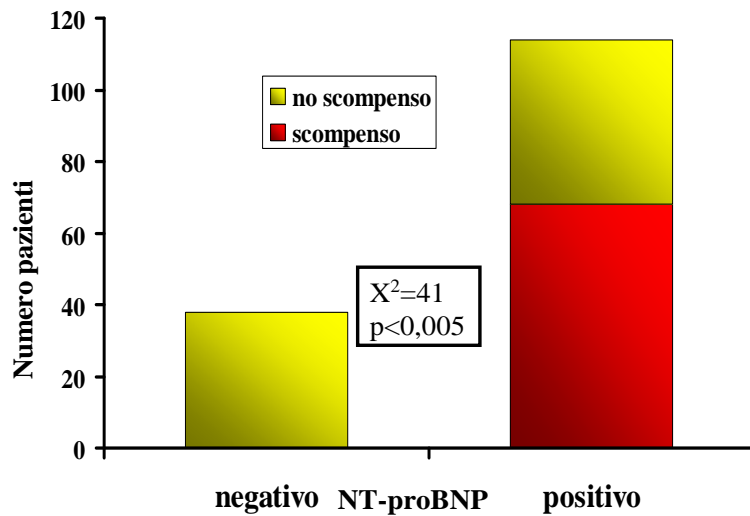
I pazienti sono stati poi divisi sulla base del cut-off utilizzato in letteratura (7 linee B). (figura 13)



**Figura 13:** Diagnosi finale clinica nel gruppo di pazienti con ecografia polmonare negativa (linee B <7) o positiva (linee B >7)

I pazienti con ecografia positiva presentavano un numero statisticamente maggiore di diagnosi di scompenso cardiaco (66 pazienti con scompenso rispetto a 16 senza scompenso nel gruppo con ecografia positiva; 2 rispetto a 68 in quello con ecografia negativa) ( $X^2$  92,5  $p < 0,005$ ).

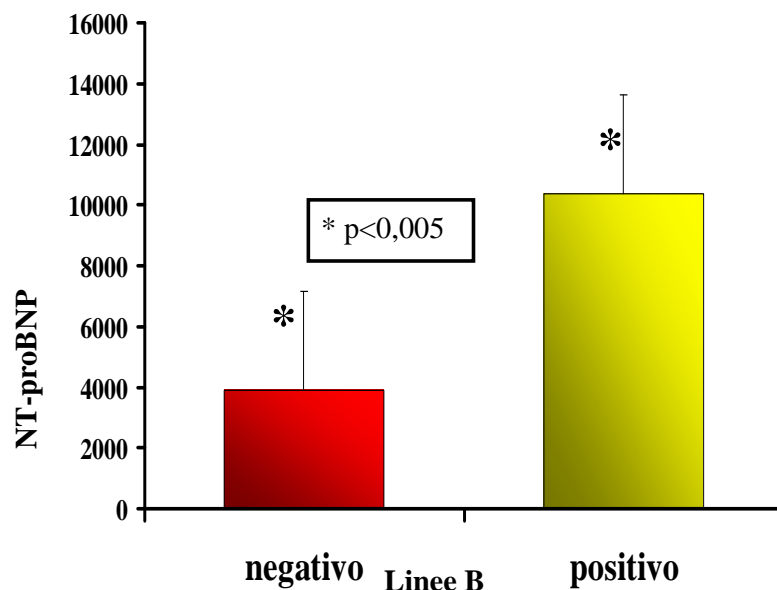
I pazienti sono quindi stati divisi secondo la presenza di un dosaggio di NT-proBNP positivo (maggiore di 900 ng/l-valore soglia suggerito dal Laboratorio dell'Azienda Ospedaliera di Padova) o negativo, e nei due gruppi è stata valutata la diagnosi clinica finale (**figura 14**).



**Figura 14:** *Diagnosi finale clinica nel gruppo di pazienti con dosaggio NT-proBNP negativo o positivo*

I pazienti con dosaggio di NT-proBNP positivo presentavano un numero statisticamente maggiore di diagnosi di scompenso cardiaco (68 pazienti con scompenso rispetto a 46 senza scompenso nel gruppo con NT-proBNP positivo; 0 rispetto a 38 in quello con NT-proBNP negativa) ( $X^2$  41  $p < 0,005$ ).

E' stato quindi valutato il valore di NT-proBNP in due gruppi di pazienti, divisi a seconda della positività dell'esame ecografico. (figura 15)



**Figura 15:** *Valori di NT-proBNP in pazienti con ecografia polmonare negativa o positiva*

I pazienti con esame ecografico positivo presentavano un valore di NT-proBNP significativamente superiori rispetto a quelli con ecografia negativa.

Inoltre, i pazienti con valori di NT-proBNP maggiori presentavano valori significativamente maggiori di linee B. (figura 16)

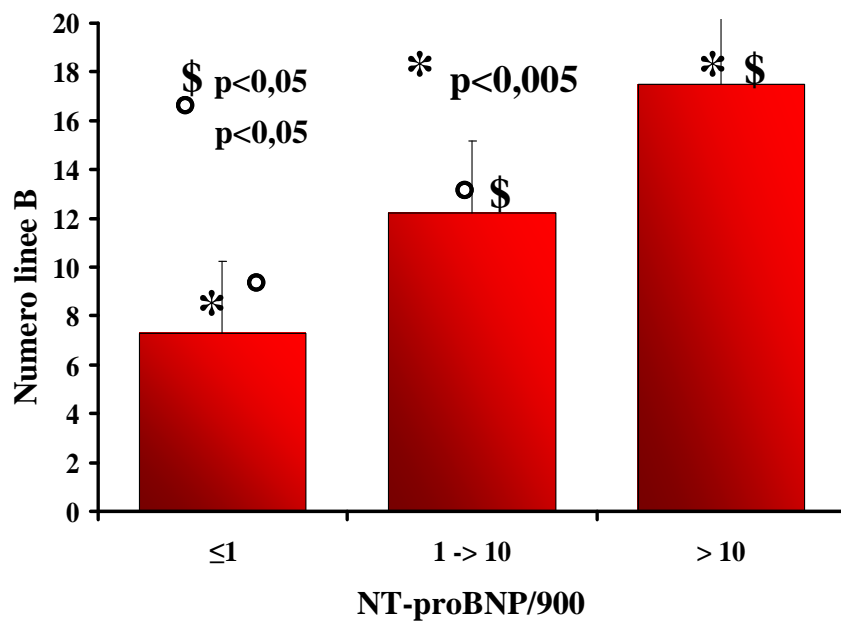
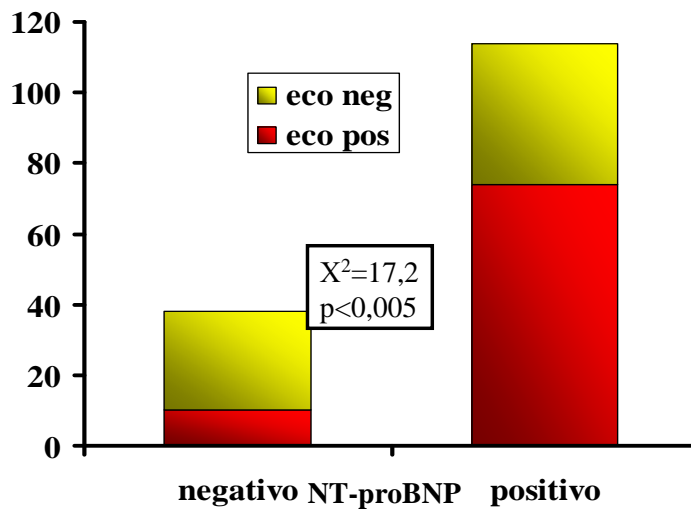


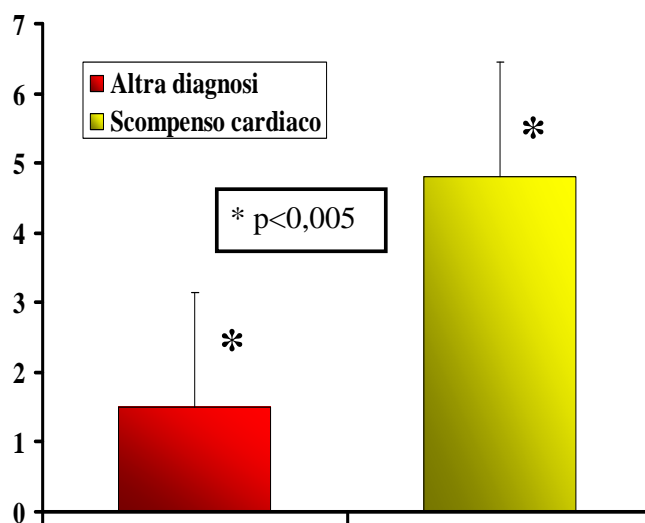
Figura 16: Numero di linee B nelle diverse classi di NT-proBNP

Il gruppo di pazienti con NT-proBNP positivo presenta un numero maggior numero di esami ecografici positivi ( $X^2 17,2 p<0,005$ ). (figura 17)



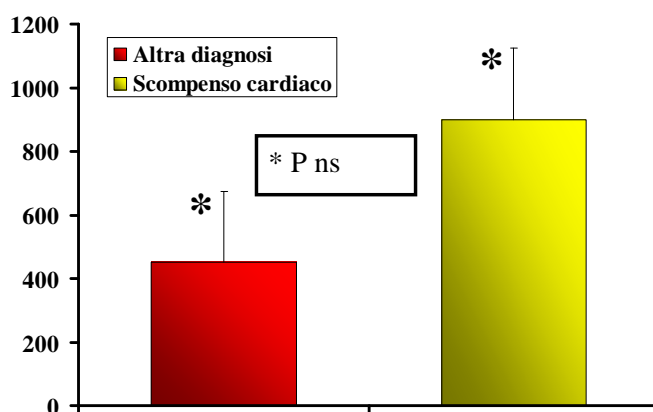
**Figura 17:** *NT-proBNP positivo o negativo: risultati dell'ecografia polmonare*

E' stata quindi analizzata la variazione nel valore di linee B tra il tempo 0 e le 48 ore. Nel gruppo di pazienti con diagnosi iniziale di scompenso cardiaco (quindi che hanno intrapreso un trattamento farmacologico per scompenso cardiaco), la riduzione nel numero di linee B è stata significativamente maggiore rispetto al gruppo di pazienti non trattati per scompenso cardiaco. (**figura 18**)



**Figura 18:** *Riduzione del numero di linee B valutate nella prima ecografia polmonare e nel controllo a 48 ore a seconda del trattamento ricevuto*

Un'analoga analisi condotta considerando i valori di NT-proBNP al tempo 0 e a 48 ore ha dimostrato una riduzione del NT-proBNP nel gruppo di pazienti trattati per scompenso cardiaco, ma tale riduzione non è stata statisticamente significativa (**figura 19**)



**Figura 19:** differenza nel valore di NT-proBNP a seconda del trattamento ricevuto

Da ultimo sono state valutate la sensibilità, la specificità, il valore predittivo positivo e negativo, la likelihood ratio positiva e negativa e l'accuratezza, rispetto alla diagnosi finale, in rapporto ai parametri impiegati nella valutazione obiettiva dei pazienti con dispnea, per la radiologia tradizionale, per l'ecocardiografia, per il NT-proBNP e per l'ecografia polmonare.

In **tabella 7** sono riportati i risultati riguardanti l'ecografia polmonare ed il dosaggio di NT-proBNP, che ne dimostrano l'alto valore di sensibilità. Tali test risultano quindi utili nella esclusione della causa cardiogena di dispnea.

**Tabella 7:** caratteristiche dell'ecografia polmonare e dell'NT-proBNP, sia al tempo 0 che dopo 48 ore

Parametro	Ecografia polmonare		Bioumorali	
	Linee B t0	Linee B t48	NT-proBNP t0	NT-proBNP t48
Sensibilità	0,97	0,76	0,97	0,94
Specificità	0,79	0,77	0,44	0,33
VPP	0,79	0,72	0,58	0,53
VPN	0,97	0,80	0,95	0,88
LLR+	4,64	3,29	1,74	1,41
LLR-	0,04	0,31	0,07	0,18
Accuratezza	0,87	0,77	0,68	0,61

Per quanto riguarda l'ecocardiografia (**tabella 8**) i dati dello studio dimostrano come la valutazione mediante visual assessment presenti, sia considerando il volume delle cavità che per quanto riguarda la frazione d'eiezione, valori molto bassi di sensibilità e discreti valori di specificità, consentendo quindi l'utilizzo dell'ecocardiogramma come conferma della diagnosi, anche in associazione con l'ecografia polmonare ed il dosaggio di NT-proBNP.

**Tabella 8:** *caratteristiche dell'ecocardiogramma eseguito mediante "visual assessment"*

Parametro	Ecocardiogramma		
	VTD aumentato	M/V aumentato	FE ridotta
Sensibilità	0,43	0,29	0,45
Specificità	<b>0,89</b>	0,56	<b>0,81</b>
VPP	0,69	0,35	0,67
VPN	0,73	0,48	0,64
LLR+	3,96	0,65	2,36
LLR-	0,64	1,28	0,68
Accuratezza	0,72	0,43	0,65

Analogamente, anche la radiografia del torace (**tabella 9**) dimostra buoni valori di specificità e bassi valori di sensibilità.

**Tabella 9:** *caratteristiche della radiografia del torace*

Parametro	Rx torace			
	Cardiomegalia	Cefalizzazione	Edema polmonare	Versamento pleurico
Sensibilità	0,78	0,35	0,35	0,45
Specificità	0,50	<b>0,80</b>	<b>0,97</b>	<b>0,77</b>
VPP	0,70	0,73	0,94	0,75
VPN	0,60	0,44	0,49	0,47
LLR+	1,57	1,73	10,43	1,91
LLR-	0,43	0,81	0,67	0,72
Accuratezza	0,67	0,53	0,59	0,57

Valutando la positività della radiografia del torace nel suo insieme, la radiografia presenta una buona sensibilità (82%) ed una bassa specificità (48%).

Per quanto riguarda i reperti obiettivi, le caratteristiche dei singoli reperti sono riportate in **tabella 10**.

**Tabella 10:** *caratteristiche dei reperti obiettivi*

<b>Parametro</b>	<b>E.O.</b>				
	<b>Ortopnea</b>	<b>Turgore giugulare</b>	<b>Rantoli</b>	<b>Edemi periferici</b>	<b>Epatomegalia</b>
<b>Sensibilità</b>	0,55	0,34	0,55	0,55	0,12
<b>Specificità</b>	0,67	0,90	0,73	0,63	0,87
<b>VPP</b>	0,72	0,84	0,76	0,70	0,60
<b>VPN</b>	0,49	0,47	0,51	0,48	0,39
<b>LLR+</b>	1,65	3,40	2,07	1,50	0,95
<b>LLR-</b>	0,67	0,73	0,60	0,70	1,00
<b>Accuratezza</b>	0,60	0,55	0,62	0,58	0,42

<b>Parametro</b>				
	<b>Dispnea parossistica notturna</b>	<b>Dispnea da sforzo</b>	<b>Tosse notturna</b>	<b>Tachicardia (&gt;120 bpm)</b>
<b>Sensibilità</b>	0,17	0,81	0,19	0,11
<b>Specificità</b>	0,93	0,27	0,87	0,90
<b>VPP</b>	0,80	0,63	0,69	0,63
<b>VPN</b>	0,42	0,47	0,41	0,39
<b>LLR+</b>	2,55	1,10	1,43	1,06
<b>LLR-</b>	0,88	0,71	0,93	0,99
<b>Accuratezza</b>	0,47	0,60	0,45	0,42

Per quanto riguarda l'obiettività, nessun paziente è risultato completamente negativo all'esame obiettivo. Tutte le caratteristiche dell'obiettività clinica dimostrano una bassa accuratezza nella diagnosi di scompenso cardiaco.

Tali dati confermano per quanto riguarda l'obiettività clinica i dati riportati in letteratura (45).

## DISCUSSIONE

Lo scompenso cardiaco è la principale causa di dispnea nei pazienti ricoverati in ambito internistico. La diagnosi eziologica della causa di dispnea è un momento cardine nella gestione del paziente insufficienza respiratoria, per indirizzare correttamente la terapia. Nell'ambito di una patologia urgente come l'insufficienza respiratoria il possedere degli strumenti diagnostici caratterizzati da alta ripetibilità, semplicità d'esecuzione, rapidità di impiego e buona resa diagnostica appare fondamentale.

L'esame obiettivo tradizionale presenta sicuramente le caratteristiche di ripetibilità e rapidità; la sua resa diagnostica tuttavia, come già evidenziato in passato in letteratura (45), appare non ottimale. Pur costituendo quindi un cardine della diagnostica dello scompenso cardiaco, esso non appare sufficiente a garantire delle diagnosi sicure e precise. Per questo motivo ad esso si sono affiancate negli anni altre metodiche diagnostiche. Tra di esse la radiografia standard del torace è divenuta ormai un elemento imprescindibile nella valutazione del paziente dispnoico (45). Essa presenta tuttavia numerosi limiti: necessita di apparecchiature e personale dedicati, nonché di tempo per essere eseguita; il paziente deve essere trasferito in radiologia (e quindi abbandonare l'ambiente protetto del reparto); se eseguita al letto del paziente perde in qualità; infine comporta un danno biologico da radiazioni. Aspetti vantaggiosi della radiografia sono la panoramicità e la possibilità di confronto, non essendo una tecnica operatore dipendente.

Negli ultimi anni ai test clinici e radiologici si è aggiunto il dosaggio dei peptidi natriuretici atriali, effettuabile in condizioni di urgenza da molti laboratori di analisi (43-45). E' ormai accettata in letteratura, viste le numerose dimostrazioni ottenute in tal senso, la loro validità nell'escludere la causa cardiogena di dispnea (36). Un dosaggio negativo di NT-proBNP consente di escludere l'edema polmonare (43,45,46). Dosaggi molto elevati di peptidi natriuretici sembrano indicare con discreta sicurezza la presenza di una causa cardiogena. Resta tuttavia una notevole frazione di pazienti che presentano dosaggi di peptidi natriuretici "borderline" ed in questi casi il test non aiuta il clinico nella diagnostica. Va anche ricordato che il livello plasmatico dei peptidi natriuretici è influenzato da numerose condizioni patologiche (25-27), nonché dal quadro stesso cronico del paziente (18-19;20-22). Infine il suo valore è poco influenzato, in condizione di acuzie, dalla terapia effettuata e dalle variazioni cliniche del paziente, rendendolo un marcatore utile nella fase acuta, seppure impreciso (53-54).

Nella valutazione del paziente con scompenso cardiaco l'ecografia si era sempre limitata allo studio ecocardiografico, che fornisce informazioni sui volumi delle cavità, sullo spessore delle pareti e sulla loro contrattilità, nonché una valutazione degli eventuali vizi valvolari presenti. Dati derivati consentono inoltre di effettuare stime delle pressioni nelle cavità cardiache (tabella 3-4). I dati riportati in letteratura sembrano dimostrare come uno dei principali limiti dell'ecocardiografia, la necessità di personale dedicato, possa essere limitato dalla valutazione mediante visual assessment. Il medico che gestisce il paziente urgente può quindi stimare i dati relativi alla frazione di eiezione del ventricolo sinistro e i volumi delle cavità mediante un esame rapido, efficace e che richiede un training relativamente breve **(13-17)**. L'ecocardiogramma tuttavia presenta alcuni limiti importanti. E' un esame che necessita della collaborazione del paziente (o per meglio dire della possibilità di variarne il decubito); è inoltre un esame che necessita di tempo per essere eseguito; alcuni pazienti inoltre presentano delle finestre acustiche che non permettono l'esplorazione delle cavità cardiache. Il limite principale dell'ecocardiogramma appare comunque l'incapacità di tale metodica di valutare direttamente la presenza di liquido extravascolare polmonare. Un ecocardiogramma fornisce dati sulla funzione del cuore; indirettamente il clinico può utilizzare tali dati per stimare la probabilità che la dispnea dipenda da un edema polmonare cardiogeno.

La sempre maggiore diffusione di apparecchiature ecografiche presso i reparti medici, chirurgici o di terapia intensiva (quindi al di fuori delle radiologie) ha incentivato i clinici all'impiego dell'ecografia in campi che generalmente ne erano stati esclusi, primo fra tutti lo studio del polmone.

In letteratura sono apparse evidenze sull'utilità dell'impiego degli ultrasuoni nella diagnostica dei versamenti pleurici **(55)**, delle patologie addensanti del parenchima polmonare (focolai broncopneumonici, masse neoplastiche) **(57-58)**. Tutte queste applicazioni tuttavia prevedono l'assenza di tessuto areato nell'organo da studiare.

Una notevole accelerazione nell'impiego degli ultrasuoni a livello polmonare si è avuta con gli studi di Liechtenstein sullo pneumotorace **(61-63)**. La diagnostica ecografica di riappropria in questo caso dell'importanza degli artefatti, immagini virtuali tipiche di tutte le metodiche di imaging che solo nell'ecografia però permettono l'utilizzo pratico in diagnostica. Così, l'assenza di sliding pleurico permette di identificare con ottima accuratezza (e in tempi molto rapidi) uno pneumotorace. Il vantaggio dell'ecografia appare la rapidità di impiego, la praticabilità a letto del paziente, la ripetibilità, la mancanza di radiazioni o l'impiego di mezzi di contrasto nefrotossici. L'ecografia polmonare per la ricerca di artefatti a coda di cometa (linee B) è apparsa fin dai primi dati in letteratura come una promettente metodica nella diagnosi

differenziale tra edema polmonare e riacutizzazione di BPCO (64; 74). Quello che l'ecografia polmonare consente è la differenziazione rapida, semplice e precisa di un polmone “umido” da un polmone “asciutto” (72). Una valutazione a letto del paziente, in meno di tre minuti, consente a personale con un basso grado di training nel campo ecografico una diagnosi di imbibizione dell'interstizio polmonare. L'ecografia consente quindi una valutazione semi-quantitativa dell'acqua libera extra-vascolare polmonare, evidenziando la presenza di linee B isolate, confluenti o la loro assenza. I dati presenti in letteratura mostrano valori di sensibilità pari al 100%, con elevati valori di specificità. Tutti gli studi però sono sempre stati condotti su pazienti presenti in unità di Pronto Soccorso o di Terapia Intensiva (74). Questi reparti sono caratterizzati da quadri clinici generalmente più severi di quelli presenti nei reparti medici di degenza.

Questo studio ha voluto esplorare le possibilità di impiego dell'ecografia polmonare in un ambiente clinico diverso da quelli già valutati in letteratura, come quello del reparto di Medicina Interna, caratterizzato da una tipologia di pazienti diversa da quella del Pronto Soccorso e delle Terapie Intensive. Caratteristiche del paziente internistico sono sicuramente la bassa prevalenza di quadri patologici polmonari post-traumatici (specie PNX) e di condizioni emergenti quali il polmone da shock e la grave ARDS. Sono pazienti che giungono all'osservazione del medico per quadri clinici meno severi, sia per gravità sia perché già parzialmente stabilizzati (prova ne è la buona ossimetria iniziale dei pazienti oggetti del nostro studio). Sono pazienti tuttavia affetti da patologie potenzialmente pericolose per la sopravvivenza e che necessitano di un corretto inquadramento clinico in tempi rapidi per essere correttamente trattate. Sono inoltre pazienti che hanno generalmente accesso alle strutture diagnostiche (radiologia, ecocardiografia) in tempi più lunghi rispetto ai degenti presso unità di cura intensive.

Prima caratteristica che viene evidenziata dai dati di questo studio appare l'alta ripetibilità dell'esame, con una concordanza intra ed interoperatore ottima, sia considerando operatori esperti che non esperti, a dimostrazione della necessità di training limitata. Tale caratteristica è sicuramente utile per una tecnica che si propone come metodica diagnostica di primo livello (non specialistica quindi), specie se associata alla rapidità di esecuzione (risultata sempre inferiore ai tre minuti nel nostro studio) e alla mancanza di danno biologico degli ultrasuoni.

L'applicazione della semplice semeiotica ecografica, ed in particolare la ricerca della presenza di linee B, ha dimostrato come l'ecografia polmonare possa essere un predittore di edema polmonare cardiogeno. Infatti, all'aumentare delle linee B aumenta il numero di pazienti con scompenso cardiaco. Considerando la positività/negatività dell'esame (ovvero un

numero di linee B maggiore di 8, sommandole in entrambi i campi polmonari), l'ecografia si presenta altrettanto sensibile (97%) rispetto all'NT-proBNP nel diagnosticare uno scompenso cardiaco. L'ecografia risulta quindi una tecnica utile, come NT-proBNP, nell'escludere la causa cardiogena di dispnea. Per contro, la specificità della metodica appare inferiore (79%). L'ecografia polmonare per la ricerca di linee B è in grado di valutare la presenza di "polmone umido", ovvero di edema polmonare, ma non consente, con la semplice valutazione del numero di linee B, una diagnosi differenziale tra le cause di edema. Alcuni dati presenti in letteratura **(80)** suggeriscono altri elementi di semeiotica ultrasonografica che permettono la distinzione tra le cause di edema (ad esempio la presenza di aree risparmiate dalle linee B e la presenza di irregolarità sub-pleuriche ed addensamenti parenchimali), migliorando la specificità della metodica; tuttavia in questo modo l'esame appare più laborioso, più dispendioso come tempo di esecuzione e con una curva di apprendimento più ripida esso viene quindi a perdere il significato di esame di primo livello, a disposizione del medico non specialista.

Le caratteristiche in termini di sensibilità e specificità dell'ecografia vanno inoltre confrontate con quelle degli altri test a disposizione del clinico. Nel caso dell'obiettività clinica, tutti i pazienti presentavano almeno un reperto compatibile con edema polmonare cardiogeno. Tra i singoli reperti, la presenza di dispnea da sforzo presenta discreti valori di sensibilità (81%), mentre gli altri reperti sono più specifici che sensibili; tra di essi presentano specificità superiore al 90% la presenza di dispnea parossistica notturna (93%), tachicardia (90), turgore giugulare (90%). Nel complesso comunque l'accuratezza diagnostica dell'obiettività appare bassa, a conferma dei dati presentati in letteratura **(45)**.

La radiografia del torace dimostra una elevata specificità, sia considerando i singoli reperti patologici (con valori che vanno dal 50 considerando il reperto di cardiomegalia al 97% considerando la presenza di un franco quadro di edema polmonare), sia valutando l'esame nel suo insieme (82%).

Nel caso dell'ecocardiografia valutata mediante visual assessment, la sensibilità molto bassa e la specificità comunque inferiore alle altre metodiche non ne sembrano consigliare l'impiego.

Un dato interessante che emerge da questo studio riguarda la variazione nel tempo del numero di linee B, che decresce in maniera significativamente superiore nei pazienti che vengono trattati per scompenso cardiaco. Tale dato sembra promettere un ruolo dell'ecografia polmonare nella valutazione della risposta al trattamento e nel monitoraggio del paziente, sfruttando così la ripetibilità di tale esame. Resta sicuramente da valutarne l'efficacia del follow up con un timing diverso; nel nostro caso sono state utilizzate le 48 ore che in un paziente

instabile possono costituire un tempo eccessivo, anche se dati presenti in letteratura **(84)** sembrano indicare come la variazione nel numero di linee B avvenga in tempo reale con la riduzione del volume di acqua extravascolare polmonare.

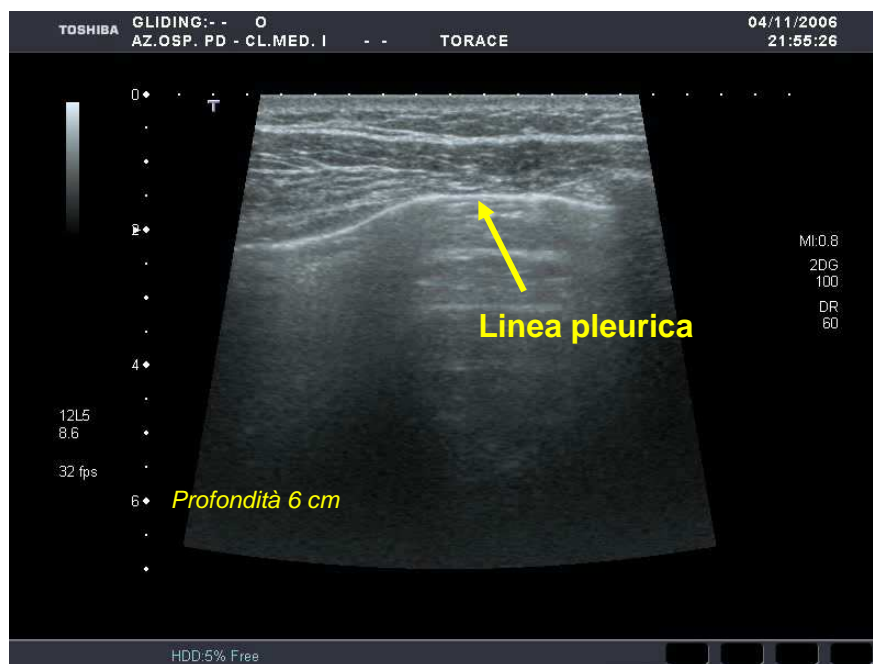
Quale il ruolo dell'ecografia polmonare in medicina interna allora? Sicuramente l'ecografia polmonare non si propone di sostituire le tecniche di radiologia convenzionale, che consentono una valutazione più panoramica del torace, né ci consente di sostituire un ecocardiogramma completo nella valutazione della funzione cardiaca. Il dosaggio del NT-proBNP, con la sua elevata sensibilità, è sicuramente utile nell'escludere la patologia cardiaca. La semeiotica fisica infine rimane, con la sua rapidità e versatilità, un cardine della diagnostica della dispnea. L'esame ecografico polmonare può tuttavia costituire un utile esame di primo livello, in virtù della sua efficacia, della sua rapidità e ripetibilità, integrandolo nella valutazione del paziente con dispnea.



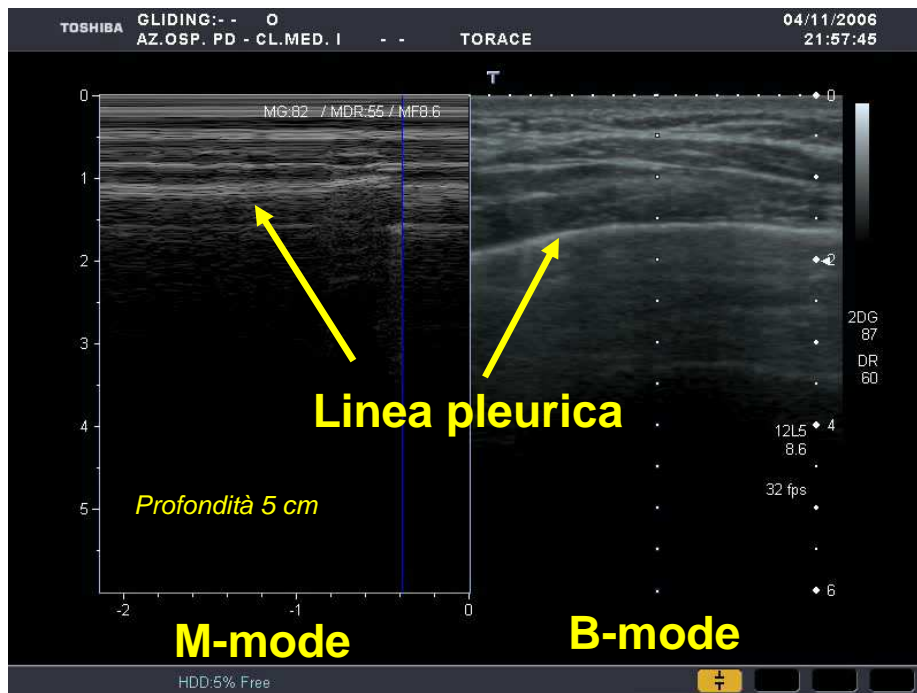
## DOCUMENTAZIONE ICONOGRAFICA



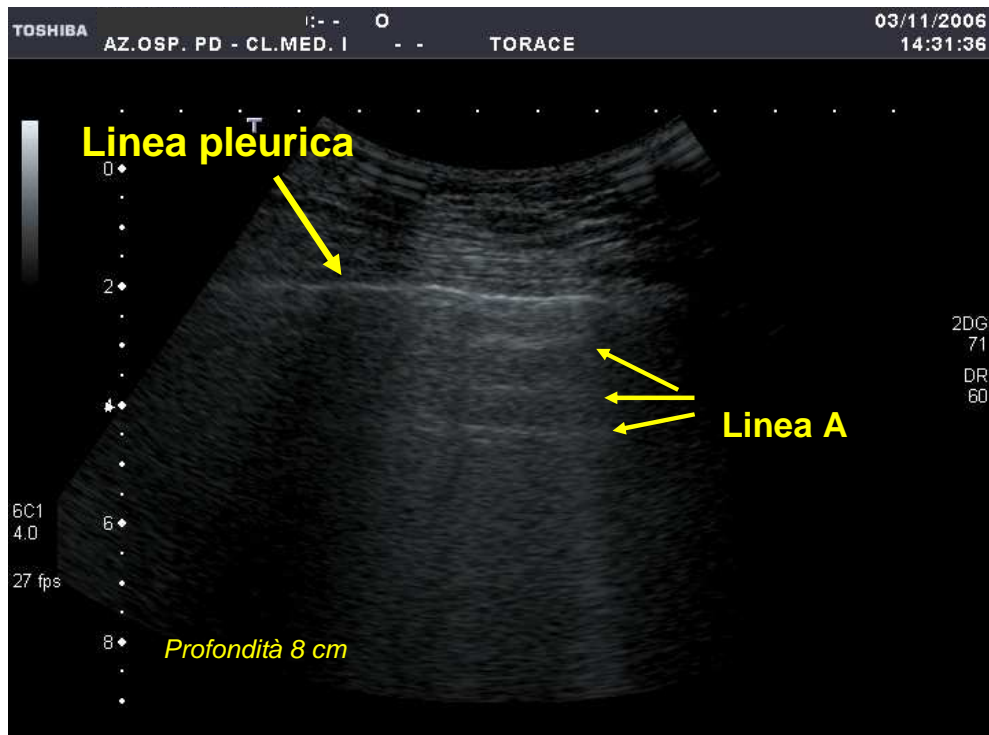
**Figura A:** *edema polmonare alla radiografia del torace*



**Figura B:** *ecografia polmonare normale in B-Mode*



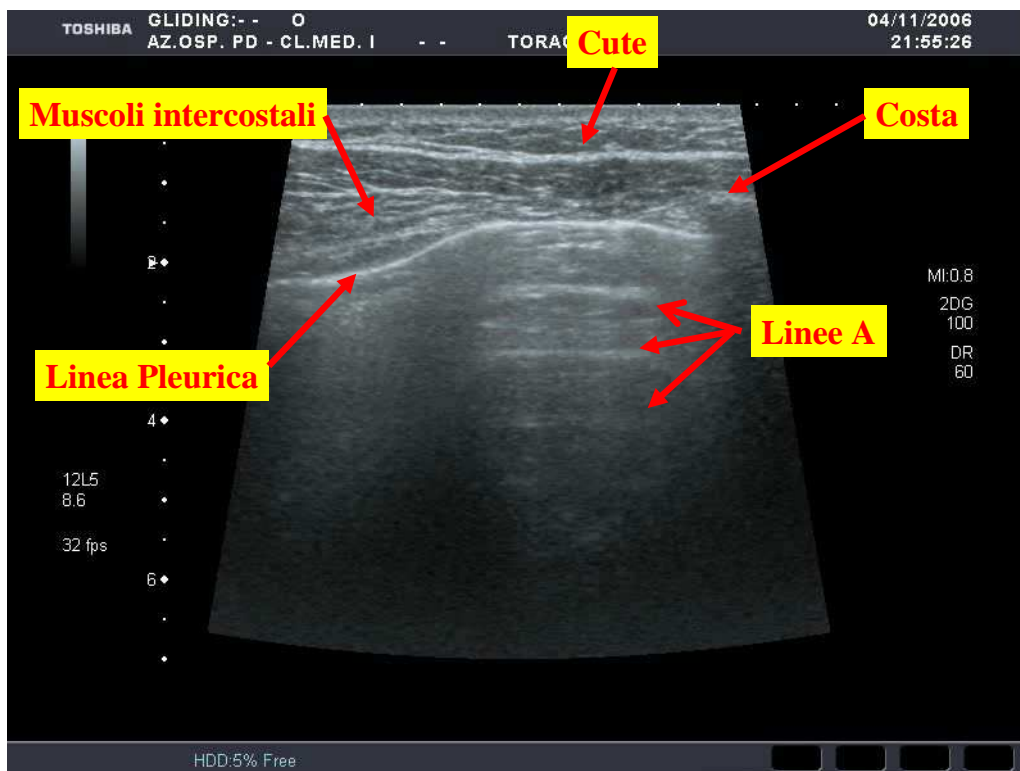
**Figura C:** ecografia polmonare normale in M-mode (a sinistra) e B-mode (a destra)



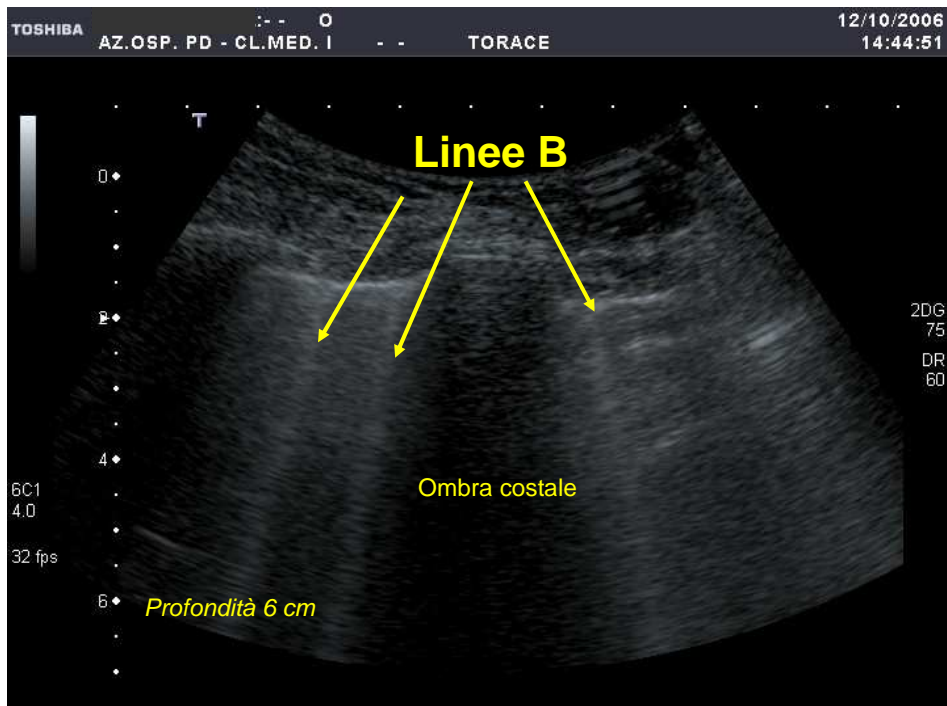
**Figura D:** ecografia polmonare con sonda convex: presenza di multiple linee A (quadro normale)



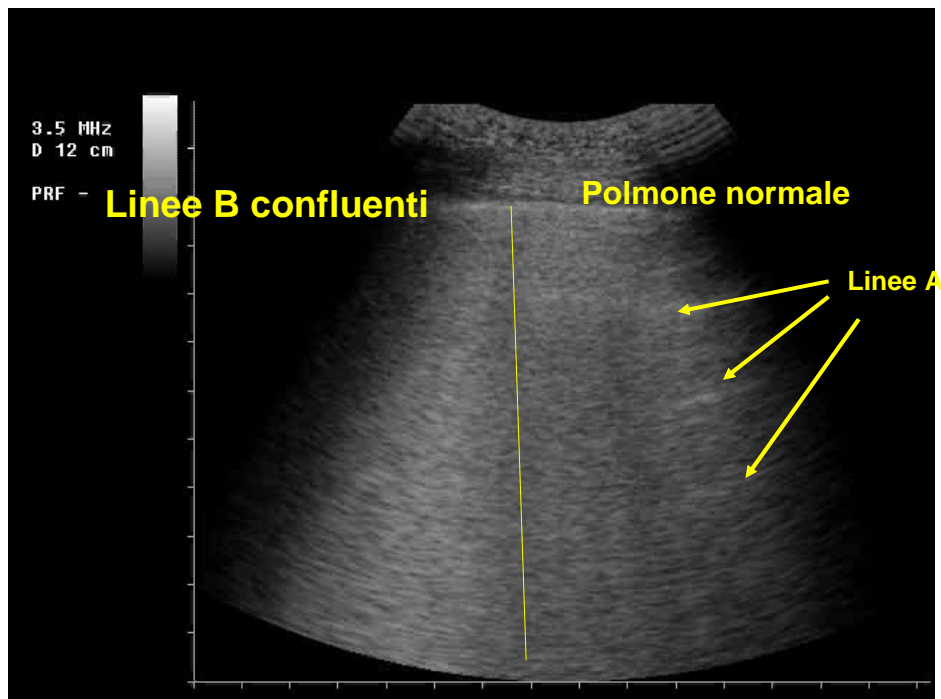
**Figura E:** *ecografia polmonare normale con sonda lineare*



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



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



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

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Braunwald E. Funzione miocardica normale e patologica. In: Harrison. Principi di medicina interna. McGraw-Hill. 15 ed. 2002;1:1535-1543.
- 2) Remme W.J., Swedberg K. Task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure, European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2001, vol. 22, 1527-1560.
- 3) Kannel W.B., Belanger A.J. Epidemiology of heart failure. *Am Heart J* 1991; 121: 951-7.
- 4) Ho K.K.L., Anderson K.M., Kannel W.B. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study. *Circulation*, 1993;88:107-115.
- 5) Dalla Volta S., Cardin G., Permutti B. Esame clinico. In: *Malattie del Cuore e dei Vasi*. McGraw-Hill 2001: 48-74.
- 6) EUROPEAN STUDY GROUP ON DIASTOLIC HEART FAILURE. How to diagnose diastolic heart failure. *European Heart Journal* 1998. Vol.19, 990-1003.
- 7) Knudsen CW, Omland T, Clopton P, Westheim A, Abraham WT, Storrow AB, McCord J, Novak RM, Aumont MC, Duc P, Hollander JE, Wu AHB, McCollough PA, Maisel AS: Diagnostic Value of B-Type Natriuretic Peptide and Chest Radiographic Findings in Patients with Acute Dyspnea. *Am J Med* 2004;116(6): 363-368.)
- 8) Ely EW, Haponik EF: Using the chest radiograph to determinate intravascular volume status: the role of vascular pedicle width. *Chest* 2002; 121: 942-950.
- 9) Martin GS, Ely EW, Carroll FE, Bernard GR: Findings on the portable chest radiograph correlate with fluid balance in the critically ill patients. *Chest* 2002; 122: 2087-2095
- 10) Milne EN, Pistolesi M, Miniati M, Giuntini C: The radiologic distinction of cardiogenic and noncardiogenic edema. *Am J Roentgenol* 1985; 144: 879-894.):
- 11) Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Stromberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K: ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Journal of heart failure* 2008; 10: 933-989
- 12) Collins SP, Lindsell CJ, Storrow AB, Abraham WT, ADHERE Scientific Advisory Committee Investigators and Study group: Prevalence of negative chest radiography

- results in the emergency department patient with decompensated heart failure. *Ann Emerg Med* 2006; 47: 13-18
- 13) McGowan JH, Cleland JGF: Reliability of reporting left ventricular systolic function by echocardiography: a systematic review of 3 methods. *Am Heart J* 2003; 146: 388-397
  - 14) Mueller X, Stauffer J, Jaussi A, : Subjective visual echocardiographic estimate of left ventricular ejection fraction as an alternative to conventional echocardiographic methods: comparison with contrast angiography. *Clin Cardiol* 1991; 14: 898-907).
  - 15) Mark D.G, Hayden G.E., Ky B., et al: Hand-carried echocardiography for assessment of left ventricular filling and ejection fraction in the surgical intensive care unit. *Journal of Critical Care* 2009 Sep;24(3):470.e1-7
  - 16) Manasia A.R., Nagaraj H.M., Kodali R.B. Feasibility and potential clinical utility of goal-directed transthoracic echocardiography performed by noncardiologist intensivists using a small hand carried device (Sonohearth) in critically ill patients *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 2005; 19(2):155-159
  - 17) Mark D.G., Ku B.S., Carr B.G. et al. Directed bedside transthoracic echocardiography: preferred cardiac window for left ventricular ejection fraction estimation in critically ill patients. *Am J Emerg Med* 2007; 25: 894-900
  - 18) De Bold A.J., Bruneau B.G. Natriuretic peptides. In: Fray JC, ed. *Handbook of physiology*. Section 7, Volume III. Oxford: Oxford University Press, 2000: 377-409.
  - 19) De Bold A.J., Ma K.K., Zhang Y., de Bold M.L., Bensimon M., Khoshbaten A. The physiological and pathophysiological modulation of the endocrine function of the heart. *Can J Physiol Pharmacol* 2001; 79: 705-14.
  - 20) Walther T., Klostermann K., Hering-Walther S., Schultheiss H.P., Tschöpe C., Stepan H. Fibrosis rather than blood pressure determines cardiac BNP expression in mice. *Regul Pept* 2003; 116: 95-100.
  - 21) De Lemos J.A., Morrow D.A. Brain natriuretic peptide measurement in acute coronary syndromes: ready for clinical application? *Circulation* 2002; 106: 2868-70.
  - 22) Hama N., Itoh H., Shirakami G. et al. Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction. *Circulation* 1995; 92: 1158-64.
  - 23) Kuroski, de Bold M.L. Estrogen, natriuretic peptides and the renin-angiotensin system. *Cardiovasc Res* 1999; 41: 524-31.

- 24) Clerico A. Pathophysiological and clinical relevance of circulating levels of cardiac natriuretic hormones: is their assay merely a marker of cardiac disease? *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 752-60.
- 25) Toth M., Vuorinen K.H., Vuolteenaho O. et al. Hypoxia stimulates release of ANP and BNP from perfused rat ventricular myocardium. *Am J Physiol* 1994; 266 (Part 2): H1572-H1580.
- 26) Emdin M., Passino C., Prontera C. et al. Cardiac natriuretic hormones, neuro-hormones, thyroid hormones and cytokines in normal subjects and patients with heart failure. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42: 627-36.
- 27) Clerico A., Del Ry S., Maffei S., Prontera C., Emdin M., Riannessi D. The circulating levels of cardiac natriuretic hormones in healthy adults: effects of age and sex. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 371-7.
- 28) National Institute for Clinical Excellence. Clinical guideline 5. Chronic heart failure. Management of chronic heart failure in adults in primary and secondary care. London, 2003: 1-44.
- 29) Scardovi A.B. Clinical applications of brain natriuretic peptide testing. *Ital Heart J Suppl* 2004; 5: 343-56.
- 30) Clerico A., Emdin M. Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurement of the cardiac natriuretic peptides: a review. *Clin Chem* 2004; 50: 33-50.
- 31) Cowie MR, Mendez GF. BNP and congestive heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2002; 44: 293-321.
- 32) Latini R., Masson S., de Angelis N., Anand I. Role of brain natriuretic peptide in the diagnosis and management of heart failure: current concepts. *J Card Fail* 2002; 8: 288-99.
- 33) Caldwell M.A., Howie J.N., Dracup K. BNP as discharge criteria for heart failure. *J Card Fail* 2003; 9: 416-22.
- 34) Cardarelli R., Lumicao T.G. Jr. B-type natriuretic peptide: a review of its diagnostic, prognostic, and therapeutic monitoring value in heart failure for primary care physicians. *J Am Board Fam Pract* 2003; 16: 327-33.
- 35) Dyrbye L., Redfield M.M. The role of brain natriuretic peptide in population screening. *Heart Fail Rev* 2003; 8: 349-54.
- 36) Howie J.N., Caldwell M.A., Dracup K. The measurement of brain natriuretic peptide in heart failure: precision, accuracy, and implications for practice. *AACN Clin Issues* 2003; 14: 520-31.

- 37) Maisel A.S. Use of BNP levels in monitoring hospitalized heart failure patients with heart failure. *Heart Fail Rev* 2003; 8: 339-44.
- 38) Abassi Z., Karram T., Ellaham S., Winaver J., Hoffman A. Implications of the natriuretic peptide system in the pathogenesis of heart failure: diagnostic and therapeutic importance. *Pharmacol Ther* 2004; 102: 223-41.
- 39) McDonagh T.A., Holmer S., Raymond I., Luchner A., Hildebrandt P., Dargie H.J. NT-proBNP and the diagnosis of heart failure: a pooled analysis of three European epidemiological studies. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 269-73.
- 40) Rodeheffer R. Measuring plasma B-type natriuretic peptide in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 740-9.
- 41) Remme W.J., Swedberg K. On behalf of the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22:1527-60.
- 42) Hartmann F., Packer M., Coats A.J.S., Fowler M.B., Krum H., Mohacsi P., Rouleau J.L., Tendera M., Castaigne A., Trawinski J., Amann-Zalan I., Hoersch S., Katus H.A. NT-proBNP in severe chronic heart failure: rationale, design and preliminary results of the COPERNICUS NT-proBNP substudy. *The European Journal of Heart Failure* 6 (2004) 343–350.
- 43) Maisel A.S, Krishnaswamy P., Nowak R.M. et al, for the Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 161-7.
- 44) Bayes-Genis A., Santalo-Bel M., Zapico-Muniz E. et al. N-terminal probrain natriuretic peptide (NT-proBNP) in the emergency diagnosis and in-hospital monitoring of patients with dyspnoea and ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 301-8.
- 45) Knudsen C.W., Omland T., Clopton P. et al. Diagnostic value of B-type natriuretic peptide and chest radiographic findings in patients with acute dyspnea. *Am J Med* 2004; 116: 363-8.
- 46) Gottlieb S.S., Kukin M.L., Ahern D., Packer M. Prognostic importance of atrial natriuretic peptide in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 1534-9.
- 47) Koglin J., Pehlivanli S., Schwaiblmair M., Vogeser M., Cremer P., vonScheidt W. Role of brain natriuretic peptide in risk stratification of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1934-41.

- 48) Selvais P.L., Donckier J.E., Robert A. et al. Cardiac natriuretic peptides for diagnosis and risk stratification in heart failure: influences of left ventricular dysfunction and coronary artery disease on cardiac hormonal activation. *Eur J Clin Invest* 1998; 28: 636-42.
- 49) Swedberg K., Eneroth P., Kjekshus J., Wilhelmsen L. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. CONSENSUS Trial Study Group. *Circulation* 1990; 82: 1730-6.
- 50) Anand I.S., Fisher L.D., Chiang Y.T. et al, for the Val-HeFT Investigators. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 2003; 107: 1278-83.
- 51) Latini R., Masson S., Anand I. et al, for the Val-HeFT Investigators. The comparative prognostic value of plasma neurohormones at baseline in patients with heart failure enrolled in Val-HeFT. *Eur Heart J* 2004; 25: 292-9.
- 52) Hartmann F., Packer M., Coats A.J. et al. Prognostic impact of plasma N-terminal pro-BNP natriuretic peptide in severe chronic congestive heart failure. A substudy of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS)
- 53) Latini R., Wong M., Masson S. et al, for the Val-HeFT Investigators. Predicting outcomes in chronic heart failure from short-term changes in BNP as a surrogate endpoint: Val-HeFT data. (abstr) *Circulation* 2003; 108: IV557-IV558.
- 54) Bettencourt P., Frioies F., Azevedo A. et al. Prognostic information provided by serial measurements of brain natriuretic peptide in heart failure. *Int J Cardiol* 2004; 93: 45-8.
- 55) Vignon P., Chastagner C., Berkane V., Chardac E., François B., Normand S., Bonnivard M., Clavel M., Pichon N., Preux P.M., 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.
- 56) Dome H.L. Differentiation of Pulmonary Parenchymal Consolidation from Pleural Disease Using the Sonographic Fluid Bronchogram. *Radiology* 1986; 158:41-42.
- 57) Weinberg B., Diakoumakis E.E., Kass E.G., Seif B., Zvi Z.B. The Air Bronchogram: Sonographic Demonstration *AJR* 147:593-595, september 1986.
- 58) Lichtenstein D.A. Lascols N., Meziere G., Gepner A. Ultrasound diagnosis of alveolar consolidation in the critically ill *Intensive Care Med* (2004) 30:276–281.
- 59) Beckh S, Bolcskei PL, Lessnau KD: Real time chest ultrasonography. A comprehensive review for the pulmonologist. *Chest* 2002; 122: 1759-1773

- 60) Mathis G: Thorax sonography: part 1. Chest wall and pleura. *Ultrasound Med. Biol.* 1997; 23: 1131-1139
- 61) Lichtenstein D.A., Menu Y. A bedside ultrasound sign ruling out pneumothorax in the critically ill. Lung sliding. *Chest.* 1995 Nov;108(5):1345-8.
- 62) Lichtenstein D.A., Meziere G., Biderman P., Gepner A. The "lung point": an ultrasound sign specific to pneumothorax. *Intensive Care Med.* 2000 Oct;26(10):1434-40.
- 63) Lichtenstein D.A., Meziere G., Lascols N., Biderman P., Courret J.P., Gepner A., Goldstein I., Tenoudji-Cohen M. Ultrasound diagnosis of occult pneumothorax. *Crit Care Med.* 2005 Jun;33(6):1231-8.
- 64) Lichtenstein D.A., 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.
- 65) Lichtenstein D.A. *General Ultrasound in the Critically Ill.* New York, Springer-Verlag, pg 3-200, 2005.
- 66) Avruch L, Cooperberg PL. The ring down artifact. *J Ultrasound Med* 1985;4:21-28)
- 67) Soldati G, Copetti R, Sher S. Sonographic Interstitial Syndrome. The sound of lung water. *J Ultrasound Med* 2009;28:163-174)
- 68) Miller WT, Shah RM: Isolated diffuse ground glass opacity in thoracic CT: causes and clinical presentation. *AJR* 2002; 184: 613-622).
- 69) Lichtenstein D.A., Meziere G., Seitz J. Le bronchogramme aerien dynamique, un signe echographique de consolidation alveolaire non retractile. *Reanimation* 11 (suppl. 3):98s, 2002.
- 70) Soldati G. Lung sonography : artifact, movement or echotexture ? *G. Ital. Ecografia* 4:329-338, 2001.
- 71) Soldati G., Rossi M. Wet and dry lungs: a useful sonographic distinction *Crit Care* 3 (suppl 1): 61, 1999.
- 72) Soldati G, Bergamini C. Chest sonography for extravascular lung water. *Am J Cardiol.* 2005 Jul 15;96(2):322-3.
- 73) 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.

- 74) Lichtenstein D, 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
- 75) 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.
- 76) 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
- 77) 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.);
- 78) 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).
- 79) Soldati G, Sher S: Bedside lung ultrasound in critical care practice. 2009; 75: 509-517
- 80) 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.
- 81) Miller W.T. Jr, Shah R.M. Isolated diffuse ground-glass opacity in thoracic CT: causes and clinical presentations. *AJR Am J Roentgenol*. 2005 Feb;184(2):613-22.
- 82) Avruch L., Cooperberg P.L.. The ring-down artifact. *J Ultrasound Med*. 1985 Jan;4(1):21-8.
- 83) 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 (in press).).
- 84) Hunt SA et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines *J Am Coll Cardiol*. 2005; 20: 46-82.)