



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI INGEGNERIA

Corso di Laurea Triennale in Ingegneria Biomedica

**Bradycardie e respirazione nel neonato
prematuro**

**Bradycardia and respiration in the premature
infant**

Relatore: Prof.ssa Laura Burattini

Tesi di laurea di:

Correlatore: Dott. Agnese Sbroolini

Sara Capuano

Anno Accademico 2019/2020

Ai miei nonni

Abstract

Il quadro clinico di un neonato prematuro risulta essere particolarmente delicato in quanto è proprio la nascita precoce, ovvero prima della 37° settimana, che comporta la non completa formazione di alcuni organi e tessuti vitali. Una conseguenza dell'imaturità che un neonato pretermine può presentare è l'incapacità di gestire in maniera opportuna il sistema nervoso simpatico e pertanto, al verificarsi di un fenomeno di apnea respiratoria, l'organismo non riesce a compensarlo con l'aumento della frequenza cardiaca, come normalmente dovrebbe accadere, ma conduce il neonato in una situazione di bradicardia. Lo scopo di questo elaborato è quindi di determinare l'affidabilità dell'algoritmo, Adaptive, il quale è capace di individuare le bradicardie attraverso la verifica della frequenza respiratoria dei segmenti antecedenti e posteriori ad essa.

Parlando di bradicardie e di apnee respiratorie si offre una panoramica anatomica e fisiologica sugli organi interessati, il cuore e i polmoni; vengono descritte la struttura, la conformazione e il loro funzionamento, in particolare la conduzione e la circolazione cardiaca per il cuore e la respirazione interna ed esterna per i polmoni.

Lo studio svolto è basato sull'analisi dei segnali elettrocardiografici e respiratori di 10 soggetti, per cui si sono descritti i segnali provenienti dai potenziali bioelettrici del cuore visibili sulla superficie corporea e i metodi per la loro registrazione e, per quanto riguarda la respirazione, viene anche descritto sia il tracciato che delinea i volumi dei polmoni durante gli atti respiratori sia i suoi metodi di misura.

Il centro focale di tutto l'elaborato, come già anticipato, è il neonato prematuro ed è proprio per questo che oltre alla panoramica su cuore e polmoni si fornisce anche un quadro completo sulle immaturità che comporta la nascita prematura e sulle linee guida da adottare in caso di apnee respiratorie ed in caso di Respiratory Distress Syndrome, patologia dovuta ad una carenza di surfactante nei polmoni.

Per giungere allo scopo dell'elaborato si è svolta quindi un'attività di ricerca focalizzata sullo studio in frequenza dei segnali elettrocardiografici e respiratori di 10 neonati

prematuro di diversa età gestazionale e diverso peso, ma tutti capaci di respirare autonomamente. In particolare, si sono inizialmente analizzate le caratteristiche dei segmenti di segnale che anticipano e che seguono i fenomeni di bradicardia rilevati tramite gli algoritmi Standard e Adaptive e, successivamente, i risultati ottenuti e riportati in tabella si sono confrontati per riuscire a dedurre se l'algoritmo Adaptive sia affidabile o meno.

Quando si parla di caratteristiche dei segmenti di segnale respiratorio che anticipano e che seguono le bradicardie, si fa solitamente riferimento alla frequenza respiratoria e all'ampiezza del segnale analizzato; entrambe analizzate con l'uso della Trasformata di Fourier e quindi attraverso l'analisi in frequenza.

Come risultato dello studio svolto si è potuto verificare che la frequenza respiratoria del paziente prima del verificarsi della bradicardia è maggiore rispetto alla frequenza respiratoria che segue il fenomeno e che gli algoritmi Standard e Adaptive possono essere considerati non differenti.

Indice

Introduzione	I
1 Apparato cardiovascolare e respiratorio	1
1.1 L'apparato cardiovascolare	1
1.1.1 Anatomia del cuore	2
1.1.1.1 Conformazione interna	3
1.1.1.2 Conformazione esterna	5
1.1.2 Fisiologia elettrica del cuore	6
1.1.3 Fisiologia meccanica del cuore	8
1.1.4 Circolazione cardiovascolare	10
1.1.5 Vasi sanguigni	10
1.2 L'apparato respiratorio	13
1.2.1 Vie aeree superiori	13
1.2.2 Vie aeree inferiori	15
1.2.3 Polmoni	16
1.2.3.1 Struttura degli alveoli	18
1.2.3.2 Surfactante	19
1.2.4 Fisiologia dell'apparato respiratorio	20
1.2.4.1 Meccanismi della respirazione	20
1.2.4.2 Barriera aria-sangue	21
2 Monitoraggio cardiorespiratorio	23
2.1 I segnali cardiovascolari	23

2.1.1	Elettrocardiogramma	25
2.1.1.1	Caratteristiche dell'elettrocardiogramma	27
2.1.1.2	Caratteristiche patologiche	28
2.1.1.3	Elettrocardiografo	31
2.1.2	Tacogramma	34
2.1.2.1	La costruzione del tacogramma	35
2.1.2.2	Sistema nervoso simpatico e parasimpatico.....	36
2.2	Segnale respiratorio.....	37
2.2.1	Genesi del segnale respiratorio.....	38
2.2.2	Tracciato respiratorio e volumi polmonari.....	39
2.2.3	Strumenti di misura	41
2.2.3.1	Spirometro a campana	41
2.2.3.2	Pneumotacografo.....	43
3	Il neonato pretermine.....	45
3.1	Il neonato	45
3.2	Prematurità	46
3.3	Immaturità	46
3.3.1	Termoregolazione.....	47
3.3.2	Immunologica	47
3.3.3	Cardiaca	48
3.3.4	Respiratoria	49
3.3.5	Altre	49
3.4	Respiratory Distress Syndrome (RDS)	50
3.4.1	Linee guida.....	50

3.4.2	Terapia tensioattiva.....	52
3.5	Apnea nel neonato.....	53
3.5.1	L'effetto della caffeina.....	55
4	Relazione tra bradicardie neonatali e apnee respiratorie.....	56
4.1	Dati.....	56
4.2	Metodi.....	57
4.2.1	Calcolo della frequenza respiratoria e del massimo	57
4.2.2	Confronto tra le caratteristiche.....	58
4.3	Risultati	59
4.4	Discussioni.....	62
	Conclusioni	III
	Ringraziamenti.....	V
	Bibliografia.....	VIII

Introduzione

Un neonato prematuro o pretermine, secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, è un bambino nato prima del termine della gravidanza ovvero prima della 37° settimana di gestazione ed ogni anno circa 15 milioni di bambini nascono prima del termine, con incidenze differenti tra i Paesi più o meno sviluppati.

Il neonato che nasce prima del termine previsto da una gravidanza completa presenta un quadro clinico particolarmente critico a causa delle immaturità che comporta la nascita precoce; si parla infatti di immaturità del sistema cardiaco, respiratorio, del sistema di termoregolazione e di altri organi e sistemi vitali che non hanno avuto il tempo sufficiente per la loro completa formazione.

Una conseguenza dell'immaturità del sistema nervoso è l'incapacità di gestire in maniera opportuna il sistema nervoso autonomo simpatico, ovvero il sistema responsabile dell'aumento della frequenza cardiaca in situazioni di "emergenza e fuga". È proprio in occasione di apnee respiratorie, a cui è soggetto il neonato prematuro, che il sistema nervoso simpatico, invece di aumentare la frequenza cardiaca per compensare il fenomeno, conduce il neonato in una situazione di bradicardia e quindi ad un rallentamento della frequenza cardiaca.

In questo ambito, dunque, l'obiettivo dell'elaborato è quello di verificare che le frequenze di respirazione dei segmenti di segnale respiratorio che anticipano le bradicardie sono maggiori delle frequenze dei segmenti che le seguono e di stabilire l'affidabilità e la bontà dell'algoritmo Adaptive, algoritmo sviluppato dal Cardiovascular Bioengineering Lab ed usato per l'individuazione delle bradicardie nei segnali cardiovascolari dei pazienti.

Apparato cardiovascolare e respiratorio

1.1 L'apparato cardiovascolare

L'apparato cardiovascolare o circolatorio permette l'interconnessione tra tutti gli altri apparati e sistemi del corpo umano, in quanto rappresenta l'insieme degli organi e canali, i vasi sanguigni, che consentono al sangue di circolare e distribuire ossigeno ed elementi nutrienti alle varie cellule, tessuti e organi, e allo stesso tempo di eliminare l'anidride carbonica e le sostanze di scarto prodotte.

L'insieme degli organi e dei vasi in cui scorre il sangue costituisce un apparato di tipo chiuso, in cui il fluido circolante non lascia mai gli organi dell'apparato in questione che è formato da un organo propulsore, il cuore, e da numerosi vasi sanguigni ramificati distinti in arterie, vene e capillari.

Sebbene il cuore sia un organo singolo, in cui si individuano quattro cavità, è consentito parlare di cuore destro e cuore sinistro. Questa distinzione, più funzionale che anatomica, è correlata al fatto che il cuore sinistro, una volta ricevuto il sangue ossigenato dai polmoni, lo pompa nel *grande circolo o circolazione sistemica* o anche detta *circolazione generale* (ossia dal cuore a tutti gli altri tessuti e organi), mentre il cuore destro, riempito di sangue ricco di anidride carbonica proveniente dalla periferia del corpo, lo indirizza verso la *piccola circolazione o circolazione polmonare* dove, a livello dei polmoni libera le sostanze di scarto e si ricarica di ossigeno.

Le funzioni dell'apparato circolatorio sanguigno sono quindi quelle di:

- garantire un continuo e corretto apporto di ossigeno ed elementi nutritivi a tutte le cellule e organi prelevando allo stesso tempo da essi i prodotti finali del metabolismo, i cataboliti;

- regolare l'omeostasi dei fluidi corporei;
- termoregolazione;
- regolazione degli altri apparati attraverso il trasporto di messaggeri chimici, quali gli ormoni;
- contribuire all'attività immunitaria tramite il trasporto di cellule fagocitarie e anticorpi.

1.1.1 Anatomia del cuore

Il cuore è l'organo centrale e propulsore dell'apparato cardiovascolare che consente la circolazione del sangue all'interno dei vasi sanguigni verso la periferia del corpo attraverso le sue contrazioni ritmiche.

È un organo impari, cavo, composto in prevalenza da una struttura muscolare e situato nella cavità toracica, in particolare in una parte di questa chiamata *mediastino anteriore*, posto tra i due polmoni e superiormente al diaframma, muscolo che separa la regione toracica da quella addominale.

Non è posizionato in posizione perfettamente mediana, ma spostato per circa due terzi verso sinistra.

Il cuore ha forma di un cono, leggermente appiattito il senso antero-posteriore con la base rivolta in alto, a destra e all'indietro mentre l'apice in basso, a sinistra e in avanti. Ciò porta l'organo ad avere un asse obliquo rivolto da destra verso sinistra e dall'indietro all'avanti.

Il cuore, al suo interno, possiede quattro cavità: due superiori, dette *atri* e distinti in atrio destro e atrio sinistro, e due inferiori, i *ventricoli*, distinti anch'essi in destro e sinistro. Ogni atrio comunica con il sottostante ventricolo; dalla nascita non ci sono più comunicazioni né tra i due atri e né tra i due ventricoli, per questo è possibile suddividere il cuore in due metà: la metà destra e la metà sinistra non comunicanti tra loro.

La sua superficie esterna è percorsa da solchi che evidenziano i limiti delle cavità che lo costituiscono ed in base alla sua conformità è possibile distinguere una faccia anteriore o sternocostale e una faccia postero-inferiore detta diaframmatica.

È anche possibile descrivere la base del cuore come appartenente solamente agli atri, convessa, irregolare, in quanto vi è la presenza degli sbocchi delle grosse vene e nettamente separata anteriormente dalla faccia sterno-costale, posteriormente è invece unita alla faccia diaframmatica senza un limite di demarcazione ben definito. L'apice, al contrario, è appartenente solamente al ventricolo sinistro.

1.1.1.1 Conformazione interna

Il cuore è composto internamente da quattro cavità: due atri superiormente e due ventricoli inferiormente.

Ogni comunicazione tra atrio e ventricolo destro e atrio e ventricolo sinistro è interrotta e bloccata da una parete di natura fibrosa chiamata *setto atrioventricolare*, la cui parte superiore, il *setto interatriale*, separa gli atri e la cui parte inferiore, denominata *setto interventricolare*, divide i due ventricoli. La presenza del setto è fondamentale in quanto è necessario mantenere separato il sangue del cuore destro, ricevuto dalle due vene cave superiore e inferiore che sboccano nell'atrio destro e provenienti dalla periferia del corpo, facenti parte quindi della circolazione generale, dal sangue del cuore sinistro, ricco di ossigeno di ritorno dai polmoni mediante le quattro vene polmonari che riversano il contenuto trasportato nell'atrio sinistro.

La parete mediale presenta una depressione, chiamata *fossa ovale*, che corrisponde alla zona dove, durante la vita intrauterina, era presente il *forame ovale di Botallo* che permetteva la comunicazione tra gli atri in modo da eludere la circolazione polmonare non ancora necessaria al feto.

Per quanto riguarda i vasi sanguigni in relazione con il cuore, se negli atri terminano le vene cave superiore e inferiore, a destra, e le quattro vene polmonari, a sinistra, possiamo dire che dai ventricoli hanno origine invece l'arteria polmonare e l'aorta, rispettivamente a destra e a sinistra.

Altra caratteristica cardiaca importante è la sola comunicazione di ogni atrio con il sottostante ventricolo tramite degli orifizi, o *valvole*.

Valvole cardiache

Gli orifici, in generale, considerati come strutture che regolano il flusso di sangue all'interno del cuore e verso l'esterno, sono formati da appendici di tessuto fibroso con il principale compito di impedire il reflusso di sangue e garantire l'unidirezionalità del flusso sanguigno. La loro apertura e chiusura non è regolata da un controllo nervoso e muscolare volontario o involontario, ma è basata totalmente sulla differenza pressoria che si viene a creare nello spazio sovrastante e il sottostante alla valvola.

Le valvole o orifici presenti tra gli atri e ventricoli sono chiamate: *tricuspide* nel cuore destro e *bicuspidale o mitrale* nel cuore sinistro (Fig. 1.1).

La valvola tricuspide è formata da tre lembi triangolari, con base ancorata al contorno dell'orificio e sul margine inferiore presenta l'attacco per le corde tendinee; inoltre, quando aperta, ha una forma di imbuto con apice sporgente del ventricolo.

La valvola bicuspidale o mitrale, proprio come dice il nome stesso, è invece formata da due lembi trapezoidali e presenta gli stessi attacchi superiori e inferiori della tricuspide. Sul piano atrioventricolare è presente quindi una formazione connettivale fibrosa che serve sia da impianto alle valvole presenti e sia da isolante elettrico tra atri e ventricoli. Oltre alle valvole tricuspide e bicuspidale, nei ventricoli sono presenti altre due valvole che garantiscono l'unidirezionalità del sangue e la regolazione del flusso verso gli altri organi e tessuti chiamate *valvola aortica e valvola polmonare* (Fig. 1.1.1). Queste sono anche indicate con il nome di *valvole semilunari*, con una struttura a nido di rondine, sono costituite da tre lembi valvolari a concavità superiore che presentano nel lembo libero di ciascuna tasca un piccolo ispessimento fibroso, il *nodulo di Morgagni*, responsabile della perfetta chiusura ermetica dell'orificio durante il riempimento del ventricolo.

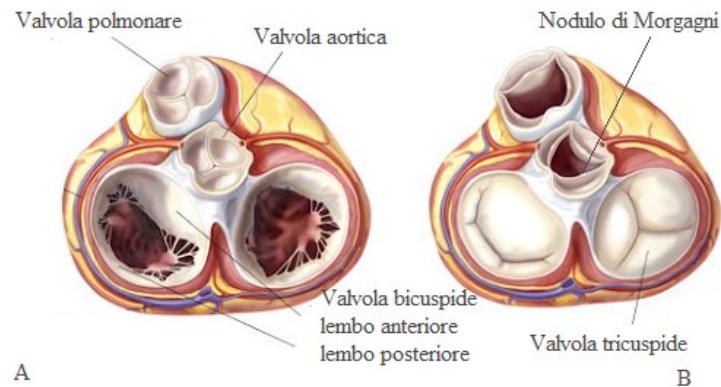


Fig. 1.1.1 – Rappresentazione delle quattro valvole cardiache sul piano atrioventricolare. **A**, Atri contratti e ventricoli rilassati, con valvole atrioventricolari aperte e semilunari chiuse. **B**, Ventricoli contratti con valvole semilunari aperte.

1.1.1.2 Conformazione esterna

Il cuore, l'organo centrale e propulsore di tutto l'apparato cardiocircolatorio, è costituito da una struttura prevalentemente muscolare. In particolare, la parete cardiaca è formata da tre strati, o tonache, sovrapposte, l'*endocardio*, il *miocardio* e l'*epicardio* in ordine dall'esterno verso l'interno, che presentano spessori diversi in relazione alla forza contrattile che ogni cavità dovrà esercitare per la giusta contrazione cardiaca.

Da questo ne segue il diverso spessore che presentano gli atri rispetto ai ventricoli, i quali hanno una parete più robusta, e precisamente quella del ventricolo sinistro risulta circa tre volte più spessa del destro, dal momento che proprio dal sinistro, tramite l'aorta, il sangue raggiunge tutta la periferia del corpo.

Il cuore, quindi, essendo un muscolo è costituito da un insieme di cellule eccitabili e contrattili, i *miocarditi*, classificati in tre tipologie differenti:

- *Miocardio del lavoro*, formato da fibre muscolari che contengono prevalentemente materiale contrattile;
- *Cellule nodali*, dotate di capacità di autoeccitazione e che tramite la loro depolarizzazione riescono a generare un impulso elettrico che si propaga a tutte le cellule muscolari del cuore garantendone la contrazione;

- *Tessuto di conduzione*, dotato di cellule organizzate per una rapida e ordinata propagazione dello stimolo.

Esternamente, invece, un sacco fibro-sieroso, il *pericardio*, avvolge il cuore e il suo peduncolo vascolare. Il pericardio risulta composto da una parete fibrosa esterna e una sierosa interna, costituita da due foglietti, separati da un fluido pericardico, denominati: pericardio parietale, o esterno, che riveste il pericardio fibroso, e pericardio viscerale che coincide con l'epicardio e copre la superficie del cuore.

La parete fibrosa esterna ha invece una forma a tronco di cono con base rivolta verso il diaframma e l'apice rivolto verso l'alto, circonda i grandi vasi che si diramano dal cuore, la sua superficie è mantenuta distesa grazie a dei cordoni fibrosi, i *legamenti pericardici*, fissati alle formazioni circostanti.

1.1.2 Fisiologia elettrica del cuore

Dopo aver descritto le tipologie di cellule presenti nello strato muscolare del cuore, si può ora analizzare il sistema di conduzione dell'impulso nel tessuto del cuore.

Alla base del funzionamento ciclico del ritmo e della contrazione cardiaca vi è l'ininterrotta transizione delle cellule miocardiche da uno stato di riposo ad uno di eccitazione dovuto al movimento di ioni che si trovano in concentrazioni diverse nei due spazi intra ed extra cellulare. Muovendosi gli ioni generano una differenza di potenziale, quindi correnti e impulsi elettrici che danno origine alla contrazione cardiaca.

Gli impulsi elettrici vengono generati automaticamente dalle cellule nodali presenti nel *nodo senoatriale*, detto anche pacemaker naturale in quanto, se riuscissimo a isolare il cuore dal sistema nervoso, questo continuerebbe lo stesso a battere grazie alla caratteristica del nodo di produrre impulsi involontariamente. Il nodo senoatriale, o *nodo di Keith e Flack*, è posto nella parete superiore dell'atrio destro vicino allo sbocco della vena cava superiore e una volta generati gli impulsi, con una frequenza compresa tra i 60 e 100 bpm (battiti al minuto) ^[1], essi si propagano rapidamente alle cellule contrattili adiacenti grazie alla presenza di giunzioni comunicanti, le vie internodali, che vanno a ricoprire la superficie degli atri esternamente permettendo la loro contrazione.

Una volta rivestiti gli atri, le vie internodali e gli impulsi si riorganizzano e riuniscono in prossimità del secondo nodo presente nel cuore, il *nodo atrioventricolare* o *nodo di Tawara*, situato nella parete mediale dell'atrio destro e da cui si origina il *fascio di His*, che attraversa il setto atrioventricolare. Nel momento in cui raggiunge la porzione muscolare del setto intraventricolare, si dirama in due fasci o branche, destra e sinistra, che raggiungono l'apice del cuore per poi dirigersi a rivestire la parete esterna con l'aiuto delle *reti di Purkinje*.

Da questa descrizione, riportata anche graficamente nella Fig. 1.1.2, si intuisce che se gli atri sono percorsi solo esternamente dalle fibre internodali, i ventricoli, dovendo essere contratti con più forza per garantire il flusso di sangue attraverso gli orifizi polmonare e aortico, al contrario, ne dovranno essere percorsi e attraversati sia internamente, attraverso il fascio di His, sia esternamente tramite le fibre di Purkinje.

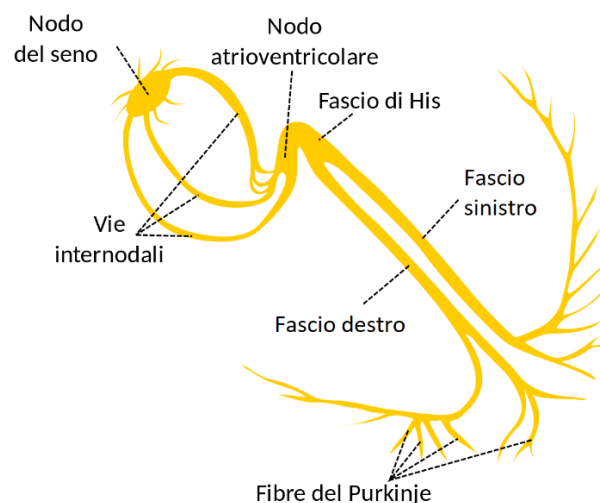


Fig. 1.1.2 – Il sistema di conduzione del cuore è costituito da una fitta rete di fibre miocardiche che hanno la capacità di produrre e trasmettere gli impulsi elettrici alle vicine masse miocardiche. La figura illustra le diverse componenti che lo compongono.

1.1.3 Fisiologia meccanica del cuore

L'attraversamento del cuore da parte degli impulsi elettrici generati dal nodo senoatriale e propagati per mezzo delle vie internodali, del fascio di His e delle fibre di Purkinje, determina un accorciamento delle fibre muscolari presenti nel tessuto miocardico e quindi una contrazione dell'intero muscolo.

Usando termini più specifici, indicheremo la condizione di contrazione cardiaca con il nome di *sistole*, mentre la fase di rilassamento con il termine *diastole*.

In generale con l'espressione ciclo o rivoluzione cardiaca si intende il tempo che intercorre tra una contrazione e l'altra, il tutto articolato in modo che, quando gli atri sono in sistole, i ventricoli siano in diastole e viceversa.

La successione delle fasi che contraddistinguono il ciclo cardiaco, possono essere visualizzate nella Fig. 1.1.3 e sono descritte successivamente ^[2].

Mentre la parete degli atri è rilassata, questi si riempiono di sangue proveniente dalle quattro vene polmonari, a sinistra, e dalle vene cave superiore e inferiore, a destra, causando un aumento di pressione sia negli atri che nei ventricoli sottostanti, che risultano essere pieni per il 70%, in quanto le valvole atrioventricolari interposte sono aperte. Nel momento in cui l'impulso elettrico attraversa gli atri e avviene la loro contrazione, una quantità relativamente piccola viene spinta nel ventricolo e contribuisce al riempimento del restante 30%.

L'aumento di pressione ventricolare, che risulta essere maggiore di quella del rispettivo atrio, determina la chiusura della valvola bicuspidale, a sinistra, e tricuspide a destra e l'inizio della sistole ventricolare, contrassegnata dall'aumento di pressione dovuto ad una *contrazione isometrica o isovolumica*, in cui si ha un aumento della tensione delle fibre ventricolari senza una variazione della loro lunghezza.

L'apertura delle valvole semilunari e la *contrazione isotonica*, con annesso accorciamento delle fibre, si verifica quando la pressione delle cavità ventricolari supera quella dei vasi sanguigni annessi. In un primo momento si nota una piccola diminuzione di volume, corrispondente all'iniziale espulsione di sangue, e successivamente si ha una riduzione rapida e continua delle dimensioni e pressioni ventricolari. Entrando nella fase

della *protodiastole* la diminuzione della pressione ventricolare conduce alla chiusura delle valvole aortica e polmonare quando diventa inferiore alla pressione presente nei vasi stessi.

Inizia quindi la fase del *rilasciamento ventricolare isometrico o isovolumico*, in cui la pressione ventricolare scende al di sotto di quella atriale e le valvole atrioventricolari si aprono di nuovo permettendo il passaggio di sangue da atrio a ventricolo.

La differenza sostanziale tra le contrazioni che interessano il cuore destro e il sinistro è la disuguaglianza nelle pressioni che vengono raggiunte durante le fasi del ciclo cardiaco.

Se nel ventricolo sinistro, responsabile grazie alla sua contrazione alla circolazione generale, troviamo una pressione massima di 120 mmHg, nel destro raggiungiamo solamente i 25 mmHg.

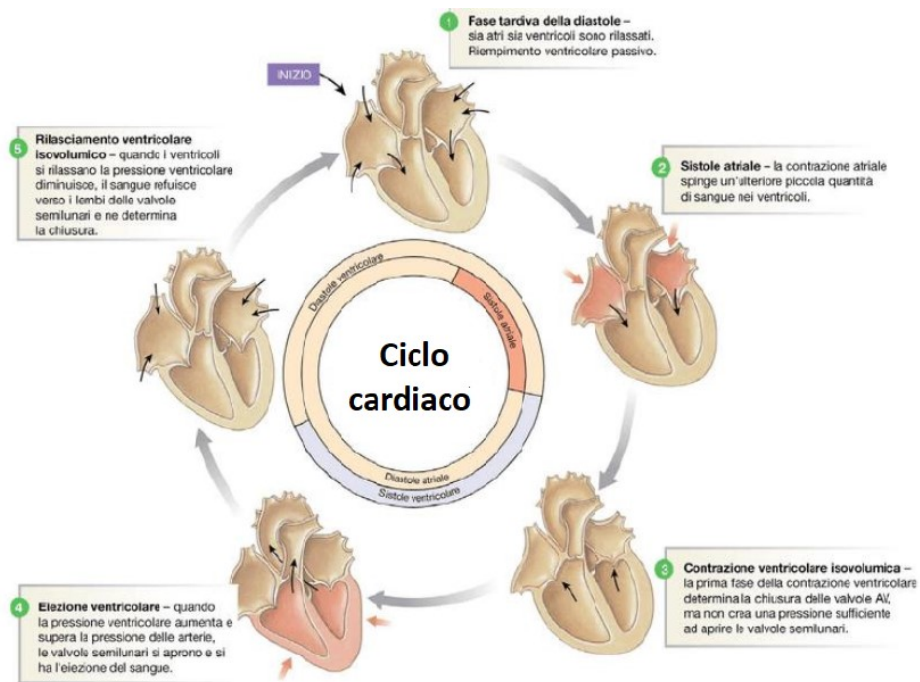


Fig. 1.1.3 – Rappresentazione dell'alternanza di sistole e diastole di atrio e ventricoli

1.1.4 Circolazione cardiovascolare

Le cavità interne destre del cuore sono separate dalle sinistre da un setto atrioventricolare, il cui compito principale è quello di impedire la mescolanza tra il sangue ricco di ossigeno o arterioso, a sinistra, e quello ricco di anidride carbonica e scarti o venoso, a destra.

La contrazione del ventricolo sinistro permette l'espulsione del sangue arterioso mediante l'aorta, la principale arteria del nostro corpo, che lo distribuisce a tutti gli organi del corpo mediante le sue ramificazioni.

Nei capillari arteriosi, ovvero nelle più piccole diramazioni delle arterie che presentano pareti più sottili costituite da un solo strato di cellule, le sostanze nutritive e l'ossigeno trasportate dal sangue si distribuiscono nell'ambiente connettivale diffondendosi verso le cellule e tessuti circostanti. Contemporaneamente i cataboliti e i prodotti di scarto di questi ultimi rientrano nel sangue per essere eliminati.

I capillari arteriosi diventano quindi venosi e aumentano di calibro fino a diventare vene che riportano il sangue nel cuore destro, costituendo così la *circolazione sistemica o generale*.

Da questo momento in poi dal ventricolo destro ha inizio la *piccola circolazione o circolazione sistemica*, che permetterà al sangue venoso, di ritorno dalla periferia del corpo, di raggiungere i polmoni attraverso l'arteria polmonare. Qui avverrà lo scambio tra sangue ed aria, il sangue si libererà dalle sostanze di scarto per riempirsi di ossigeno da trasportare ai vari tessuti e organi e una volta diventato arterioso ritornerà al cuore attraverso le quattro vene polmonari.

1.1.5 Vasi sanguigni

Oltre al cuore, gli elementi caratterizzanti dell'apparto cardiocircolatorio sono i vasi sanguigni che possono essere distinti in un primo momento in:

- *Arterie*, vasi che nascono dai ventricoli e hanno il compito di allontanarsi dal cuore per arrivare ad irrorare la periferia del nostro corpo;
- *Vene*, a differenza delle arterie riportano il sangue al cuore e quindi agli atri;
- *Capillari*, posti tra la parte terminale di un'arteria e quella iniziale di una vena rappresentano la sede degli scambi metabolici tra il sangue e cellule dei tessuti circostanti.

La parete delle arterie e delle vene presenta una struttura definita *a tonache sovrapposte*, cioè formata da tre strati concentrici che dall'interno verso l'esterno prendono il nome di *tonaca intima o interna, media e avventizia o esterna*.

La tonaca intima rappresenta lo strato più interno del vaso sanguifero e risulta essere composta da uno strato di cellule endoteliali che poggiano sulla loro lamina basale e da una membrana elastica interna, al di sotto della quale la tonaca media è composta da muscolatura liscia disposta circolarmente al vaso, fondamentale per la contrazione, che regola il calibro dei condotti sanguigni e responsabile della variazione sia della pressione sia del flusso di sangue attraverso il tessuto, e da una membrana elastica esterna.

La tonaca avventizia forma invece una guaina di tessuto connettivo lasso che fornisce stabilità e ancoraggio ai tessuti circostanti e che può essere percorsa da una fitta rete di piccoli vasi sanguigni, definita con il termine di *vasa vasorum*.

I capillari, a differenza di arterie e vene, presentano un solo strato di cellule endoteliali appiattite che poggiano sulla lamina basale. È possibile classificare i capillari in tre tipologie (Fig. 1.1.4) in base al loro rivestimento esterno:

- *Continui*, in cui sono presenti fessure solo tra le cellule endoteliali adiacenti e presentano una membrana basale continua;
- *Fenestrati*, oltre alle fessure intercellulari sono presenti pori o fenestrazioni nelle membrane plasmatiche delle cellule endoteliali;
- *Sinusoidi*, si presentano come i capillari fenestrati con l'aggiunta della lamina basale incompleta o del tutto assente.

Gli spessori delle varie tonache variano in base al vaso sanguigno in considerazione come è raffigurato nella Fig. 1.1.5, inoltre le vene si differenziano dalle arterie per una parete complessiva più sottile, una tonaca avventizia più spessa, una componente muscolare

minore, presentano al loro interno una pressione minore rispetto a quella che possiamo trovare nelle arterie, sono più numerose e più deformabili, presentano valvole e si dividono in profonde e superficiali.

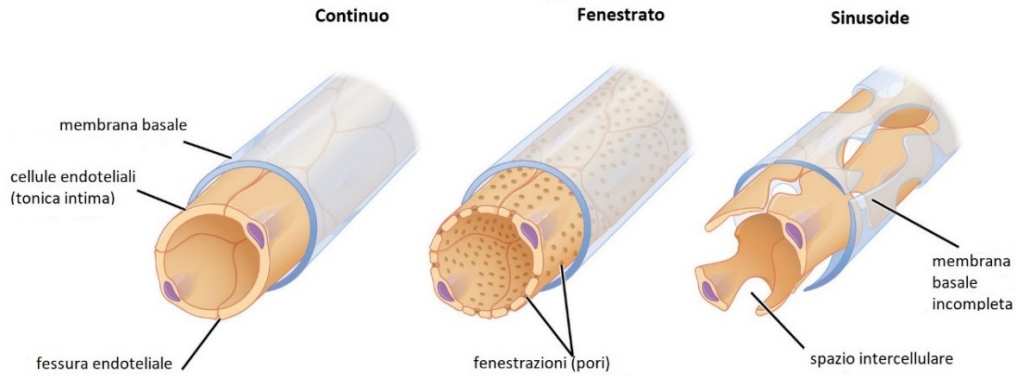


Fig. 1.1.4 – Classificazione e rappresentazione delle tre tipologie di capillari.

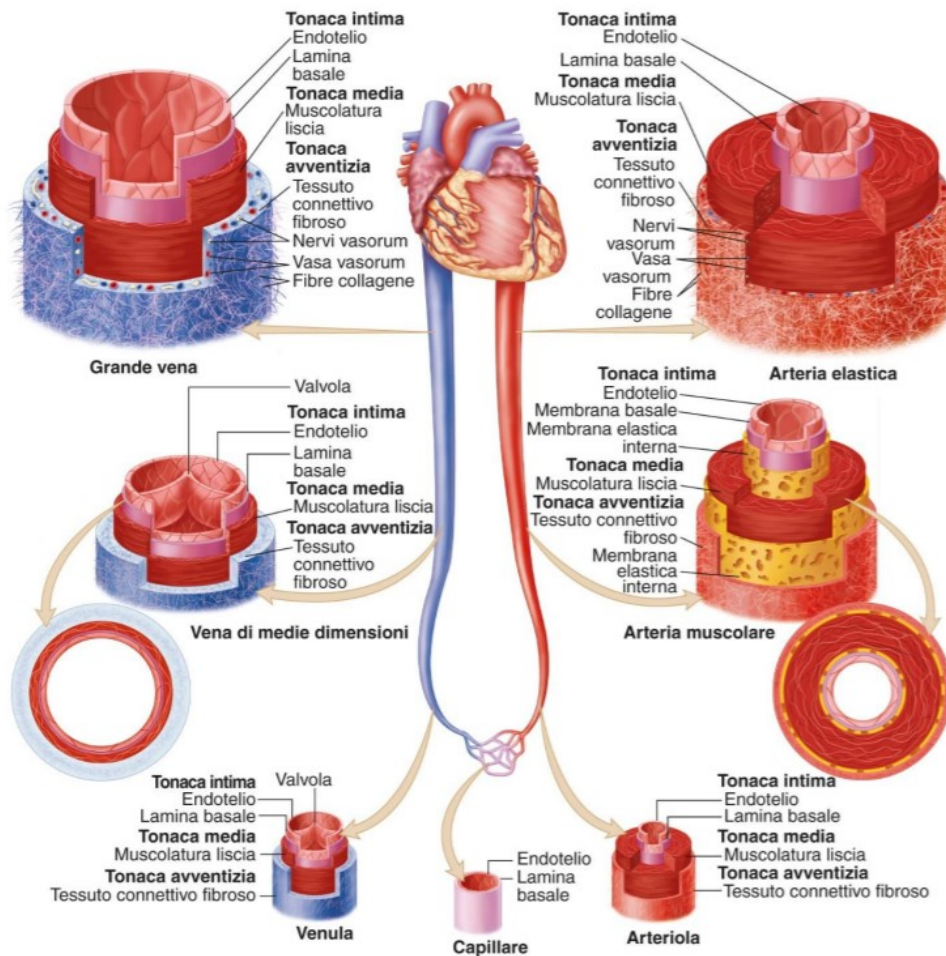


Fig. 1.1.5 – Struttura dei vasi sanguigni in cui la tonaca esterna delle vene viene rappresentata in blu e quella delle arterie in rosso.

1.2 L'apparato respiratorio

Le cellule del nostro organismo per svolgere le proprie funzioni metaboliche necessitano un apporto di ossigeno (O_2) proveniente dall'aria e, nello stesso tempo, producono anidride carbonica (CO_2), che deve essere riversata ed eliminata all'esterno. Questo compito viene svolto dall'*apparato respiratorio*, l'insieme degli organi e condotti, che hanno inizio a livello delle narici e permettono il trasporto dell'aria atmosferica sino ai polmoni in cui, a livello degli *alveoli polmonari*, avviene lo scambio tra ossigeno ed anidride carbonica.

Il passaggio di aria attraverso i condotti è frutto della differenza di pressione tra quella esterna atmosferica e quella endotoracica. I meccanismi principali della respirazione si verificano attraverso due stadi: l'*inspirazione*, mediante la quale l'aria ricca di ossigeno giunge ai polmoni grazie ad un aumento di volume toracico e ad una diminuzione della pressione interna e l'*espirazione*, fase che vede l'aria ormai povera di ossigeno percorrere in senso opposto le vie aeree, con conseguente espulsione all'esterno.

I tratti dei condotti che costituiscono l'apparato respiratorio prendono il nome di *vie aeree*, che possono essere suddivise in *superiori* (cavità nasali e faringe) ed *inferiori* (laringe, trachea, bronchi e polmoni) ed hanno la funzione di riscaldare, umidificare e depurare l'aria prima che essa arrivi all'alveolo polmonare.

1.2.1 Vie aeree superiori

I primi tratti dell'apparato respiratorio che sono percorsi dall'aria atmosferica costituiscono le vie aeree superiori (Fig. 1.2.1), e comprendono:

- *Il naso*, costituito da:
 - *Naso esterno*, con forma di piramide triangolare la cui base aderisce al volto e presenta due aperture sulla faccia inferiore, la sua struttura ossea è formata da due piccole ossa laminari e simmetriche di forma trapezoidale a cui si aggiungono anche delle porzioni di cartilagine;

- *Cavità nasali o fosse nasali*, rivestite internamente non solo da mucosa respiratoria ma anche olfattiva, comunicano tramite le narici con l'esterno e attraverso le coane con il tratto successivo.
La prima porzione delle cavità viene identificata con il nome di vestibolo, dove sono presenti le *vibrisse*, barriere per le impurità provenienti dall'esterno. Internamente le fosse contengono delle sporgenze ossee, denominate *turbinato superiore, medio ed inferiore*, le cui pareti, ricchissime di vasi sanguigni, svolgono il compito di riscaldare ed umidificare l'aria entrante nell'apparato respiratorio;
- *Seni paranasali*, quattro cavità ricoperte da mucosa respiratoria piene d'aria scavate nelle ossa circostanti alle cavità nasali, con le quali comunicano attraverso i *meati*;
- *La faringe*, organo cavo che si estende dalla base del cranio fino alla sesta vertebra cervicale, dove continua poi con l'esofago. Facendo parte sia dell'apparato respiratorio sia di quello digerente, permette il passaggio sia dell'aria che degli alimenti ed è possibile suddividerla in tre segmenti successivi denominati, dal superiore all'inferiore, come:
 - *Rinofaringe*, segmento appartenente solamente al tratto respiratorio, si estende dalla base del cranio fino all'altezza del palato molle. È rivestita solamente da epitelio respiratorio ed ospita al suo interno sia le tonsille adenoidi che le tube di Eustacchio (uditive), vie di comunicazione con l'orecchio medio;
 - *Orofaringe*, limitata dal palato molle superiormente e dall'epiglottide inferiormente;
 - *Laringofaringe*, parte terminale che comunica inferiormente con l'esofago;

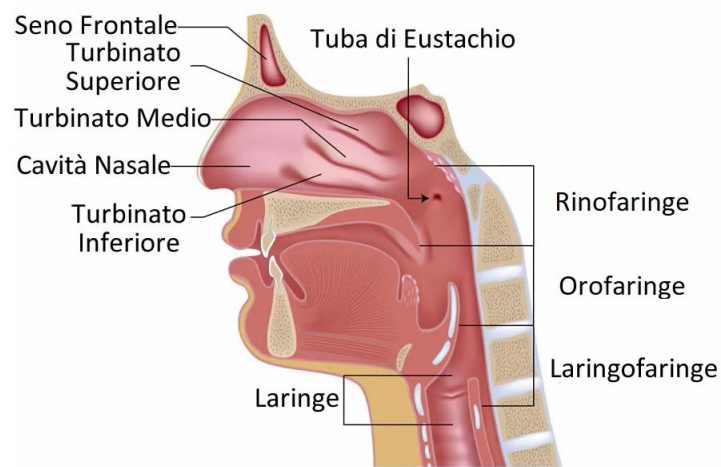


Fig. 1.2.1 – Rappresentazione delle vie aeree superiori con identificazione delle tre componenti della faringe.

1.2.2 Vie aeree inferiori

Successivamente alla faringe, appartenenti alle vie aeree inferiori, si trovano:

- *La laringe*, a forma di piramide tronca con l'apice rivolto verso il basso e la base in alto, ha uno scheletro formato da più segmenti di cartilagine ialina articolati tra loro da muscoli, legamenti e membrane. Internamente risulta essere ricoperta da tonaca mucosa ed è sede delle *corde vocali*, due lembi tendinei che con il passaggio di aria vibrano producendo suoni;
- *La trachea*, canale di lunghezza di circa dodici centimetri e un diametro che varia tra i quindici e venti millimetri, posto a livello della sesta vertebra cervicale e quarta toracica, risulta essere composto da 15-20 anelli cartilaginei connessi tra loro da *legamenti anulari*. Particolare caratteristica di questo tratto è la parete posteriore appiattita perché, essendo in rapporto con l'esofago, permette ad esso di distendersi al passaggio del bolo verso lo stomaco;
- *I bronchi principali*, derivati dalla biforcazione della trachea hanno una direzione laterale e verso il basso per portarsi all'*ilo*, l'entrata del rispettivo polmone. Il destro,

rispetto al sinistro, è più corto ma di calibro maggiore per garantire un'adeguata ventilazione.

1.2.3 Polmoni

Organi pari e pieni situati all'interno della gabbia toracica, appositamente nelle logge pleuro-polmonari, ai lati del mediastino.

Composti da un alto contenuto elastico e il cui volume appare essere occupato per la maggior parte da spazi contenenti aria, entrambi i polmoni risultano essere avvolti da una doppia membrana sierosa, la *pleura*, composta da due foglietti: il *parietale*, in relazione con la parete interna della cavità toracica e con il diaframma ed il *viscerale*, che ricopre perfettamente la superficie esterna del polmone. Tra di essi sono presenti sia del *liquido pleurico*, che consente lo scorrimento tra le due pareti pleuriche ostacolando la loro adesione, sia una pressione negativa che permette l'espansione del polmone durante l'inspirazione, in modo da ricevere aria atmosferica ed evitare lo scollamento delle due pareti durante i movimenti respiratori.

Riguardo la forma, i polmoni appaiono come coni con apice arrotondato diretto verso l'alto e base, o faccia diaframmatica, concava per adattarsi alla forma del diaframma sottostante. Sulla faccia o superficie mediale è presente una concavità in cui è possibile trovare e individuare l'ilo del polmone, regione attraverso la quale i bronchi principali, le arterie, le vene e i nervi riescono ad entrare e raggiungere l'interno.

Le dimensioni dei due polmoni sono diverse, infatti, il destro risulta essere più grande del sinistro, in quanto, proprio nella stessa parte della cavità toracica è presente anche il cuore ^[1].

La superficie esterna dell'organo appare percorsa da profonde *scissure interlobulari* che dividono il polmone di destra in tre lobi e quello di sinistra in due.

Una volta attraversato l'ilo ogni bronco principale si ramifica generando un *albero bronchiale* (Fig. 1.2.2) che, suddividendosi, dà origine a destra a tre, mentre a sinistra a due *bronchi del primo ordine* i quali attraversano ogni lobo di ciascun polmone; questi continuando a ramificarsi vengono identificati con il nome di *bronchi del secondo e*

successivamente del terzo ordine, che generano e danno origine a 10-15 *bronchioli terminali* di diametro sempre più piccolo rispetto ai precedenti. Fino a questo momento tutte le diramazioni formate a partire dalla trachea rappresentano solamente delle vie di conduzione. L'insieme delle vie aeree superiori e della zona di conduzione costituiscono il cosiddetto *spazio morto anatomico*, che non partecipa agli scambi gassosi e alla respirazione, ma rappresenta solamente un condotto che permette all'aria di entrare ed uscire.

La biforcazione di ogni bronchiolo terminale dà origine a due *bronchioli respiratori*, formando così un *dotto* alla fine del quale è possibile trovare il relativo *sacco alveolare*. Ogni tratto dell'albero bronchiale presenta inoltre un rivestimento diverso in base al calibro dei vari condotti:

- Nei bronchi l'epitelio di rivestimento è costituito da *cellule caliciformi mucipare*, produttrici di muco, il quale ha lo scopo di intrappolare particelle estranee presenti nell'aria inspirata e presentano sulla loro superficie numerosi microvilli, che ne aumentano la superficie secretoria, *ghiandole mucose e cellule ciliate*. Quest'ultime sono deputate, grazie al movimento delle loro ciglia, allo spostamento del muco e delle particelle catturate verso la laringe e faringe dove vengono poi deglutite;
- Nei bronchioli, lo strato di cellule ciliate, le dimensioni delle cellule caliciformi e lo strato di muco è ridotto;
- Negli alveoli lo strato epiteliale sottilissimo che troviamo è caratterizzato dall'assenza delle cellule ciliate e caliciformi, per favorire lo scambio di ossigeno ed anidride carbonica.

Inoltre, con la progressiva diminuzione del calibro delle ramificazioni, si osserva una diminuzione della componente cartilaginea, corrispondente al relativo aumento della componente muscolare liscia, libera di contrarsi o distendersi modificando il diametro del condotto.

		Generazione	Calibro (cm)
Zona di conduzione	Trachea	0	1,80
	Bronchi	1	1,22
		2	0,83
		3	0,56
	Bronchioli	4	0,45
Zona di transizione e respiratoria	Bronchioli terminali	5	0,35
		16	0,06
	Bronchioli respiratori	17	↓
		18	
		19	
	Dotti alveolari	T ₃	↓
		T ₂	
		T ₁	
Sacchi alveolari	T	23	0,04

Fig. 1.2.2 – Ramificazioni dell’albero bronchiale in cui sono indicati i calibri dei vari condotti e individualizzate le zone di conduzione e di respirazione.

1.2.3.1 Struttura degli alveoli

L’unità morfo-funzionale, ovvero la più piccola struttura in grado di svolgere la principale funzione del polmone, è rappresentata dall’*acino polmonare*, costituito dall’insieme dei bronchioli respiratori con i relativi dotti alveolari e alveoli polmonari.

Questi ultimi, disposti a grappolo attorno al dotto alveolare, presentano una parete costituita da epitelio di rivestimento semplice in cui sono distribuite tre tipi di cellule (Fig. 1.2.3):

- *Gli pneumociti di I tipo*, cellule appiattite che presentano un rigonfiamento centrale in direzione della cavità dell’alveolo per la presenza del nucleo, ricoprono circa il 90% della superficie alveolare ^[1]. Formano un rivestimento continuo della parete alveolare ed entrando in contatto con l’endotelio capillare, tramite la membrana basale, si lasciano attraversare da ossigeno ed anidride carbonica garantendo la respirazione;

- *Gli pneumociti di II tipo*, di forma rotondeggiante e sporgenti verso il lume dell'alveolo, nonostante si trovano nella stessa quantità delle cellule di I tipo, occupano solamente il 5% della superficie alveolare. Sono cellule dotate di nucleo, mitocondri, lisosomi e di sistemi lamellari disposti in maniera parallela o concentrica verso l'apice della cellula, denominati *corpi multilamellari*, che fondendosi con la membrana plasmatica della cellula riversano all'esterno il loro secreto, il *surfactante*;
- I *macrofagi* o *cellule della polvere*, deputati a fagocitare per poi eliminare il pulviscolo, non ancora catturato, arrivato negli alveoli.

Esternamente, l'unità fondamentale del polmone risulta essere percorsa e vascolarizzata da una fitta rete di capillari, derivanti dall'arteria e dalla vena polmonare e da una trama reticolare fibroelastica, responsabile della proprietà di elasticità di cui è dotato il polmone.

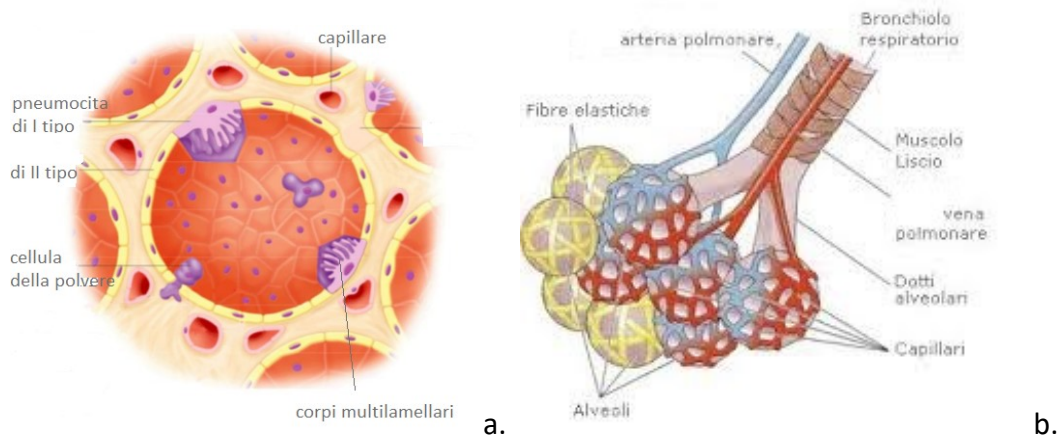


Fig. 1.2.3 – Rappresentazione dell'acino polmonare: **a.** Identificazione nello specifico degli pneumociti di I e II tipo e dei macrofagi. **b.** struttura e vascolarizzazione dell'alveolo.

1.2.3.2 Surfactante

Presente negli alveoli polmonari, il surfactante, una sostanza tensioattiva prodotta dagli pneumociti di II tipo a livello dei corpi multilamellari, ha la funzione di impedire il collasso

degli alveoli più piccoli, l'eccessiva espansione di quelli di dimensioni più grandi ed infine di diminuire la tensione superficiale creatasi tra il liquido che ricopre le cellule alveolari e l'aria. Riducendo la tensione superficiale si riduce anche la resistenza del polmone di espandersi.

In accordo alla legge di Laplace (1):

$$P = \frac{2T}{r} \quad (1)$$

considerando l'alveolo come una bolla, la pressione interna (P), diminuisce all'aumentare del raggio (r), mantenendo costante la tensione (T); la funzione tensioattiva contrasta la chiusura dell'alveolo, che avviene dopo l'espiazione causata da una diminuzione del raggio dello stesso.

Prodotto a partire dalla 22-24^a settimana di gestazione il surfactante è composto da lipidi per il 94% e il restante 6% da proteine. Il principale componente tensioattivo è rappresentato dalla dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), mentre le proteine, in particolare la SP-A e SP-D, operano una funzione immunitaria favorendo la fagocitosi di organismi patogeni [3].

1.2.4 Fisiologia dell'apparato respiratorio

Per svolgere le normali funzioni tutte le cellule del nostro corpo necessitano di un apporto di ossigeno e di un'eliminazione di anidride carbonica.

Questo meccanismo a livello cellulare viene chiamato *respirazione cellulare o interna*. Al contrario, quando si parla di respirazione esterna o di ventilazione polmonare, si intende il processo tramite cui avvengono gli scambi gassosi a livello degli alveoli.

1.2.4.1 Meccanismi della respirazione

L'atto respiratorio avviene con il susseguirsi e il ripetersi in modo periodico nel tempo di due fasi chiamate *inspirazione ed espirazione*.

I due movimenti che permettono l'entrata di aria esterna nelle vie aeree e l'eliminazione di anidride carbonica sono determinati dalle modifiche a cui è sottoposta la gabbia toracica. La contrazione e il rilassamento dei muscoli intercostali, che permettono l'alzarsi o l'abbassarsi delle costole e dello sterno, provocano la variazione del volume toracico.

L'espansione dei polmoni è anche garantita dalla presenza di un altro muscolo impari a forma di cupola che separa la cavità toracica da quella addominale, denominato *diaframma*; tramite la sua contrazione permette l'abbassamento e l'appiattimento della cupola, lasciando i polmoni liberi di espandersi.

Studiando quindi nel dettaglio le due fasi, possiamo dire che l'*inspirazione*, dovuta alla contrazione dei muscoli intercostali interni, di quelli elevatori delle coste, del dentato posteriore superiore, insieme all'abbassamento del diaframma, dà la possibilità alla gabbia toracica di allargarsi e allo sterno di spostarsi verso l'esterno, permettendo all'aria di entrare all'interno dei polmoni.

Una volta avvenuto lo scambio tra ossigeno contenuto nell'aria e l'anidride carbonica nel sangue, quest'ultima viene espulsa ripercorrendo la via d'ingresso a ritroso, grazie al meccanismo di espirazione, durante il quale il diaframma si rilassa con conseguente alzamento dello stesso e i muscoli intercostali esterni, i sottocostali e il dentato posteriore inferiore si contraggono.

Il completo atto respiratorio avviene in maniera del tutto involontaria, ma possiamo intervenire volontariamente per modificare la frequenza e la profondità dei respiri.

1.2.4.2 Barriera aria-sangue

Il passaggio di O_2 e CO_2 , a livello degli alveoli, avviene attraverso la cosiddetta *barriera aria-sangue*, che permette gli scambi gassosi senza consumo di energia.

La barriera è composta, dall'interno dell'alveolo verso l'esterno, dall'epitelio alveolare, dalla membrana basale dell'epitelio alveolare, dalla membrana basale dell'endotelio del capillare che avvolge l'alveolo e dal suo endotelio stesso come visualizzato della Fig. 1.2.4.

Pertanto, la molecola di ossigeno proveniente dallo spazio alveolare e diretta verso il globulo rosso deve attraversare nell'ordine: il citoplasma del pneumocita di I tipo, le membrane basali e il citoplasma della cellula endoteliale (percorso rappresentato dalla freccia blu della Fig. 1.2.4.), mentre la molecola di anidride carbonica dovrà percorrere il percorso a ritroso (freccia verde della Fig. 1.2.4.).

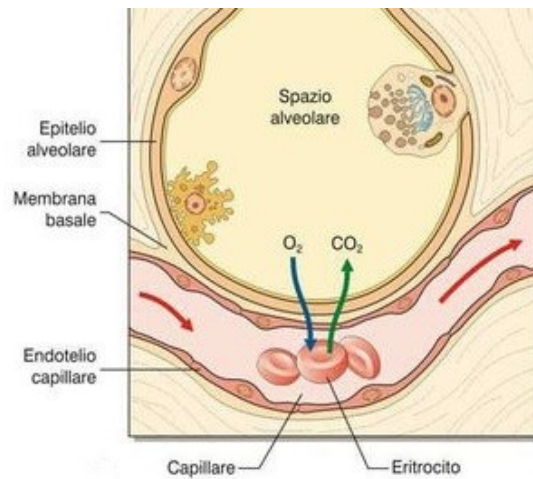


Fig. 1.2.4 – Struttura della barriera aria-sangue e identificazione dei percorsi effettuati dalle molecole di ossigeno (freccia blu) ed anidride carbonica (freccia verde) attraverso la barriera.

Monitoraggio cardiorespiratorio

2.1 I segnali cardiovascolari

La maggior parte dei fenomeni relativi all'attività fisiologica umana sono associati a segnali elettrici o anche detti *potenziali bioelettrici*, che possono essere poi registrati e analizzati. I potenziali generati a livello cellulare, nonostante la grande varietà di cellule presenti in ogni organismo, hanno tutti natura ionica.

Tutte le cellule sono separate dall'ambiente circostante da un doppio strato fosfolipidico semipermeabile dello spessore di 7,5-10 nm ^[1], denominato *membrana cellulare o plasmalemma*. Tra i fosfolipidi sono interposte grosse molecole di proteine transmembrana, che rappresentano dei pori di attraversamento con proprietà selettive, le quali condizionano la diffusione differenziale di certe sostanze rispetto ad altre e quindi la semipermeabilità della membrana. La membrana cellulare ha pertanto una doppia funzione: separare l'ambiente intracellulare da quello extracellulare e mettere in collegamento selettivo i due ambienti, in quanto lo spostamento di ioni da una parte all'altra del plasmalemma comporta la creazione di correnti ioniche importanti per l'attività elettrica della cellula.

Gli ioni che rivestono maggiore importanza in questo compito sono:

- Sodio (Na^+);
- Potassio (K^+);
- Cloro (Cl^-);
- Calcio (Ca^{2+}).

I meccanismi mediante i quali le sostanze vengono trasportate attraverso la membrana sono:

- *Trasporto passivo o diffusione*, un movimento passivo guidato da forze esterne come il gradiente di concentrazione o di potenziale, senza che vi sia l'impiego di alcuna spesa energetica da parte della cellula;
- *Trasporto attivo mediante la pompa sodio-potassio*, che richiede l'utilizzo di energia per spostare contro gradiente tre ioni di sodio verso l'ambiente esterno e due ioni di potassio verso l'interno.

In condizioni di equilibrio la cellula si dice *polarizzata*, mentre quando si eccita, ovvero si genera una differenza di potenziale al passaggio degli ioni, si *depolarizza* e cambia polarità; il potenziale di membrana, secondo l'equazione di Goldman (2), dipenderà da tutti gli ioni diffusi presenti:

$$V_m = \frac{RT}{F} \ln \frac{[K^+]_e + 0,01[Na^+]_e}{[K^+]_i + 0,01[Na^+]_i} \quad (2)$$

Tutte le cellule del miocardio sono eccitabili e la loro continua transizione dallo stato di riposo a quello di eccitazione garantisce il loro funzionamento ciclico.

Durante lo stato di equilibrio, il potenziale risulta essere di -80,3 mV (millivolt).

Modificato da opportuni stimoli, che determinano flussi ionici attraverso la membrana, si genera, superando la soglia, il potenziale d'azione in tutta la sua interezza (Fig. 2.1.1) che a differenza di quello neuronale possiamo dividere in:

- Fase 0, caratterizzata da una depolarizzazione immediata in risposta ad uno stimolo elettrico;
- Fase 1, in cui il massimo del potenziale raggiunto non arriva a +60 mV in quanto interviene il processo di inattivazione del sodio e la membrana inizia a ripolarizzarsi per l'uscita di K⁺;
- Nella fase di "plateau" o fase 2, si è in presenza di una diminuzione di permeabilità al potassio ed a un aumento di permeabilità del calcio, in modo tale da aumentare il periodo di refrattarietà assoluta in cui, per tutta la durata della contrazione, il tessuto cardiaco non può essere di nuovo eccitato;
- Durante la fase 3, le correnti di calcio si inattivano mentre lo ione K⁺ continua a uscire dalla cellula e contribuisce alla ripolarizzazione;

- Fase 4, con il ripristino delle condizioni di riposo.

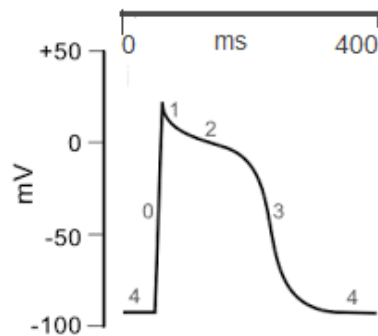


Fig. 2.1.1 – Potenziali d'azione delle cellule miocardiche con identificazione delle 5 fasi.

2.1.1 Elettrocardiogramma

L'integrazione spazio-temporale di tutti gli impulsi elettrici dei potenziali d'azione generati dalle cellule cardiache viene chiamato *tracciato elettrocardiografico o elettrocardiogramma (ECG)*.

Lo strumento medico tramite cui viene eseguito l'ECG è l'*elettrocardiografo* e l'analisi può essere realizzata in tre modalità: a riposo sdraiati in un lettino, sotto sforzo per visualizzare il comportamento del cuore durante l'attività fisica ed infine secondo Holter, tramite un elettrocardiografo portatile che eseguirà la registrazione del segnale dalle 24 alle 48 ore, durante le quali il paziente dovrà svolgere le normali attività quotidiane.

Il grafico ottenuto dopo la registrazione prende il nome di tracciato ed è recuperato attraverso la superficie corporea tramite opportune interfacce, gli *elettrodi*, che trasformano le correnti ioniche in correnti elettriche poi elaborate e processate. I trasduttori possono essere posti sia all'esterno, nel caso di ECG di superficie, sia direttamente a contatto con l'epicardio, ECG interno, risultando essere una manovra più invasiva.

I normali tracciati ECG sono tutti caratterizzati dalla ripetizione ciclica di deflessioni rispetto alla linea isoelettrica sia positive che negative, dette *onde*, intervallate tra loro da *segmenti* (Fig.2.1.2).

Per una più semplice interpretazione del segnale il grafico viene tracciato su carta millimetrata con il tempo sull'ascisse, misurato in secondi (s) e l'ampiezza sull'ordinata, misurata in mV.

L'elettrocardiografo prima di ogni singola registrazione deve essere tarato in modo tale che 1 mV corrisponda ad una deflessione di 10mm su carta millimetrata, ma a volte se si è in presenza di segnali molto ampi, o al contrario molto piccoli, si possono usare anche le mezze tarature o le doppie tarature (5 mm che corrispondono a 1 mV oppure 20 mm a 1mV) ^[4]; le tarature verranno poi raffigurate come delle onde quadre di ampiezze note all'inizio di ogni singolo tracciato (Fig. 2.1.3).

La carta su cui viene registrato il segnale scorre, normalmente, ad una velocità standard di 25 mm/s in modo tale che, ogni millimetro della carta corrisponda a 40 ms; esistono però altre velocità di scorrimento della carta, che sono quelle di 50 e 10 mm/s in cui 1mm rappresenta rispettivamente 20 e 100 ms ^[4]. Maggiore sarà la velocità di scorrimento della carta, maggiore sarà la risoluzione temporale del tracciato.



Fig. 2.1.2 – Tipico tracciato ECG con deflessioni e segmenti su carta millimetrata.

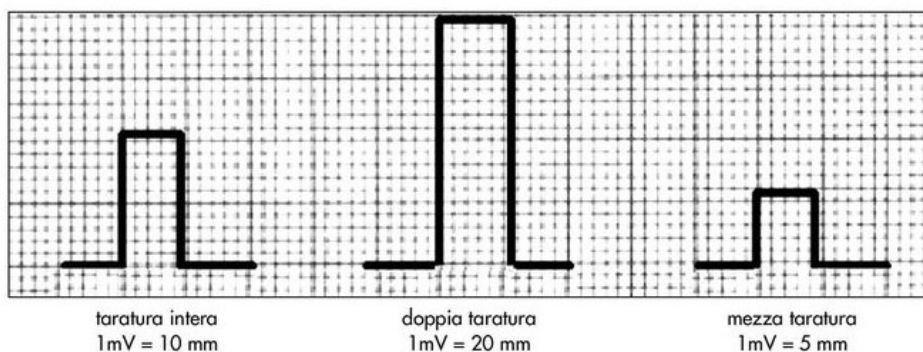


Fig. 2.1.3 – Onde di taratura che precedono il segnale.

2.1.1.1 Caratteristiche dell'elettrocardiogramma

Le deflessioni del tracciato, sia positiva che negativa, insieme ai segmenti che le dividono, sono indicati con delle lettere: P, Q, R, S, T, U e rappresentano la formazione e la diffusione degli impulsi cardiaci lungo le vie di conduzione (Fig. 2.1.4).

La prima deflessione positiva prende il nome di *onda P* e rappresenta la depolarizzazione degli atri ovvero la loro relativa contrazione. Lo stimolo si trasmette poi al nodo atrio-ventricolare dando vita al *segmento PR*, in cui gli atri sono completamente depolarizzati. Al contrario l'*intervallo PR* indica il tempo di conduzione atrioventricolare, cioè il tempo necessario per cui lo stimolo si trasmetta dagli atri ai ventricoli. La loro ripolarizzazione viene però nascosta e oscurata da due onde negative e una positiva costituenti il *complesso QRS*, il quale mostra la contrazione dei ventricoli, in particolare:

- L'*onda Q*, negativa e di piccole dimensioni corrisponde alla depolarizzazione del setto interventricolare;
- Lo stimolo, scendendo verso l'apice del cuore, dà origine a un'*onda R* positiva ;
- Seguita da un'altra onda negativa, la *S*, rappresentante la contrazione della superficie basale e posteriore del ventricolo sinistro.

Il tratto che segue, indicato con il nome di *segmento ST*, rappresenta il periodo in cui le cellule ventricolari sono depolarizzate e quindi non viene rilevato nessun impulso elettrico e come per il tratto PR è posto sulla linea isoelettrica.

Un'ulteriore deflessione presente nel tracciato è l'*onda T* che raffigura la ripolarizzazione dei ventricoli. Per indicare il tempo complessivo di sistole ventricolare si fa riferimento all'*intervallo QT* al termine del quale la traccia ECG resta isoelettrica fino a che non ha origine un nuovo impulso.

Un'altra onda presente e non sempre visibile, dovuta alla ripolarizzazione dei muscoli papillari, appendici della muscolatura cardiaca che si sviluppano all'interno delle cavità ventricolari, è la *U*.

Tutto l'insieme prenderà il nome di *complesso PQRST* e l'intervallo presente tra due complessi successivi è identificato con il nome "*intervallo R-R*" e sta ad indicare lo svilupparsi di un intero ciclo cardiaco. La scelta di individuare nei picchi R l'inizio e la

fine di un ciclo cardiaco è dovuta al fatto che l'onda positiva R è particolarmente evidente rispetto alle altre onde presenti.

Ognuna delle forme caratteristiche del tracciato deve avere una durata ben precisa e il tutto si ripeterà in modo pseudoperiodico nel tempo, in quanto il segnale elettrocardiografico riflette il continuo mutare dei potenziali d'azione in correlazione ad ogni ciclo cardiaco.

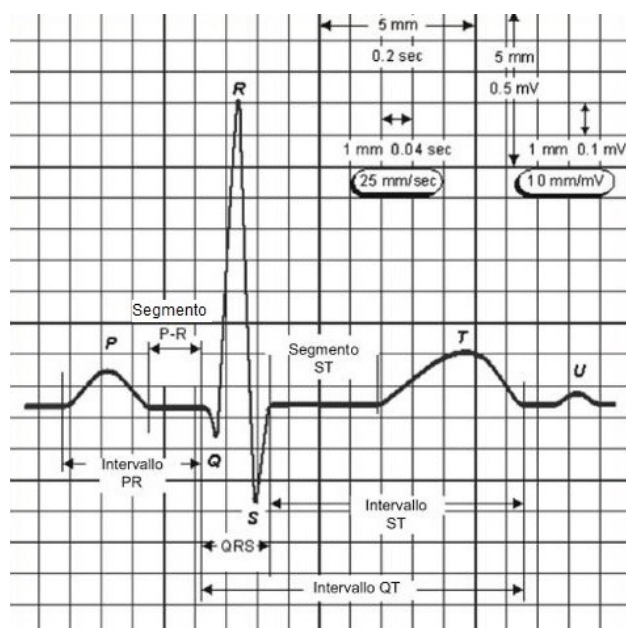


Fig. 2.1.4 –Raffigurazione dettagliata delle onde e dei segmenti che costituiscono un tracciato ECG.

2.1.1.2 Caratteristiche patologiche

In un cuore adulto sano la cadenza degli impulsi in condizioni di riposo è di circa 70/72 bpm ^[4], ed un regolare ritmo cardiaco è definito se la distanza e la forma delle onde è sempre la stessa.

Ogni mutamento del normale ritmo cardiaco viene chiamato *aritmia*, ovvero “senza ritmo”.

In base alla frequenza cardiaca si può parlare distintamente di *bradycardia*, se risulta essere minore ai 60 bpm e *tachycardia*, se invece superiore ai 150 bpm; nel primo caso il cuore non produce una gittata sufficiente per fornire la giusta quantità di sangue per i processi metabolici, mentre nel secondo caso, perdendo la sua naturale armoniosità nell'alternare contrazioni e rilassamenti cardiaci, compromette il normale apporto di sangue ai vari organi.

Affinché il ritmo sia sinusale ad ogni onda P deve seguire un complesso QRS e normalmente l'intervallo PR, indice della funzionalità del nodo atrioventricolare, deve avere durata compresa tra 0,12 e 0,20 s. Se l'intervallo è minore di 0,12 s si parlerà di *PR corto*, altrimenti, se è maggiore di 0,20 s, saremo in presenza di un *blocco atrioventricolare* (Fig. 2.1.5) che può essere:

- *di primo grado*, in cui si ha una dilatazione del tempo entro la quale l'impulso transita attraverso il nodo. Di conseguenza l'intervallo PR risulta particolarmente lungo;
- *di secondo grado*, caratterizzato da un normale funzionamento del nodo senoatriale, ma il cui impulso pur raggiungendo il nodo AV non produce la depolarizzazione dei ventricoli. Di conseguenza un'onda P non è seguita dal complesso QRS;
- *di terzo grado*, dove vi è una totale mancanza di comunicazione tra atri e ventricoli i quali si contraggono in maniera indipendente l'uno dall'altro. Tale situazione risulta essere la più grave e necessita nel 95 % dei casi della presenza di un pacemaker ^[4].

Quando si legge e si studia un elettrocardiogramma, oltre a porre l'attenzione sull'intervallo PR, si devono anche tenere sotto osservazione gli intervalli ST e QT.

Il primo, il segmento ST, se non risulta essere allineato rispetto all' isoelettrica ma presenta un sovraslivellamento o un sottoslivellamento maggiore di 1mm, è indice di infarto miocardico.

Per quanto riguarda invece l'intervallo QT, che delinea l'attività elettrica complessiva dei ventricoli, possono esistere delle anomalie denominate *sindrome del QT lungo* e *del QT corto* in cui, nel primo caso, l'intervallo dura più del normale causando battiti alterati, o

nel secondo caso, risulta minore dei valori comuni. È stato dimostrato che intervalli troppo lunghi o troppo corti sono associati ad un aumento del rischio di aritmie ventricolari e di morte cardiaca improvvisa.

Risulta quindi indispensabile l'utilizzo di un elettrocardiografo per diagnosticare possibili aritmie presenti in un segnale cardiaco.

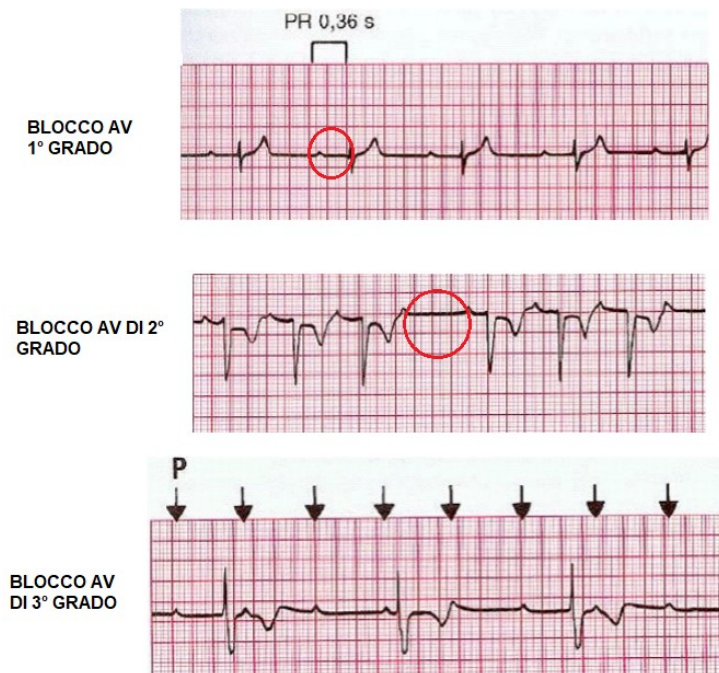


Fig. 2.1.5 – Rappresentazione dei blocchi atrioventricolari: la prima immagine evidenzia l'allungamento temporale dell'intervallo PR che nello specifico risulta essere di 0.36 s e quindi maggiore del limite dei 0,20 s; la seconda denota la mancanza di un complesso QRS a seguito dell'onda P; mentre nell'ultima ci indica la mancata contrazione ritmica di atri e ventricoli in quanto ad ogni freccia corrisponde un'onda P che però non è sempre seguita dal complesso QRS.

2.1.1.3 Elettrocardiografo

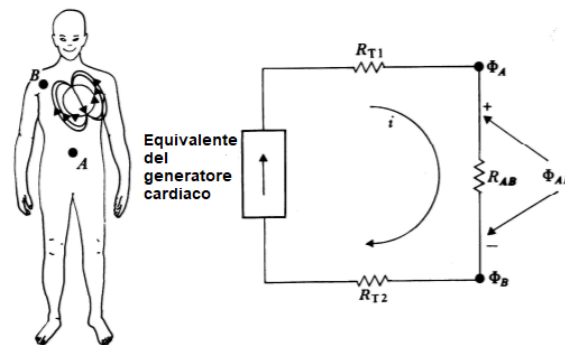


Fig. 2.1.6 – Catena di misura dell'elettrocardiografo

Lo strumento usato per il tracciamento di un segnale ECG e per la misura nel tempo della differenza di potenziale relativa alla depolarizzazione e alla ripolarizzazione delle cellule del cuore è l'elettrocardiografo.

Dal punto di vista elettrico (Fig. 2.1.6), si può paragonare il generatore cardiaco da cui nascono i flussi elettrici ad un generatore di corrente (i). Posizionando gli elettrodi A e B sulla superficie corporea in diverse linee equipotenziali, si riuscirà a calcolare una la differenza di potenziale presente tra i due elettrodi (Φ_{AB}) che dovrà essere misurata dallo strumento, descritto nei paragrafi seguenti, tenendo conto dell'impedenza superficiale di contatto (R_{AB}), dipendente dalla posizione di A e B e dalla conformazione della pelle del singolo paziente.

R_{T1} e R_{T2} rappresenteranno invece le impedenze che collegano il punto di applicazione dell'elettrodo, attraverso gli organi interni, al generatore cardiaco ^[4].

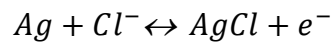
Per poter misurare i biopotenziali generati dal corpo umano è necessario progettare un'opportuna interfaccia tra la superficie del corpo stesso e lo strumento di misura, tenendo però a mente che, se nel corpo la corrente è generata dallo spostamento di ioni, nell'elettrodo e nel filo conduttore questa è trasportata da elettroni. È proprio per questo che le interfacce per biopotenziali, ovvero gli elettrodi, operano da trasduttori che convertono la corrente ionica in corrente elettrica ^[4].

Gli elettrodi maggiormente utilizzati sono di solito posti a contatto con la pelle, quindi, prima di andare ad analizzare il funzionamento del trasduttore, si farà una panoramica sulla composizione del derma. Esso risulta essere formato da tre strati che, dall'esterno

verso l'interno, sono: l'*epidermide*, strato più esterno non vascolarizzato che funge da isolante, il *derma* ed infine lo *strato sottocutaneo*.

Se i due strati più interni sono vascolarizzati l'ostacolo più grande che incontra la corrente elettrica è l'*epidermide*, a cui si attribuisce quindi un ruolo importantissimo nell'*impedenza di contatto* (compresa normalmente nell'intervallo tra i 10 e i 100 kΩ e di valore dipendente dalla composizione del gel elettrolitico e dalle condizioni dello strato corneo ^[4]).

L'accoppiamento tra elettrodo composto solitamente da materiale metallico (Ag) e pelle, avviene attraverso un gel contenente ioni Cl⁻ e la trasduzione all'interfaccia tra elettrodo ed elettrolita avviene mediante una reazione di ossidoriduzione in cui



si riescono a liberare tanti elettroni, capaci di interagire con l'elettrodo e risalirlo, quanti ioni Cl⁻ si avvicinano alla barriera.

Al fine di ridurre notevolmente l'effetto isolante dell'*epidermide* si tende ad usare acetone o si cerca di asportare localmente lo strato esterno di cellule morte (Fig. 2.1.7). Per una corretta acquisizione del segnale gli elettrodi necessari applicati sulla superficie corporea devono essere almeno nove e devono essere situati in posizioni normalizzate secondo le derivazioni fondamentali, aumentate e precordiali.

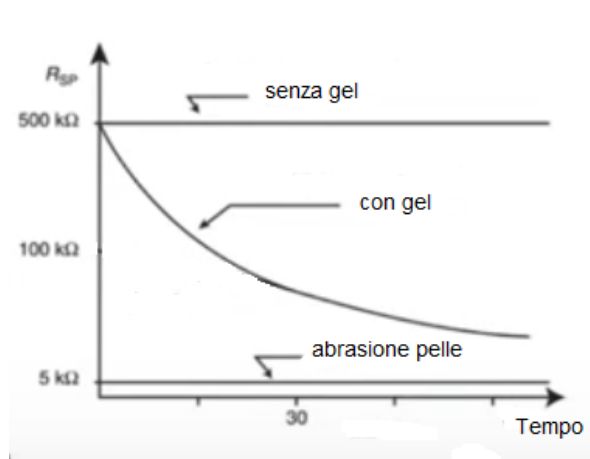


Fig. 2.1.7 - Variazione dell'impedenza di contatto in funzione dell'utilizzo del gel e dell'abrasione dello strato corneo ed in funzione del tempo di analisi.

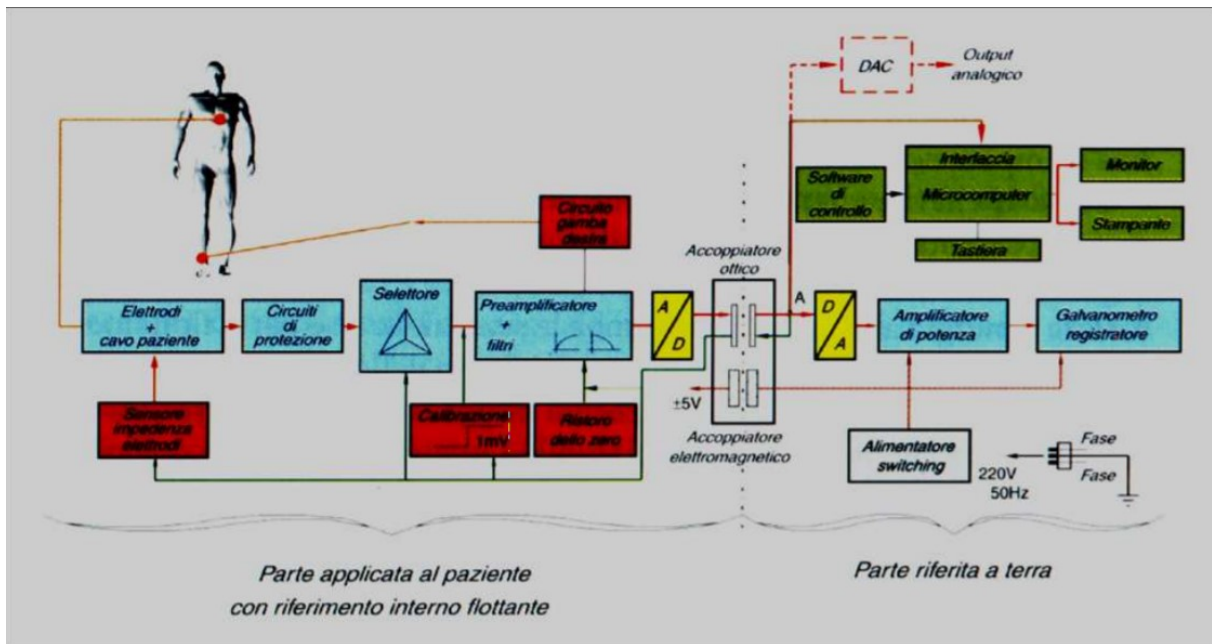


Fig. 2.1.8 – Struttura a blocchi di un ECG analogico a comando digitale.

Come rappresentato nella Fig. 2.1.8 una volta che il segnale viene recuperato dagli elettrodi, che sono collegati all'ingresso della *parte applicata al paziente* dello strumento, isolata attraverso gli accoppiatori ottici ed elettromagnetici (A/D) dalla *parte interna* della macchina, riferita a terra, in modo tale che, eventuali contatti con operatore e paziente non producano effetti indesiderati.

Soffermandosi sulla parte applicata al paziente questa risulta essere composta da [4]:

- *Cavo paziente*, costituito da un minimo di quattro conduttori fino ad un massimo di dieci che hanno ad un'estremità un commutatore speciale singolo per il collegamento con l'elettrodo e dall'altra un connettore flessibile, schermato e multipolare da avvitare al corrispondente connettore fisso presente sul telaio dello strumento. Essendo questo il blocco che subisce più sollecitazioni meccaniche, i cavi devono essere molto flessibili, schermati ed il più corti possibile per non captare i disturbi elettromagnetici presenti;
- *Selettore delle derivazioni*, una rete elettrica realizzata per permettere di costruire le derivazioni necessarie per generare una differenza di potenziale.

Il blocco avrà in ingresso quindi i dieci connettori dei cavi paziente, mentre in uscita dovrà avere disponibili le tre derivazioni fondamentali, le tre aumentate e le sei precordiali;

- *Blocco di amplificazione*, con la funzione di amplificare gli ingressi è realizzato da tre amplificatori operazionali che garantiscono un sufficiente guadagno di impedenza;
- *Circuiti di protezione e sicurezza* per lo strumento e per una corretta registrazione del segnale che si suddividono in:
 - *Circuito di protezione dai segnali impulsivi*, con lo scopo di evitare che le sovratensioni entrino e siano applicate al selettore;
 - *Circuito gamba destra*;
 - *Circuito interruzione cavo paziente*;
 - *Circuito ristoro dello zero*, che permette di avere un segnale ECG subito disponibile e centrato sulla linea isoelettrica dopo che si è verificata una saturazione del segnale.

La parte successiva all'optoisolatore e accoppiatore elettromagnetico è invece composta da:

- *Amplificatore di potenza*, il quale realizza l'amplificazione del segnale necessaria a pilotare il gruppo mobile dell'ECG, ovvero il blocco successivo, mantenendo però la linearità del nostro sistema;
- *Galvanometro registratore*, che costituisce il blocco di scrittura permettendo al pennino di tracciare, attraverso una scrittura a punta calda, il grafico;
- *Alimentazione*, collegata alla linea di tensione elettrica permette di erogare energia alle componenti digitali dello strumento;
- *Software di controllo tra cui microcomputer, monitor, tastiera, stampante*;

2.1.2 Tacogramma

L'essere umano è sottoposto ad un continuo adattamento a stimoli interni ed esterni e un ruolo cruciale, a tal proposito, è svolto dalle due branche del *Sistema Nervoso*

Autonomo (SNA), la simpatica e la parasimpatica, che controllano le funzioni poste al di fuori del controllo volontario.

In particolare il cuore conosciuto come “muscolo involontario dotato di automatismo proprio”, ovvero della capacità intrinseca di contrazione delle cellule cardiache, è controllato dal SNA che gli permette di adattarsi alle varie circostanze.

Ciascun individuo possiede una propria variabilità del ritmo cardiaco, un’irregolarità degli intervalli tra battiti consecutivi, in funzione delle emozioni, del ritmo del respiro, dello stato di stress, ansia, rabbia etc. ed in un cuore sano la frequenza cardiaca risponde in maniera rapida a tutti i cambiamenti a cui il corpo è sottoposto. Di conseguenza l’utilizzo e lo studio della variabilità del ritmo cardiaco (in inglese *Heart Rate Variability HRV*) attraverso la costruzione di un grafico apposito, il tacogramma, risulta essere un metodo non invasivo per valutare la funzione del SNA.

2.1.2.1 La costruzione del tacogramma

Lo studio dell’HRV avviene, inizialmente, tramite la misura degli intervalli RR di un segnale ECG. La serie temporale degli intervalli RR può essere poi espressa in funzione del:

- *Tempo*, che porta ad avere una serie non campionata uniformemente, utile per indagini statistiche, in cui gli intervalli tra battiti sono espressi in ms;
- *Numero successivo di battiti*, il cui grafico risultante, campionato uniformemente in quanto la distanza tra un battito e l’altro è costante, prende il nome di *Tacogramma* (Fig. 2.1.8).

A questo punto, dal tacogramma, attraverso la Trasformata di Fourier si ottiene lo *spettro di potenza del tacogramma* (Fig. 2.1.8) che rappresenta le sue componenti in frequenza e contiene le informazioni utili per lo studio del bilanciamento del SNA.

Lo spettro risulta essere composto da tre picchi o sotto-bande di frequenza principali:

- VLF (Very Low Frequency) con frequenze comprese tra 0.01 e 0.04 Hz ^[5] e dipendente da fenomeni legati alla teoria del caso;

- LF (Low Frequency) tra 0.04 e 0.15 Hz ^[5] e correlata all'indice dell'attività simpatica del SNA;
- HF (High Frequency) tra 0.15 e 0.4 Hz ^[5] espressione dell'attività parasimpatica del SNA e influenzata dall'attività e dal ritmo respiratorio.

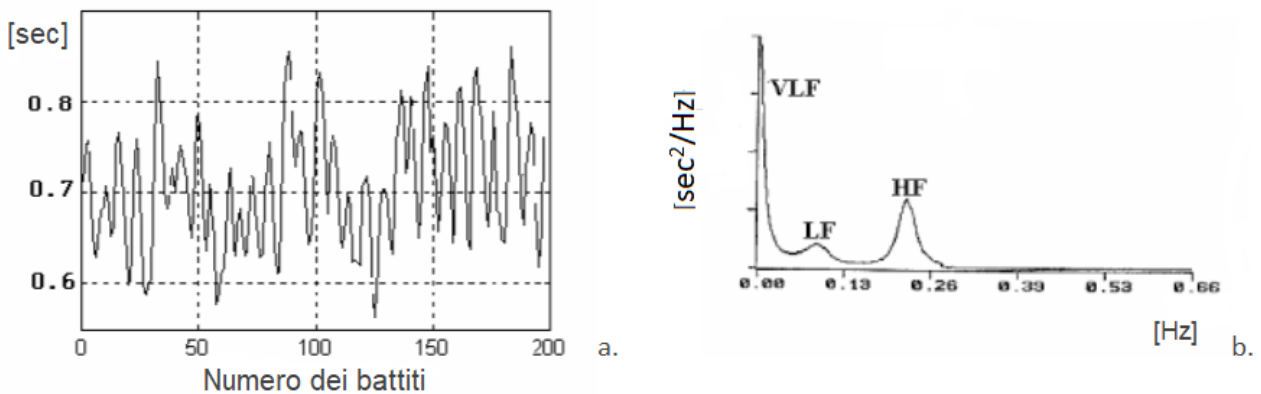


Fig. 2.1.8 – Rappresentazione di: **a.** Tacogramma **b.** Spettro di potenza di un tacogramma con identificazione delle tre sotto-bande VLF, LF, HF.

2.1.2.2 Sistema nervoso simpatico e parasimpatico

Come accennato il sistema nervoso autonomo, che innerva la muscolatura liscia, il cuore e tutto ciò che agisce indipendentemente dalla volontà, è costituito da due diverse branche, la *parasimpatica* e la *simpatica*, le quali operano in sinergia con un continuo bilanciamento per lo svolgimento di tutte le funzioni vitali.

L'attivazione della prima provoca in maniera immediata una diminuzione della pressione arteriosa, della forza di contrazione e della frequenza cardiaca e quindi è finalizzata all'immagazzinamento delle riserve energetiche. Al contrario, con un ritardo di circa 5 s, la stimolazione del sistema nervoso autonomo *simpatico* provoca l'aumento della pressione arteriosa, della forza di contrazione e della frequenza cardiaca in presenza di situazioni di stress e di emergenza.

Quindi, proprio grazie allo studio dell'HRV, è possibile controllare il bilanciamento delle due branche del SNA valutando l'ampiezza delle sotto-bande dello spettro di potenza del tacogramma: più è alto il picco della banda LF più è attiva l'attività simpatica e ugualmente avviene per la banda HF in relazione all'attività parasimpatica.

Altro indice importante per la valutazione è il *rapporto simpato-vagale (LF/HF)* che, se risulta essere prossimo all'unità, indica la condizione di equilibrio, altrimenti, nel caso in cui sia maggiore di uno, si nota la dominanza del sistema simpatico sul parasimpatico oppure il contrario, se il rapporto è minore di uno e tendente allo zero (Fig. 2.1.9).



Fig. 2.1.9 – Esempi di due differenti sbilanciamenti dei sistemi nervosi autonomi rilevati mediante lo studio dell'HRV.

2.2 Segnale respiratorio

L'attività respiratoria, in maniera semivolontaria, permette di somministrare ossigeno alle cellule del nostro corpo e di eliminare l'anidride carbonica, mantiene costante l'acidità del sangue, scambia calore e riscalda l'aria che viene inspirata.

Per un corretto monitoraggio del paziente, occorre tener sotto controllo il segnale e la frequenza respiratoria, che in condizioni normali deve risultare essere di 12 atti al minuto per gli uomini e di 20 e 35/40 atti al minuto rispettivamente per donne e neonati

[4]. Nell'adulto si parla inoltre di uno scambio di volume d'aria di circa sei litri al minuto, con una capacità nell'arco della giornata di 1200 litri [4].

2.2.1 Genesi del segnale respiratorio

Il funzionamento dell'apparato respiratorio ed in particolare dei polmoni può essere studiato soffermandosi su due aspetti: l'aspetto funzionale, relativo al trasporto di O_2 e CO_2 che è già analizzato del primo capitolo ed infine l'aspetto meccanico e fluidodinamico che vede paragonato il meccanismo di respirazione al meccanismo di una pompa.

Stando al secondo aspetto, oltre all' iterazione dei vari muscoli che permettono l'entrata e l'uscita dell'aria, la meccanica polmonare è legata anche a caratteristiche come l'elasticità della pleura e la resistenza della gabbia toracica. Di conseguenza le grandezze principali da valutare sono:

- *Il volume, ΔV* espresso in litri (l), che aumenta e diminuisce durante gli atti respiratori;
- *La variazione di pressione ΔP* tra interno ed esterno espressa in Pascal (Pa);
- *La compliance*, definita come il rapporto tra ΔV su ΔP , indice delle capacità elastiche del polmone;
- *La portata Q_V di aria inspirata*;
- *La resistenza*, definita come la variazione di pressione sulla portata Q_V .

2.2.2 Tracciato respiratorio e volumi polmonari

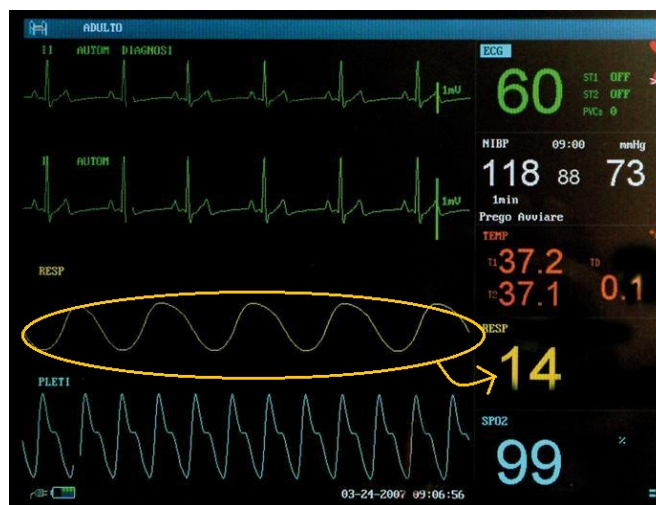


Fig. 2.2.1 – Rappresentazione dei tipici segnali registrati e visualizzati su un cardiomonitor (ECG, respirazione, saturazione, temperatura) ed evidenziato di giallo il tipico segnale respiratorio.

Così come per l'attività cardiaca, anche l'attività respiratoria può essere registrata, e il segnale risultante trascritto su un grafico, il quale possiede sull'asse delle ordinate il volume di aria inspirata ed espirata e sull'asse delle ascisse il tempo espresso in s.

Come da figura (Fig. 2.2.1) la curva ottenuta ha un andamento abbastanza sinusoidale e periodico attorno a un valore di riferimento.

Risulterà di notevole importanza per lo studio delle funzioni respiratorie, per il monitoraggio di persone a rischio, per la valutazione di patologie o per la formulazione di prognosi, un test di funzionalità respiratoria. Il classico esame che viene fatto svolgere è l'esame spirometrico che permette di valutare il volume di aria inspirata ed espirata in un certo periodo di tempo, valutando sia i respiri normali, sia i respiri più profondi e forzati [6].

I volumi che da questo test vengono misurati (Fig. 2.2.2) prendono il nome di *volumi polmonari* [4]:

- Il *volume di aria corrente (TIDAL VOLUMES)* ovvero il volume che si scambia ad ogni normale atto respiratorio e varia tra i 500 e 1000 ml;

- Il *volume della riserva inspiratoria (VRI)* definito come il massimo volume di aria che può essere inspirata alla fine di un normale atto respiratorio;
- Il *volume di riserva espiratoria (VRE)*, il massimo volume di aria che può essere forzatamente espirata dopo un normale ciclo;
- Il *volume residuo (VR)* il quale indica il volume d'aria, sempre presente, che rimane nei polmoni dopo la massima espirazione (VRE).

Oltre ai volumi, si hanno anche degli altri parametri definiti come somme di volumi, le *capacità polmonari* ^[4] (Fig.2.2.2):

- La *capacità vitale (CV)*, definita come somma di TV+ VRI+VRE ed indica il massimo volume di aria che può essere espulso dai polmoni con un espiro forzato dopo una inspirazione;
- La *capacità totale polmonare (CTP)* rappresenta invece la quantità di aria contenuta nei polmoni dopo la massima espirazione e viene calcolata come CV+VR;
- La *capacità funzionale residua (CFR)*, somma di VRE+VR indica il volume d'aria presente nel polmone al termine di un'espirazione normale.

Tutte queste caratteristiche elencate sono di natura statica, ma vi sono anche altri parametri che rispecchiano la dinamicità del respiro e la velocità con la quale i gas sono scambiati all'interno dei polmoni.

Ulteriori misure che possono fornire un'idea complessiva della funzionalità del sistema respiratorio, ed in particolare polmonare, sono: la portata inspirata in ogni minuto, conosciuta come *volume/minuto* (di circa 6 l/min in pazienti sani) data dal prodotto del volume corrente per la frequenza respiratoria e lo *spazio morto*, il volume totale dei polmoni in cui non avvengono gli scambi gassosi che risulta essere normalmente di circa 150 cc (centimetri cubi), ma in presenza di condizioni patologiche può arrivare ad essere anche 1000-2000 cc ^[4].

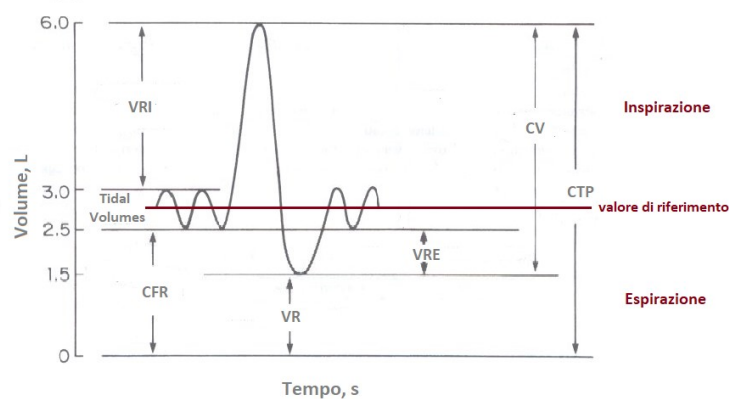


Fig. 2.2.2 – Rappresentazione del tracciato risultante dall'esame spirometrico con inspirazioni ed espirazioni forzate l'identificazione dei volumi e delle capacità polmonari, utili per la valutazione della funzionalità respiratoria.

2.2.3 Strumenti di misura

Tra gli strumenti di misura utilizzati per valutare le prestazioni e le funzionalità, insieme alle cinque grandezze principali del sistema respiratorio, possiamo trovare: lo spirometro per la misura di volumi e capacità ed il pneumotacografo per la misura dei volumi dinamici e in particolare dei flussi.

2.2.3.1 Spirometro a campana

L'esame spirometrico è l'esame tramite cui si riescono a valutare le variazioni di alcuni volumi polmonari ed utilizza come strumento lo spirometro. Sono presenti diverse tipologie di questo strumento, ma quella che verrà analizzata di seguito è la tipologia di *spirometro a campana* (Fig. 2.2.3).

Il nome stesso indica già la presenza di una campana, ovvero un contenitore chiuso superiormente di volume predefinito che normalmente risulta essere standardizzato e pari a 9 o 13 l^[4], di una certa massa e che quindi tenderà a scendere verso il basso con la forza di gravità. Per controbilanciare lo spostamento dovuto alla forza di gravità, la

campana viene controbilanciata da una massa esterna, attraverso un sistema di carrucole, in modo tale da rendere neutro il proprio peso.

La campana si trova inoltre immersa e galleggiante in una camera anulare piena di acqua che non permette all'aria presente dentro alla stessa di fuoriuscire, in quanto è proprio lo spostamento in verticale dell'oggetto a determinare il tracciato spirometrico da dove dedurre i diversi volumi polmonari.

Lo spostamento della campana sovrastante è provocato dalla variazione di volume d'aria presente al suo interno; questo tende a cambiare in quanto, alla base del recipiente vi sono i due tubi collegati poi alla bocca del paziente.

Per un corretto svolgimento dell'esame al paziente viene chiuso il naso per permettere attraverso l'orifizio orale il massimo scambio gassoso.

Il soggetto dovrà quindi inspirare attraverso il boccaglio il gas contenuto sotto la campana, che può essere o aria o elio in base alle determinazioni da effettuare, in modo da farla abbassare e successivamente espirare dalla bocca per farla rialzare aumentando il volume d'aria sotteso. Questa è a sua volta collegata a uno strumento, il *chimografo*, che può presentare diverse velocità standard di scorrimento della carta, come: 32, 160, 300, 1920 mm/min ^[4], atto a fornire il diagramma di un'oscillazione, come quella a cui è sottoposta la campana.

Il soggetto in esame è quindi forzato a respirare sempre lo stesso gas presente sotto la campana e, per evitare la morte per asfissia del paziente, un altro componente è posto nella catena di misura dello strumento, *l'assorbitore di CO₂*.

Tra gli ingressi interferenti, che possono modificare il comportamento del gas usato durante le misure, troviamo sia l'umidità e sia la temperatura dell'aria, ed è per questo che gli spirometri hanno installati anche *assorbitori di umidità e sistemi di riscaldamento dell'aria* per rendere il fluido secco a temperatura ambiente.

Infine, come ogni strumento di misura, anche lo spirometro deve essere calibrato prima di poter essere usato, ed è per questo che viene sempre immessa una certa quantità nota di gas e rilevato lo spostamento della campana, ricavando anche la retta di calibrazione, tramite il metodo dei minimi quadrati, la cui pendenza dipenderà dal

volume della campana usata. Perché, più e piccola la campana, più sensibilità avrà lo strumento e viceversa [4].

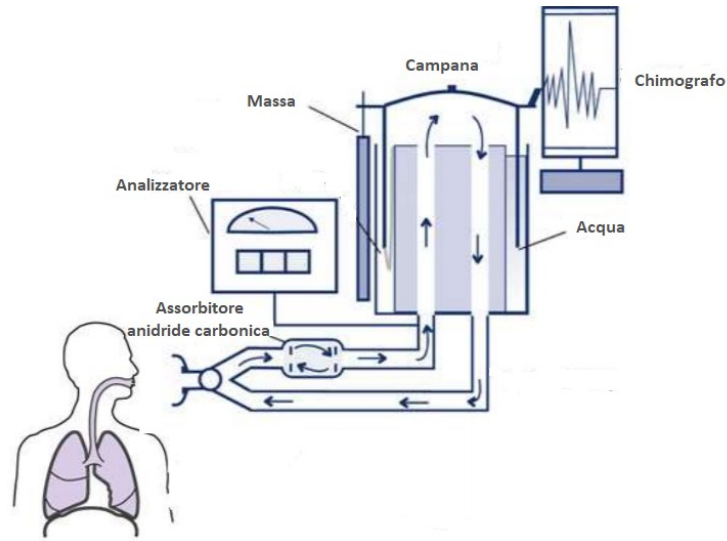


Fig. 2.2.3 – Schema a blocchi dello spirometro a campana

2.2.3.2 Pneumotacografo

Se lo spirometro consente di misurare i vari parametri come valori massimi o minimi, per conoscere il volume totale espirato in un certo intervallo di tempo occorre valutare il volume come integrale della portata nel tempo [4]:

$$V = \frac{1}{T} \int_0^T Q(t) dt$$

con $Q(t)$ la portata istantanea espressa in litri al minuto che può essere misurata attraverso un metodo elettronico che consente di computerizzare le analisi, lo *pneumotacografo* (Fig. 2.2.4).

Il suo funzionamento si basa sulla presenza all'interno di un condotto circolare di un pacco di lamelle parallele (P_L) che costituisce un'ostruzione attraverso la quale viene fatto passare il flusso espirato ed inspirato del paziente. Lo scopo dell'ostruzione non è quindi quello di bloccare il flusso, ma quello di forzare le molecole di aria a passare in

piccoli tubi e quindi di trasformare il flusso da turbolento e laminare, causando però una perdita di pressione (ΔP).

Attorno al pacco lamellare viene inserita una resistenza elettrica (S) per impedire all'aria espirata di condensare in vapore acqueo all'interno dell'ostruzione.

Misurando ora a monte e a valle dell'ostruzione (O ed O') le due diverse pressioni e quindi la variazione ΔP attraverso l'utilizzo di un diaframma (L) e degli opportuni estensimetri, si riesce a calcolare la portata Q_v come rapporto tra ΔP e la resistenza R nota, che si incontra nell'attraversare il pacco lamellare [4].

Per concludere, le variazioni di deformazione del diaframma determinano una variazione delle resistenze del ponte di Wheatstone causando una variazione di tensione.

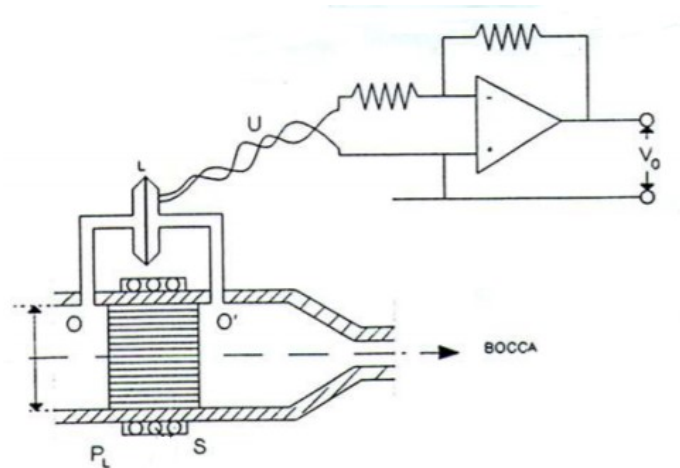


Fig. 2.2.4 – Schema a blocchi delle diverse componenti del pneumotacografo.

Il neonato pretermine

3.1 Il neonato

Con il termine *neonato* ci si riferisce ai bambini dai 0 ai 28 giorni di vita.

Per valutare la salute di un neonato, oltre a tener conto della data del parto che deve avvenire entro le 37 e 41 settimane di gestazione e del peso del bambino alla nascita (compresa tra 2500-4200g), occorre esaminare *l'indice di Apgar*. L'indice, valido indicatore della salute del neonato nei primi minuti di vita, è basato sulla valutazione di 5 categorie e sull'assegnazione per ognuna di un punteggio da 0 a 2. Le categorie esaminate sono:

- **Appearance:** aspetto (colore della pelle);
- **Pulse:** polso (frequenza cardiaca);
- **Grimace:** riflessi/reattività agli stimoli;
- **Activity:** attività/tono muscolare;
- **Respiration/Respiratory effort:** respirazione (frequenza respiratoria e sforzo respiratorio).

Eseguito in sala parto, a 1, 5 e 10 minuti dalla nascita o anche ripetuto nel tempo se necessario, l'Apgar è un esame obiettivo che indica subito se il neonato necessita di cure di emergenza. In base all'indice è possibile identificare i neonati sani e in buona salute se il valore di Apgar è compreso tra 7 e 10, i neonati con una sofferenza di grado medio se compreso tra 4 e 6 ed infine neonato in condizioni critiche se compreso tra 0 e 4.

3.2 Prematurità

In base all'età gestazionale i neonati possono essere classificati in ^[7]:

- *Prematuri* se nati prima della 37sima settimana di gestazione;
- *A termine* nati tra le 37 e 42 settimane di gestazione;
- *Post-termine* se nati dopo la 42sima settimana.

Oltre all'età gestazione, per un completo inquadramento del bambino, è necessario definire e classificare i neonati in base al peso alla nascita. Si parla quindi di ^[7]:

- Peso alla nascita moderatamente basso (LBW), compreso tra i 1501 e 2500 g (grammi) e rappresentano il 60% delle nascite premature con un indice di mortalità 40 volte superiore a quelle a termine;
- Peso alla nascita molto basso (VLBW), tra i 1001 e 1500 g e queste nascite rappresentano il 12% delle nascite premature;
- Peso alla nascita estremamente basso (ELBW), inferiore ai 1000 g.

3.3 Immaturità

Il prematuro è quindi un neonato costretto a adattarsi all'ambiente extrauterino prima ancora di avere tutti i sistemi e apparati maturi e di conseguenza l'ultima fase dello sviluppo avverrà in un ambiente artificiale, come quello della Terapia Intensiva Neonatale (TIN), che dovrà risultare per il neonato il meno stressante possibile.

Per spiegare il funzionamento e la maturazione del sistema nervoso centrale è possibile riferirsi a un modello sinattivo di Heidelise Als che individua un'organizzazione gerarchica di sottoinsiemi che si sviluppano in maniera sequenziale, influenzandosi a vicenda e interagendo con l'ambiente esterno. I sottoinsiemi individuati, dal livello di maturazione inferiore al maggiore, sono: il neurovegetativo, il motorio, gli stati comportamentali, l'attenzione, con la capacità di mantenere lo stato di sveglia e di utilizzarlo per interagire con l'ambiente esterno, e per ultimo l'autoregolazione, ovvero il mantenimento di uno stato di equilibrio tra i vari sottoinsiemi.

Concludendo, se nel neonato a termine i cinque sottoinsiemi sono maturi, integrati, sincronizzati e gestiti senza stress, i nati pretermine non sono in grado di gestire completamente gli stimoli esterni e presentano delle immaturità a livello cardiovascolare, polmonare, cerebrale, metabolico, immunologico e altri.

3.3.1 Termoregolazione

Il neonato prematuro è incapace di mantenere una stabilità termica a causa dell'immaturità dei centri nervosi termoregolatori, dell'elevata superficie corporea rispetto alla massa e dell'insufficiente quantità di grasso bruno.

Dopo la nascita, infatti, la temperatura diminuisce bruscamente passando dalla temperatura corporea materna di 37° a quella della sala parto di circa 25° e se il neonato a termine reagisce al freddo con la vasocostrizione cutanea, il pretermine non reagisce e non si termoregola.

I neonati, infatti, raggiungono la capacità di termoregolazione attorno alle 32-33sima settimana di gestazione e, in virtù di questo, è necessario adeguare l'ambiente ai bisogni del neonato attraverso il mantenimento della corretta temperatura e umidità con incubatrici che mantengono costanti tali parametri ^[8].

3.3.2 Immunologica

I neonati sono stati sin da sempre considerati vulnerabili ai microrganismi e ai patogeni più comuni a causa della cosiddetta immaturità immunologica neonatale, o anche definita come paralisi o tolleranza immunologica in età neonatale.

Il sistema immunitario del neonato differisce da quello adulto in quanto è necessaria una fine regolazione per bilanciare la necessità di tolleranza ad antigeni vantaggiosi e la necessità di difesa contro microrganismi patogeni ^[9] e, per i primi mesi di vita, questa immaturità è compensata dagli anticorpi che il bambino riceve dalla madre durante gli ultimi mesi di gestazione.

Di conseguenza, nel prematuro vi è un rischio infettivo più elevato in quanto si verifica una minore disponibilità di anticorpi materni.

3.3.3 Cardiaca

Durante la vita uterina, il dotto arterioso di Botallo è una struttura vascolare essenziale che mette in comunicazione l'arteria polmonare con l'arco aortico distale permettendo in questo modo l'espulsione del sangue, proveniente dalla contrazione del ventricolo destro, direttamente nell'aorta ed evitando quasi completamente la circolazione polmonare.

La nascita comporta l'inizio della respirazione polmonare e inevitabilmente un cambiamento dell'ambiente di vita del bambino causando la contrazione della muscolatura liscia del dotto e la sua chiusura, entro le 24-48 ore dalla nascita. Il dotto arterioso lascia quindi posto ad una struttura fibrosa simile ad un legamento che prende il nome di legamento arterioso ^[10].

Questa formazione, tipica della vita fetale, diventa patologica dal momento in cui rimane pervia, un difetto cardiaco conosciuto con il nome di *Patent Ductus Arteriosus (PDA)*, presente in circa il 30% dei neonati pretermine e che comporta un aumento del tasso di mortalità ^[11].

I trattamenti da attuare in caso di un PDA sono la chiusura chirurgica o transcateretere, la prima è indicata per i neonati prematuri o molto piccoli o per coloro che hanno anche altre patologie cardiache, mentre la seconda è diventata ora di routine per i bambini e i neonati di almeno sei mesi.

Se per l'adulto sano la frequenza cardiaca a riposo è di circa 70 bpm, nel neonato il range ammissibile si sposta tra i 90 e 180 bpm e viene considerato bradicardico se la sua frequenza cardiaca risulta essere inferiore ai 100 bpm. In questi casi, tanto più il bambino nasce prima del termine tanto più può essere soggetto a fenomeni di bradicardia che spesso non sono legati ad alcuna patologia specifica, ma all'imaturità del sistema cardio-respiratorio che può portare il neonato ad avere una scarsa ossigenazione con conseguente rallentamento del ritmo cardiaco.

È proprio lo studio della variabilità della frequenza cardiaca che può fornire indicazioni sul grado di maturità dell'azione cronotropica cardiaca (ossia la variazione proveniente dal sistema nervoso della regolare frequenza del battito cardiaco), sull'adattamento alla vita postnatale e sulla patologica condizione della disregolazione della funzione cardiaca nei neonati, soprattutto nei pretermine ^[22].

3.3.4 Respiratoria

Le immaturità legate alle strutture polmonari nei neonati prematuri sono solitamente legate ad un deficit di pneumociti di II tipo nel produrre il surfactante (Par. 1.2.3.2). La miscela di fosfolipidi e proteine utile per ridurre la tensione superficiale all'interno degli alveoli, inizia a essere prodotta intorno alla 22°-24° settimana e, solamente entro la 34°-35° settimana di gestazione è disponibile in maniera sufficiente per svolgere adeguatamente il suo compito ^[3]. A tal proposito i prematuri, nascendo prima del termine, non ne presentano ancora a sufficienza.

Questo fattore pone i neonati prematuri ad un alto rischio di sviluppo di patologie respiratorie, tra cui la *Sindrome da distress respiratorio (RDS)* e la *Displasia broncopolmonare (BDP)*.

3.3.5 Altre

Tra le altre possibili immaturità che un prematuro può presentare si trovano ^[12]:

- La *cerebrale*, in quanto non vi è ancora un completo sviluppo del cervello, che è la principale causa dell'irregolarità del ritmo respiratorio, che si manifesta con *apnee*, della difficoltà di coordinazione tra la respirazione e gli atti di deglutizione e delle emorragie cerebrali.
- L' *epatica*;
- L' *intestinale* che si manifesta con limitate capacità digestive, di assorbimento e del metabolismo;

- La *renale*.

3.4 Respiratory Distress Syndrome (RDS)

A causa dell'immaturità delle diverse componenti del sistema respiratorio, il neonato pretermine può essere soggetto a insufficienza o a condizioni di distress respiratorio, tanto più severi quanto minore è l'età gestazionale. Tutte le condizioni di distress respiratorio nel neonato sono caratterizzate da segni clinici comuni, quali: cianosi, tachicardia che evolve in bradicardia, gemiti, apnea e dispnea, tachipnea caratterizzata da una frequenza respiratoria superiore ai 60 atti al minuto e infine l'arretramento della parete toracica ^[13].

Una delle patologie più comuni presente nel prematuro è la *malattia delle membrane ialine (HMD)* o anche chiamata *Respiratory Distress Syndrome (RDS)*, dovuta ad una carenza di surfactante polmonare.

Il rischio di sviluppare l'RDS aumenta proporzionalmente alla diminuzione dell'età gestazionale, ed anche in base al basso peso alla nascita, all'età della madre, in caso di parto cesareo programmato o di emergenza ed al sesso maschile del neonato ^[13].

3.4.1 Linee guida

La sindrome da distress respiratorio rimane un problema significativo nei neonati pretermine e per una migliore gestione della malattia sono state sviluppate delle linee guida comuni che hanno lo scopo di ottimizzare la sopravvivenza e minimizzare gli effetti negativi.

Incluse in queste linee guida sono illustrati anche gli interventi prenatali da adottare in caso di insorgenza di un parto pretermine, che aiutano a ridurre sia il tasso di mortalità sia l'insorgenza dell'RDS. Le operazioni che possono essere messe in atto in caso di una minaccia di parto prematuro, secondo l'European Association of Perinatal Medicine, sono:

- Uso di antibiotici per il ritardo del parto;
- Somministrazione del solfato di magnesio;
- Uso di farmaci tocolitici che ritardano il parto per avere la possibilità di un trasferimento adeguato alla cura del prematuro;
- Nascita dei bambini a rischio RDS in centri con competenze adeguate;
- Somministrazione di un ciclo di corticosteroidi prenatali (ACS) che come dimostrato riducono il tasso del verificarsi dell'RDS, di emorragie intraventricolari e della degenza ospedaliera dei neonati. I ACS, trasportati attraverso la placenta, apportano effetti benefici dopo poche ore e durano fino ai sette giorni dopo la prima somministrazione, mentre oltre i 14 giorni i corticosteroidi perdono i loro benefici. La somministrazione dei ACS è associata a delle possibili controindicazioni come la compromissione della crescita, in particolare il peso, la circonferenza della testa e la lunghezza totale minori rispetto al normale oppure la comparsa dell'iperglicemia transitoria nelle madri con diabete ^[14,15].

Le linee guida offrono inoltre delle piste da seguire anche durante il parto e nelle cure post-natali. Tradizionalmente, nella sala parto, si preferiva un immediato taglio del cordone ombelicale per facilitare il trasporto dei bambini in strutture riscaldate in cui veniva applicata una pressione positiva per il gonfiaggio polmonare; ad oggi questa tecnica è stata messa in discussione in quanto si è dimostrato che un ritardo di circa 30-60 s nel clampaggio del cordone ombelicale, favorisce un aumento del volume di sangue in quanto quasi metà del sangue dei prematuri è ancora contenuto nella placenta.

L'avvolgimento immediato, dopo la nascita, in un sacchetto di polietilene, sottostante ad uno scaldabagno radioso, riduce inoltre la perdita di calore del bambino e per i bambini che respirano spontaneamente è preferibile l'avviamento su CPAP (ventilazione meccanica a pressione positiva continua), mentre per quelli che non rispondono alla ventilazione positiva viene indicata l'intubazione.

Tra le metodologie di supporto respiratorio, il CPAP riesce, attraverso delle brevi sporgenze nasali morbide o maschere facciali che aderiscono perfettamente al viso del paziente, a fornire gas riscaldato e umidificato a pressione controllabile, e mantenuta intorno alle 5-9 cm H₂O, per mantenere l'espansione polmonare ed evitare il collasso

alveolare. Il CPAP deve essere garantito e avviato alla nascita a tutti i bambini a rischio di RDS nati prima della 30sima settimana di gestazione che non necessitano di essere intubati per essere stabilizzati; mentre per quanto riguarda la ventilazione meccanica (VM), il cui uso deve essere ridotto al minimo, viene utilizzata quando tutte le altre prove di supporto respiratorio sono fallite.

Le linee guida europee, inoltre, ci suggeriscono che i bambini pretermine che necessitano ossigeno devono avere l'ossigenazione compresa tra il 90 e 94 % fissando i limiti di allarme a 89 e 95 %^[14] e per ottenere i migliori risultati il neonato deve essere costantemente monitorato.

3.4.2 Terapia tensioattiva

Una terapia ormai largamente usata e approvata nella gestione dell'RDS è quella che prevede la somministrazione da personale esperto di tensioattivi.

Inizialmente, come metodo standard per la somministrazione veniva utilizzato un tubo endotracheale per i neonati mantenuti in VM; diversi studi clinici hanno invece permesso la somministrazione del tensioattivo, senza l'intubazione, attraverso un sottile catetere (LISA) posto nella trachea mentre il bambino è mantenuto in CPAP e respira^[14].

Un ulteriore tecnica approvata, indicata con l'acronimo MIST, prevede invece il collegamento del paziente al supporto respiratorio non invasivo ed attraverso questo l'assunzione del tensioattivo avviene grazie agli atti respiratori spontanei^[17].

Nel 1959, è stato dimostrato per la prima volta che la sindrome da distress respiratorio era causata da una carenza di surfattante e da allora sono iniziati studi e ricerche per la produzione di surfactante che potesse sostituire quello prodotto dall'uomo. È il 1972 quando si ebbero i primi risconti positivi nella produzione, per arrivare agli anni '90 quando i primi preparati sintetici e naturali sono stati resi disponibili per l'uso clinico^[16] fino ad arrivare ai tensioattivi disponibili oggi in Europa, elencati nella Fig. 3.1.

Gli studi hanno anche dimostrato che le preparazioni più comuni sono quelle relative ai tensioattivi di origine animale, più vantaggiosi rispetto a quelli sintetici^[18].

Secondo le linee guida del 2013 il limite soglia per la somministrazione della terapia è posto a un valore di frazione inspirata di O₂ (FiO₂) minore di 0.3, il quale indica anche il fallimento dell'uso della CPAP e per un maggiore tasso di sopravvivenza si consiglia il dosaggio iniziale di 200 mg/kg poractant alfa rispetto a 100 mg/kg dello stesso o 100 mg/kg di beractant e le successive dosi (seconda e terza) sono suggerite nel caso in cui rimane il persistente bisogno di ossigeno ^[14].

Nome generico	Nome commerciale	Provenienza	Laboratorio	Dosi di somministrazione
Beractant	Survant*	Bovino	Ross Laboratories (USA)	100mg/kg/dose
Bovactant	Alveofact*	Bovino	Lyomark (Germania)	50mg/kg/dose
Poractant alfa	Curosurf*	Suino	Chiesi Farmaceutici (Italia)	100-200mg/kg/dose

Fig. 3.1 – Tensioattivi animali concesse in Europa nel 2018 ^[14].

3.5 Apnea nel neonato

L'apnea della prematurità (AOP) è un problema comune che colpisce la maggior parte dei neonati prematuri, e in minor percentuali anche i bambini nati a termine. L'AOP è stata definita come la cessazione della respirazione per un periodo di tempo maggiore di 20 s o per un tempo minore ma accompagnato da fenomeni di bradicardia (frequenza cardiaca < 100 bpm) e di cianosi, ma tutt'oggi non vi sono dei parametri che legano la durata dell'apnea, il grado della saturazione d'ossigeno e la gravità della bradicardia ad una condizione definita patologica di AOP ^[19].

L'apnea nel paziente prematuro è quindi frutto di un disordine nel controllo del ritmo respiratorio, governato da un generatore di impulsi centrale posto nel trono encefalico, composto sia da neuroni inspiratori che da quelli espiratori posti sulla regione laterale e ventrale del midollo spinale. Oltre all'immaturità della generazione del ritmo respiratorio, si è anche dimostrato che, le ulteriori cause dello sviluppo dell'AOP sono le

ostruzioni dovute alla parte superiore delle vie aeree e la posizione e postura del collo del neonato.

L'incidenza della patologia è inversamente proporzionale all'età gestazionale e al peso alla nascita e, secondo delle ricerche, si verifica nel 7% dei bambini nati tra le 34-35 settimane di gestazione, nel 15% dei nati alle 32-33 settimane di gestazione, 54% a 30-31 settimane e in quasi tutti i neonati nati a meno di 29 settimane di gestazione.

Tra i neonati di peso inferiore a 1500 g, l'incidenza è di circa il 25-50%, e raggiunge l'80% per coloro che pesano meno di 1000 g. La maggior parte dei bambini prematuri a bassissimo peso alla nascita svilupperà l'apnea nella prima settimana a meno che non ricevano un supporto ventilatorio meccanico. Il fenomeno inizia spesso dopo la prima settimana di vita nei bambini che manifestano problemi respiratori semplici e può coincidere con il momento dello svezzamento dal supporto ventilatore [20].

Dal punto di vista della patologia, si distinguono tre tipi di apnea:

- *Apnea centrale* dovuta dal mancato invio di impulsi nervoso dal tronco encefalico ai muscoli respiratori. Per questo è caratterizzata da un mancato flusso d'aria e dall'assenza dei movimenti respiratori;
- *Apnea ostruttiva* caratterizzata da un'ostruzione delle vie aeree superiori per motivi funzionali anatomici; il neonato è quindi sottoposto ad uno sforzo respiratorio continuo senza che vi sia un giusto afflusso di aria;
- *Apnea mista* definita come combinazione delle precedenti.

Per quanto riguarda la diagnosi, occorre sempre monitorare la frequenza cardiaca, con allarme posto a 100 bpm, la respiratoria e la saturazione di ossigeno. L'allarme per le apnee è invece posto a 20 s e la loro individuazione non deve essere basata solamente sul monitoraggio dell'impedenza transtoracica, in quanto può essere soggetto ad artefatti da movimento e artefatti dovuti all'attività cardiaca, non riuscendo quindi a identificare le apnee ostruttive [21]. Il monitoraggio standard e completo per neonati include la valutazione dei seguenti parametri: posizione del corpo, elettrooculogramma sinistro e destro, elettroencefalogramma centrale e occipitale, elettromiogramma del mento, elettrocardiogramma, pulsossimetria e forma d'onda dell'impulso,

pletismografia dell'induttanza toracica e addominale, flusso d'aria, CO₂ di fine espirazione, PO₂ e PCO₂ transcutanea [20].

Un effetto cardiovascolare correlato alle apnee è lo svilupparsi della bradicardia, che come mostrato dagli studi risulta avere un'incidenza maggiore sulle apnee miste e ostruttive rispetto a quelle centrali e il suo effetto aumenta in relazione dell'aumento dell'intervallo di apnea [20].

3.5.1 L'effetto della caffeina

Per il trattamento degli attacchi di apnea su neonati pretermine sono consigliate terapie per ridurre al minimo l'ostruzione delle vie aeree, la stimolazione tattile manuale o automatica, l'apporto di ossigeno, l'utilizzo della CPAP o della ventilazione manuale ed infine la terapia farmacologica con metilxantina.

La metilxantina, sostanza organica basata su molecole di xantina a cui sono legati dei gruppi metile (CH₃), è un pilastro della terapia farmacologica dell'AOP e tra le sostanze approvate per la somministrazione troviamo sia la caffeina citrato sia la teofillina.

Le xantine hanno molteplici effetti sulla respirazione, tra cui l'aumento della ventilazione, il miglioramento della sensibilità all'anidride carbonica e all'attività diaframmatica e la diminuzione della respirazione periodica, agendo come antagoniste dei recettori dell'adenosina, un inibitore del sistema nervoso centrale [21].

Rispetto la teofillina, la caffeina è il farmaco preferito per la somministrazione, dato la sua maggior facilità a penetrare nel liquido cerebrospinale, il suo minor tempo di eliminazione e la sua emivita più lunga (100 ore della caffeina rispetto alle 30 della teofillina); e le dosi raccomandate sono di:

- 20 mg/kg seguita da un mantenimento di 5 mg/kg al giorno, che può essere aumentata a 10 mg/kg al giorno per l'apnea persistente per quanto riguarda la caffeina citrato, ovvero un sale di caffeina contenente solo il 50 % di caffeina;
- 10 mg/kg seguita da una dose di mantenimento di 2,5 mg/kg per via orale ogni 24 ore di caffeina base [21].

Relazione tra bradicardie neonatali e apnee respiratorie

4.1 Dati

I segnali utilizzati per lo studio sono stati registrati nell'unità di terapia intensiva neonatale (NICU) presso l'University of Massachusetts Memorial Healthcare e sono contenuti nel database PICS (Preterm Infant Cardio-respiratory Signals) disponibile al seguente link <http://physionet.org/> cercando nel motore di ricerca la parola "preterm". Il database contiene le registrazioni del segnale ECG e del segnale respiratorio di dieci soggetti pretermine nati tra la $29\frac{3}{7}$ settimana e la $34\frac{2}{7}$ settimana post-concezionale, con una media di $31\frac{3}{7}$ settimane, ed avente un peso compreso tra 843 g e 2100 g, con una media di 1468 g, tutti capaci di respirare spontaneamente, senza alcuna infezione congenita o perinatale del sistema nervoso, emorragia intraventricolare di secondo grado o superiore ed encefalopatia ipossia-ischemica.

Se i segnali respiratori sono stati registrati utilizzando bande di induttanze poste a contatto con parete toracica e addominale, il segnale ECG a 3 derivazioni è stato rilevato per 20-70 ore usando monitor (Intellivue MP70, Philips Medical Systems) presenti vicino al lettino.

Tutti gli ECG sono registrati con frequenza di campionamento di 500 Hz, ad eccezione dei neonati 1 e 5 che presentano segnali composti a 250Hz, mentre i segnali respiratori presentano una frequenza di campionamento di 50 Hz eccetto il neonato 1 che la ha di 500 Hz [23].

Tra le annotazioni presenti nel database sono presenti pure i picchi R estratti dai segnali elettrocardiografici mediante l'uso dell'algoritmo Pan-Tompkins.

Per l'individuazione delle bradicardie sono invece stati usati due algoritmi, il primo, lo Standard (STA) ed un ulteriore algoritmo sviluppato dal Cardiovascular Bioengineering Lab, l'Adaptive (ADA), che hanno fornito delle annotazioni, o tabelle, composte da tante righe quante erano le bradicardie riconosciute e due colonne, la prima per l'identificazione del picco R al quale iniziava la bradicardia e la seconda l'i-esimo picco R al quale invece terminava.

4.2 Metodi

In questo paragrafo verranno descritti i vari procedimenti effettuati per lo studio della relazione tra le bradicardie neonatali e le apnee respiratorie.

4.2.1 Calcolo della frequenza respiratoria e del massimo

Una volta caricato il segnale ECG e le annotazioni dei Picchi R, il primo è stato filtrato attraverso un filtro passabanda tra le frequenze di 0.5 e 47 Hz e successivamente è stata applicata la correzione dei Picchi R.

Una volta identificati i corretti Picchi R, attraverso la misura della distanza tra di essi (RR) in funzione del numero di campioni, si è costruito il Tacogramma.

Caricato poi il segnale respiratorio, lo stesso è stato ricampionato alla stessa frequenza di campionamento del segnale ECG. Considerate le annotazioni fornite dagli algoritmi STA e ADA, sono selezionati precisi segmenti del segnale respiratorio che anticipano e posticipano la bradicardia. Entrambi i segmenti sono stati caratterizzati calcolando la frequenza respiratoria e l'ampiezza dei segnali.

Per quanto riguarda la frequenza respiratoria, applicando la Trasformata di Fourier, si sono calcolati i moduli dei segmenti di segnale precedente e successivo alla bradicardia. Per ogni segnale è stato quindi calcolato il massimo dello spettro tra 0 Hz,

corrispondente al primo campione, e 1Hz, il campione il cui valore nel vettore delle frequenze vale 1Hz.

L'indice in cui cade il massimo è stato utilizzato per calcolare la frequenza respiratoria.

Per quanto riguarda l'ampiezza, è stata invece calcolata come range interquantile del segmento.

4.2.2 Confronto tra le caratteristiche

Per effettuare il confronto tra le caratteristiche delle bradicardie rilevate tramite l'algoritmo STA e ADA, si è scelto di analizzare per ogni bradicardia presente nel tracciato respiratorio del paziente il minuto precedente del verificarsi del fenomeno ed il minuto successivo alla fine della bradicardia considerata, in modo tale da calcolarsi per ogni segmento di segnale considerato sia la frequenza respiratoria sia l'ampiezza del segmento.

Una volta costruiti tutti i vettori contenenti le frequenze respiratorie e i valori di ampiezza di ogni segmento analizzato sia per le bradicardie rilevate con STA sia con ADA, per effettuare il confronto tra gli algoritmi si è scelto il *T-test*, il quale consente di stabilire se le distribuzioni dei valori sono significativamente, o meno, differenti l'uno dall'altro.

Infatti, se il risultato del T-test risulta essere minore di 0.05 allora le distribuzioni possono essere considerate differenti, altrimenti se maggiore di 0.05 i due algoritmi STA e ADA possono essere ritenuti non differenti e quindi simili tra loro.

Grazie ai dati in possesso è stato infine possibile verificare la correlazione esistente tra il peso del neonato e il tempo di recupero dalla bradicardia, considerando le differenze di ampiezze dei segmenti di segnale che anticipano e che seguono le bradicardie.

4.3 Risultati

Come risultato dell'attività di ricerca descritta nei paragrafi precedenti, si è riportata una figura (Fig.4.1) contenente i segmenti dei segnali respiratori che anticipano e che seguono una bradicardia e i relativi moduli ottenuti attraverso la FFT i quali sono serviti per stimare la frequenza respiratoria prima e dopo il verificarsi di una bradicardia.

Dallo studio e dal confronto delle frequenze respiratorie attraverso il T-test sono state riportate le due tabelle che riassumono il comportamento della frequenza respiratoria (Tabella 4.1) e i valori di ampiezza di ogni segmento analizzato (Tabella 4.2) relativi alle bradicardie rilevate sia con l'algoritmo STA sia ADA.

Dal confronto effettuato tramite il T-test, si è inserito nelle tabelle un particolare apice (*) nel caso in cui il risultato del confronto tra i segmenti prima e dopo della bradicardia risultavano essere minori di 0.05.

Per quanto riguarda la verifica della correlazione tra l'indice di sviluppo dei neonati e il tempo di recupero dalle bradicardie, i cui dati sono riportati nella Tabella 4.3, si è potuto ottenere il grafico raffigurato nella Fig.4.2 che mostra il tipo di correlazione e quindi l'associazione che vi è tra la differenza di ampiezza del segnale e il peso del neonato, in modo tale da verificare se le due variabili lavorano o meno in sinergia tra loro.

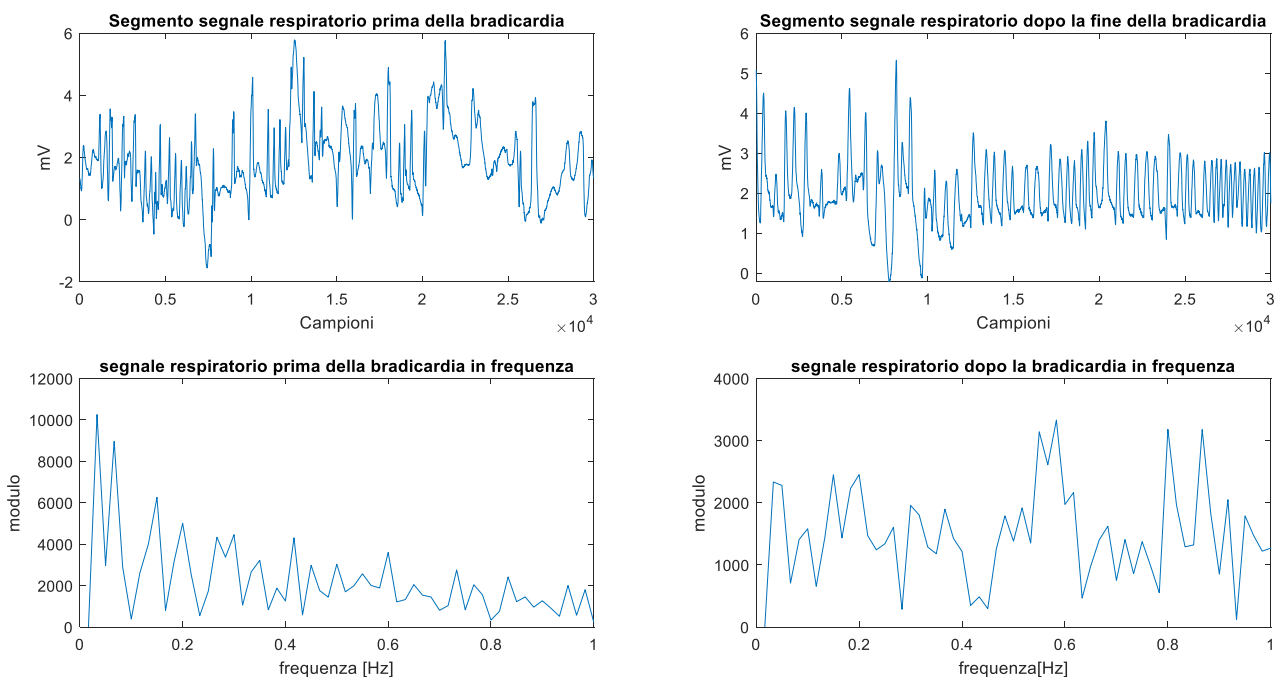


Fig. 4.1 – Nella figura sopra riportata sono rappresentati 4 grafici: i superiori riportano i segmenti del segnale respiratorio precedenti e successivi della bradicardia, mentre i restanti due inferiori forniscono i moduli degli stessi segmenti del segnale respiratorio con l'identificazione dei massimi e di conseguenza delle frequenze respiratorie (X).

Soggetti	Standard			Adaptive		
	# BR	FR_prima (cpm)	FR_dopo (cpm)	# BR	FR_prima (cpm)	FR_dopo (cpm)
1	60	15.50±17.61	11.80±16.09	79	13.64±16.33	11.41±15.15
2	58	12.04±17.28	10.08±13.10	52	10.44±15.04	7.62±11.22
3	66	8.33±11.08	9.60±15.20	43	8.30±9.94	6.79±11.63
4	57	6.35±7.27	5.82±2.93	75	6.83±8.51	5.79±2.90
5	###	###	###	###	###	###
6	39	10.43±12.77	8.43±9.31	23	8.65±10.35	6.78±3.20
7	32	15.75±20.56	4.06±1.19*	40	14.02±19.87	3.95±1.32*
8	19	7.24±7.77	8.76±11.34	17	4.88±4.51	6.35±7.83
9	85	18.48±20.43	10.02±13.61*	94	17.65±19.46	10.53±14.80*
10	15	6.87±10.92	5.39±3.54	17	8.29±12.51	10.18±13.29

Tabella 4.1 - La tabella riporta per ogni singolo paziente preso in considerazione e per entrambi gli algoritmi usati, sia il numero di bradicardie rilevate (# BR) sia il valore delle frequenze respiratorie del minuto che anticipa la bradicardia sia quelle del minuto dopo la fine di esse, espresse in cicli per minuto.

Soggetti	Standard			Adaptive		
	# BR	AMP_prima	AMP_dopo	# BR	AMP_prima	AMP_dopo
1	60	1.00±1.05	0.92±1.12	79	0.95±0.99	1.00±1.46
2	58	0.66±0.56	0.75±0.73	52	0.66±0.73	0.80±0.68
3	66	1.48±4.51	1.01±1.20	43	1.38±5.16	1.12±1.54
4	57	0.73±0.28	0.89±0.40*	75	0.73±0.26	0.85±0.39*
5	###	###	###	###	###	###
6	39	0.84±0.43	0.98±0.68	23	0.82±0.47	0.97±0.79
7	32	0.79±0.32	1.02±0.41*	40	0.82±0.33	1.03±0.43*
8	19	0.97±1.24	0.72±0.62	17	1.04±1.31	0.77±0.68
9	85	0.83±0.79	0.88±0.50	94	0.86±0.83	0.93±0.64
10	15	1.30±0.98	1.55±1.20	17	1.57±1.05	1.60±1.23

Tabella 4.2 – La tabella sopra riportata, come per la precedente, contiene tante righe quanti sono i pazienti in esame e per entrambi gli algoritmi usati riporta il numero delle bradicardie misurate e i valori di ampiezza dei massimi sia per i segmenti che anticipano la bradicardia sia per quelli che si trovano dopo la fine di esse.

Soggetti	Pesi [Kg]	Standard	Adaptive
		Diff_AMP	Diff_AMP
1	1.2	0.08	0.05
2	1.76	0.09	0.14
3	1.71	0.47	0.26
4	0.84	0.16	0.12
5	1.67	###	###
6	1.14	0.14	0.15
7	1.11	0.23	0.21
8	2.1	0.25	0.27
9	1.23	0.05	0.07
10	1.9	0.25	0.03

Tabella 4.3 – La tabella riporta per ogni paziente i dati relativi al peso e all’ampiezza del segnale che anticipa e segue le bradicardie dell’algoritmo Standard e Adaptive.

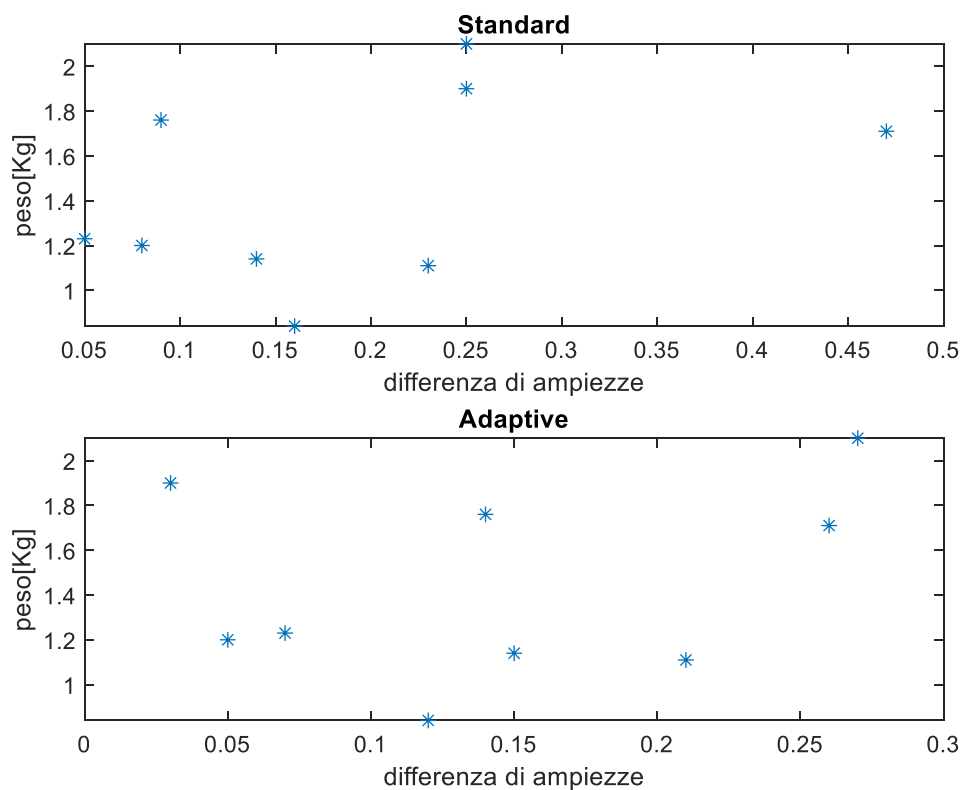


Fig. 4.2- I grafici a dispersione mostrano che non vi è correlazione tra il peso del neonato e la differenza in ampiezza del segnale tra il momento prima e dopo la bradicardia, in quanto la dispersione non può essere rappresentata grossolanamente con una retta che approssima l'andamento, ma i punti sono disposti a nuvola dispersa.

4.4 Discussioni

Dalle tabelle sopra riportate si può subito notare l'elevato numero di bradicardie riscontrate nei segnali dei 10 soggetti in quanto i segnali impiegati nell'analisi di ricerca risultano essere molto lunghi, si parla infatti di registrazioni di 20-70 ore.

Per quanto concerne i pazienti analizzati si è scelto di escludere dall'analisi il neonato numero 5 dal momento che presentava un segnale respiratorio nullo e mal registrato per la maggior parte del tempo di registrazione ed infine per il neonato numero 10 sono state studiate solo 15 e 17 bradicardie rispettivamente per l'algoritmo STA ed ADA, rispetto alle 37 e 51 inizialmente calcolate dagli algoritmi, in quanto il segnale ECG del soggetto 10 risultava essere troppo lungo rispetto alle annotazioni dei Picchi R dello stesso; di conseguenza si è scelto di ritagliare il segnale ECG in modo tale da avere la stessa lunghezza delle annotazioni riguardanti i Picchi R.

Dalla verifica della correlazione tra il peso del neonato, rappresentante il suo indice di sviluppo, e il tempo di recupero dal fenomeno di bradicardia che si è potuta svolgere con i dati in possesso riportati nella Tabella 4.3, si è potuto riscontrare, analizzando il grafico a dispersione ottenuto, che non vi è correlazione tra le due variabili e che il coefficiente di correlazione (R) risulta essere molto più piccolo di 0.75; si parla infatti di 0.29 per l'algoritmo Adaptive e 0.42 per lo Standard.

Una spiegazione che si può fornire per l'assenza di correlazione tra i pesi dei neonati e la differenza di ampiezza del segnale tra prima e dopo la bradicardia, e quindi il tempo di recupero dal fenomeno, è il fatto che tutti i pazienti presi in esame fossero capaci di respirare autonomamente e di conseguenza di riuscire a recuperare in breve tempo dal fenomeno di apnea respiratoria e di bradicardia.

Tutto lo studio infine è stato effettuato applicando un'analisi in frequenza attraverso l'impiego della Trasformata di Fourier ma il tutto può essere svolto attraverso l'utilizzo di altre metodologie, riuscendo ad ottenere risultati più precisi di conseguenza.

Conclusioni

Con questo elaborato si è voluto stabilire se gli algoritmi Standard e Adaptive, quest'ultimo sviluppato dal Cardiovascular Bioengineering Lab, impiegati nell'identificazione delle bradicardie presenti nei segnali ECG dei pazienti analizzati possano essere considerati pressoché simili o meno.

A tal fine si è svolta un'analisi di ricerca sui segnali ECG, respiratori e le annotazioni dei Picchi R di 10 soggetti prematuri andando ad analizzare le caratteristiche dei segmenti di segnale respiratorio, analizzati attraverso l'analisi in frequenza applicando la Trasformata di Fourier, che anticipano e che seguono tutte le bradicardie riscontrate dagli algoritmi STA e ADA presenti nel tracciato ECG dei pazienti.

Dallo studio, analizzando le frequenze respiratorie e le ampiezze dei segmenti di segnale analizzati riassunte nelle Tabelle 4.1 e 4.2 e confrontandole tra loro tramite il T-test, è possibile dimostrare che le frequenze respiratorie relative ai segmenti che anticipano le bradicardie sono maggiori delle frequenze dei segmenti che le seguono ed essendo i coefficienti di confronto minori del valore di 0.05 per la maggioranza dei soggetti analizzati l'algoritmo Adaptive, sviluppato dal Laboratorio di Bioingegneria Cardiovascolare, è affidabile e offre una corretta individuazione delle bradicardie presenti in un tracciato ECG pari all'algoritmo Standard, solitamente utilizzato in questo ambito.

Ringraziamenti

Eccomi giunta alla fine del mio elaborato e del mio primo percorso universitario, in questi anni le difficoltà, le paure e le sfide non sono mancate, ma soprattutto non sono mai mancate le risate e i momenti di spensieratezza e felicità. Vorrei dedicare quindi queste ultime righe a tutte le persone che hanno reso questi anni speciali e indimenticabili e a cui non ho mai detto 'Grazie'.

I primi ringraziamenti sono per la mia relatrice, la Professoressa Laura Burattini, per avermi dato la possibilità di lavorare con lei e con il suo team, di avermi dato l'occasione di mettere in pratica le conoscenze acquisite in questi anni e per la professionalità che l'ha sempre contraddistinta e la mia correlatrice, Agnese Sbröllini, per essere stata la mia guida in questo ultimo percorso, per il supporto e la disponibilità sempre dimostrate e per la motivazione che mi ha trasmesso.

Un grazie speciale va a voi: mamma e babbo, per essere stati sempre i miei primi sostenitori e per non avermi fatto mai mancare il vostro sostegno, per avermi aiutato a crescere ed essere la persona che sono ora. Grazie mamma per essere la mia confidente, per essere schietta come solo tu sai fare, per dirmi sempre la verità e per esserci sempre qualsiasi cosa accada e grazie babbo, per essere da sempre il mio primo compagno di giochi e di risate, per essere premuroso e soprattutto paziente.

Ringrazio anche te, Davide, per la tua straordinaria capacità di riuscire a strapparmi sempre un sorriso e per il tuo essere genuino e altruista.

Un ringraziamento va a te nonna Pina, per essere la mia nonna dai capelli blu, per avermi chiesto un'infinità di volte cosa stessi studiando e non averci mai capito niente, per le tue risposte alla mia domanda 'nonna che hai fatto oggi?', ma soprattutto per essere la nonna che ha sempre una buona parola o una carezza per tutti noi nipoti e per essere da sempre un esempio.

Grazie anche agli zii, Mara, Emilia, Valter e Massimo e ai cugini Ruggero, Giulia ed Alessandra per essere sempre pronti a rassicurarmi tutte le volte di cui ne ho bisogno.

Un ringraziamento speciale va anche a te, Luca, che mi hai aiutato a raggiungere tutti i miei obiettivi nonostante le paure, per essere il mio primo sostenitore ed aver sempre creduto in me.

Grazie agli amici: ai miei compagni di viaggio, Samuele, Federico, Pietro, Mattia e Tamara per aver reso tutte le giornate in facoltà leggere e indimenticabili, a Camilla, Silvia e Lucia per essere state al mio fianco nonostante gli anni trascorsi e i percorsi diversi intrapresi, a Neja e Giada per essermi sempre accanto in qualsiasi occasione ed infine grazie alle Ragazze del caffè, le amiche da una vita.

Grazie.

Bibliografia

- [1] P. Castano e altri. Anatomia dell'uomo. Edi-Ermes. 2008. Seconda edizione.

- [2] G.A. Lanza, R. Satolli, F. Crea. Atrio. 2010. Volume 1 Parte 1 Capitolo 12.

- [3] Gentili A., De Rose R. (2012) Surfactante. In: Rianimazione in età pediatrica. Springer, Milano.

- [4] Francesco Paolo Branca, "Ingegneria Clinica", Springer-Verlag.

- [5] Borejda Xhyheri, O Manfrini, M Mazzolini, C Pizzi, R Bugiardini. Heart Rate Variability Today. Progress in Cardiovascular Diseases (2012); 55:321-331.

- [6] Terzano C. Test di funzionalità respiratoria: l'esame spirometrico. In: Malattie dell'apparato respiratorio. Springer, Milano. 2006.

- [7] Agostino P., Paolo D., Simon E. Fisiologia neonatale e considerazioni metaboliche. Chirurgia pediatrica (2012); 87-107.

- [8] Giovanna C., Elisa B., Silvia B., Elena C. Termoregolazione nel neonato critico. Dalla parte del bambino (2012); 49:18-24.

- [9] Alessandro B. Mauro S. Infezioni neonatali: verso nuove ipotesi come genetica e immunologia modificano il decorso dell'infezione. Sininforma (2017); 49.

- [10] Douglas J. Schneider MD. The Patent Ductus Arteriosus in Term Infants, Children and Adult. Seminars in Perinatology (2012); 36:146-153.

- [11] Joseph J.V. Pathophysiology of Patent Ductus Arteriosus in the Preterm Infant. *Current Pediatric Reviews* (2016); 12.
- [12] Robert L.S. Neonato prematuro. *Manuale MSD* (2019)
- [13] Martin O.E. Sarah J.K. Sailesh K. Respiratory Distress of the Term Newborn Infant. *Paediatric Respiratory Reviews* (2013); 14:29-37.
- [14] Sweet D.G. Carnielli V. Greisen G. Hallman M. Ozek E. Plavka R. Roehr C.C. e altri. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome. *Neonatology* (2019); 115:432-450.
- [15] Hagar R.H. Joanne. S. Ben W.M. The place of antenatal corticosteroids in late preterm and early term births. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* (2019); 24:37-42.
- [16] Norberto A. F. José O.P.F. Humberto H. F. Terapia com surfactante pulmonar exógeno em pediatria. *Jornal de Pediatria* (2003); 79.
- [17] Hina K. Komal M. Surfactant. *Statpearls* (2020)
- [18] Neetu S. Henry L.H. Timothy P.S. Gautham S. Roger S. Maria X.R. Comparison of animal-derived surfactants for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2015)
- [19] Neil N.F. Rosemary H. John K. Richard J.M. Summary Proceedings From the Apnea-of-Prematurity Group. *Pediatrics* (2006); 117: 47-51
- [20] Wendy Lyn Estrellado-Cruz MD, FAAP, Robert C. Beckerman MD. Control of Ventilation and Apnea. In *Assisted Ventilation of the Neonate*. 2011. Fifth Edition.
- [21] Eric C. Eichenwald. Apnea of Prematurity. *Official Journal of the American Academy of Pediatrics*. (2016); 137.

[22] K. Javorka, Z. Lehotska, M. Kozar, e altri. Heart rate variability in newborns. *Physiol. Res* (2017); 66: 203-214.

[23] A. H. Gee, R. Barbieri, D. Paydarfar e P. Indic. Predicting Bradycardia in Preterm Infants Using Point Process Analysis of Heart Rate. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* (2017); Volume: 64 Issue: 9.