



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE  
FACOLTÀ DI INGEGNERIA

---

Corso di Laurea triennale in Ingegneria Biomedica

**Identificazione del rischio cardiaco associato  
all'ipossia dovuta all'alta quota  
Identification of the cardiac risk associated with  
hypoxia due to high altitude**

Relatore:

Prof. ssa Laura Burattini

Rapporto Finale di:

Emilia Anna Pia Alfieri

Anno Accademico 2020/2021

## **ABSTRACT**

La conoscenza delle conseguenze indotte dalla permanenza in ambienti ipobarici /ipossici assume una certa rilevanza nel contesto alpino. Moltissimi sono gli scalatori che ogni anno cercano di superare i propri limiti recandosi alle vette più alte. Si evince quindi l'estrema importanza della conoscenza dei fenomeni che possono interessare l'organismo umano durante l'ascesa in alta quota. Sebbene nella maggior parte dei casi si verifichi l'adattamento, e ovvero la condizione tale per cui il corpo umano adotta una serie di compensazioni mirate a mantenere un certo equilibrio, in altri la permanenza in ambienti con carenza di ossigeno può portare all'insorgenza di patologie più o meno gravi. Si ritiene che una percentuale consistente dei decessi in alta quota sia da attribuirsi all'arresto cardiaco. Da qui lo scopo del presente studio, mirato proprio alla valutazione del rischio cardiaco a seguito dell'ipossia da alta quota. Durante lo studio è emerso che in alcuni casi la permanenza in alta quota può causare l'insorgenza di alcune patologie quali il mal di montagna acuto, l'edema cerebrale d'alta quota e l'edema polmonare d'alta quota. Se il primo è da considerarsi potenzialmente innocuo, gli altri due possono raggiungere un grado di criticità così elevato da condurre al decesso.

Tra i vari dati riportati particolare interesse ha suscitato l'incremento della frequenza respiratoria durante l'ascesa in alta quota, dovuta all'iperventilazione indotta direttamente dall'ipossia. Si è voluto verificare tale accadimento valutando empiricamente la frequenza respiratoria di un soggetto durante tre giorni consecutivi in cui si apprestava alla scalata del Monte Rosa (4634 m s.l.m.). La frequenza respiratoria è stata calcolata dal segnale respiratorio e dal segnale respiratorio ricavato dall'elettrocardiogramma (EDR) mediante l'algoritmo basato sul Segmented Beat Modulation Method (SBMM). Entrambi i segnali sono stati acquisiti con la fascia BioHarness 3.0 Zephyr. Tuttavia in questo caso l'implementazione dell'algoritmo SBMM non si è rivelata ottimale in quanto i risultati della frequenza respiratoria ottenuti dall'EDR non possono essere considerati fisiologicamente accettabili. Il valore della frequenza respiratoria valutata dal segnale originale in vetta può essere ritenere accettabile in quanto l'incremento può essere dovuto all'iperventilazione indotta dall'ipossia. Per quanto riguarda invece la frequenza respiratoria valutata a valle, in prima battuta si potrebbe pensare che il valore non sia propriamente fisiologico essendo elevato ed al di sopra dei valori limite per un essere umano. Tuttavia bisogna tener in conto che non sono state specificate le attività svolte dal soggetto durante la registrazione dei segnali e che quindi tale incremento potrebbe essere dovuto ad un maggior sforzo fisico a valle piuttosto che all'adattamento all'ambiente alpino.

# INDICE

## INTRODUZIONE

### CAPITOLO 1. SISTEMA CARDIOVASCOLARE ..... Pag. 1

|   |   |    |
|---|---|----|
| 1.1 Anatomia del cuore .....                                | “ | 1  |
| 1.2 Attività elettrica del cuore .....                      | “ | 5  |
| 1.3 Ciclo cardiaco .....                                    | “ | 8  |
| 1.3.1 Il diagramma di Wiggers .....                         | “ | 9  |
| 1.4 Segnale elettrocardiografico e frequenza cardiaca ..... | “ | 11 |
| 1.4.1 La variabilità del ritmo cardiaco.....                | “ | 15 |
| 1.4.1.1 Analisi nel dominio del tempo .....                 | “ | 16 |
| 1.4.1.2 Analisi nel dominio della frequenza.....            | “ | 19 |

### CAPITOLO 2. SISTEMA RESPIRATORIO ..... Pag. 22

|   |   |    |
|---|---|----|
| 2.1 Caratteristiche generali del sistema respiratorio.....                | “ | 22 |
| 2.2 Meccanica ventilatoria .....  | “ | 27 |
| 2.3 Relazione tra saturazione dell’ossigeno e frequenza respiratoria..... | “ | 29 |
| 2.4 Relazione tra saturazione di ossigeno e frequenza cardiaca .....      | “ | 31 |

### CAPITOLO 3. GLI EFFETTI DELL’IPOSSIA .....Pag. 37

|   |   |    |
|---|---|----|
| 3.1 L’ambiente alpino e l’alta quota.....                                 | “ | 37 |
| 3.1.1 L’adattamento.....  | “ | 39 |
| 3.2 Le conseguenze della permanenza in ambiente iperbarico/ ipossico .... | “ | 40 |
| 3.2.1 Conseguenze cardiache .....   | “ | 40 |
| 3.2.2 Conseguenze respiratorie .....                                      | “ | 43 |
| 3.2.3 Perdita di peso corporeo.....                                       | “ | 44 |
| 3.2.4 La pressione arteriosa .....  | “ | 45 |
| 3.3 Le patologie conseguenti l’ipossia dovuta all’alta quota.....         | “ | 47 |
| 3.3.1 Il mal di montagna acuto.....                                       | “ | 47 |
| 3.3.2 L’edema cerebrale d’ alta quota .....                               | “ | 49 |
| 3.3.3 L’edema polmonare d’ alta quota .....                               | “ | 50 |
| 3.4 Fattori di rischio.....   | “ | 51 |

|  |         |
|--|---------|
| CAPITOLO 4. METODI.....                                  | Pag. 52 |
| 4.1 Metodo della segmentazione del battito cardiaco..... | “ 52    |
| 4.2 Processamento del segnale .....                      | “ 56    |
| 4.3 Risultati .....                                      | “ 57    |

|                               |         |
|-------------------------------|---------|
| CAPITOLO 5. DISCUSSIONE ..... | Pag. 59 |
|-------------------------------|---------|

CONCLUSIONE

BIBLIOGRAFIA

RINGRAZIAMENTI

## **INTRODUZIONE**

Da sempre l'uomo cerca di superare i propri limiti scalando le vette più alte. Il tema dell'alpinismo risulta quindi essere di estrema attualità ed interesse. La preparazione per la scalata di una vetta non consiste soltanto in una mera preparazione fisica, ma riguarda anche la conoscenza dei propri limiti e delle conseguenze che possono derivare a seguito della permanenza in ambienti ipobarici/ipossici. Il nostro organismo infatti attua una serie di meccanismi compensatori che nella maggior parte dei casi sono fini al mantenimento di un equilibrio, che può essere alterato durante la salita in alta quota. In altri casi, possono insorgere patologie come il mal di montagna acuto, l'edema cerebrale d'alta quota e l'edema polmonare d'alta quota che possono anche portare al decesso dello scalatore. A partire dagli anni '20 del secolo scorso, circa trecento persone hanno perso la vita tentando di scalare il Monte Everest e sebbene molti di questi avvenimenti si siano verificati a causa di valanghe, cadute su ghiacciai e bufere, moltissimi altri sono da attribuirsi anche a difficoltà respiratorie, assideramento, edema cerebrale e polmonare ed arresto cardiaco.

Si stima infatti che la morte per arresto cardiaco sia tra le prime cause di decesso in montagna.

Si evince quindi l'importanza del presente studio volto alla valutazione del rischio cardiaco associato all'ipossia dovuta all'alta quota. Per poter approfondire questo argomento sarà necessario esaminare i diversi effetti che la permanenza in alta quota causa sia a partire dalle prime ore di soggiorno e poi valutando tali cambiamenti nei giorni successivi. L'obiettivo di questa tesi di laurea è fornire un'analisi accurata dei sistemi coinvolti nel processo di acclimatazione e delle conseguenze cardiache e respiratorie che possono derivare a causa dell'ipossia. L'elaborato mira a fornire gli strumenti necessari per comprendere la natura di tali cambiamenti, gli effetti che questi attuano sull'organismo umano e le conseguenze più o meno gravi che ne possono derivare. La tesi presenta cinque capitoli: nei primi due si descrivono i sistemi che si ritiene siano quelli più coinvolti dalla carenza di ossigeno ed ovvero quello cardiovascolare e respiratorio; nel terzo capitolo sono state descritte invece le conseguenze della permanenza in ambienti ipossici come appunto quello dell'alta quota; nel capitolo quattro sono invece riportati i metodi di analisi dei dati e gli strumenti utilizzati per eseguire tali analisi, mentre l'ultimo capitolo verte sulla discussione dei risultati emersi dalle  
analisi.

# CAPITOLO 1. SISTEMA CARDIOVASCOLARE

## 1.1 Anatomia del cuore

L'apparato cardiovascolare consta di quattro componenti fondamentali: il cuore, le arterie, le vene e i capillari.

Il cuore è situato all'interno della cavità toracica, nel mediastino, ovvero lo spazio compreso tra i polmoni. È un organo cavo il cui asse maggiore è piegato verso sinistra in modo tale che circa i due terzi si localizzano a sinistra del piano mediano. La porzione superiore del cuore prende il nome di base mentre quella inferiore che si chiama apice si trova appena sopra il diaframma. Si possono inoltre individuare tre facce che prendono il nome di: anteriore o sterno-costale, inferiore o diaframmatica e sinistra o polmonare (Figura 1).

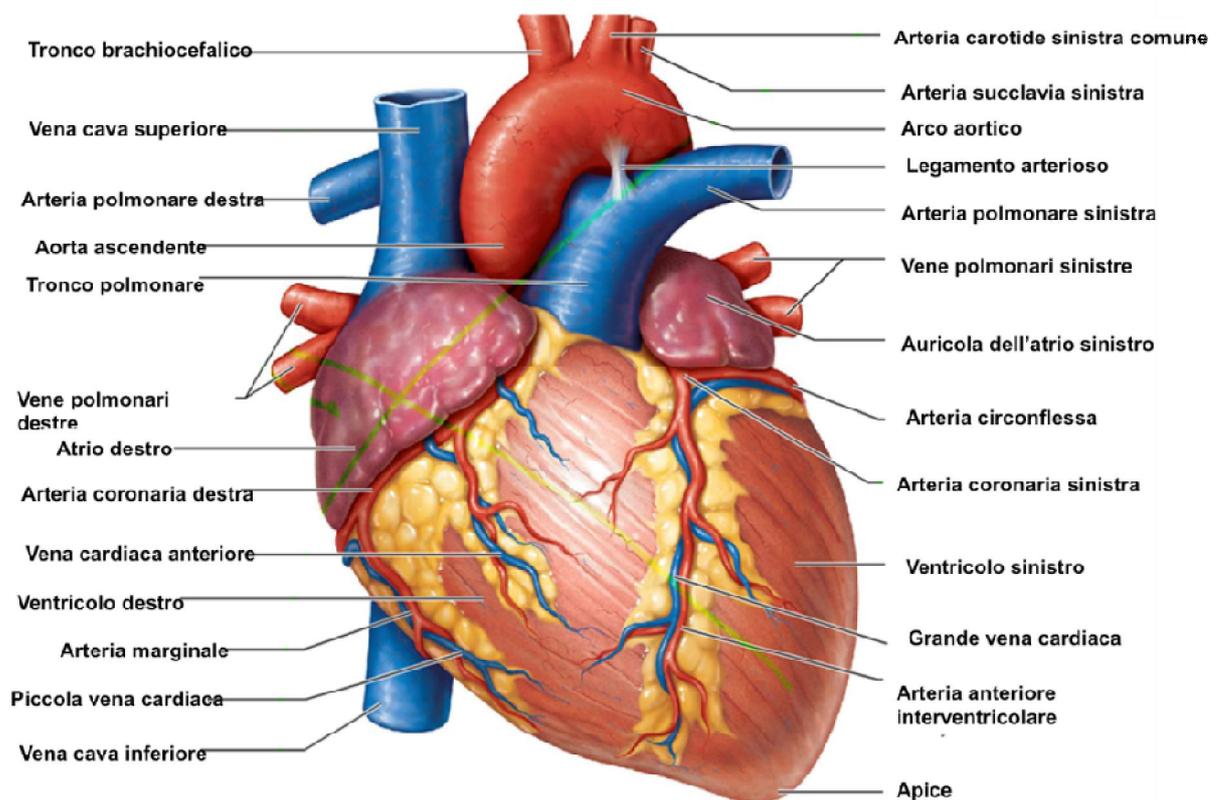


Figura 1: Caratterizzazione dell'anatomia del cuore

La superficie esterna del cuore è segnata da due solchi: il solco coronario che lo taglia lungo il piano trasversale definendo il confine tra atri e ventricoli ed il solco longitudinale il quale partendo

dal solco precedente e decorrendo sulla superficie ventricolare, divide in due il cuore nella parte destra e sinistra.

Il cuore e la parte prossimale dei vasi ad esso adiacenti, sono avvolti da una membrana che prende il nome di pericardio, il quale consta di una parte più esterna ed una interna, denominate rispettivamente: pericardio fibroso e sieroso. Al di sotto di esso, si possono distinguere tre tonache che dall'esterno procedendo verso la zona più interna sono: l'epicardio, il miocardio e l'endocardio. L'epicardio è una membrana sierosa situata sulla superficie cardiaca costituita da epitelio squamoso semplice posto al di sopra di uno strato di tessuto areolare. L'endocardio riveste la superficie interna delle camere e dei vasi sanguigni e ricopre le valvole, mentre la maggior parte della massa cardiaca è costituita dal miocardio che si trova al centro tra i due strati sopra descritti.

Il cuore al suo interno è diviso in quattro cavità: due atri e due ventricoli. Gli atri si trovano al livello del polo superiore, presentano sottili pareti e ricevono il sangue che ritorna al cuore per mezzo delle grandi vene. Le due cavità inferiori prendono il nome di ventricoli destro e sinistro, a loro il compito di pompa vera e propria: spingono infatti il sangue all'interno delle arterie consentendogli di fluire in tutto l'organismo. In superficie, i confini delle quattro camere sono ricoperti da tre solchi: il solco coronarico che circonda il cuore vicino la base e separa gli atri soprastanti dai ventricoli; il solco intraventricolare anteriore e infine quello posteriore. Questi ultimi due sottendono una parete interna atta a dividere il ventricolo destro dal sinistro: il setto interventricolare [1].

Le valvole garantiscono l'unidirezionalità del flusso. Esse sono quattro: una interposta tra ogni atrio ed il sottostante ventricolo e un'altra nel punto in cui da ogni ventricolo prende origine l'arteria di grosso calibro di competenza. Ciascuna valvola è costituita da due o tre lamine fibrose di tessuto che prendono il nome di cuspidi e sono rivestite di endocardio. Le valvole interposte tra ciascun atrio e ventricolo prendono il nome di valvole atrioventricolari, in particolare quella situata nel cuore destro si chiama tricuspide mentre quella sinistra, mitrale (Figura 2).

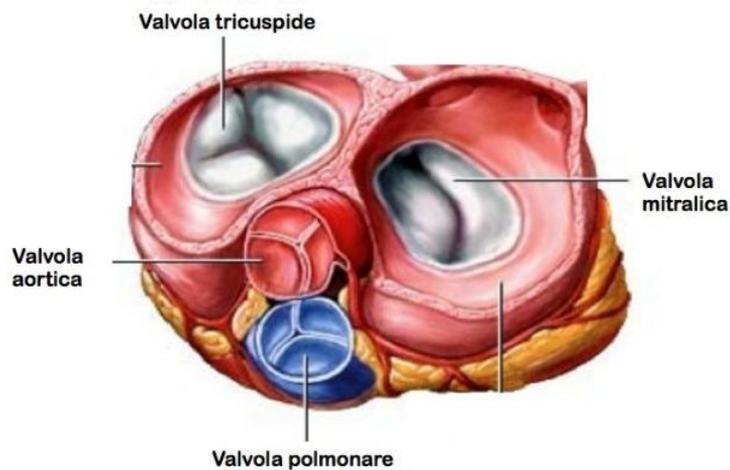


Figura 2: Dettaglio sulle valvole cardiache in una sezione trasversale del cuore

Le valvole semilunari (polmonare e aortica) regolano il flusso di sangue dai ventricoli alle grandi arterie. La prima controlla il flusso che va dal ventricolo destro nel tronco polmonare mentre la seconda, l'uscita del ventricolo sinistro in aorta.

Ciascuna di esse è costituita da tre cuspidi: quando il sangue viene espulso dai ventricoli spinge contro le valvole dal basso e comprime le cuspidi verso le pareti arteriose. Quando poi i ventricoli si rilassano, il flusso di sangue tende a tornare indietro riempiendo le cuspidi che quindi sigillano l'apertura in modo tale che solo ad una piccola quantità di sangue sia concesso di rientrare nei ventricoli. Al livello della parete delle cavità cardiache si concentra un tessuto di sostegno caratterizzato da fibre elastiche e collagene che costituisce lo scheletro fibroso. Esso svolge diverse funzioni tra cui quella di supporto strutturale al cuore intorno alle valvole atrioventricolari e alle aperture dei vasi. Non essendo un buon conduttore di elettricità, isola gli atri dai ventricoli rendendo il sistema di conduzione l'unico mezzo di comunicazione elettrica e facendo quindi in modo che la depolarizzazione atriale e quella ventricolare non avvengano contemporaneamente [1].

È importante sottolineare che l'apparato circolatorio è un sistema chiuso nel quale il sangue circola secondo la spinta del cuore in due circuiti differenti: la circolazione polmonare e quella sistemica. La circolazione polmonare coinvolge esclusivamente cuore e polmoni ed inizia nell'atrio destro, in cui affluisce il sangue venoso e ovvero povero di ossigeno ma ricco di anidride carbonica e cataboliti, proveniente dalla vena cava superiore e da quella inferiore. Esso poi passa direttamente nel ventricolo destro per mezzo della valvola tricuspide. Quando il ventricolo destro si contrae, spinge il sangue attraverso la valvola polmonare nel tronco polmonare che si biforca in due arterie polmonari che trasportano il sangue venoso ai polmoni. Le suddette arterie terminano in una rete di capillari addossata alla parete degli alveoli polmonari. Il sangue, attraversando tale rete cede agli

alveoli anidride carbonica, si carica di ossigeno (diventa quindi sangue arterioso) e ritorna al cuore per mezzo di due vene polmonari a sinistra e due vene a destra. Tutte e quattro si svuotano nell'atrio sinistro da cui poi il sangue passa nel sottostante ventricolo per mezzo della valvola mitrale. Il grande circolo comincia dunque nel ventricolo sinistro la cui contrazione, spinge il sangue a fluire attraversando la valvola aortica, nell'aorta ascendente. Il sangue viene pompato per mezzo delle arterie sistemiche al corpo. La pressione sanguigna all'interno delle arterie varia nel corso di un singolo battito e raggiunge un massimo durante la sistole, a causa della contrazione dei ventricoli, ed un minimo durante la diastole a seguito del loro rilassamento. Le arterie sistemiche si ramificano in arterie più piccole e poi in capillari che hanno un diametro ancora minore. Al livello di questi ultimi il sangue cede ossigeno e sostanze nutritizie e si carica di anidride carbonica e cataboliti, cioè da sangue arterioso diventa sangue venoso. Successivamente, il sangue ritorna all'atrio destro del cuore per mezzo delle vene cave superiore e inferiore ed il seno coronario; da qui il sangue passa nel sottostante ventricolo (Figura3) [2].

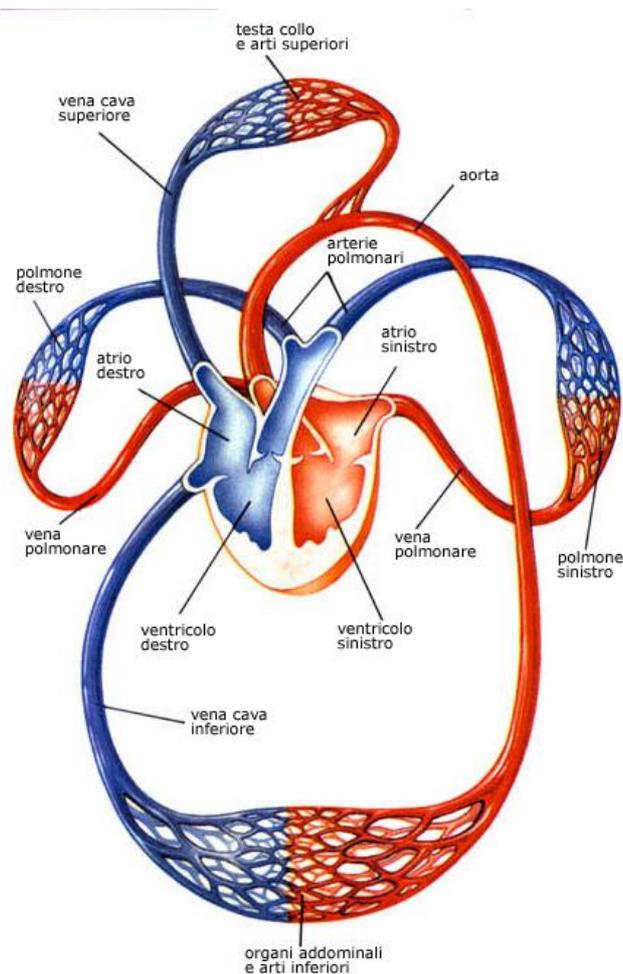


Figura 3: La grande circolazione e la piccola circolazione

## 1.2 Attività elettrica del cuore

Il cuore ed il cervello assieme ad altre cellule del nostro corpo, sono in grado di generare pattern di potenziali elettrici che possono essere registrati ed analizzati per la valutazione delle loro funzionalità. Dal punto di vista elettrico una cellula può essere vista come un conduttore ionico separato da una membrana semipermeabile. Nonostante la grande varietà di cellule presenti nel nostro organismo, i meccanismi elettrochimici che avvengono a livello della membrana possono essere ricondotti ad un unico modello.

L'attività elettrica della cellula è dovuta a correnti di ioni sodio ( $\text{Na}^+$ ), potassio ( $\text{K}^+$ ), cloro ( $\text{Cl}^-$ ) e calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) che fluiscono dall'interno all'esterno della cellula e viceversa in relazione ad un meccanismo di trasporto che può essere attivo o passivo. Le differenze di concentrazione di ioni a cavallo della membrana determinano una differenza di potenziale a riposo denominata "potenziale transmembrana" dell'ordine dei -90 mV. È proprio questa differenza di concentrazione a causare la diffusione degli ioni da zone ad elevata concentrazione verso zone a concentrazione inferiore; la velocità e la frequenza con la quale ciò avviene dipende sia dalla differenza di concentrazione stessa che dalla permeabilità della membrana.

Il cuore è costituito da un insieme di cellule contrattili ed eccitabili che prendono il nome di miocarditi e che sono di tre tipi differenti: miocardio di lavoro, cellule nodali e tessuto di conduzione. Il funzionamento ciclico del cuore è assicurato dall'ininterrotta transizione delle cellule miocardiche dallo stato di riposo a quello di eccitazione, dovuta ai fenomeni bioelettrici cellulari. Il potenziale di membrana delle cellule eccitabili prende il nome di potenziale di riposo in quanto ne caratterizza l'omonimo stato. Al verificarsi di stimoli specifici, il potenziale di membrana subisce una transitoria inversione e si genera uno *spike* meglio definito come potenziale d'azione. (Figura 4). Come si evince dalla Figura 4, il potenziale d'azione di una cellula del miocardio comune può essere suddiviso in quattro fasi. Inizialmente, in risposta ad uno stimolo depolarizzante i canali del  $\text{Na}^+$  voltaggio- dipendenti si aprono e gli ioni  $\text{Na}^+$  entrano nella cellula provocando un'ulteriore depolarizzazione (feedback positivo). Essendo gli ioni  $\text{Na}^+$  positivi, il loro ingresso massivo nella cellula provoca non soltanto un aumento notevole del potenziale, ma anche la sua inversione di polarità (fase 0). In seguito al raggiungimento del picco, interviene il processo di inattivazione del  $\text{Na}^+$  che provoca una prima ripolarizzazione della fibra (fase 1).

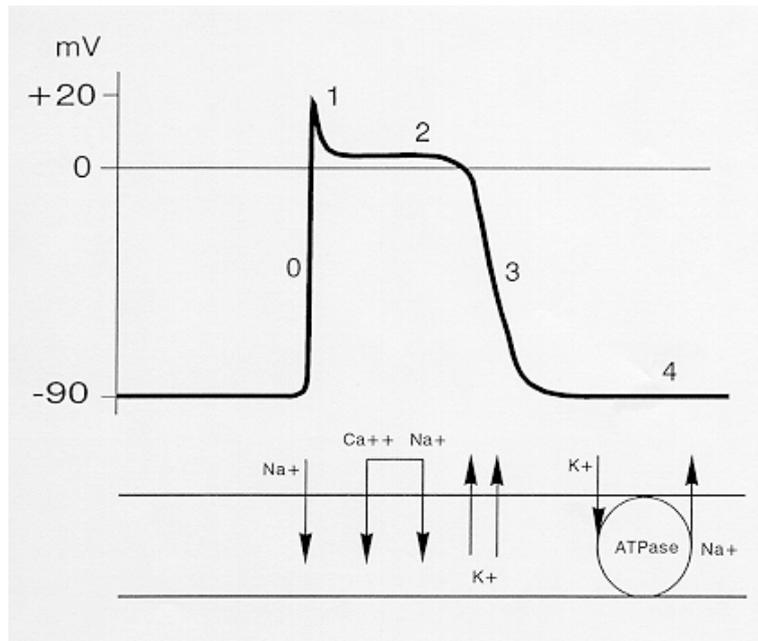


Figura 4: Potenziale d'azione di una fibra del miocardio. Fase 0: si aprono i canali del  $\text{Na}^+$  ; fase 1: chiusura dei canali del  $\text{Na}^+$  ; fase 2: apertura dei canali del  $\text{Ca}^{2+}$  e del  $\text{K}^+$  ; fase 3: si chiudono i canali del  $\text{Ca}^{2+}$  mentre il  $\text{K}^+$  continua a fuoriuscire dalla cellula; fase 4: potenziale a riposo. In basso il trasporto attivo mediato dall'azione della pompa sodio-potassio che funge da antiporto trasportando gli ioni  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$  contro il gradiente di concentrazione.

Successivamente si aprono i canali del  $\text{Ca}^{2+}$  e del  $\text{K}^+$  causando l'ingresso e l'uscita rispettivamente del primo e del secondo, descrivendo una zona di plateau (fase 2) in virtù del fatto che le loro concentrazioni si equilibrano. L'ingresso del  $\text{Ca}^{2+}$  durante questa fase prolunga la durata del potenziale d'azione il che risulta fondamentale per la funzione del cuore in quanto il miocardio tra una contrazione e l'altra deve rilassarsi per consentire ai ventricoli di riempirsi di sangue. In seguito le correnti del  $\text{Ca}^{2+}$  si inattivano (fase 3) mentre il  $\text{K}^+$  continua ad uscire dalla cellula e quindi essendo le cariche positive in uscita in numero maggiore di quelle in ingresso, il potenziale diminuisce. È importante sottolineare che il potenziale raggiunge poi un valore addirittura inferiore a quello iniziale, per garantire l'unidirezionalità di propagazione dello stimolo, portandosi quindi in una fase di refrattarietà. Nella fase 4 si ha il ripristino delle concentrazioni ioniche ai valori di riposo anche grazie al lavoro espletato dalla pompa sodio-potassio. Tale pompa è un esempio di trasporto attivo di sostanze attraverso la membrana cellulare. Essa consente il mantenimento dell'equilibrio dinamico a spese del metabolismo cellulare e quello delle concentrazioni ioniche tra l'interno e l'esterno della cellula, che avviene pompando verso l'ambiente extracellulare 3 ioni  $\text{Na}^+$

e all'interno 2 ioni  $K^+$  utilizzando l'energia prodotta dall'idrolisi dell'adenosina trifosfato (ATP). L'energia consumata sotto forma di ATP viene immagazzinata nella differenza di concentrazione ed utilizzata dalle forze diffusive.

L'azione ritmica del cuore è controllata da un segnale elettrico che ha origine da un gruppo di cellule specializzate, sito in prossimità dello sbocco delle due vene cave, che prende il nome di nodo senoatriale (SA), ad una frequenza compresa tra i 60 ed i 100 bpm. Il suddetto segnale elettrico produce la depolarizzazione del tessuto circostante e quindi la contrazione dei muscoli costituenti gli atri, che si contraggono pompando il sangue nei ventricoli. Il segnale perviene quindi al nodo atrioventricolare (AV). Da qui tramite il fascio di His, che si suddivide in due rami denominati branca destra e branca sinistra, la contrazione si sposta verso l'apice cardiaco. L'onda di depolarizzazione viene trasmessa grazie ad una fittissima rete che prende il nome di fibre del Purkinje, al miocardio ventricolare, producendone la contrazione.

Dopo la contrazione, sia gli atri che i ventricoli si ripolarizzano ed il processo si riavvia (Figura 5). È importante sottolineare la presenza del setto interventricolare elettricamente isolante che impedisce la polarizzazione del ventricolo destro ad opera dell'atrio destro. La contrazione ventricolare si attua solo nel momento in cui la stimolazione elettrica raggiunge il nodo AV posto sopra il setto isolante.

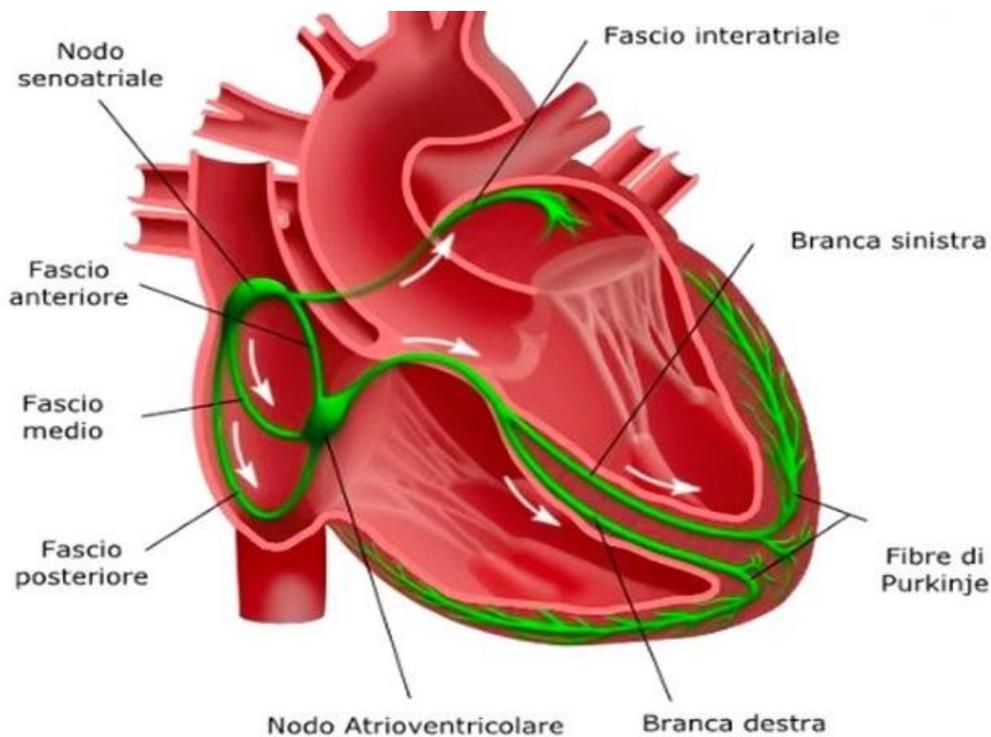


Figura5: Conduzione del segnale elettrico nel cuore

### ***1.3 Ciclo cardiaco***

Quando si parla di ciclo cardiaco si intende l'alternarsi di una fase di contrazione denominata sistole seguita dal rilassamento delle cavità cardiache, che prende il nome di diastole. Tra parte destra e sinistra del cuore la sistole e la diastole sono contemporanee mentre tale contemporaneità non è mantenuta tra i singoli atri e ventricoli in quanto essi sono separati dallo scheletro fibroso del cuore: si può quindi parlare di sistole atriale e ventricolare. Quella atriale precede leggermente quella ventricolare. Quando normalmente si sente parlare di sistole cardiaca di solito si fa riferimento a quella ventricolare.

Il ciclo cardiaco presenta 4 fasi. All'inizio tutte le cavità e quindi il cuore stesso, sono rilassati, e il sangue sta fluendo nell'atrio per mezzo delle vene cave e delle vene polmonari. Dato che le valvole atrioventricolari sono aperte, si verifica un riempimento ventricolare passivo. Quando avviene l'impulso da parte del nodo SA si verifica la sistole atriale (i ventricoli sono in diastole): gli atri si contraggono, diminuisce il loro volume e quindi aumenta la pressione. Il sangue viene spinto con forza nel ventricolo, nel quale si verifica un aumento di pressione. Subito dopo avviene la sistole ventricolare, tutto il sangue che è nel ventricolo si posiziona sotto la valvola AV che si chiude. All'interno del ventricolo c'è una fortissima pressione. In realtà si possono distinguere due fasi: la prima, chiamata sistole ventricolare isovolumetrica in cui non varia il volume del sangue nel ventricolo, che è subito seguita dalla seconda che prende il nome di eiezione. La pressione nel ventricolo spinge le valvole semilunari ad aprirsi e tutto il sangue viene spinto all'interno dell'aorta o del tronco polmonare (ovvero delle arterie). Nel momento in cui termina la spinta, il sangue tende a ritornare indietro facendo chiudere le valvole semilunari che ne impediscono il ritorno nel ventricolo. Dopo la sistole ventricolare si verifica il rilassamento dei ventricoli, tutte e quattro le cavità sono in diastole e il ciclo può ricominciare.

L'intero ciclo si ripete tipicamente ogni 0.8 s ad intervalli regolati dal nodo SA [1].

### ***1.3.1 Il diagramma di Wiggers***

Il diagramma di Wiggers comprende i segnali relativi alla pressione atriale, ventricolare e aortica, il segnale del volume ventricolare, quello del flusso aortico e due segnali cumulativi: il fonocardiogramma e il segnale elettrocardiografico. Tutti i segnali sono rappresentati sullo stesso asse delle ascisse e hanno lo stesso periodo il che consente di valutare cosa succede nelle varie cavità cardiache a partire dall'attività elettrica del cuore.

Nella condizione iniziale, ovvero prima dell'onda P, il sangue sta fluendo nell'atrio e quindi anche nel ventricolo essendo la valvola mitrale aperta. L'atrio e il ventricolo sono comunicanti e le loro pressioni sono praticamente uguali. Durante la depolarizzazione atriale (onda P), gli atri si contraggono (siamo in corrispondenza della sistole atriale). La pressione ventricolare resta prossima allo zero in quanto la presenza del setto isolante impedisce che tale depolarizzazione coinvolga anche i ventricoli. Successivamente la pressione del ventricolo aumenta sempre di più fino a superare quella atriale causando la chiusura della valvola mitrale che descrive il primo tono cardiaco. Si verifica la sistole ventricolare (complesso QRS): il ventricolo subisce un salto pressorio di circa 120 mmHg.

Si noti che la pressione atriale subisce salti pressori molto limitati a differenza di quella ventricolare, essendo i ventricoli ed in particolare quello sinistro, la vera pompa del cuore.

La pressione aortica al contrario di quella ventricolare non raggiunge mai valori prossimi allo zero ma resta in un intervallo compreso tra 80 e 120 mmHg. Poco dopo la depolarizzazione ventricolare ed in particolare quando la pressione ventricolare supera quella aortica, la valvola aortica si apre, il ventricolo e l'aorta sono un'unica camera in cui c'è quindi la stessa pressione. Siamo in corrispondenza dell'eiezione, momento in cui il sangue viene espulso dal ventricolo. Il flusso aortico (l/min) che nel frattempo era sempre rimasto prossimo allo zero, aumenta in modo impulsivo e raggiunge un massimo in corrispondenza dell'eiezione. Contemporaneamente il volume del ventricolo diminuisce fino a raggiungere un minimo dopo la ripolarizzazione ventricolare, che tuttavia non è mai pari zero. Subito dopo l'eiezione le pressioni aortica e ventricolare diminuiscono: mentre quella ventricolare scende del tutto e torna ai valori prossimi allo zero dopo la ripolarizzazione (onda T), quella aortica diminuisce solo un po' ed il segnale descrive un doppio massimo dovuto all'elasticità delle pareti. Non appena la pressione ventricolare si porta al di sotto di quella aortica, la valvola aortica si richiude (secondo tono nel fonocardiogramma). Il flusso aortico descrive un picco negativo che corrisponde al sangue che la valvola aortica rigetta nel ventricolo quando si chiude.

È importante sottolineare che dato che l'atrio presenta meno tessuto del ventricolo si contrae meno vigorosamente di quest'ultimo, motivo per cui il massimo di pressione atriale è sempre minore di quello ventricolare (Figura 6).

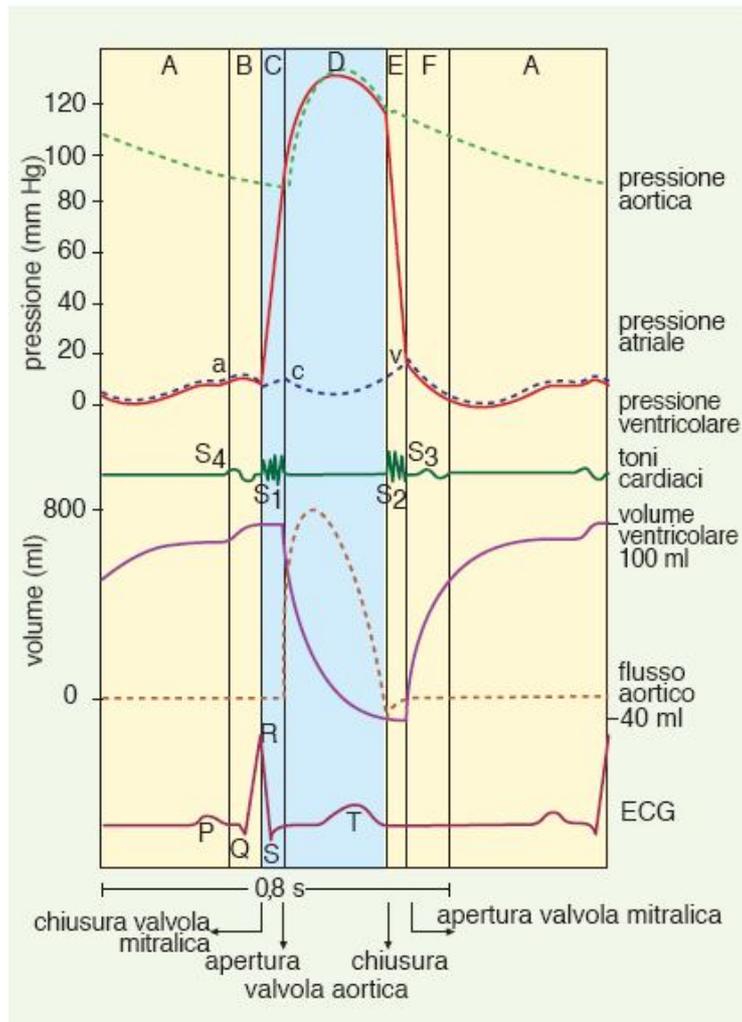


Figura 6: Diagramma di Wiggers

#### ***1.4 Segnale elettrocardiografico e frequenza cardiaca***

I nervi ed i muscoli costituenti il cuore possono essere considerati come una sorgente di cariche elettriche che viaggiano in un conduttore che è il torace. Il meccanismo di propagazione dell'impulso elettrico che parte dal nodo atrioventricolare, una volta che è stato eccitato dal nodo senoatriale, è tale per cui la velocità di propagazione nelle due branche del fascio di His sia differente: il ventricolo sinistro si contrae con un ritardo di 0.01 s rispetto a quello destro. La polarizzazione procede dalla parete interna dei ventricoli verso la superficie esterna, e dall'apice del cuore verso la base esterna.

Si può comprendere la relazione che intercorre tra l'azione di pompaggio del cuore ed i potenziali elettrici rilevabili sulla pelle se si considera che il muscolo cardiaco si contrae per effetto della propagazione della depolarizzazione lungo una determinata direzione. Si produce quindi una corrente ionica la quale a sua volta causa una caduta di potenziale tra due punti non coincidenti del materiale biologico nel quale essa scorre. Se sulla superficie toracica, ma in realtà il potenziale è rilevabile su tutto il corpo, vengono posti appositi elettrodi su due linee del campo a potenziale diverso, si può rilevare una differenza di potenziale. Tale differenza di potenziale varia come variano nel tempo la depolarizzazione e la ripolarizzazione, e la sua registrazione in funzione del tempo prende il nome di elettrocardiogramma (ECG).

Il segnale elettrocardiografico è quindi la risultante dell'integrazione spazio-temporale dei diversi segnali elettrici sviluppati sulla superficie e all'interno del muscolo cardiaco a causa della propagazione elettrica del segnale (Figura 7).

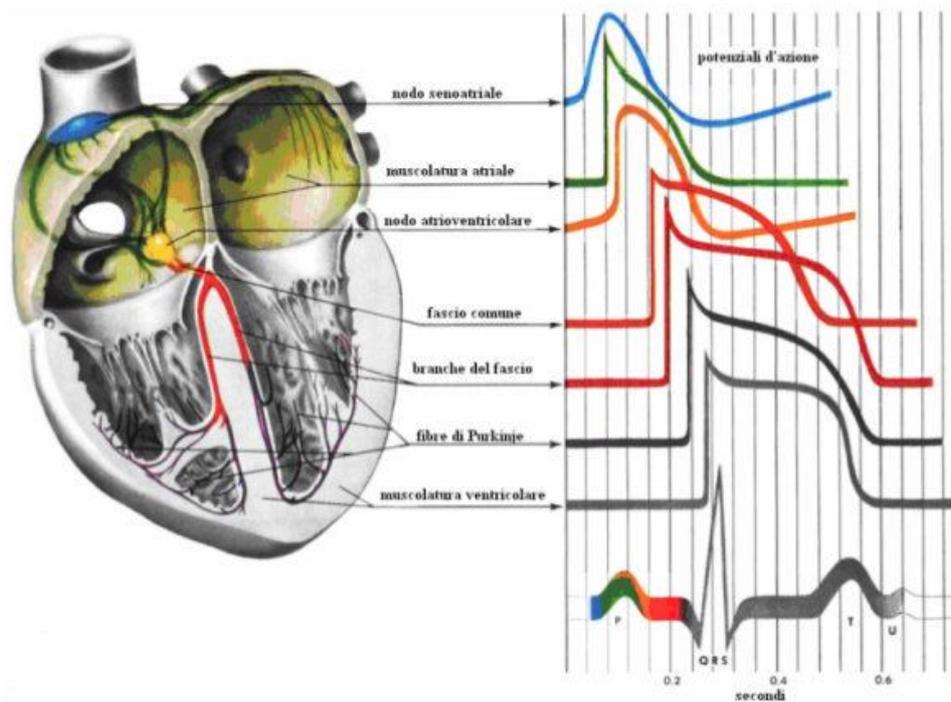


Figura7: Potenziali d'azione generati dalle cellule cardiache nelle diverse zone della superficie

Dalla figura 7 si evince che i primi tre segnali, ovvero quelli relativi ai potenziali d'azione generati dalle cellule rispettivamente del nodo senoatriale, del muscolo atriale, e del nodo atrioventricolare, sono responsabili dell'onda P. Essa rappresenta infatti l'attività elettrica legata alla contrazione di entrambi gli atri dovuta all'impulso elettrico avviato dal nodo seno atriale.

Il complesso QRS si presenta dopo una pausa di circa 1/10 di secondo dall'onda P per favorire il riempimento dei ventricoli. Esso riflette la propagazione dell'impulso elettrico nel suo percorso dal nodo atrioventricolare alle fibre di Purkinje, che lo trasmettono alle cellule miocardiche provocando simultaneamente la contrazione dei ventricoli. Si noti come la sua ampiezza sia maggiore rispetto a quella dell'onda P in quanto i ventricoli sono dotati di pareti più spesse e presentano quindi una maggiore quantità di tessuto cardiaco rispetto a quello che costituisce le cavità atriali.

Segue l'onda T che sta ad indicare la ripolarizzazione ventricolare. La ripolarizzazione atriale invece, non è visibile sul tracciato ECG in quanto coincide con la depolarizzazione ventricolare. Le variazioni di potenziale relative a questo evento sono mascherate da quelle associate all'attivazione dei ventricoli.

In un tracciato ECG si possono inoltre individuare: l'intervallo PR, l'intervallo QT, il segmento PR ed il segmento ST.

L'intervallo PR è descritto come la porzione del tracciato che va dall'inizio dell'onda P all'inizio dell'onda Q, riflette cioè il tempo di conduzione AV. Ha una durata compresa tra i 120 ms ed i 200 ms.

L'intervallo QT viene misurato dall'inizio dell'onda Q fino alla fine dell'onda T, descrive pertanto tutta l'attività ventricolare ed è l'intervallo di rischio cardiovascolare per eccellenza. La sua durata è compresa tra i 370 ms ed i 420 ms. Variazioni brevissime di questo intervallo potrebbero essere associate a due patologie: quella del QT corto o quella del QT lungo. La sindrome del QT lungo può essere genetica oppure indotta ed è associata a morti cardiache improvvise, mentre quella del QT corto è molto più rara e di solito deriva da cause di natura genetica ma può comparire anche come effetto collaterale di altre cure, può essere cioè indotta.

Il segmento PR viene misurato dalla fine dell'onda P all'inizio del complesso QRS, mentre il segmento ST dalla fine dell'onda S all'inizio dell'onda T (Figura 8).

Dato un tracciato ECG è possibile calcolare la frequenza cardiaca come l'inverso del periodo cardiaco compreso tra due battiti consecutivi meglio individuati dai rispettivi picchi R. È importante sottolineare che il segnale elettrocardiografico è un segnale pseudoperiodico che ripropone la sua morfologia ogni volta che c'è un battito.

Si consideri che un individuo abbia una frequenza cardiaca di 60 bpm, il periodo cardiaco fra due battiti consecutivi è quindi 1000 ms. Il periodo tra due respiri dura invece circa 5 s. Alla luce di queste considerazioni, si evince quindi che la respirazione coinvolge circa 5 battiti ed il periodo respiratorio è maggiore di quello cardiaco. Una normale frequenza cardiaca a riposo, in un adulto varia invece tra i 60 ed i 100 battiti per minuto. In generale, una frequenza cardiaca più bassa a riposo implica una funzione cardiaca più efficiente ed una migliore forma cardiovascolare. Ad esempio un atleta ben allenato potrebbe avere una normale frequenza cardiaca a riposo più vicina ai 40 bpm. Bisogna comunque tenere in considerazione che la frequenza cardiaca può essere influenzata da diversi fattori, quali per esempio l'età, l'attività fisica, l'essere un fumatore, la corporatura.

Nessun battito è identico al precedente, pertanto la frequenza cardiaca non è costante. Questa variabilità è fondamentale ed è fornita dall'azione di controllo che il sistema nervoso autonomo esercita sul cuore e che gli permette di adattarsi alle varie circostanze.

Il cuore è quindi un muscolo involontario dotato di automatismo proprio. In altre parole, la capacità di contrazione delle cellule cardiache è una loro proprietà intrinseca. Il cuore batte anche in assenza di stimoli nervosi con una frequenza caratteristica che è la frequenza media di contrazione. L'analisi nel dominio della frequenza ricopre un ruolo di notevole importanza nello studio della variabilità

del ritmo cardiaco (in inglese heart rate variability, HRV), che costituisce un modo indiretto per studiare il controllo nervoso sul cuore.

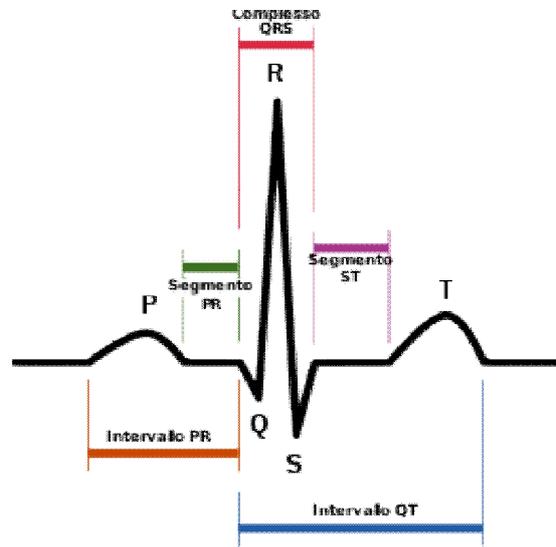


Figura 8: Dettaglio della forma d'onda del segnale elettrocardiografico

### ***1.4.1 La variabilità del ritmo cardiaco***

La frequenza cardiaca è definita come il numero medio di battiti cardiaci al minuto. Tuttavia, il tempo che intercorre tra un battito cardiaco e l'altro non è costante ma varia in base a fattori quali il ritmo del respiro, stress, rabbia, stato emozionale. La frequenza cardiaca risponde in maniera rapida a ciascuno di questi fattori in modo tale che l'organismo riesca ad adattarsi alle differenti situazioni cui è continuamente sottoposto. La frequenza cardiaca è controllata dal sistema nervoso simpatico e parasimpatico. Il nodo SA possiede una frequenza propria di depolarizzazione che prende il nome di frequenza intrinseca, che negli individui sani assume valori prossimi a 100 bpm ed è influenzata da fattori come l'età, il genere, l'ipossia, l'esercizio fisico e le variazioni di temperatura. Gli effetti del sistema nervoso influenzano la frequenza intrinseca e determinano la frequenza attuale di un individuo secondo il meccanismo che prende il nome di "antagonismo accentuato", ovvero tale per cui l'effetto di una componente è associato all'aumento della sua controparte. Per esempio, l'attivazione del sistema parasimpatico che determina la riduzione della frequenza cardiaca, comporta l'attivazione del sistema simpatico che invece ne causa l'incremento [3].

Anche quando la frequenza cardiaca risulti stabile, la sua variazione nel tempo su una serie di battiti cardiaci consecutivi può subire variazioni. Pertanto lo studio dell'HRV è di fondamentale importanza per la valutazione delle possibili alterazioni del sistema nervoso. I metodi di analisi dell'HRV sono generalmente tre: analisi nel dominio del tempo, analisi nel dominio della frequenza e metodi non lineari.

### ***1.4.1.1 Analisi nel dominio del tempo***

La misura dell'HRV richiede un monitoraggio continuo del battito cardiaco, che può essere ottenuto mediante la registrazione di un segnale elettrocardiografico (ECG) oppure un segnale fotopleletismografico (PPG). In una registrazione ECG continua si rileva ciascun complesso QRS e si determinano gli intervalli RR o la frequenza cardiaca istantanea. Gli intervalli RR sono definiti come tutti gli intervalli tra i complessi QRS adiacenti risultanti da depolarizzazioni del nodo SA. Applicando la correzione dei battiti, che consente la rimozione degli artefatti, gli intervalli RR possono essere denominati intervalli da normale a normale (NN). Le diverse misure dell'HRV nel dominio del tempo possono essere ottenute mediante metodi statistici o geometrici.

Utilizzando i metodi statistici le misure statistiche più complesse nel dominio del tempo possono essere valutate a partire da una serie di frequenze cardiache istantanee o intervalli di ciclo, che vengono registrati in genere in un periodo di 24 ore. Uno dei parametri calcolabili mediante l'analisi nel dominio del tempo è la deviazione standard degli intervalli NN (SDNN), nonché la radice quadrata della varianza. È noto che la varianza sia matematicamente equivalente alla potenza totale dell'analisi spettrale, pertanto SDNN riflette tutte le componenti cicliche responsabili della variabilità del periodo di registrazione. È normalmente misurato in millisecondi e lo standard di registrazione a breve termine convenzionale è di 5 minuti, anche se periodi di registrazione più brevi di 60 s e 240 s sono stati proposti da alcuni ricercatori. L'SDNN se registrato in un periodo di 24 ore è considerato il “*gold standard*” della stratificazione medica del rischio cardiaco. I soggetti che presentano un valore di SDNN superiore a 100 ms sono considerati sani, mentre valori compresi tra i 50 ms ed i 100 ms indicano che la salute del paziente è compromessa. Se il periodo di monitoraggio diminuisce, l'SDNN stima lunghezze di ciclo sempre più brevi. La varianza totale dell'HRV aumenta con la lunghezza della registrazione in analisi. Quindi essendo l'SDNN dipendente dalla lunghezza del periodo di registrazione, non può essere considerato una quantità statistica ben definita. Per tale motivo non si confrontano misure SDNN ottenute da registrazioni di diversa durata. Il parametro che invece rappresenta la deviazione standard degli intervalli RR per tutti i battiti sinusali compresi quelli anormali prende il nome di SDRR e si misura in millisecondi. La presenza di battiti anormali può essere dovuta a disfunzioni cardiache. La valutazione dell'SDRR in un tempo di registrazione lungo come quello di 24 ore, consente di ottenere un'accuratezza maggiore in quanto tale periodo rappresenta meglio i processi che avvengono lentamente e la risposta cardiovascolare agli stimoli più diversi cui l'uomo è continuamente sottoposto.

Un'altra variabile importante nell'analisi nel dominio del tempo dell'HRV è la deviazione standard degli intervalli NN medi calcolati su brevi periodi (SDANN), solitamente 5 minuti, che consiste in una stima delle variazioni della frequenza cardiaca dovute a cicli più lunghi di 5 minuti. Altre misure comunemente utilizzate sono la radice quadrata delle differenze quadratiche medie di intervalli NN successivi (RMSSD), il numero di differenze di intervallo di intervalli NN successivi maggiori di 0.05 s (NN50) e la proporzione derivata dividendo NN50 con il numero totale di NN intervalli (pNN50). Si sottolinea che “tutte queste misurazioni della variazione a breve termine forniscono la stima della variazione in alta frequenza della frequenza cardiaca, e sono perciò correlate” [4].

L'utilizzo del metodo geometrico consiste nel convertire la serie degli intervalli NN in uno schema geometrico e nel calcolare la variabilità del ritmo cardiaco sulla base delle proprietà grafiche e geometriche del pattern risultante. Tale processo richiede che la sequenza dell'intervallo RR (o NN) sia misurata o convertita in una scala discreta che permetta la costruzione di istogrammi uniformi. Alcuni dei parametri che possono essere valutati mediante il metodo geometrico sono: l'indice triangolare dell'HRV (HTI), l'indice differenziale, l'indice logaritmico.

L'indice triangolare HRV è dato dal rapporto tra l'integrale della distribuzione della densità (nonché il numero di tutti gli intervalli NN) ed il massimo della distribuzione della densità. Esso si basa su registrazioni della durata di 24 ore e dipende dalla frequenza di campionamento della registrazione ECG che dovrebbe essere della durata di almeno 20 minuti affinché la misura possa essere attendibile. Tale parametro si misura in millisecondi e si ritiene che quando  $HTI \leq 20.42$  ms e  $RMSSD \leq 0.068$  ms il ritmo cardiaco del soggetto analizzato sia normale, mentre un  $HTI > 20.42$  ms suggerisce la presenza di aritmie.

L'interpolazione triangolare dell'istogramma dell'intervallo NN (TINN) è definita come “la larghezza della linea di base della distribuzione misurata come la base di un triangolo che si avvicina alla distribuzione dell'intervallo NN”. Sia l'HTI che il TINN esprimono la variabilità del ritmo cardiaco nell'arco delle 24 ore e si stima che siano influenzati maggiormente dalle frequenze più basse che da quelle più alte.

Si definisce indice differenziale e si misura in millisecondi, la larghezza della linea di base dell'interpolazione triangolare della differenza quadrata minima del picco più alto dell'istogramma di tutti gli intervalli NN. La differenza tra le larghezze degli istogrammi delle differenze tra gli intervalli NN adiacenti misurati alle altezze selezionate definisce l'indice logaritmico la cui unità di misura sono i millisecondi<sup>-1</sup>.

Uno dei vantaggi che si può trarre dall'utilizzo del metodo geometrico risiede nell'insensibilità alla qualità analitica della serie degli NN intervalli, mentre il principale svantaggio consiste nella necessità di dover utilizzare un numero ragionevole di NN intervalli per la costruzione del modello stesso. Si richiede l'utilizzo di registrazioni della durata di almeno 20 minuti, anche se sarebbe preferibile una registrazione di 24 ore, mentre si sconsiglia l'utilizzo di metodi geometrici per la valutazione dei cambiamenti a breve termine dell'HRV [4].

#### 1.4.1.2 *Analisi nel dominio della frequenza*

L'analisi nel dominio della frequenza dell'HRV si esegue essenzialmente in due fasi: la prima prevede la costruzione del tacogramma ovvero la serie degli intervalli RR, o NN campionata uniformemente, dei battiti cardiaci consecutivi della registrazione in analisi (Figura 9). La seconda fase prevede la valutazione dello spettro di potenza del tacogramma. L'analisi della densità spettrale di potenza (PSD) consente di ottenere informazioni sulla distribuzione della potenza (varianza) in funzione della frequenza. Indipendentemente dal metodo utilizzato, è possibile ottenere soltanto una stima della PSD mediante l'utilizzo di algoritmi matematici.

I metodi per il calcolo della densità spettrale di potenza si classificano in parametrici e non parametrici. I vantaggi dei metodi non parametrici che utilizzano per lo più la trasformata di Fourier veloce (FFT), sono la semplicità dell'algoritmo e l'elevata velocità di elaborazione. Invece il principale vantaggio di metodi parametrici con modello autoregressivo consiste nella semplicità di distinguere le diverse componenti spettrali il cui profilo è regolare, la facilità di elaborazione successiva dello spettro che consente il calcolo automatico della potenza delle componenti in bassa ed alta frequenza con una facile identificazione della frequenza centrale di ciascuna componente ed un'accurata stima della PSD anche con un numero piccolo di campioni in cui si suppone che il segnale ECG si sia mantenuto stabile. Utilizzando i metodi parametrici si deve verificare l'ordine del modello matematico ovvero la sua adeguatezza e complessità [4].

Le componenti spettrali possono essere ricavate da registrazioni ECG di breve o lunga durata. Con quelle di breve durata (2-5 minuti) si individuano tre principali componenti spettrali:

1. componenti a frequenza molto bassa denominate VLF (*"Very Low Frequency"*) che comprendono le frequenze tra 0.01 e 0.04 Hz; la banda VLF dipende in parte delle attività del sistema nervoso simpatico ma la sua interpretazione fisiologica non è ancora stata definita e si stima possa dipendere da fenomeni di natura non lineare ed associabili alla teoria del caos.
2. Componenti in bassa frequenza LF (*"Low Frequency"*): frequenze comprese tra 0.04 e 0.15 Hz, essa dipende principalmente dall'attività del sistema nervoso simpatico e da quella di regolazione dei barocettori.
3. Componenti ad alta frequenza HF (*"High Frequency"*): frequenze comprese tra 0.15 e 0.40 Hz associate all'attività del sistema nervoso parasimpatico e dal picco respiratorio (Figura 10).

Il rapporto LF/HF riflette l'equilibrio simpato- vagale, i cui alti valori suggeriscono una predominanza del sistema nervoso simpatico.

L'analisi spettrale può anche essere utilizzata per analizzare la sequenza degli intervalli dell'intero periodo di 24 ore. Nel caso delle registrazioni di lunga durata, il risultato include una componente denominata ULF ("Ultra Low Frequency") oltre alle componenti sopra citate. La pendenza dello spettro di 24 ore può anche essere valutata su una scala logaritmica mediante adattamento lineare dei valori spettrali.

Per poter effettuare lo studio dell'HRV è necessario che il segnale ECG sia stabile affinché si possano individuare i picchi R in modo corretto. La stima della PDS dell'HRV può infatti essere influenzata da battiti ectopici, eventi aritmici, perdita di dati ed altri tipi di interferenze, che genericamente non si presentano nelle registrazioni ECG di breve durata [3].

Molte variabili nel dominio del tempo e della frequenza misurate in un periodo di 24 ore sono correlate fra loro a causa di relazioni matematiche e fisiologiche. Si può assumere che i risultati dell'analisi nel dominio della frequenza dell'HRV siano equivalenti a quelli dell'analisi effettuata nel dominio del tempo [4].

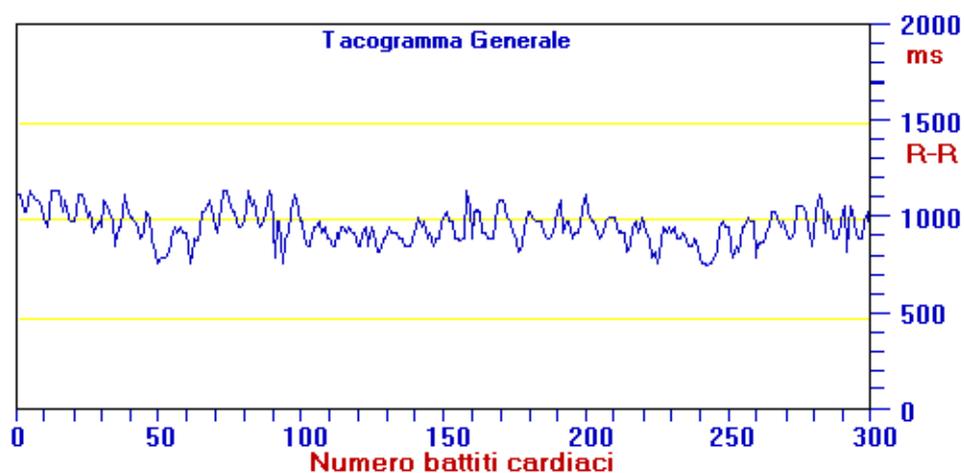


Figura 9: Tacogramma

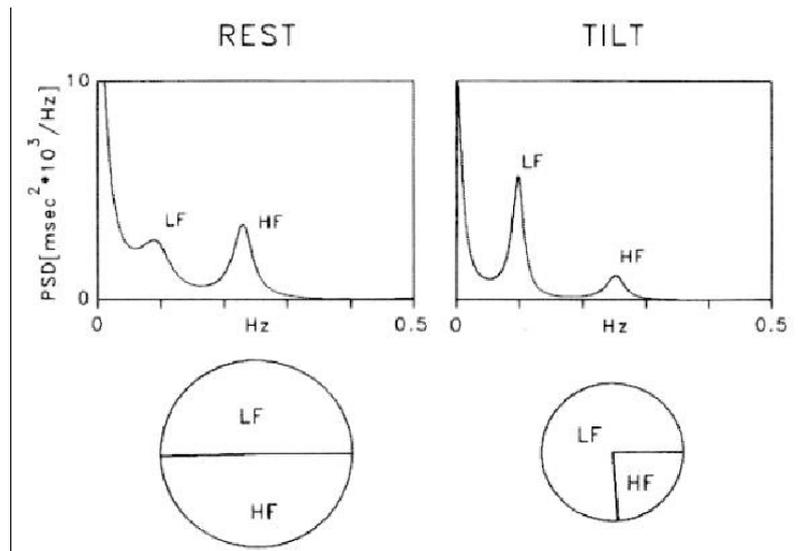


Figura 10: Analisi spettrale mediante modello autoregressivo, di un soggetto a riposto (rest) ed in posizione eretta a 90 gradi (tilt)

## CAPITOLO 2. SISTEMA RESPIRATORIO

### *2.1 Caratteristiche generali del sistema respiratorio*

L'apparato respiratorio è un insieme di organi specializzati alla fornitura di ossigeno al sangue ed alla rimozione di anidride carbonica da esso. È in grado di espletare diverse funzioni quali lo scambio di gas tra sangue ed aria, la comunicazione, la regolazione della pressione sanguigna, l'olfatto. L'aria che inspiriamo è in una miscela di gas costituita da circa il 78.1% di azoto, il 21% di ossigeno, lo 0.04% di anidride carbonica e parti di vapor d'acqua. L'aria espirata invece è costituita invece dall'80% di azoto, il 16% di ossigeno ed il 4% di anidride carbonica; si noti come la percentuale di ossigeno sia diminuita in virtù del fatto che esso viene fornito al sistema circolatorio.

Gli organi principali dell'apparato respiratorio sono il naso, la faringe, la laringe, la trachea, i bronchi ed i polmoni. La parte dedicata alla conduzione è costituita solo da quei condotti che permettono il passaggio del flusso d'aria fino ai bronchioli e viene definita spazio morto proprio in quanto queste zone non partecipano agli scambi gassosi e non sono deformabili. La porzione respiratoria è costituita dagli alveoli e da altre regioni distali in cui avvengono gli scambi gassosi.

Il funzionamento dei polmoni pertanto riguarda due aspetti: il primo è quello attinente al meccanismo di pompa e quindi al comportamento meccanico dei polmoni ed ai problemi fluidodinamici ad esso connessi, sia in termini funzionali che in termini di valutazioni quantitative sulla loro efficienza. Il secondo è quello funzionale in ordine al sistema di trasporto di ossigeno dall'aria alla cellula e contemporaneamente di scarico di anidride carbonica dalle cellule all'aria da espirare.

I polmoni sono due organi di forma conica contenuti nelle logge pleuropolmonari, il cui tessuto ha un aspetto poroso e spugnoso. Presentano un'ampia base concava che poggia sul diaframma ed un vertice smussato denominato apice che sporge di poco sopra la clavicola. La faccia costale è a contatto con la gabbia toracica mentre la faccia mediastinica più piccola e concava volge medialmente. Quest'ultima presenta una fessura, l'ilo, che consente al polmone di comunicare con il bronco principale, i vasi sanguigni e linfatici, ed i nervi. Tali strutture costituiscono la radice del polmone. I due polmoni non sono simmetrici, inoltre il destro è leggermente più corto del sinistro a causa della presenza del fegato. Il polmone sinistro pur essendo più alto di quello destro, è in realtà più stretto in quanto il cuore si inclina verso sinistra ed occupa più spazio su quel lato del

mediastino. Il cuore preme sul polmone sulla faccia mediale, causando la presenza di un'incisura che prende il nome di impronta cardiaca.

Ogni polmone è dotato di un sistema ramificato di conduzione dell'aria chiamato albero bronchiale, che si estende dal bronco principale fino ai bronchioli terminali, da ognuno di essi si formano due o più bronchioli respiratori dalle cui pareti si sviluppano gli alveoli. Ogni bronchiolo respiratorio si divide in 2-10 formazioni allungate con parete sottile chiamate dotti alveolari che presentano anch'essi una superficie alveolare. I dotti terminano poi nei sacchi alveolari che sono alveoli organizzati a grappoli d'uva e disposti intorno ad uno spazio centrale che prende il nome di atrio.

Gli alveoli sono piccole sacche che costituiscono l'unità funzionale del polmone, fornendogli circa  $70m^2$  di superficie per gli scambi gassosi. Le cellule alveolari hanno due funzioni: riparano l'epitelio alveolare quando le grandi cellule alveolari squamose sono danneggiate, e secernono il surfattante polmonare, una miscela di fosfolipidi e proteine che ricopre gli alveoli ed i bronchioli più piccoli e che abbassa la tensione superficiale dell'alveolo consentendo l'espansione respiratoria ed impedendo loro di collassare. La superficie alveolare è pervasa da un letto di capillari arteriosi e venosi che sono separati dal velo epiteliale degli alveoli da uno spessore di  $0.4\mu m$ , i quali contribuiscono anche all'assorbimento dei liquidi in eccesso.

I polmoni si trovano all'interno di un doppio strato di membrana sierosa, la pleura. Lo strato superficiale del polmone è detto pleura viscerale, presso l'ilo essa si ripiega su sé stessa a formare la pleura parietale, che aderisce al mediastino, alla superficie interna della gabbia toracica e alla fascia superiore del diaframma. Lo spazio compreso tra i due foglietti è denominato cavità pleurica e si trova ad una pressione di circa  $4\div 15$  mmHg inferiore a quella atmosferica così che il polmone non collassi. Tra i due foglietti inoltre, viene secreta una piccola quantità di liquido sieroso che consente loro di scorrere facilmente l'uno sull'altro durante i movimenti respiratori della parete toracica (Figura 11).

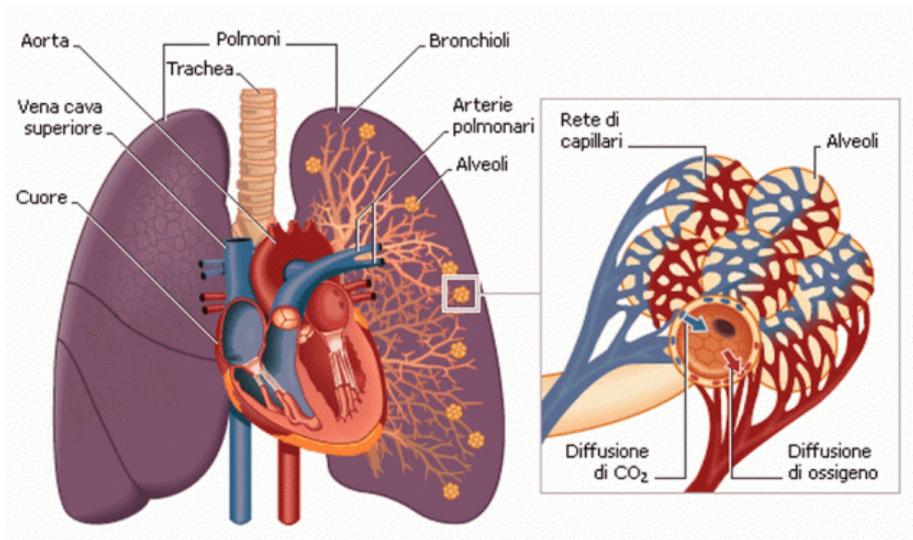


Figura 11: Sezione anatomica del polmone

Le grandezze meccaniche fondamentali del sistema respiratorio sono tre:

- il flusso (l/m);
- il volume (l);
- la pressione (Pa).

La capacità che possiede il sistema polmonare di utilizzare l'aria per gli scambi gassosi necessari alla respirazione, dipende dalle caratteristiche degli organi e dei componenti che controllano l'atto respiratorio, quali per esempio il diaframma ed i muscoli intercostali. I parametri che caratterizzano la respirazione possono essere classificati in volumi e capacità, dove le seconde sono date dalla somma di due o più volumi. I volumi polmonari sono:

- il volume di aria corrente (o volume tidale) è il volume di aria inspirata ed espirata in ogni normale ciclo respiratorio, varia tra 0.5/1 litro in relazione alla composizione corporea;
- il volume della riserva inspiratoria (IRV) è il massimo volume di aria che può essere inspirato dopo la fine di un normale atto espiratorio e vale 1.8/2 litri circa;
- il volume della riserva espiratoria (ERV) è il massimo volume di aria che può essere forzatamente espirato alla fine di un normale ciclo, vale circa 1.4 litri;
- il volume residuo (RV) è il volume d'aria che resta all'interno dei polmoni dopo la massima espirazione (ERV), vale circa 1.2 litri.

Le capacità invece possono essere distinte in capacità vitale, capacità totale polmonare, capacità inspiratoria e capacità residua funzionale.

- La capacità vitale (VC) è definita come il massimo volume di aria che può essere espulso dai polmoni con un espiro forzato, dopo un'inspirazione ed è circa pari a 4 litri. Essa può essere concepita anche come la somma del volume della riserva inspiratoria, del volume della riserva espiratoria, e del volume corrente;
- la capacità totale polmonare (TLC) è la quantità di aria contenuta nei polmoni in seguito ad una massima inspirazione e vale circa 5.4 litri. È la somma della capacità vitale e del volume residuo;
- la capacità inspiratoria (IC) è la massima quantità di aria che può essere inspirata a partire dalla posizione di fine inspirazione del volume di aria corrente, vale circa 3 litri e si può calcolare come la somma del volume corrente e del volume di riserva inspiratoria;
- la capacità residua funzionale (FRC) è definita come il volume di aria che rimane nei polmoni dopo una normale espirazione. Vale circa 2.4 litri e si può valutare mediante la somma del volume residuo e del volume di riserva espiratoria.

Tutte queste grandezze possono essere valutate mediante un tracciato spirometrico (Figura 12).

I volumi sopra citati sono di natura statica, ma essendo la respirazione un processo dinamico possono essere definiti anche dei parametri di natura dinamica. Una misura che fornisce un'idea del sistema polmonare in generale è il volume/minuto, definito come la portata inspirata in ogni minuto. Tale grandezza può essere calcolata mediante il prodotto tra il volume corrente e la frequenza respiratoria. Una misura che assume una certa rilevanza è la capacità vitale in regime forzato ovvero, la quantità di aria che può essere espulsa forzatamente il più rapidamente possibile dopo aver effettuato un'inspirazione più profonda possibile.

Un terzo parametro di natura dinamica è quello relativo alla massima quantità di aria che può essere espulsa in un certo numero di secondi, il quale è legato alla frequenza respiratoria.

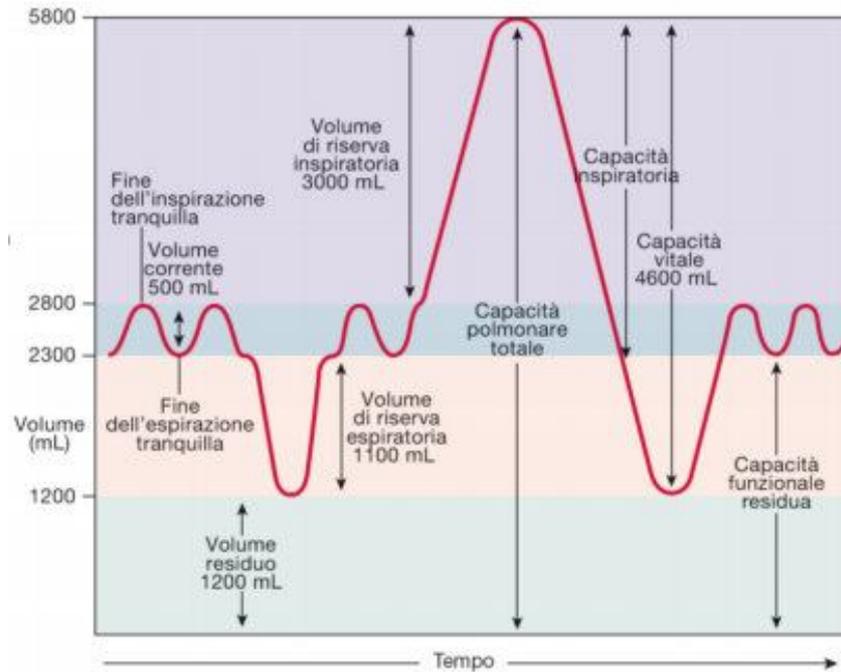


Figura 12: Tracciato spirometrico che mostra i volumi e le capacità polmonari

La frequenza respiratoria è definita come il numero di respiri compiuti nell'arco di un minuto da un individuo e si misura in cicli per minuto (cpm). Le normali variazioni della frequenza respiratoria con l'età vanno dai 12 ai 20 cicli per minuto per un adulto a riposo. Tuttavia, nella popolazione anziana un individuo con più di 28 cpm è considerato tachipnoico. I bambini invece, hanno una frequenza respiratoria più elevata rispetto agli adulti, essa si riduce dai 44 cpm alla nascita ai 26 cpm nei primi due anni di vita. Un'alterazione della normale frequenza respiratoria è spesso manifestazione clinica di condizioni patologiche.

## ***2.2 Meccanica ventilatoria***

I polmoni non sono in grado di ventilare sé stessi, il primo motore della ventilazione polmonare è il diaframma che da solo incide per circa i due terzi del flusso d'aria polmonare.

Con il termine ventilazione polmonare si intende il processo che comprende gli atti inspiratori ed espiratori. Vi sono due tipi di respirazione: quella interna che prevede il passaggio di ossigeno dal sangue alle cellule e di anidride carbonica dalle cellule al sangue; e quella esterna che riguarda lo scambio di ossigeno e di anidride carbonica tra il sangue che irrori gli alveoli e l'aria contenuta negli alveoli stessi. Quando è rilassato, il diaframma, sporge verso l'alto premendo contro la base dei polmoni, che in questa configurazione presentano la quantità minima di volume. Quando esso poi si contrae si tende e si appiattisce un po' abbassandosi di circa 1.5 cm nell'inspirazione rilassata e di circa 7 cm in quella profonda. Questo amplia la cavità toracica ed i polmoni creando un afflusso d'aria. Successivamente il diaframma si rilassa, risale verso l'alto comprimendo i polmoni e favorendo quindi l'espulsione dell'aria.

Molti altri muscoli contribuiscono al meccanismo respiratorio lavorando sinergicamente con il diaframma, primi fra questi vi sono i muscoli intercostali interni ed esterni la cui funzione più importante è quella di irrigidire la gabbia toracica durante la respirazione e prevenirne il collasso quando il diaframma scende. Inoltre, forniscono il loro contributo anche all'ampliamento e alla contrazione della gabbia toracica aumentando di circa un terzo l'aria che ventila i polmoni.

L'espirazione normale è un processo passivo a basso consumo di energia che si ottiene grazie all'elasticità dei polmoni e della gabbia toracica. Essa durante il processo espiratorio, diminuisce in termini di dimensioni, questa diminuzione di volume comporta un aumento di pressione dell'aria all'interno dei polmoni, che superando quella atmosferica, costringe l'aria a fluire verso l'esterno. L'unico sforzo muscolare coinvolto nell'espirazione normale è un'azione frenante: i muscoli si rilassano poco a poco piuttosto che bruscamente evitando così di subire l'effetto del ritorno elastico troppo repentinamente, agevolando quindi il passaggio dall'inspirazione all'espirazione (Figura 13).

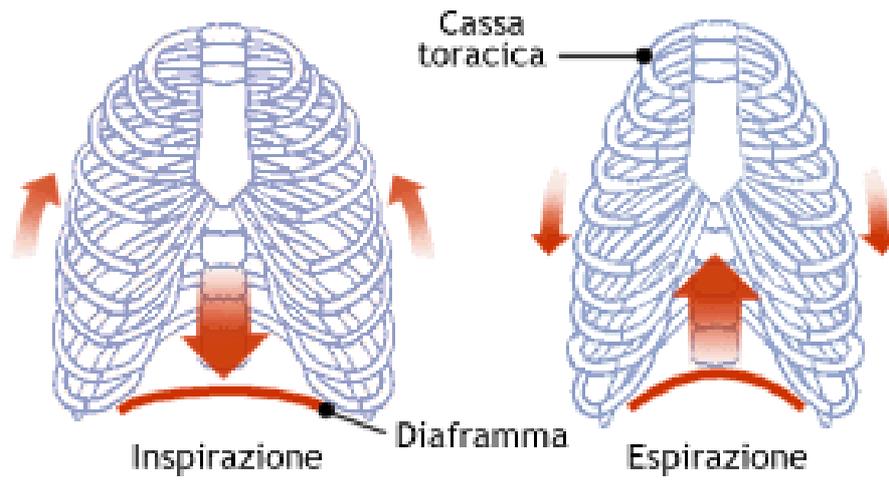


Figura 13: Schema relativo alla meccanica respiratoria

### ***2.3 Relazione tra saturazione dell'ossigeno e frequenza respiratoria***

La frequenza respiratoria assieme alla frequenza cardiaca, la pressione sanguigna e la temperatura corporea, costituisce uno dei segni vitali espressione delle funzioni nervose e metaboliche, cardiocircolatorie e respiratorie. I segni vitali vengono utilizzati per misurare le funzioni base del corpo al fine di valutare la condizione fisica del soggetto in questione, fornire indizi su possibili malattie e mostrare progressi verso il recupero.

La respirazione è un processo vitale per la normale funzione del nostro organismo. La frequenza respiratoria, cioè il numero di respiri al minuto (cicli per minuto, cpm), è altamente regolata per consentire alle cellule di produrre la quantità ottimale di energia in ogni occasione. Un complesso sistema nervoso regola la velocità di afflusso di ossigeno ed il deflusso di anidride carbonica, facendola variare a seconda delle condizioni che tendono ad alterare le pressioni parziali dei gas nel sangue. La respirazione è un processo che coinvolge il cervello, i muscoli respiratori, i polmoni, le vie aeree ed i vasi sanguigni sia strutturalmente che funzionalmente.

Un metodo efficace per valutare l'efficienza della respirazione è il monitoraggio della saturazione dell'ossigeno.

In condizioni normali, l'ossigeno nel sangue è legato all'emoglobina, una proteina globulare presente nei globuli rossi, per il 98%, mentre il restante 2% è disciolto nel plasma. L'emoglobina può legarsi all'ossigeno formando l'ossiemoglobina ( $HbO_2$ ), oppure no, ed in tal caso la si definisce emoglobina ridotta (Hb). In alcuni casi patologici l'emoglobina non legata all'ossigeno è presente in quantità significative in relazione al totale delle molecole di emoglobina. La saturazione dell'ossigeno nel sangue ( $SpO_2$ ) è definita come la percentuale di ossiemoglobina calcolata sull'emoglobina totale presente.

I valori di  $SpO_2$  evidenziano se il paziente è ossigenato al meglio oppure no, l'intervallo entro i quali essi sono considerati normali è quello compreso fra il 100% ed il 95%. Nel *range* tra 95-90% si parla invece di ipossia leggera riferendosi ad una parziale carenza di ossigeno, che diventa poi moderata tra il 90-86% e addirittura severa nel caso di saturazione dell'ossigeno minore del 90% indicando quindi una deficienza di ossigeno. È inoltre noto come valori al di sotto del 92% rappresentino la soglia di allarme per soggetti anziani con patologie pregresse.

Si presti attenzione al fatto che una saturazione dell'ossigeno pari al 100% sta ad indicare che il paziente è ossigenato al meglio e ovvero che tutte le molecole di emoglobina disponibili sono legate all'ossigeno, ma ciò non vuol dire tuttavia che l'ossigenazione sia sufficiente. Esistono infatti dei

casi patologici come ad esempio l'anemia, in cui il livello di saturazione può essere quello ottimale, ma le molecole di emoglobina preposte al trasporto dell'ossigeno non sono in realtà sufficienti.

#### ***2.4 Relazione tra saturazione di ossigeno e frequenza cardiaca***

La pletismografia fotoelettrica nota anche come fotopletismografia, è una tecnica non invasiva ben consolidata che consente di effettuare la misura continua del flusso e del volume sanguigno. Il segnale fotopletismografico (PPG) è definito come “la curva di volume di sangue misurata in un tessuto durante un ciclo cardiaco, in funzione del tempo” ed è facile da utilizzare, semplice ed economico [5]. Quello valutato alla punta delle dita riflette il movimento del sangue nei vasi con un movimento ondulatorio. Il PPG è un segnale comunemente utilizzato per misurare la saturazione di ossigeno nel sangue ed è caratterizzato da diverse componenti modulate dalle attività cardiache, respiratorie e fisiologiche. Pertanto mediante l’analisi di questo segnale è possibile anche stimare le informazioni relative alle attività cardiorespiratorie come la frequenza cardiaca e respiratoria. Dato che i costi dell’hardware sono particolarmente bassi, i componenti utili per la rilevazione del segnale PPG possono essere implementati anche su dispositivi indossabili per consentire al pubblico di monitorare le proprie condizioni di salute [6].

L’hardware comprende due diodi allo stato solido (LED) che emettono luce a due lunghezze d’onda, quella del rosso (625- 760 nm) e quella dell’infrarosso (700- 1000 nm) ed i relativi fotodiodi che misurano le piccole variazioni di intensità di luce dovute ai cambiamenti del volume di sangue nei vasi. La luce emessa dal LED attraversa i tessuti biologici e viene modificata in intensità. In particolare le ossa, i tessuti, ed il sangue venoso sono assorbitori di luce costanti, mentre il volume del sangue arterioso aumenta durante la sistole e diminuisce durante la diastole e quindi viene considerato un assorbitore di luce variabile. La luce che arriva al fotodiodo dà luogo ad un segnale con una componente in corrente continua (DC) stabile e non pulsatile ed una in corrente alternata (AC) pulsatile (Figura 14).

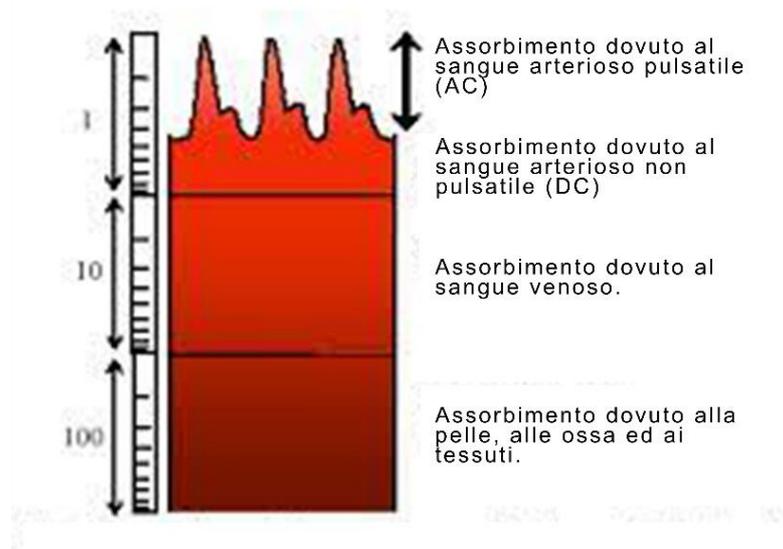


Figura 14: Decomposizione delle componenti del segnale PPG

La componente AC è generata dai cambiamenti del volume sanguigno che ci sono tra la fase sistolica e diastolica del ciclo cardiaco. Il ciclo cardiaco determina un segnale tempo variante estremamente interessante dal punto di vista fisiologico, infatti ad ogni atto cardiaco si verifica una variazione del flusso e di conseguenza della saturazione del sangue. Ciò consente di valutare non solo la saturazione ma anche la frequenza cardiaca.

Il fotopleletismografo può lavorare in due modalità: in trasmissione o in riflessione. Nella prima il fotorilevatore situato in posizione opposta rispetto al LED, rileva la luce trasmessa attraverso il tessuto. In modalità riflessione invece il fotodiodo ed il LED si trovano sullo stesso lato, e presenta il vantaggio di non aver particolari problemi dovuti al posizionamento del sensore pur essendo molto sensibile agli artefatti da movimento ed ai disturbi di pressione. Nonostante il sensore a trasmissione consenta di ottenere un buon segnale, i punti in cui esso può essere rilevato sono limitati (punta del dito, guancia, ...).

La forma d'onda del segnale PPG comprende due fasi: la fase anacrotica e quella catacrotica. La prima corrisponde alla fase di salita dell'impulso, mentre la seconda riguarda il fronte di discesa del segnale. Di solito in soggetti con arterie sane è possibile visualizzare anche una tacca dicrotica situata nella fase catacrotica (Figura 15).

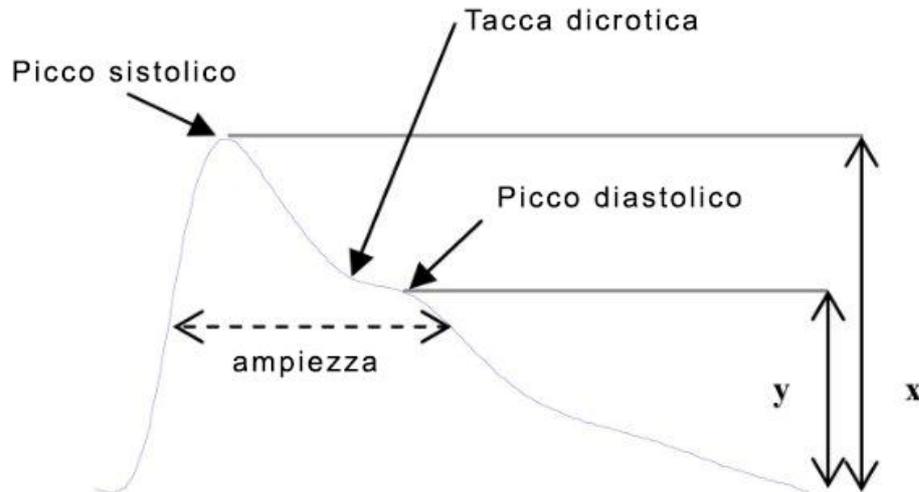


Figura 15: Dettaglio della forma d'onda del segnale PPG [7]

Le pulsazioni cardiache consentono di individuare quando il vaso sanguigno è pieno di sangue (si ha maggiore attenuazione della luce trasmessa) o quando è meno pieno (il che corrisponde ad una maggiore intensità di luce trasmessa al fotodiodo). Proprio grazie a tale variazione periodica della quantità di sangue nei vasi sanguigni è possibile calcolare la frequenza cardiaca. Il fronte di salita del segnale PPG infatti corrisponde alla fase sistolica e coincide quindi con la contrazione del muscolo cardiaco fino ad arrivare al picco sistolico, mentre quello di discesa coincide con la diastole, cioè la fase di rilascio del cuore e presenta anch'esso un picco il quale risulta essere però molto più piccolo del precedente. L'incisura dicrotica riflette un piccolo aumento della pressione aortica che si ha subito dopo la fine della sistole cardiaca, in corrispondenza della chiusura della valvola aortica.

Calcolando l'intervallo di tempo tra un picco sistolico ed il successivo e facendone il reciproco, è possibile ottenere la frequenza cardiaca [7].

Uno degli utilizzi principali del segnale PPG è quello relativo alla misurazione della saturazione di ossigeno, e lo strumento che consente di effettuare tale misura prende il nome di saturimetro, o pulsossimetro (Figura 16). Il monitoraggio della saturazione si applica in diverse occasioni quali per esempio lo svolgimento di test per la valutazione delle funzionalità polmonari, la somministrazione di anestesia, il monitoraggio neonatale e dei pazienti in terapia intensiva.



Figura 16: Saturimetro con sensore a trasmissione

Il saturimetro consente la valutazione dello scambio di gas di un paziente mediante la misura continua e non invasiva della saturazione dell'emoglobina arteriosa ( $SpO_2$ ). La saturazione è un indice di quanto l'ossigeno risulti effettivamente legato all'emoglobina e numericamente la si può calcolare come:

$$\text{saturazione di ossigeno (\%)} = \frac{C(HbO_2)}{C(HbO_2) + C(Hb)} * 100 \quad (1)$$

dove  $C(HbO_2)$  rappresenta la concentrazione di ossiemoglobina e  $C(Hb)$  quella di emoglobina ridotta.

Il principio di base su cui si fonda il funzionamento del saturimetro è quello tale per cui i vari tessuti riflettono ed assorbono la luce in maniera diversa in base alla lunghezza d'onda: l'emoglobina ridotta assorbe più luce rossa mentre l'ossiemoglobina assorbe più luce infrarossa.

La valutazione dell' $SpO_2$  può essere ottenuta illuminando i tessuti con le due diverse lunghezze d'onda e valutando la differenza dell'assorbimento variabile ad esse legato. Nella fase di calibrazione di un sensore a pulsossimetria è fondamentale il calcolo del rapporto di modulazione rosso/ infrarosso (R), che può essere effettuato utilizzando le ampiezze delle assorbanze relative alle componenti pulsatile e continua alle due lunghezze d'onda relative ai due led:

$$R = \frac{AC_R / DC_R}{AC_{IR} / DC_{IR}} \quad (2)$$

In altre parole si tratta di un doppio rapporto tra le componenti pulsatile e non pulsatile dell'assorbimento della luce rossa rispetto a quello della luce infrarossa. La  $SpO_2$  viene calcolata da un microprocessore situato all'interno del pulsossimetro, sulla base di questo rapporto e di una curva di calibrazione generata empiricamente misurando R su volontari sani in cui la saturazione è stata variata dal 100% al 70% (Figura 17).

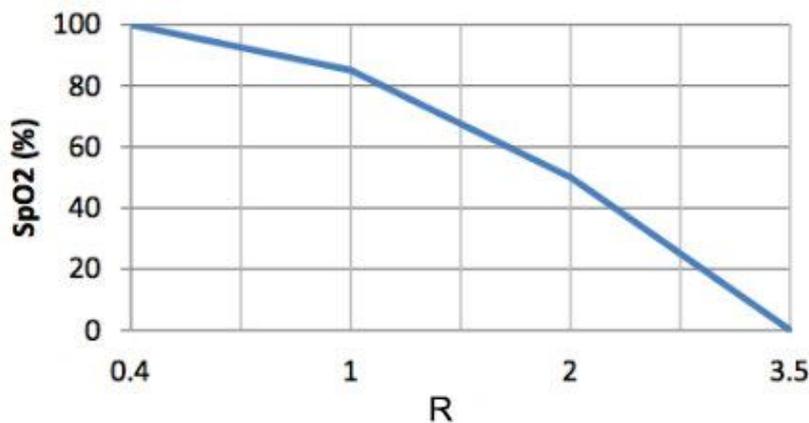


Figura 17: Curva di calibrazione

Tuttavia il sistema è sensibile ad alcuni elementi di disturbo quali la luce esterna, la perfusione inadeguata, il movimento e le interferenze elettriche. L'indice di perfusione è un numero adimensionale di solito ottenuto dalla curva pletismografica legata all'infrarosso e basato sul confronto tra componente pulsatile e continua, che consente di determinare l'idoneità del sito di misura. È importante effettuare la misura in un sito che abbia una buona perfusione in modo tale da ottenere un segnale pulito, ampio ed affidabile [8, 9].

Dal segnale PPG possono essere estratte una serie di caratteristiche come per esempio:

1. l'ampiezza sistolica che indica "le variazioni pulsatili del volume sanguigno causate dal flusso arterioso attorno al sito di misurazione" e si ritiene che sia correlata alla gittata sistolica.
2. La larghezza dell'impulso è definita come l'ampiezza dell'impulso del segnale PPG e si correla con la resistenza vascolare sistemica.

3. L'area del polso è invece l'area totale sottesa alla curva del segnale fotopleletismografico. Dividendola in due parti in corrispondenza della tacca dicrotica e considerandone il loro rapporto, si può ottenere un indicatore della resistenza periferica totale.
4. L'intervallo picco- picco è la distanza tra due picchi sistolici consecutivi. L'intervallo RR del segnale ECG è strettamente correlato con quello picco- picco del segnale PPG in quanto entrambi individuano un ciclo cardiaco completo (Figura 18).
5. L'intervallo di impulsi esprime la distanza tra l'inizio e la fine dell'onda PPG. Il rapporto tra questo parametro e la sua ampiezza sistolica fornisce la comprensione delle proprietà del sistema cardiovascolare di un individuo. Effettuando un confronto dell'HRV ottenuta utilizzando l'intervallo di impulsi, e quella ottenuta mediante l'utilizzo degli intervalli RR del segnale ECG, si può comprendere come i due segnali siano fortemente correlati [7].

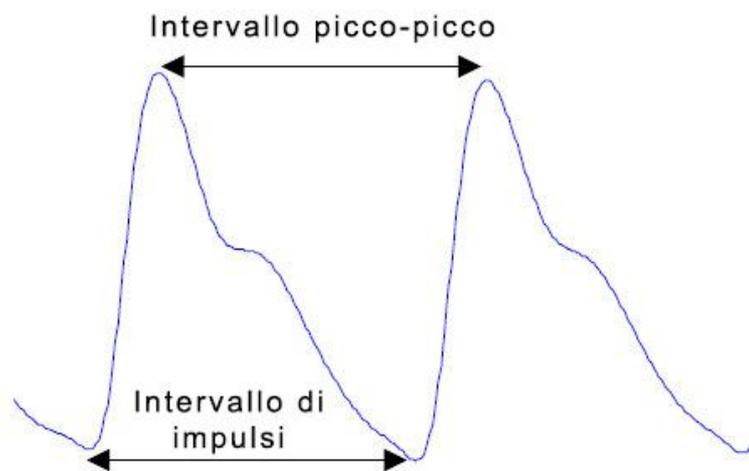


Figura 18: Due onde consecutive del segnale PPG [7]

## CAPITOLO 3. GLI EFFETTI DELL'IP OSSIA

### 3.1 L'ambiente alpino e l'alta quota

La permanenza in alta quota induce l'organismo ad attuare una serie di meccanismi regolatori mirati all'adattamento fisiologico. L'aria che respiriamo, a qualsiasi altezza è una miscela di gas che contiene il 20.93% di ossigeno, lo 0.03% di anidride carbonica, il 79.04% di azoto e percentuali minori di altri gas. La pressione atmosferica varia in relazione all'altitudine, alla temperatura e all'umidità dell'aria. In particolare essa diminuisce all'aumentare dell'altitudine, il che comporta la variazione in modo proporzionale, delle singole pressioni parziali di ciascun gas che compone l'atmosfera. Il problema principale legato all'altitudine consiste quindi nella riduzione della pressione parziale di ossigeno (ipossia) a causa della riduzione della pressione barometrica.

Considerando la seguente relazione:

$$\text{pressione gas} = \text{pressione atmosferica} * \% \text{gas} \quad (3)$$

si può osservare che se sul livello del mare la pressione barometrica è di 760 mmHg l'ossigeno esercita una pressione di 159.2 mmHg. Tenendo conto che invece sulla vetta del Monte Everest (8848 m s.l.m) la pressione atmosferica sia 236.4 mmHg, la pressione parziale dell'ossigeno corrisponde a circa 49.5 mmHg. Lo scambio gassoso tra gli alveoli polmonari ed il sangue avviene in virtù della presenza di un gradiente pressorio essendo la pressione dell'ossigeno esercitata negli alveoli, maggiore di quella del sangue che circola. Pertanto qualsiasi riduzione della pressione di ossigeno che penetra nei polmoni causa una riduzione del gradiente facendo in modo che la quantità di ossigeno trasferita al sangue sia minore [10]. Quindi come si può notare dalla tabella 1 a seguito della riduzione della pressione parziale di ossigeno ( $PO_2$ ) si riduce anche quella alveolare ( $PaO_2$ ):

Tabella 1: Relazione tra altitudine, pressione atmosferica, pressione parziale di ossigeno a livello ambientale e pressione alveolare di ossigeno [10]

| Altitudine (m sul livello del mare) | Pressione atmosferica (mmHg) | Pressione parziale di $O_2$ ( $PO_2$ ) a livello ambientale (mmHg) | Pressione alveolare di $O_2$ ( $PaO_2$ ) (mmHg) |
|-------------------------------------|------------------------------|--|---|
| 0                                   | 760                          | 159  | 100   |
| 1000                                | 674                          | 141  | 88  |
| 2000                                | 596                          | 125  | 78  |
| 3000                                | 526                          | 110  | 60  |
| 4000                                | 462                          | 97   | 41  |
| 5000                                | 405                          | 85   | 39  |
| 6000                                | 354                          | 74   | 34  |
| 7000                                | 308                          | 64   | 30  |

È importante introdurre una classificazione dei livelli di altitudine per poter associare a ciascuno di esso le risposte fisiologiche dell'organismo. P. Bärtsch ed altri studiosi, nel 2008 fornirono la seguente classificazione in 5 livelli indicandone le possibili conseguenze fisiologiche:

- “livello del mare” compreso tra 0-500 m s.l.m.: non si manifesta alcun effetto benefico o relativo alla prestazione atletica, riconducibile all'altitudine;
- “bassa quota” tra 500-2000 m s.l.m.: non si presentano sul benessere umano ma potrebbe verificarsi una “significativa compromissione delle prestazioni specialmente negli atleti allenati ed al di sopra dei 1500 m”;
- “media quota” tra 2000-3000 m s.l.m.: gli effetti dell'altitudine si possono manifestare dopo circa nove ore su soggetti non ancora acclimatati e che rilevano lievi disturbi del sonno o sintomi del mal di montagna acuto;
- “alta quota” tra 3000-5000 m s.l.m.: i soggetti non acclimatati possono contrarre mal di montagna acuto già nei primi giorni di esposizione mentre quelli più suscettibili potrebbero contrarre edema polmonare d'alta quota a partire dai 3000 m ed edema cerebrale d'alta quota al di sopra dei 4000 m;
- “quota estrema” al di sopra dei 5500 m s.l.m.: questo livello è considerato il “tetto per l'adattamento a lungo termine per gli esseri umani” oltre il quale non è possibile permanere a lungo [11].

### 3.1.1 L'adattamento

La riduzione della pressione parziale di ossigeno in alta quota induce l'organismo ad attuare una serie di compensazioni che in base alla velocità di attuazione possono essere distinti in aggiustamenti ed adattamenti. I primi sono più rapidi ed avvengono nell'arco di ore o giorni, ne è un esempio il processo di acclimatazione. I secondi invece possono richiedere anche settimane o mesi e sono mirati al raggiungimento delle condizioni necessarie a tollerare l'ambiente iperbarico/ipossico. Tuttavia la velocità della risposta di adattamento dipende dall'altitudine ed è quindi correlata con il grado di ipossia. Gli aggiustamenti e gli adattamenti guadagnati ad una determinata quota, costituiscono la base per l'adattamento a quote superiori [10].

È noto che l'adattamento avvenga sia durante la salita che la discesa sul livello del mare. Alcuni studiosi hanno ipotizzato che esso dipenda dall'altitudine e dal tempo secondo la seguente equazione semplificata:

$$\text{adattamento} = \text{tempo}/\text{altitudine} \quad (4)$$

dove il tempo è espresso in giorni e l'altitudine in km. Essi hanno eseguito uno studio prendendo in considerazione l'altitudine di La Paz (Bolivia) e hanno calcolato che l'adattamento completo a 3500 m si raggiunge in 40 giorni, il che corrisponde a circa 11.4 giorni per km. Supponendo che questo fattore sia generalmente accettabile, si può valutare l'adattamento ad altre quote come per esempio quella della vetta del Monte Everest (Figura 19) la cui salita richiederebbe circa 100 giorni senza considerare fattori come il vento, l'alimentazione e variazioni di temperatura [12].

I fattori che contribuiscono all'adattamento sono diversi: la razza, l'allenamento fisico, la genetica e le caratteristiche ventilatorie e cardiache. Gli elevati livelli di rendimento delle popolazioni che vivono in alta quota hanno portato alcuni a sostenere che “la concentrazione di emoglobina elevata, il grande volume polmonare, la risposta ventilatoria ipossica smussata e altre caratteristiche distintive rappresentano il successo umano di adattamento a lungo termine all'ipossia ipobarica”. Pertanto esistono diverse tipologie di adattamento e sussiste un legame tra l'adattamento stesso e le influenze genetiche in quanto queste ultime influenzano le caratteristiche fisiologiche del trasporto di ossigeno [13, 14].

### ***3.2 Le conseguenze della permanenza in ambiente iperbarico/ ipossico***

#### ***3.2.1 Conseguenze cardiache***

Nel 2007 veniva dimostrato che fino al 30% dei decessi negli sport di montagna in alta quota fossero attribuiti a morte cardiaca improvvisa. Un anno prima uno studioso sottolineava che l'ipossia potesse indurre la tachicardia quando la concentrazione di ossigeno nell'aria inspirata scendesse al di sotto del 17%. L'esposizione in ambienti ipossici innesca meccanismi autonomici prevalentemente nel sistema cardiovascolare e l'attivazione del sistema nervoso autonomo. Al fine di caratterizzare la risposta cardiovascolare all'ipossia è stato combinato l'utilizzo di metodi lineari e non lineari nell'analisi della serie dei battiti cardiaci. Per quanto riguarda il metodo lineare, si è studiata la variabilità del ritmo cardiaco (HRV) mediante la tecnica spettrale di potenza per valutare la distribuzione di potenza in funzione della frequenza. Con l'approccio non lineare è stata invece utilizzata l'entropia del campione per stimare la complessità o l'irregolarità della serie di battiti cardiaci. A seguito dei cambiamenti dovuti allo stress fisiologico, l'accoppiamento cardiorespiratorio in alta quota subisce delle transizioni di fase. Dallo studio sono emersi i seguenti risultati: aumento della frequenza cardiaca e respiratoria, diminuzione della saturazione di ossigeno, diminuzione degli indici LF (bassa frequenza, da 0.04 a 0.15 Hz) e HF (alta frequenza, da 0.15 a 0.4 Hz), ma aumento del loro rapporto. Quest'ultimo risultato mostra come le attività del sistema nervoso autonomo siano più attenuate durante l'ipossia acuta e che l'equilibrio simpatovagale si sposti verso la dominanza simpatica ed il ritiro del sistema parasimpatico. Dall'analisi non lineare è emerso che l'entropia campione aumenta con l'aumento della quota il che riflette irregolarità del ritmo cardiaco nell'ipossia acuta [15]. Gli stessi autori hanno inoltre analizzato la sincronizzazione della fase respiratoria (CRPS) che li ha portati a concludere che "l'ipossia acuta evoca una CRPS vigorosa, che può anche portare ad un aumento dell'entropia campione e alla diminuzione degli indici HRV spettrali di potenza". I tempi di sincronizzazione di fase rilevati a 3000 m non erano molto diversi da quelli rilevati sul livello del mare, ma subivano un notevole incremento intorno ai 4000 m, il che consente di concludere che la CRPS sia più evidente nell'ipossia rispetto al livello del mare. Tale aumento si verificava in concomitanza dell'incremento della serie dei battiti cardiaci evidenziando come le interconnessioni tra i sistemi cardiaco e respiratorio siano abbastanza complesse durante l'esposizione in alta quota. La CRPS è una "manifestazione della regolazione cardiaca e respiratoria a causa del loro accoppiamento sottostante", e poterla quantificare alle diverse altitudini consentirebbe di determinare in che modo l'adattamento fisiologico influenzi l'accoppiamento cardiocircolatorio. Quindi, "la variabilità e la caratteristica non lineare del sistema

cardiaco e respiratorio variano con le condizioni fisiologiche e, il tempo di espirazione ed il grado di ipossia sono due variabili principali nell'ipossia.”

Da studi precedenti è emerso che le attività nervose vengano attenuate durante la permanenza in ambienti ipossici, pertanto la diminuzione degli indici HRV potrebbe esserne il risultato. Altri invece hanno dimostrato che le variazioni dei parametri della variabilità della frequenza cardiaca non lineari sono associate alle fluttuazioni del battito cardiaco, in particolare durante gli aumenti della frequenza cardiaca [15].

La risposta del sistema cardiovascolare durante le prime ore di esposizione in ambienti ipossici è caratterizzata dall'aumento del 22% della gittata cardiaca e del 18% della frequenza cardiaca. L'aumento della gittata avviene ad opera del sistema nervoso simpatico conseguentemente alla diminuzione dell'ossigeno arterioso, come meccanismo di regolazione così che l'apporto di ossigeno ai tessuti resti costante. Quindi l'apporto di ossigeno ai tessuti è associato alle variazioni della gittata cardiaca. A seguito del processo di acclimatazione i valori della gittata rientrano nella norma mentre quelli della frequenza cardiaca restano elevati [16]. La risposta dell'organismo all'esposizione in ambienti ipossici si riflette anche in un aumento dell'ematocrito, il che riflette la massima produzione ed il rilascio di globuli rossi a causa di una stimolazione attraverso l'aumento dell'eritropoietina (EPO), un ormone glicoproteico che regola la produzione dei globuli rossi da parte del midollo osseo. Questa crescita iniziale mostra un maggior grado di adattamento nelle fasi iniziali. Scendendo poi al livello del mare, l'ematocrito diminuisce gradualmente ed in modo pressoché lineare in seguito ad un improvviso arresto della produzione di globuli rossi e ad una loro graduale diminuzione probabilmente per neocitolisi. Tale fenomeno consiste nella distruzione dei globuli rossi più giovani a vantaggio di quelli più vecchi, e si verifica nel passaggio dall'alta alla bassa quota successivamente alla proliferazione dei globuli rossi stessi avvenuta durante la salita [12, 15]. L'aumento dell'ematocrito causa un aumento della viscosità del sangue che riduce la gittata cardiaca. La viscosità del sangue aumenta anche a seguito della diminuzione del volume plasmatico, a causa dell'emoconcentrazione. Tale fenomeno si accentua con il tempo in seguito all'eritropoiesi conseguente l'ipossia [17]. Si verifica inoltre un aumento del flusso coronario volto al mantenimento dell'apporto di ossigeno coronarico, sebbene esso diminuisca a seguito di soggiorni più prolungati in alta quota.

Molti studi si sono focalizzati sulle acquisizioni di tracciati elettrocardiografici in alta quota al fine di rilevare tratti distintivi che potessero essere associati ad essa o comunque alla permanenza in ambienti ipossici. Da alcuni di questi è emerso che l'ampiezza dell'onda T subisce una diminuzione

significativa (in accordo a studi precedenti) per il 54% dei soggetti analizzati, mentre non ci sono sostanziali differenze nell'onda P, complesso QRS, intervallo QT e PR. Tuttavia la variazione dell'onda T compariva sia quando era presente un aumento della frequenza cardiaca associato all'altitudine sia quando i dati relativi alla frequenza erano comparabili con quelli acquisiti sul livello del mare. Tale fenomeno potrebbe essere spiegato tenendo conto del fatto che l'onda T è influenzata dall'espressione molecolare dei canali del potassio e che alcuni di essi sono influenzati dall'ipossia. L'influenza varia a seconda degli individui [18].

Già nel 1960 si cercava di stabilire una correlazione tra l'attività elettrica del cuore e l'influenza che l'esposizione in alta quota potesse avere sul corpo umano. Alcuni studi mostrarono dei cambiamenti nell'onda T e nel complesso QRS, ma nessuno che fosse rilevante nell'onda P. L'onda T subiva una diminuzione in ampiezza con l'altitudine fino a 4880 m circa e un'inversione a quote più alte mentre, il complesso QRS subiva un aumento di tensione rispetto al valore assunto sul livello del mare, il quale era più pronunciato nelle derivazioni precordiali [19].

### 3.2.2. Conseguenze respiratorie

La risposta funzionale più evidente che l'organismo attua per compensare l'ipossia è l'iperventilazione. Essa è indotta direttamente dall'ipossia attraverso il corpo carotideo e si manifesta mediante un aumento della profondità e della frequenza del respiro. La risposta ventilatoria varia a seconda degli individui in base a fattori quali acclimatazione ed altitudine. L'iperventilazione consente di ottenere una pressione parziale di ossigeno alveolare ( $PAO_2$ ) maggiore rispetto a quella che si otterrebbe senza di essa. La  $PAO_2$  dipende dalla frazione di ossigeno inspiratorio ( $FiO_2$ ), dalla pressione parziale di anidride carbonica alveolare ( $PACO_2$ ), dalla pressione atmosferica (Pb) e dalla pressione del vapore acqueo nel sistema respiratorio (che è costante) mediante la seguente equazione:

$$PAO_2 = (Pb - 47) \cdot FiO_2 - PACO_2 \quad (5)$$

Utilizzando la (5) è possibile valutare numericamente come grazie all'iperventilazione si verifichi un aumento della ventilazione alveolare. Questo comporta la diminuzione di anidride carbonica nei polmoni, con il mantenimento della  $PAO_2$ . Si innesca inoltre il fenomeno relativo alla vasocostrizione in aree polmonari poco ventilate al fine di ridistribuire il flusso sanguigno nei polmoni nelle aree più ventilate. Tuttavia essa potrebbe essere uno svantaggio in quanto causa l'aumento delle resistenze vascolari polmonari e della pressione arteriosa polmonare. La vasocostrizione polmonare ipossica è causata dalla permanenza in alta quota, e determina ipertensione arteriosa polmonare ed infine ipertrofia ventricolare destra. Potrebbe anche comportare l'insorgenza di edema polmonare d'alta quota, che è potenzialmente fatale [20].

Tuttavia, l'eccessiva iperventilazione potrebbe essere controproducente in quanto porta la riserva ventilatoria ad esaurirsi precocemente. In seguito ad un processo di acclimatazione corretto, l'estrema sensibilità all'ipossia stimola un aumento della ventilazione minuto sopra i limiti sostenibili. I soggetti che riescono a raggiungere quote elevate senza l'utilizzo di ossigeno ausiliario presentano una maggiore riserva respiratoria e meno sensibilità ventilatoria all'ipossia, ma nessuna differenza nella capacità vitale rispetto a coloro i quali lo utilizzano. Pertanto avere un'elevata efficienza respiratoria riduce il lavoro respiratorio e consente una riserva ventilatoria che permette la ventilazione necessaria ad altitudini estreme. Sarebbe opportuno mantenere una lenta frequenza respiratoria per velocizzare e ottimizzare l'adattamento all'alta quota e per aiutare il corpo a resistere alla carenza di ossigeno migliorando l'efficienza respiratoria [21].

### **3.2.3. Perdita di peso corporea**

Alcuni studi sono stati effettuati al fine di individuare le variazioni della composizione corporea e ovvero del peso, della massa grassa, della massa magra e della percentuale di grasso corporeo a seguito dell'esposizione dell'organismo all'alta quota.

Si considerino tre livelli di altitudine: moderata (tra i 1500 ed i 3000 m), elevata (tra 3500 e 5300 m) ed estrema (quote superiori a 5300 m). La permanenza a ciascuna di queste altitudini comporta la diminuzione del peso corporeo medio aggregato, accompagnata talvolta da riduzioni medie aggregate della composizione corporea. I meccanismi che si ritengono responsabili di tali cambiamenti sono: l'aumento del dispendio energetico conseguente quello del metabolismo basale, il livello di attività fisica svolta, la gravità dell'ipossia e la durata della permanenza in alta quota. Si ritiene che "il grado di ipossia giochi un ruolo evidente nelle variazioni della composizione corporea alle diverse altitudini". Il peso corporeo è funzione del livello di altitudine raggiunto e dipende da fattori come la durata ed il tipo di esposizione, l'adattamento e l'idratazione. Le riduzioni della massa muscolare riducono il metabolismo basale e questo comporta una diminuzione della distanza di diffusione dell'ossigeno. Comunque bisogna tener conto di alcuni fattori di confondimento come ad esempio l'alimentazione seguita e l'attività fisica svolta, a causa dei quali non è possibile "isolare l'influenza della sola altitudine sui cambiamenti della composizione corporea". Tuttavia tra i fattori di influenza, il grado di ipossia sembra essere quello più rilevante. Bisognerebbe comunque tenere in considerazione l'influenza generale del coinvolgimento genetico nel processo di adattamento ad ambienti ipossici [22].

L'esecuzione di studi in camera ipobarica ha mostrato una perdita del 9% di peso corporeo da parte dei soggetti coinvolti, nonostante essi disponessero di cibo in quantità ed effettuassero una dieta senza restrizioni. L'assunzione di cibo è diminuita all'aumentare dell'altitudine e la maggior parte del peso, circa il 67%, è stato perso da fonti muscolari. Tali risultati sono stati attribuiti per la maggior parte all'ipossia. L'utilizzo della camera ipobarica consente infatti di valutare gli effetti dell'altitudine come fattore isolato, escludendone invece altri quali la presenza di vento, freddo e stress psicologico [23].

### 3.2.4. La pressione arteriosa

L'ipossiemia e l'ipossia tissutale conseguenti l'esposizione all'alta quota innescano numerosi meccanismi regolatori i quali in alcuni casi possono favorire l'adattamento ma in altri, potrebbero provocare l'insorgere di condizioni patologiche come per esempio il mal di montagna acuto o quello cronico, noto anche come Morbo di Monge. Una delle caratteristiche di questi due mali è l'ipertensione polmonare che per questo motivo è stata a lungo studiata nel corso degli anni. Minor spazio è stato invece dedicato alla "risposta della circolazione sistemica ed in particolare della pressione arteriosa sistemica (PA)". Sebbene a seguito dell'ipossia acuta si verificano significativi cambiamenti nell'emodinamica sistemica, ciò non comporta variazioni considerevoli della pressione arteriosa media. Come già analizzato, durante le prime ore di esposizione si verifica un aumento della gittata cardiaca determinato dall'incremento della frequenza cardiaca mediato dal sistema nervoso simpatico. Tale aumento viene poi contrastato dalla diminuzione delle resistenze vascolari periferiche dovuto alla vasodilatazione ipossica diretta, il che fa in modo che l'effetto sulla pressione sia praticamente prossimo allo zero. Nei giorni successivi, si verifica una "persistente attivazione della spinta simpatica mediata dai chemocettori", che comporta un aumento della pressione arteriosa mediato da vasocostrizione ed elevata frequenza cardiaca. Una certa importanza è anche assunta dall'attivazione del chemoreflesso, regolazione metabolica che consente di mantenere la stabilità delle proporzioni di ossigeno ed anidride carbonica nel sangue arterioso, consentita dai chemocettori i quali reagiscono alle variazioni di ossigeno. Si sottolinea inoltre che i livelli elevati di ematocrito conseguenti l'esposizione cronica in alta quota siano associati ai livelli più alti di pressione arteriosa.

Considerando diverse altitudini, tra le quali quella a cui si trova il campo base del Monte Everest a 5400 m s.l.m., e valutando la pressione durante le 24 ore diurne e notturne, si può notare un aumento già a partire dai 3400 m. Tale aumento subisce un incremento dopo l'arrivo a 5400 m. L'aumento della pressione arteriosa quindi è continuo e proporzionale all'altitudine raggiunta ed essa risponde all'esposizione all'alta quota in relazione alla durata dell'esposizione stessa.

L'aumento della pressione arteriosa sembra essere più pronunciato durante le ore notturne ad altitudini elevate (5400 m s.l.m.), ed è poi seguito da una riduzione. Tale fenomeno è noto in letteratura con il nome di "*dipping*". Sebbene non si conoscano le cause di tale accadimento, sono due le ipotesi più accreditate. La prima è quella tale per cui la qualità del sonno in alta quota potrebbe essere compromessa da diversi fattori (per esempio lo stress psicologico e la secchezza dell'aria inspirata) che potrebbero influenzare la pressione notturna. La seconda, più accreditata, è quella secondo cui durante il sonno in alta quota diminuiscono i valori di ossigenazione del sangue

rispetto a quelli diurni. Questo comporta l'attivazione dei chemocettori che fanno in modo che l'attività simpatica mantenga un tono più elevato con conseguente aumento dei valori pressori. In conclusione, i livelli di pressione arteriosa durante le prime ore di esposizione in ambienti ipossici risultano stabili o addirittura ridotti, mentre essa tende ad aumentare nei giorni e nelle settimane seguenti [17].

### ***3.3 Le patologie conseguenti l'ipossia dovuta all'alta quota***

Nella maggior parte dei casi l'ipossia genera risposte fisiologiche dell'organismo che favoriscono l'adattamento alla carenza di ossigeno, mentre in altri può provocare l'insorgere di malattie acute da esposizione all'alta quota, quali: il mal di montagna acuto (AMS, in inglese *Acute Mountain Sickness*), l'edema cerebrale d'alta quota (HACE, in inglese *High Altitude Cerebral Edema*) e l'edema polmonare d'alta quota (HAPE, in inglese *High Altitude Pulmonary Edema*) [24].

Tra i vari parametri fisiologici, la saturazione di ossigeno e le risposte ventilatoria e cardiaca all'ipossia ricoprono un ruolo importante nella determinazione dei fattori di rischio in ambiente ipossico [25].

#### ***3.3.1. Il mal di montagna acuto***

Il mal di montagna acuto è tra le patologie d'alta quota, la più frequente e può presentarsi anche a livelli d'altitudine relativamente bassi come quelli compresi per esempio tra i 2000 ed i 3000 m. La causa dell'insorgenza di questo male è da attribuirsi ad una rapida ascesa in alta quota ed esprime una difficoltà di adattamento all'altitudine. Esso è caratterizzato dalla manifestazione di alcuni sintomi tra cui la perdita d'appetito, nausea, vertigini, affaticamento, stanchezza, ma quello più ricorrente tra gli scalatori è la cefalea. L'AMS può anche essere accompagnato da lieve edema cerebrale. Sebbene la pressione intracerebrale sembri assumere valori normali in soggetti con AMS a riposo, essa può subire un incremento a seguito di esercizio fisico o a causa di altri fattori che aumentino la pressione sanguigna o quella intracranica. Tuttavia, essendo la natura dei sintomi abbastanza soggettiva, la diagnosi è affidata alla compilazione di un questionario di autovalutazione come per esempio quello di Lake Louise [24].

Secondo la classificazione di Lake Louise (Tabella 2), la diagnosi di mal di montagna acuto può essere effettuata in seguito all'insorgenza di cefalea accompagnata da almeno uno di questi sintomi: malessere, anoressia, disturbi del sonno, nausea e vomito. Si consiglia la valutazione a partire dalle 6 ore successive l'arrivo in alta quota, per evitare di confondere i sintomi dell'AMS con quelli dovuti al viaggio. I sintomi sono graduati in una scala da 0 (assente) a 3 (severo) ed in genere non tendono a peggiorare se non si sale ulteriormente di quota. La diagnosi positiva di AMS avverrebbe qualora si totalizzasse un punteggio di cefalea di almeno un punto ed un punteggio totale di almeno tre punti. Questo metodo consente di classificare le tipologie di AMS in base al punteggio ottenuto. Si parla di AMS lieve qualora si raggiungano dai 3 ai 5 punti, AMS moderato dai 6 ai 9 punti ed AMS grave tra i 10 ed i 12 punti [26]. Il mal di montagna acuto tende a peggiorare durante la notte

e il suo stadio terminale consiste nell'edema cerebrale d'alta quota, caratterizzato dall'aumento della pressione intracranica ed edema, rilevabili mediante risonanza magnetica [24].

Tabella 2: Esempio di questionario di Lake Louise

| Sintomo                       | Gravità                           | Punti |
|-------------------------------|-----------------------------------|-------|
| Mal di testa                  | Assente                           | 0     |
|                               | Leggero                           | 1     |
|                               | Forte                             | 2     |
|                               | Insopportabile                    | 3     |
| Sintomi gastrointestinali     | Nessuno                           | 0     |
|                               | Poco appetito e/o nausea          | 1     |
|                               | Nausea e/o vomito                 | 2     |
|                               | Grave nausea e vomito             | 3     |
| Affaticamento                 | Non affaticato                    | 0     |
|                               | Leggermente affaticato            | 1     |
|                               | Fortemente affaticato             | 2     |
|                               | Estremamente affaticato           | 3     |
| Giramenti di testa- vertigini | Nessun giramento di testa         | 0     |
|                               | Leggero giramento di testa        | 1     |
|                               | Moderato giramento di testa       | 2     |
|                               | Giramento di testa insopportabile | 3     |
| Difficoltà di riposo          | Riposo senza difficoltà           | 0     |
|                               | Sonno meno tranquillo del solito  | 1     |
|                               | Numerosi risvegli e cattivo sonno | 2     |
|                               | Impossibilità di prendere sonno   | 3     |

### ***3.3.2. L'edema cerebrale d'alta quota***

Il mal di montagna acuto nei casi più gravi può evolvere in edema cerebrale d'alta quota, sebbene esso possa essere considerato una patologia a sé stante potendosi manifestare anche a prescindere dall'AMS. L'insorgenza di tale patologia avviene con la comparsa di sintomi quali alterazione della funzione neurologica e quindi atassia, vomito, allucinazioni, stato confusionale. L'HAPE è una condizione possibilmente fatale che potrebbe indurre il coma già a partire dalle 24 ore seguenti la comparsa dei sintomi sopra citati. La causa di morte è da attribuirsi all'ernia cerebrale. In seguito alla comparsa dei sintomi si consiglia l'immediata discesa a quote più basse. Tuttavia, altri metodi efficaci sono la somministrazione di ossigeno e l'utilizzo di camere iperbariche ad ossigeno (Figura 19), le quali migliorano la saturazione [27]. Tale trattamento si ritiene efficace anche per le forme marcate di mal di montagna acuto, qualora si fosse impossibilitati alla discesa [28].



Figura19: Camera iperbarica portatile

### ***3.3.3. L'edema polmonare d'alta quota***

L'edema cerebrale d'alta quota può essere la conseguenza dell'evoluzione dell'AMS, oppure una patologia a sé stante. Si manifesta in genere entro 1/5 giorni dall'arrivo in alta quota in seguito a rapida ascesa ed in particolare ad altitudini al di sopra dei 2500/3000 m. Sebbene i sintomi principali che consentono la diagnosi siano: eccessiva dispnea da sforzo, oppressione toracica, tosse secca, ridotte prestazioni fisiche, spesso è preceduto dai sintomi che caratterizzano il mal di montagna acuto. Anche l'HAPE così come l'HACE è potenzialmente fatale. Gli individui che sono più inclini a contrarre l'HAPE hanno una forte risposta ventilatoria ipossica, bassa variabilità della frequenza cardiaca, un tono simpatico più elevato, volumi polmonari leggermente inferiori e minori capacità di diffusione. L'edema polmonare d'alta quota viene definito come “un edema non infiammatorio idrostatico ma non cardiogeno, che suggerisce alterazioni indotte della pressione alla normale permeabilità della barriera alveolare- capillare o una lesione traumatica franca” [24].

Si ipotizza che l'HAPE sia innescato da un incremento della pressione polmonare dovuto a normale vasocostrizione polmonare indotta dall'ipossia. Spesso i pazienti affetti da tale patologia presentano elevata reattività polmonare all'ipossia accompagnata da un incremento della pressione dell'arteria polmonare. Il successo del trattamento dell'edema polmonare d'alta quota si attribuisce all'utilizzo di un farmaco vasodilatatore oppure alla somministrazione di ossigeno, riposo e se possibile, immediata discesa alle quote più basse [28].

### ***3.4 Fattori di rischio***

Il mal di montagna acuto si presenta quando la salita in alta quota supera la capacità di acclimatarsi. La sua incidenza e gravità dipendono da fattori come: la velocità di salita, l'altitudine raggiunta, lo sforzo fisico e la suscettibilità fisiologica del soggetto, ma non è stata ancora provata alcuna relazione con età, fumo, genere e allenamento. A 4000 m l'incidenza dell'AMS varia dal 50% al 65% in base all'altitudine raggiunta, la velocità e le modalità di salita [27].

Il primo a riconoscere che l'esposizione ipossica iniziale potesse proteggere dall'AMS nei successivi viaggi in alta quota fu M. Schneider [29].

Altri fattori di rischio che potrebbero provocare l'insorgere di malattie d'alta quota sono la velocità di salita maggiore di 300/500 metri al giorno durante il periodo di acclimatazione, l'obesità, l'emicrania, l'aver contratto in precedenza AMS o HACE, e la presenza di malattie polmonari congenite. Il rischio è legato anche alla gravità dell'esposizione in ambienti ipossici, all'efficienza delle risposte fisiologiche all'adattamento, alla risposta ventilatoria ipossica ed alla diminuzione della saturazione arteriosa di ossigeno. Tuttavia si ritiene che la stessa ipossia possa causare emicrania e che questa, non necessariamente debba essere correlata al mal di montagna acuto. Anche lo svolgimento di esercizio fisico in maniera frequente può essere considerato un fattore di rischio, si pensa infatti che l'aumento dell'assorbimento massimo di ossigeno non presagisca il successo delle spedizioni in alta quota. Inoltre, "i soggetti con bassa risposta all'ipossia e bassa saturazione arteriosa durante l'esercizio sono esposti ad ipossiemia più grave durante l'attività fisica in quota e sono più inclini a sviluppare una delle tre malattie gravi d'alta quota, perché il livello di ipossia è correlato all'incidenza di disturbi legati all'alta quota". Sebbene l'utilizzo di farmaci come l'acetazolamide possa ridurre il rischio di contrarre AMS, HACE o HAPE, si sottolinea che la velocità di ascesa, la bassa risposta ventilatoria e la storia clinica di precedenti malattie d'alta quota, continuano ad essere fattori di rischio, seppur in maniera ridotta [25].

## CAPITOLO 4. METODI

### *4.1 Metodo della segmentazione del battito cardiaco*

La frequenza respiratoria è uno dei segni vitali ed in quanto tale può essere utile nell'individuazione di cambiamenti delle condizioni di salute o insorgenza di patologie. La frequenza respiratoria può essere valutata grazie all'acquisizione del segnale respiratorio mediante fasce toraciche. Tuttavia alcuni segnali, possono essere ricavati in maniera indiretta da altri e sta diventando sempre più interessante poter utilizzare dispositivi indossabili al fine di ridurre al minimo l'invasività. L'estrazione del segnale respiratorio può avvenire mediante diversi metodi indiretti, ma quello più comune riguarda la sua derivazione dal segnale ECG. La respirazione misurata indirettamente dal segnale ECG prende il nome di segnale respiratorio derivato dall'ECG (EDR).

Il segnale ECG infatti nel momento in cui viene acquisito risulta affetto da alcuni disturbi che sono ad esempio artefatti da movimento (causati ad esempio dal movimento dell'interfaccia elettrodo-elettrolita) che generano dei disturbi solitamente in bassa frequenza che si riflettono in una modulazione delle ampiezze delle onde del segnale ECG. Il segnale è inoltre modulato in alta frequenza dal rumore di linea (che si presenta come un'oscillazione pseudo-sinusoidale modulata in ampiezza ad una frequenza fondamentale che in Europa è pari a 50 Hz, mentre negli Stati Uniti si può considerare prossima a 60 Hz) ed in bassa frequenza dalla respirazione. La respirazione infatti, è la causa principale della modulazione della frequenza cardiaca, che subisce un incremento durante l'inspirazione e diminuisce durante l'espiazione (aritmia sinusale respiratoria).

Il rumore che affligge il segnale ECG viene solitamente eliminato filtrando il segnale mediante l'utilizzo di tecniche lineari, che tuttavia non eliminano le componenti in frequenza del rumore nella banda di frequenza dell'ECG ma consentono di poter osservare con adeguata precisione i picchi R [30, 31].

La stima del segnale EDR può essere effettuata mediante diversi algoritmi in letteratura, ma i risultati più convincenti sono ottenuti mediante il metodo della segmentazione del battito cardiaco (in inglese Segmented Beat Modulation Method, SBMM). La stima dell'EDR può essere ottenuta mediante la sottrazione dal segnale ECG originale, del segnale sottoposto alla procedura con SBMM. Con tale algoritmo è possibile ottenere un segnale ECG pulito a partire da registrazioni molto rumorose e affette da artefatti mantenendo la variabilità della frequenza cardiaca. Il funzionamento dell'algoritmo SBMM si basa sull'ipotesi della conoscenza delle posizioni dei picchi R del segnale ECG. Il segnale ECG viene considerato come costituito dalla ripetizione di  $N$

cicli cardiaci (CC) che possono presentare ampiezza e durata differenti. Presupponendo che l'inizio del battito cardiaco coincida con l'onda P, il CC è generico e potrebbe iniziare in qualsiasi punto all'interno del segnale ECG. Nel SBMM l'inizio del CC coincide con il segmento PQ, ovvero tra la fine dell'onda P e l'inizio del complesso QRS, ed in particolare può essere collocato a  $\Delta t = 40$  ms prima del picco R.

L'algoritmo si basa sulla considerazione che in prima battuta la durata del complesso QRS possa sembrare indipendente dalla frequenza cardiaca, a differenza delle altre onde del segnale che variano con essa in modo lineare. In particolare, la durata del complesso QRS è indipendente dal precedente intervallo RR mentre la durata delle altre onde è proporzionale ad esso. Tenendo conto di tale congettura, ogni CC può essere diviso in due segmenti: il QRS e il TUP. Il segmento QRS viene identificato  $\pm \Delta t$  ms intorno al picco R, mentre il segmento TUP è identificato  $\Delta t$  ms dopo il picco R e  $\Delta t$  ms prima del successivo picco R (Figura 20). Ogni CC è caratterizzato dalla propria durata e ampiezza. Mentre la durata di tutti i segmenti QRS risulta essere la medesima in tutti i CC (due volte  $\Delta t$ ), la durata dei segmenti TUP dipende dal CC ed in particolare è pari alla differenza tra la durata del CC e la durata del QRS [32].

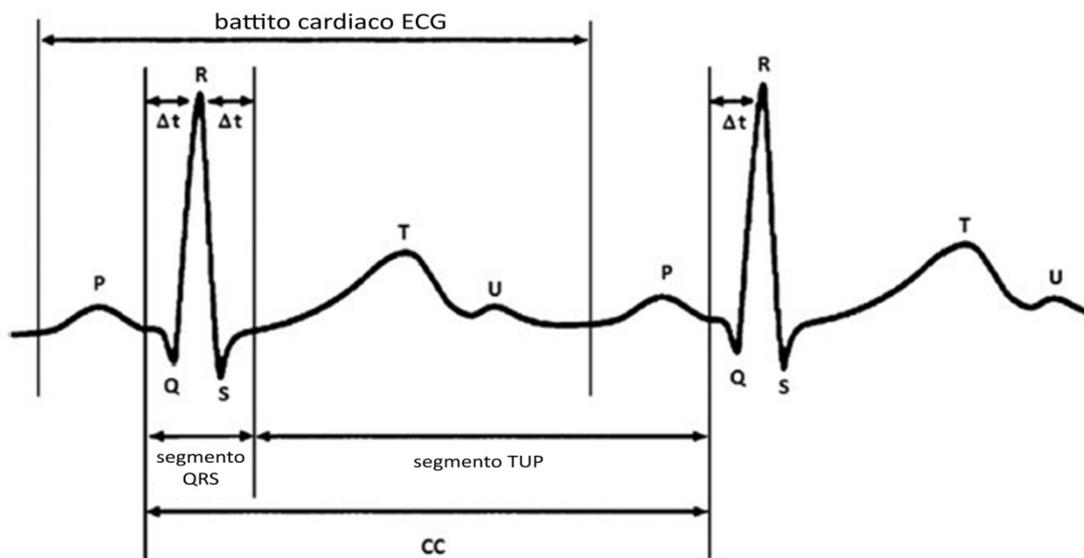


Figura 20: Forma d'onda del segnale ECG in cui sono identificati il CC (e quindi il relativo segmento QRS e il segmento TUP) ed il battito cardiaco [32]

L'algoritmo SMBB prevede l'utilizzo della sequenza dei picchi R che contiene la loro posizione, fine all'individuazione di tutti i CC ed al calcolo della mediana dell'intervallo RR (mRR). Precedentemente al calcolo di mCC, tutti i CC sono modulati in modo tale che la loro durata sia pari a quella di mRR. Ma, dato che i segmenti QRS sono tutti costanti, tale processo di modulazione coinvolge soltanto i segmenti TUP e può essere effettuato mediante compressioni e allungamenti lineari. L' mCC modulato si ottiene come "mediana di tutti i CC ricostruiti utilizzando i segmenti QRS originali ed i segmenti TUP modulati" e fornisce un modello di tutti i CC nell'ECG rumoroso.

Prima che venga effettuato il concatenamento di N mCC modulati per avere un ECG pulito all'uscita della procedura SBMM, il segmento TUP di mCC viene demodulato (con processi di stiramento o compressione). Infine i CC vengono ricostruiti e si eseguono processi di ottimizzazione.

L'algoritmo SBMM si basa su un modello ottenuto mediante una media coerente. Tale approccio risulta efficiente quando si vuole ridurre il rumore di campioni assunti a media zero, non correlati fra loro né con il segnale. È importante sottolineare che le tecniche basate su modelli, e quindi anche SBMM, possono essere applicate solo se sono note le posizioni dei picchi R. Nei casi in cui si ha un buon rapporto segnale- rumore, la posizione dei picchi R può essere valutata mediante la funzione di Pan- Tompkins, altrimenti è necessario valutarla indirettamente. La stima dell'ECG a partire da registrazioni rumorose mediante l'utilizzo dell'algoritmo SBMM risulta essere più robusta rispetto a quella ottenuta con altre tecniche anche grazie al fatto che è possibile mantenere la variabilità fisiologica nel segnale (Figura 21).

Tuttavia SBMM assume che tutti i battiti presenti nella registrazione ECG siano sinusali, il che può essere considerato uno svantaggio.

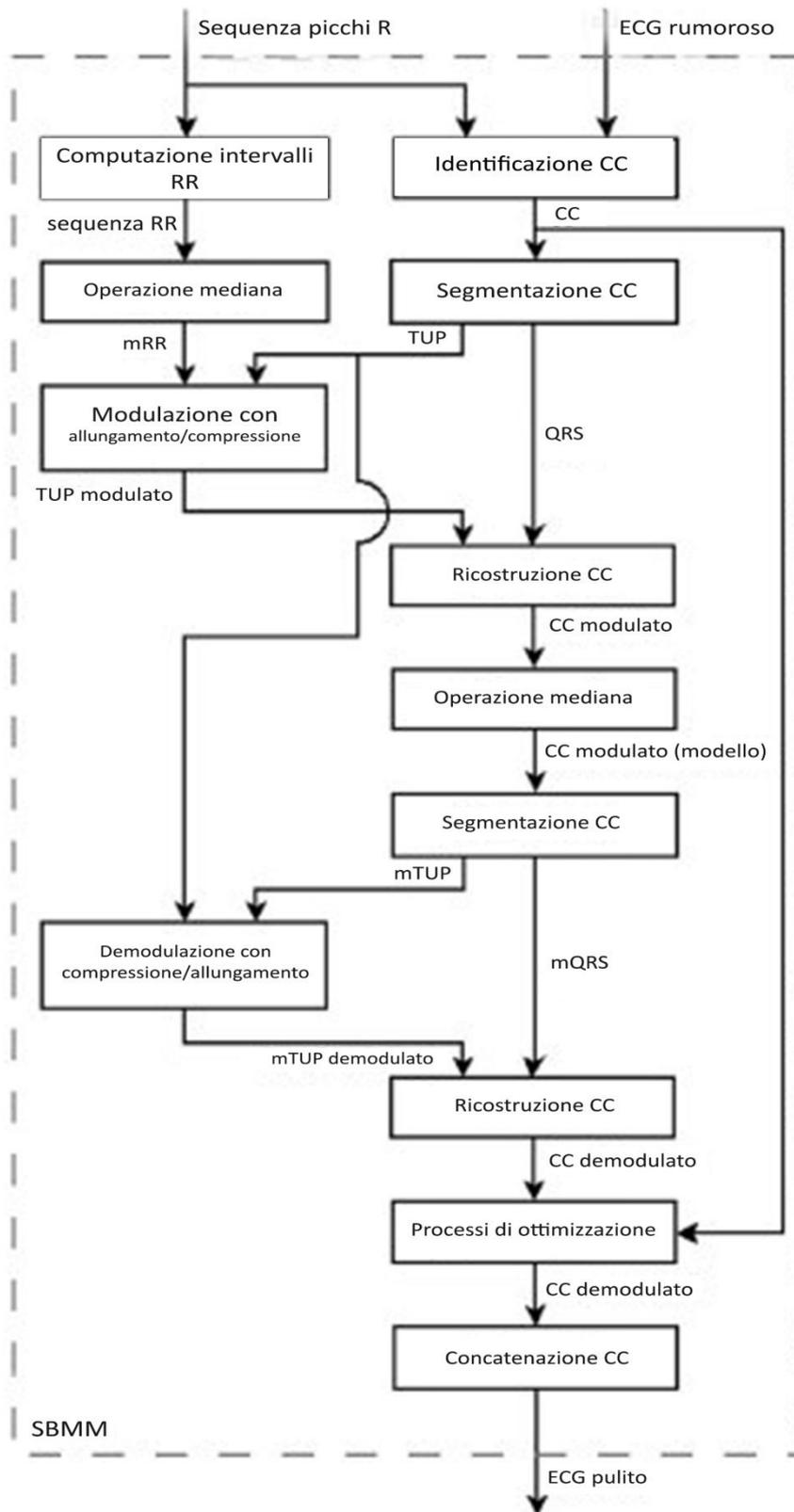


Figura 21: Schema a blocchi dell'algoritmo SBMM [32]

## 4.2 Processamento del segnale

Al fine di valutare l'EDR sono state considerate delle finestre di registrazioni del segnale ECG della durata di 1 minuto, acquisite durante un'escursione sul Monte Rosa. Le finestre si riferiscono a due segnali acquisiti in due momenti differenti della scalata e ovvero quando il soggetto si trovava ancora a valle e poi quando dopo due giorni aveva raggiunto la vetta.

Lo studio è stato svolto in MATLAB, un ambiente di lavoro utile per il calcolo numerico e l'analisi statistica scritto in C, che comprende anche il linguaggio di programmazione proprio della MathWorks. MATLAB fornisce la possibilità di lavorare con le matrici, implementare algoritmi e visualizzare funzioni e dati. La versione utilizzata nel presente studio è la R2020b. I segnali da analizzare la cui frequenza di campionamento iniziale era 250 Hz, sono stati caricati su MATLAB. A ciascuno di essi è stata poi sottratta la media. I segnali sono stati ricampionati alla frequenza di 200 Hz mediante la funzione *resample*, e filtrati con un filtro passa-basso con frequenza di cut-off impostata a 45 Hz (6° ordine, filtro Butterworth bilineare) per eliminare le componenti del rumore in alta frequenza. In seguito per ciascun segnale filtrato sono state trovate le posizioni dei relativi picchi R mediante la funzione di Pan- Tompkins, e per assicurarsi che fossero posizionati in modo corretto è stata eseguita la procedura di aggiustamento sul massimo.

Il vettore contenente il segnale ECG filtrato e il vettore contenente le posizioni dei relativi picchi R sono stati dati in ingresso all'algoritmo SBMM per ottenere il segnale ECG pulito a partire dalle registrazioni rumorose, e mantenerne la variabilità della frequenza cardiaca.

L'EDR è stato ottenuto mediante sottrazione del segnale ECG rumoroso iniziale, che conteneva anche la modulazione in frequenza dovuta alla respirazione, ed il segnale ECG pulito ottenuto con il metodo della segmentazione del battito cardiaco.

### 4.3 Risultati

Si riportano in figura 22 e figura 23 i segnali sovrapposti della registrazione ECG originale, della registrazione del segnale ECG pulito mediante l'algoritmo SBMM ed il segnale EDR, rispettivamente per i segnali ECG30 ed ECG1.

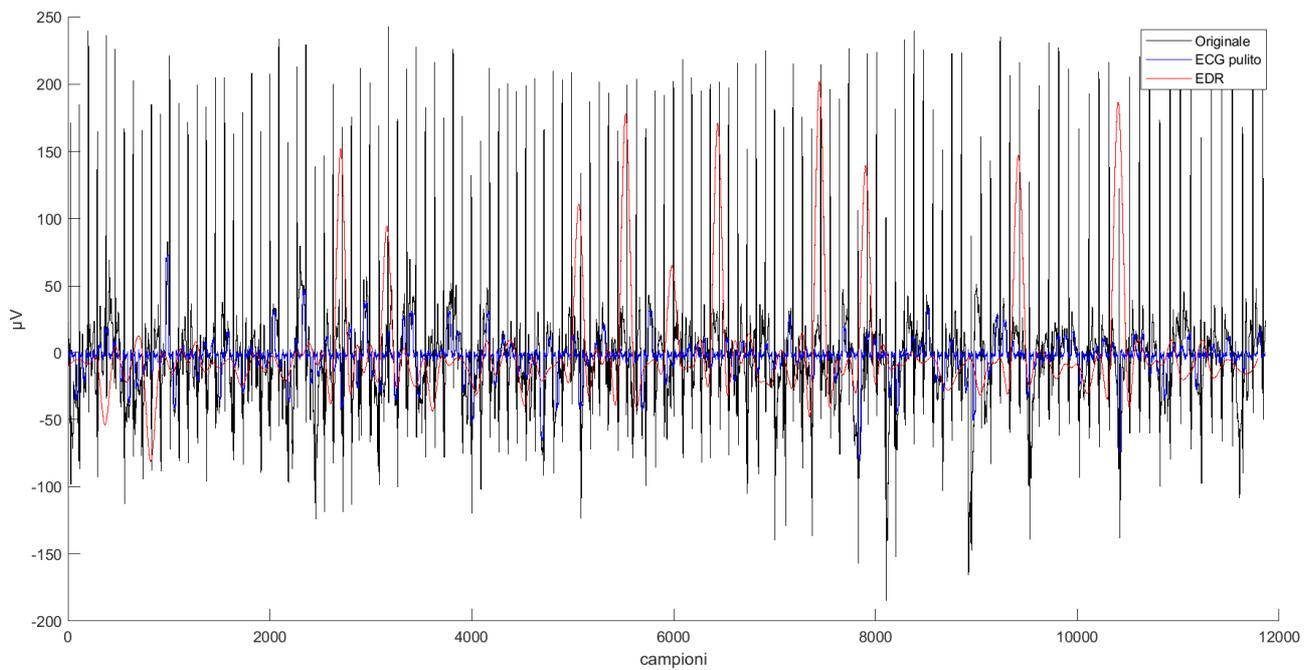


Figura 22: rappresentazione del segnale ECG originale (in nero), del segnale ECG ripulito mediante l'algoritmo SBMM (in blu) ed il segnale EDR (in rosso) sovrapposti per la registrazione ECG30

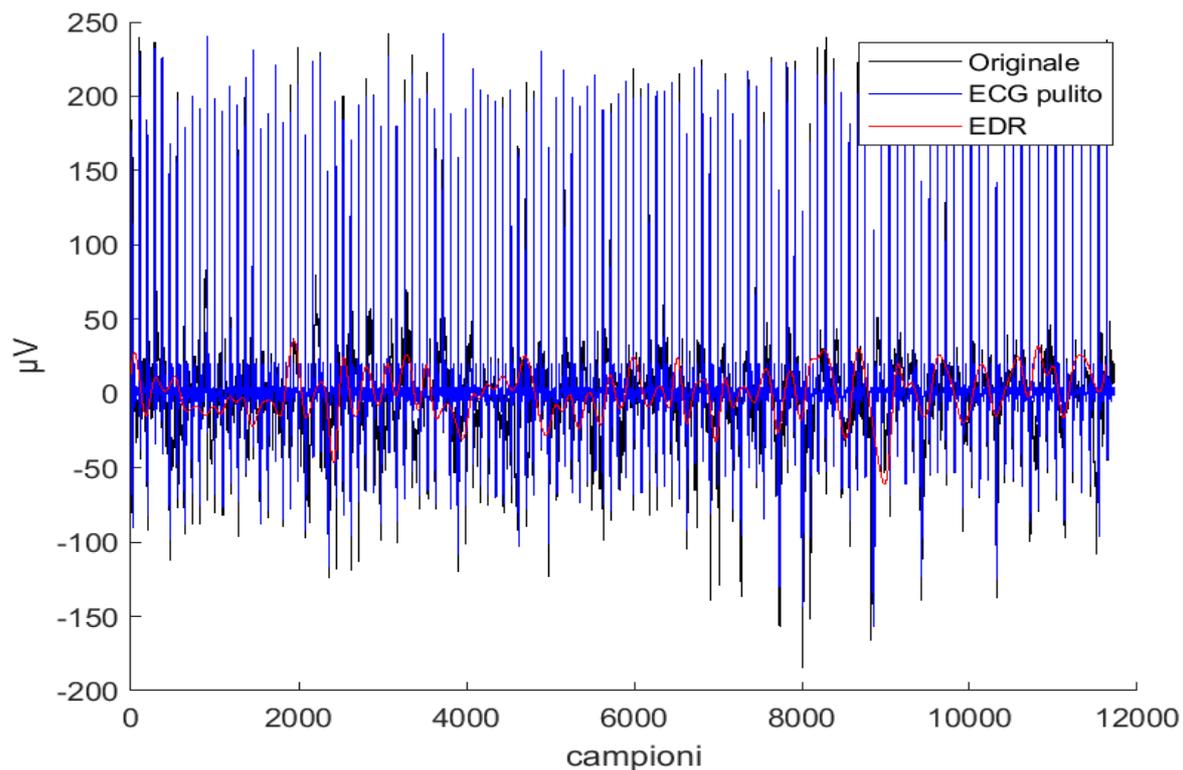


Figura 23: sovrapposizione del segnale ECG originale (in nero), del segnale ECG pulito e del segnale EDR, ricavati dall'analisi della registrazione ECG1

Di seguito si riporta la Tabella 3 nella quale sono contenuti i risultati relativi alle frequenze respiratorie del segnale originale sia in Hertz che in cicli per minuto, e le frequenze respiratorie derivate dal segnale EDR sia in Hertz che in cicli per minuto. Ciascuna di esse è stata valutata per i segnali analizzati ECG30 ed ECG1.

Tabella 3: Frequenze respiratorie relative ai segnali analizzati calcolate valutando la frequenza corrispondente al massimo nel modulo dello spettro del segnale respiratorio.

| Segnale | Frequenza respiratoria segnale originale (Hz) | Frequenza respiratoria segnale originale (cpm) | Frequenza respiratoria segnale EDR (Hz) | Frequenza respiratoria segnale EDR (cpm) |
|---------|---|--|---|--|
| ECG30   | 0.69  | 42   | 0.02                                    | 1  |
| ECG1    | 0.46  | 28   | 0.02                                    | 1  |

## CAPITOLO 5. DISCUSSIONE

Il presente studio è mirato alla valutazione della frequenza respiratoria di uno scalatore durante la scalata del Monte Rosa ed in particolare sono state analizzate le registrazioni di due momenti, ovvero: quando egli si trovava ancora a valle e quando dopo due giorni aveva raggiunto la vetta. Si vuole inoltre effettuare un confronto tra il valore della frequenza respiratoria ricavata a partire dalla registrazione ECG iniziale e quella calcolata dal segnale EDR.

I valori della frequenza respiratoria derivati dal segnale EDR non sono fisiologicamente accettabili in quanto essi dovrebbero variare in un individuo sano a riposo tra i 12 cpm ed i 20 cpm, mentre durante l'attività fisica tali valori potrebbero subire un incremento fino a raggiungere un massimo di 45 cpm. Pertanto si può dedurre che il segnale respiratorio estratto a partire dalla registrazione elettrocardiografica non è affidabile per il calcolo di parametri vitali come la frequenza respiratoria. Per quanto riguarda invece i valori della frequenza respiratoria ottenuti a partire dal segnale ECG originale, se si considera che il segnale ECG1 è stato registrato quando il soggetto si trovava sulla vetta del Monte Rosa, si può considerare l'incremento di frequenza respiratoria accettabile. Tale incremento sarebbe infatti dovuto all'adattamento del corpo umano all'alta quota ed in particolare sarebbe causato dall'iperventilazione direttamente indotta dall'ipossia.

La frequenza respiratoria ottenuta dal segnale ECG30 quando il soggetto era ancora a valle, in prima battuta risulterebbe essere incompatibile con i normali valori fisiologici. Tuttavia si deve considerare che la frequenza respiratoria dipende dall'attività fisica svolta dal soggetto e che sebbene i segnali siano stati registrati durante l'attività, non sia stato quantificato il livello di attività svolta e quindi lo sforzo dal punto di vista fisico. Alla luce di queste considerazioni, si può dedurre che il risultato di un tale incremento della frequenza respiratoria non sia conseguente all'adattamento del corpo all'ambiente ipossico, ma sia dovuto ad un maggior sforzo fisico a valle.

Uno studio futuro potrebbe essere mirato alla valutazione delle frequenze respiratorie a riposo sia a valle che in vetta al fine di poter valutare il solo contributo dell'adattamento del corpo umano in alta quota. Inoltre l'estrazione del segnale EDR potrebbe essere effettuata a partire da finestre di segnali ECG a riposo in modo tale da ottenere un segnale più pulito essendo la registrazione a riposo meno corrotta da artefatti da movimento.

## CONCLUSIONE

Il presente studio è mirato alla valutazione del rischio cardiaco indotto dall'ipossia in alta quota. Esso si è basato sul confronto tra la frequenza respiratoria ottenuta a partire da una registrazione ECG originale, e la frequenza respiratoria calcolata dal segnale EDR ottenuto mediante l'applicazione dell'algoritmo SMBB. Eseguendo un'analisi dei risultati ottenuti si può dedurre che, sebbene in altri casi l'applicazione dell'algoritmo SBMM sia stata efficace ed abbia portato a concludere che si tratti di una tecnica robusta, in questo caso non ha consentito di ottenere dei valori di frequenza respiratoria che potessero essere ritenuti né accettabili né confrontabili con i valori sinusali.

Tuttavia il presente studio può essere considerato come il punto di partenza di studi futuri. Tali studi potrebbero riguardare l'analisi dei parametri vitali effettuata su un maggior numero di scalatori, così da migliorarne l'affidabilità. Questo consentirebbe di ottenere un quadro generale circa i cambiamenti e le alterazioni dei valori fisiologici dell'organismo dettati dall'ipossia. Inoltre, sarebbe opportuno effettuare la valutazione di questi parametri ripetendo le misurazioni ai vari *step* del percorso dell'ascesa sulla montagna, a partire dalla valle.

## BIBLIOGRAFIA

1. Kenneth S. Saladin, Anatomia umana, Piccin, 2017, seconda edizione
2. G. Anastasi, Trattato di anatomia umana, Edi-ermes, 2006, quarta edizione
3. M. Traina, A. Cataldo, D. Bellavia, D. Zangla, G. Russo, Metodi di studio della variabilità della frequenza cardiaca, Rivista della facoltà di scienze motorie dell'università degli studi di Palermo (2010); 3: 107-116
4. Heart Rate Variability, Circulation American Heart Association (1936); 95: 1043-1065
5. G. Tusman, MD, S. H. Bohm, MD, F. Suarez-Sipmann, Advanced Uses of Pulse Oximetry for Monitoring Mechanically Ventilated Patients, Anesthesia & Analgesia (2017); 124:62-71
6. Ruisheng Lei, Bingo Wing-Kuen Ling, Peihua Feng, Jinrong Chen, Estimation of Heart Rate and Respiratory Rate from PPG signal Using Complementary Ensemble Empirical Mode Decomposition with both Independent Component Analysis and Non-Negative Matrix Factorization, Sensors (2020); 20:3238
7. M. Elgendi, On the Analysis of Fingertip Photoplethysmogram Signals, Current Cardiology Reviews (2012); 8: 14-25
8. E. D. Chan, M. M. Chan, M. M. Chan, Pulse Oximetry: understanding its basic principles facilitates appreciation of its limitations, Respiratory medicine (2013); 107: 789-799
9. J. G. Webster, Design of Pulse Oximeters, Medical Science Series, IOP Publishing Ltd, 1997
10. G. Taino, G. Giardini, O. Pecchio, M. Brevi, M. Giorgi, M. G. Verardo, E. Detragiache, M. Imbriani, Il lavoro in alta quota: nozioni di fisiopatologia, fattori di rischio, sorveglianza sanitaria e criteri per l'elaborazione del giudizio di idoneità, Giornale italiano di medicina del lavoro ed ergonomia (2012); 34:101-140
11. P. Bartsch, B. Saltin, General introduction to altitude adaptation and mountain sickness, Scandinavian Journal of Medicine and Science in sports (2008); 18: 1-10
12. G.R. Zubieta-Calleja, P-E. Paulev, Zubieta-Calleja, G. zubieta-castillo, Altitude Adaptation Through Hematocrit Changes, Journal Of Physiology And Pharmacology (2007); 58: 811-818
13. Cynthia M Beall, High-altitude adaptations, The Lancet (2003); 362
14. L. G. Moore, Human genetic adaptation to high altitude, High altitude medicine and biology (2003); 2
15. Da Zhang, Jin She, Zhengbo Zhang, Mengsun Yu, Effects of acute hypoxia on heart rate variability, sample entropy and cardiorespiratory phase synchronization, BioMedical Engineering OnLine (2014); 13:73
16. R. Naeije, Physiological Adaptation of the Cardiovascular System to High Altitude, Progress in cardiovascular Diseases (2010); 52: 456-466
17. G. Bilo, S. Caravita, C. Torlasco, G. Parati, Blood pressure at high altitude: physiology and clinical implications, Kardiologia Polska (2019); 77: 596-603
18. Kevin R. Hannon, David R. Pendergast, and Harold C. Strauss, Electrocardiogram at an Altitude of 3600 m with Reference to T Wave Depression, Aviation, Space, and Environmental Medicine (2014); 85: 653-7

19. F. Jackson, H. Davies, The Electrocardiogram Of The Mountaineer At High Altitude, *Heart* (1960); 22:671-685
20. S. S. Trübsbach, I. Pircher, B. Treml, A. Löckinger, A.T. Kleinsasser, Respiratory system at high altitude: pathophysiology and novel therapy options, *Wien Klin Wochenschr* (2011); 123: 67–77
21. L. Bernardi, A. Schneider, L. Pomidori, E. Paolucci, A. Cogo, Hypoxic ventilatory response in successful extreme altitude climbers, *European Respiratory Journal* (2006); 27: 165–171
22. T. Dünwald, H. Gatterer, M. Faulhaber, M. Arvandi, W. Schobersberger, Body composition and body weight changes at different altitude levels: a systematic review and meta-analysis, *Frontiers in Physiology* (2019); 10:430
23. P. D. Wagner, Operation Everest II, *High altitude medicine and biology* (2010); 11
24. A. M. Luks, E. R. Swenson, P. Bärtsch, Acute high-altitude sickness, *European Respiratory Review* (2017); 26
25. J. Richalet, P. Larmignat, E. Poitrine, M. Letournel, F. Canou-Poitaine, Physiological Risk Factors for Severe High-Altitude Illness, *American journal of respiratory and critical care medicine* (2011); 185: 192-198
26. R. C. Roach, P. H. Hackett, O. Oelz, P. Bärtsch, A. M. Luks, M. J. MacInnis, J. Kenneth Baillie, The 2018 Lake Louise Acute Mountain Sickness Score, *High Altitude Medicine and Biology* (2018); 19
27. C. Imray, A. Wright, A. Subudhi, R. Roach, Acute Mountain Sickness: Pathophysiology, Prevention, and Treatment, *Progress in Cardiovascular Diseases* (2010); 52: 467- 484
28. A. T. Taylor, High-Altitude Illnesses: Physiology, Risk Factors, Prevention and Treatment, *Rambam Maimonides Medical Journal* (2011); 2
29. M. Schneider, D. Bernasch, J. Weymann, R. Holle, P. Bärtsch, Acute mountain sickness: influence of susceptibility, preexposure, and ascent rate, *Medicine and Science in Sports and Exercise* (2002); 34: 1886-1991
30. B. Pambianco, A. Sbrollini, I. Marcantoni, M. Morettini, S. Fioretti, L. Burattini, Electrocardiogram Derived Respiratory Signal through the Segmented-Beat Modulation Method, *IEEE* (2018)
31. A. Sbrollini, I. Marcantoni, A. Nasim, M. Morettini, L. Burattini, Electrocardiogram-Derived Respiratory Signal in Sleep Apnea by Segmented Beat Modulation Method, *IEEE* (2019)
32. A. Agostinelli, A. Sbrollini, C. Giuliani, S. Fioretti, F. Di Nardo, L. Burattini, Segmented beat modulation method for electrocardiogram estimation from noisy recording, *Medical Engineering and Physics* (2016); 38:560-568

## **RINGRAZIAMENTI**

Ci terrei a ringraziare la Professoressa Laura Burattini, che ammiro e stimo profondamente, con la quale ho avuto il piacere di lavorare, per avermi fornito l'opportunità di guardare più da vicino il mondo della bioingegneria.

Grazie alla mia tutor Sofia Romagnoli, per la disponibilità sempre dimostratami, per il prezioso tempo che mi ha dedicato e per tutti i consigli che mi ha fornito.

Vorrei inoltre ringraziare le persone che mi sono state accanto in questi ultimi tre anni.

Un grazie speciale va alla mia Famiglia che mi sostiene sin dal primo giorno ed è da sempre il mio punto di riferimento. Questo traguardo è anche il vostro. Grazie ai miei genitori Antonella e Giovanni per avermi insegnato a sognare in grande, per avermi spronata fin da piccola a dare il meglio di me, a superare i miei limiti; grazie perché giorno dopo giorno credete in me ed in quello che faccio. Grazie a mia sorella, il regalo più bello che la vita potesse farmi, per tutti i consigli, per le chiacchierate di giorno e di notte, per le risate, perché mai c'è stata una volta in cui non l'abbia sentita camminare accanto a me.

Grazie a Maia, con cui ho imparato che l'amicizia supera la distanza. Sei l'Amica che non mi aspettavo di trovare, grazie perché mi fai vedere le cose con i tuoi occhi, perché ti prendi cura di me, ti interessi sempre alle cose che faccio e anche se credo siamo le persone più diverse in questo mondo riesci sempre a trovare un punto in cui le nostre vite si uniscono e questo ti rende speciale.

Grazie ad Irene con la quale ho avuto il piacere di condividere gran parte di questo viaggio. Assieme abbiamo condiviso le gioie che questo percorso ci ha dato, i momenti di difficoltà, abbiamo affrontato i problemi. Grazie perché inconsciamente mi hai spronata ogni giorno a dare il meglio di me, a credere in quello che facevamo, ad avere il coraggio di fare l'impossibile.

Infine ringrazio tutti coloro che fanno parte della mia vita e che in un modo o nell'altro mi insegnano qualcosa e mi dimostrano la propria vicinanza quotidianamente.