



UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE

FACOLTA' DI INGEGNERIA

Corso di Laurea triennale in Ingegneria biomedica

ALGORITMO PER IL MONITORAGGIO DELL'APNEA DEL SONNO

ALGORITHM FOR SLEEP APNEA MONITORING

Relatore:

Prof.ssa Laura Burattini

Tesi di Laurea di:

Leonardo Lorenzetti

Correlatori:

Dott. Agnese Sbröllini

Dott. Ilaria Marcantoni

A.A. 2020 / 2021

Abstract

L'apnea notturna, detta anche apnea del sonno, è una sindrome molto comune che genera svariati episodi di apnea o ipopnea durante il sonno. Durante un evento di apnea il flusso respiratorio è nullo, mentre durante un'ipopnea si ha una riduzione dello stesso. La sindrome dell'apnea del sonno si divide principalmente in due forme in base alla causa scatenante gli eventi di apnea o ipopnea: la sindrome dell'apnea ostruttiva del sonno è dovuta ad un restringimento o un'ostruzione delle vie aeree superiori, mentre la sindrome dell'apnea centrale del sonno è causata dall'assenza di contrazione dei muscoli respiratori, che non consente poi la normale ventilazione. La diagnosi della sindrome dell'apnea notturna avviene tipicamente mediante la polisonnografia, un esame che permette l'identificazione degli eventi respiratori e la stadiazione del sonno attraverso l'utilizzo di diversi strumenti biomedici. L'elevato numero di sensori, cavi ed elettrodi utilizzati in questo tipo di esame, rende la polisonnografia un esame piuttosto invasivo e costoso. Sarebbe pertanto opportuno poter ricavare, dove possibile, alcuni segnali vitali da altri. L'obiettivo di questo studio è quello di testare la validità dell'utilizzo del segnale respiratorio derivato dall'elettrocardiogramma (EDR) in presenza di eventi patologici quali l'apnea. Sono stati presi in considerazione 270 segnali elettrocardiografici (ECG) acquisiti da 18 individui, 15 per ogni individuo. Di questi quindici, 5 sono stati acquisiti durante una fase di apnea simulata, 5 durante una fase di respirazione profonda simulata e 5 durante una fase di respirazione normale. Per ogni ECG rumoroso è stato stimato attraverso un algoritmo basato su modelli, un ECG privo di disturbi. Successivamente, ad ogni ECG rumoroso, è stato sottratto il corrispondente ECG filtrato, ottenendo per sottrazione gli EDR. Infine, dei segnali respiratori estratti è stata calcolata e valutata la frequenza respiratoria in relazione alle fasi di apnea, di respirazione profonda e di respirazione normale. Complessivamente, l'utilizzo del segnale EDR è risultato appropriato per l'identificazione delle frequenze respiratorie sia in condizioni di respirazione fisiologica sia in presenza di respirazione patologica. Solo in pochi casi infatti le frequenze respiratorie estratte dai segnali EDR non sono risultate compatibili con la relativa fase di acquisizione a causa di disturbi presenti nei tracciati ECG originali. In conclusione l'algoritmo per l'estrazione delle frequenze respiratorie dai segnali EDR potrebbe essere quindi, uno strumento utile per il monitoraggio o la diagnosi dell'apnea del sonno, in grado di ridurre il numero di strumenti biomedici utilizzati, l'invasività e il costo della misurazione.

Indice

Introduzione	I
1.Apparato Respiratorio	- 1 -
1.1 Vie respiratorie superiori	- 2 -
1.1.1 Naso	- 3 -
1.1.2 Faringe	- 3 -
1.1.3 Laringe	- 3 -
1.2 Vie respiratorie inferiori.....	- 4 -
1.2.1 Trachea.....	- 4 -
1.2.2 Polmoni, bronchi e alveoli	- 4 -
1.3 Muscoli respiratori	- 6 -
1.4 Fisiologia della respirazione	- 7 -
1.4.1 Ventilazione	- 7 -
1.4.2 Scambio di gas	- 8 -
2.Apparato cardiovascolare.....	- 9 -
2.1 Circolo polmonare e circolo sistemico.....	- 9 -
2.2 Cuore.....	- 10 -
2.3 Fisiologia elettrica del cuore	- 11 -
2.4 Elettrocardiogramma.....	- 14 -
3. Patologie dell'apparato respiratorio: Apnea del sonno	- 19 -
3.1 Apnea ostruttiva del sonno.....	- 20 -
3.2 Apnea centrale del sonno	- 22 -
3.3 Diagnostica dell'apnea del sonno	- 23 -
3.4 Gestione dell'apnea del sonno	- 26 -
4. Monitoraggio dell'apnea	- 28 -
4.1 Introduzione	- 28 -
4.2 Materiali e Metodi.....	- 28 -
4.2.1 Database	- 28 -
4.2.2 Estrazione e valutazione dei segnali EDR	- 30 -
4.3 Risultati	- 33 -
4.4 Discussione	- 37 -
Conclusione.....	II
Bibliografia	III

Introduzione

L'apnea del sonno è un disturbo comune e sotto-diagnosticato, caratterizzato da eventi patologici, quali apnee ed ipopnee, che disturbano il normale ciclo ventilatorio. Per apnea si intende una cessazione totale del flusso respiratorio, mentre per ipopnea una riduzione parziale dello stesso. La sindrome dell'apnea del sonno si divide principalmente in due forme in base alla causa che genera gli eventi di apnea ed ipopnea: la sindrome dell'apnea ostruttiva del sonno è causata da un'ostruzione delle vie aeree superiori che impedisce all'aria di fluire verso l'esterno o l'interno dei polmoni, la sindrome dell'apnea centrale del sonno invece è dovuta a un deficit dei centri cerebrali che controllano i muscoli respiratori, quindi non si ha contrazione di quest'ultimi e come conseguenza viene a mancare il flusso respiratorio. Il gold standard per la diagnosi dell'apnea del sonno è la polisonnografia (PSG) che consente, attraverso l'utilizzo di più sensori, di individuare con certezza ogni evento di apnea o ipopnea. L'elevato numero di elettrodi, cavi e sensori impiegati per l'acquisizione dei segnali spesso, oltre a provocare interferenze, creano un certo livello di disagio nei pazienti. Pertanto, sarebbe preferibile estrarre alcuni segnali di interesse da altri. Durante l'acquisizione di un elettrocardiogramma (ECG) infatti, gli elettrodi utilizzati tendono a spostarsi per via dell'aumento del volume della cassa toracica, causato dalla respirazione, producendo una modulazione a bassa frequenza del segnale elettrocardiografico. È pensabile quindi poter estrarre il segnale respiratorio dall'ECG rumoroso in modo da diminuire il numero di sensori utilizzati durante la PSG. Lo scopo di questo studio è quello di testare la validità dell'utilizzo del segnale respiratorio derivato dall'elettrocardiogramma (EDR) in presenza di eventi patologici quali l'apnea.

1. Apparato Respiratorio

L'apparato respiratorio è un insieme di organi specializzati per svolgere più funzioni di quanto si supponga comunemente:

- Scambio di gas. Provvede allo scambio di ossigeno e anidride carbonica tra il sangue e l'aria.
- Comunicazione. Permette di parlare, ridere, piangere.
- Olfatto. Provvede al senso dell'olfatto, che è importante nell'evitare pericoli, nella scelta dei cibi e nelle relazioni sociali.
- Bilancio acido-base. Eliminando anidride carbonica (CO₂), contribuisce al controllo del pH nel sangue. La CO₂ in eccesso reagisce con l'acqua e rilascia ioni idrogeno, quindi se l'apparato respiratorio non riesce ad eliminare tutta la CO₂ prodotta, gli ioni idrogeno (H⁺) si accumulano nel sangue, determinando l'abbassamento del pH(acidosi).
- Regolazione della pressione sanguigna. I polmoni giocano un ruolo fondamentale nella sintesi dell'angiotensina II, un importante vasocostrittore.
- Flusso sanguigno e linfatico. Il gradiente pressorio tra la gabbia toracica e l'addome generato durante l'atto respiratorio favorisce il flusso linfatico e sanguigno
- Espulsione del contenuto addominale. Facendo un'inspirazione profonda e trattenendo il respiro mentre si contraggono i muscoli addominali (manovra di Valsalva) si aiuta l'espulsione del contenuto addominale durante la defecazione, la minzione ed il parto.

Gli organi principali dell'apparato respiratorio (Figura 1) sono il naso, la faringe, la laringe, la trachea, i bronchi ed i polmoni. Le vie aeree interposte fra il naso e la laringe sono dette vie respiratorie superiori, mentre quelle comprese fra la trachea e i polmoni costituiscono le vie respiratorie inferiori.

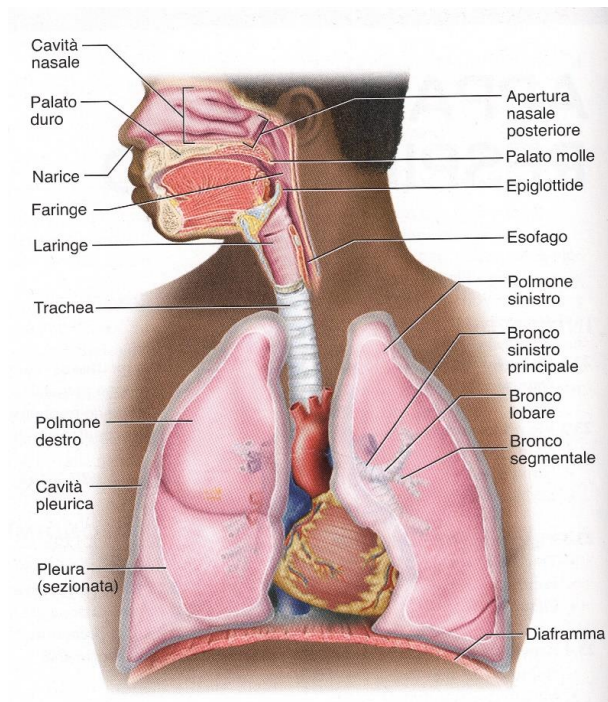


Figura 1- Apparato respiratorio

1.1 Vie respiratorie superiori

Le vie respiratorie superiori sono costituite principalmente dal naso, dalla faringe e dalla laringe (Figura 2).

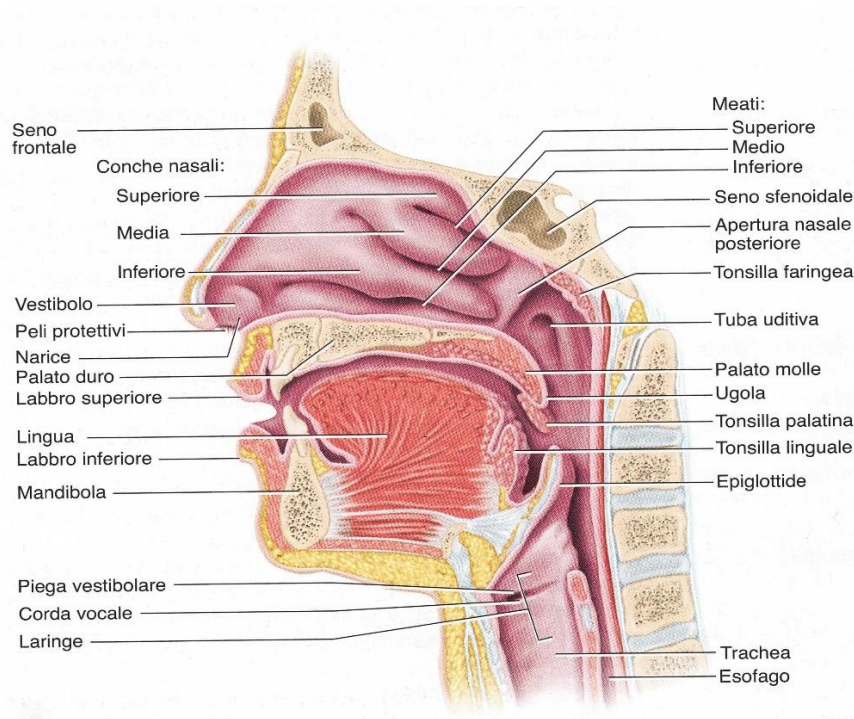


Figura 2- Vie aeree superiori

1.1.1 Naso

Il naso si occupa principalmente di riscaldare, purificare ed umidificare l'aria inspirata, di rilevare gli odori e di amplificare la voce. Esso presenta due aperture anteriori, dette narici, e due posteriori chiamate coane. La parte superiore del naso esterno è costituito medialmente da due piccole ossa nasali e lateralmente dalle ossa mascellari, mentre la parte inferiore da cartilagini laterali e alari. Quest'ultime delimitano il vestibolo: una porzione anteroinferiore delle cavità nasali rivestita da cute sottile da cui sporgono dei peli protettivi, che permettono di bloccare l'ingresso di materiale corpuscolato nelle vie respiratorie [1]. La cavità nasale è divisa nelle metà destra e sinistra per via della presenza del setto nasale, costituito inferiormente dal vomere, superiormente dalla lamina perpendicolare dell'osso etmoide e anteriormente dal setto nasale cartilagineo. L'interno delle cavità nasali è occupato in gran parte dalle conche nasali superiore, media e inferiore tutte rivestite da membrana mucosa. Le conche generano una turbolenza facendo sì che l'aria lungo il suo decorso venga a contatto con la mucosa nasale. In questo modo polvere, pollini e batteri presenti nell'aria vengono intrappolati nel muco che successivamente verrà spostato, dalle cilia, verso la faringe in modo da essere deglutito. Durante questo processo, inoltre, l'aria si riscalda e umidifica.

1.1.2 Faringe

La faringe è un organo cavo, impari e mediano, che si estende dalla base del cranio fino alla sesta vertebra cervicale dove continua con l'esofago [2]. È divisa in: rinofaringe, orofaringe, laringofaringe. Il rinofaringe è situato posteriormente alle coane ed al palato molle. Quando passa per questo tratto l'aria inalata devia di 90° verso il basso, in questo modo eventuali corpuscoli presenti, non riuscendo a curvare, urtano contro la parete posteriore del rinofaringe, rimanendo così intrappolati nel muco [1]. L'orofaringe si estende dalla parte inferiore del palato molle fino alla punta superiore dell'epiglottide. Il laringofaringe inizia dalla punta dell'epiglottide, si porta in basso dietro la laringe, e termina dove inizia l'esofago. Nel primo tratto della faringe passa solamente aria ed esso è rivestito da epitelio colonnare pseudostratificato, mentre negli altri anche cibo e bevande, e pertanto sono rivestiti da epitelio squamoso stratificato. I muscoli della faringe svolgono i ruoli necessari nella deglutizione e nel parlare.

1.1.3 Laringe

La laringe, organo della fonazione, è una cavità cartilaginea la cui funzione principale è impedire l'ingresso del cibo e di liquidi nelle vie aeree. L'apertura superiore della laringe è caratterizzata dalla presenza dell'epiglottide, che durante la deglutizione permette la chiusura delle vie aeree

direzionando il cibo e i liquidi nell'esofago. I muscoli intrinseci della laringe controllano l'abduzione e l'adduzione delle corde vocali, le quali vibrano al passaggio dell'aria producendo suoni udibili. Il suono grezzo così prodotto è trasformato in parole dall'azione della faringe, della cavità orale, della lingua e delle labbra.

1.2 Vie respiratorie inferiori

1.2.1 Trachea

La trachea (Figura 3) è un tubo rigido, anteriore all'esofago, costituito da anelli di cartilagine ialina a forma di C. Gli anelli rinforzano la trachea ed evitano che collassi durante l'inspirazione. La parte aperta della C, è rivolta posteriormente ed è riempita da tessuto muscolare liscio, chiamato muscolo tracheale, che restringe o allarga la trachea per adattare il flusso d'aria alle condizioni di riposo o di sforzo fisico [1]. A livello dell'angolo sternale la trachea si biforca nel bronco principale di destra e di sinistra.

1.2.2 Polmoni, bronchi e alveoli

Il polmone (Figura 3) è un organo di forma conica, con una base che poggia sul diaframma e un vertice smussato detto apice. La faccia costale dei polmoni è a contatto con la gabbia toracica mentre quella mediastinica è volta medialmente. Quest'ultima presenta una fessura chiamata ilo dove convergono i vasi sanguigni e linfatici, il bronco principale, e i nervi (Figura 3b). I polmoni non sono simmetrici: il sinistro è più lungo e più stretto del destro. Il polmone destro presenta inoltre tre lobi: superiore, medio e inferiore che sono separati l'uno dall'altro da solchi profondi detti scissure. Il polmone sinistro è diviso in due lobi da un'unica scissura obliqua. Ciascun polmone è rivestito da un doppio strato di membrana sierosa, la pleura: lo strato sulla superficie del polmone è detto pleura viscerale mentre quello che aderisce al mediastino, alla superficie interna della gabbia toracica e alla faccia superiore del diaframma, è detto pleura parietale. Lo spazio fra la pleura viscerale e la parietale è chiamato cavità pleurica. Le due membrane normalmente sono separate da un sottile strato di liquido pleurico viscido. Quest'ultimo insieme alla pleura svolgono tre funzioni:

- Riduzione dell'attrito: il liquido pleurico consente di minimizzare l'attrito durante la contrazione e l'espansione polmonare
- Gradiente pressorio: la pressione negativa fra la pleura parietale e quella viscerale consente ai polmoni di non collassare durante il ciclo respiratorio, facilitando l'ingresso dell'aria esterna.
- Compartimentazione: separano gli organi toracici prevenendo la diffusione delle infezioni da un organo all'altro [1].

Ogni polmone ha un sistema ramificato di conduzione dell'aria chiamato albero bronchiale, questo si estende dal bronco principale a quello terminale (Figura 3a). I bronchi principali, rispettivamente destro e sinistro, originano dalla biforcazione della trachea a livello dell'angolo sternale. Il bronco principale destro emette il bronco lobare superiore ed entrambi entrano direttamente nell'ilo polmonare. Il bronco principale sinistro, più stretto ed orizzontale del destro, entra direttamente nell'ilo polmonare ramificandosi poi nei bronchi lobari superiori e inferiori per i due lobi del polmone. In entrambi i polmoni ogni bronco lobare si divide nei bronchi segmentali, ognuno dei quali ventila un'unità di tessuto polmonare detta segmento polmonare. I bronchioli, la continuazione delle vie respiratorie senza la cartilagine di sostegno, si dividono in molti bronchioli terminali che a loro volta si dividono in bronchioli respiratori. I bronchioli respiratori, presentando alveoli nelle loro pareti, costituiscono l'inizio della sezione respiratoria. Questi poi si dividono nei dotti alveolari che terminano nei sacchi alveolari ovvero degli alveoli organizzati in grappoli d'uva e disposti intorno ad uno spazio centrale denominato atrio. Gli alveoli polmonari sono predisposti ad una funzione importantissima quale lo scambio di gas respiratori tra il sangue e l'atmosfera. L'aria nella porzione di conduzione del tratto respiratorio infatti non può scambiare gas con il sangue e per questo è chiamata spazio morto respiratorio. Lo spazio morto viene però ridotto dall'azione delle fibre nervose parasimpatiche permettendo a gran parte dell'aria inspirata di giungere agli alveoli dove può invece ossigenare il sangue. Ogni polmone è formato da centinaia di milioni di alveoli che complessivamente forniscono 70 metri quadri di superficie per gli scambi gassosi [1]. Ogni alveolo polmonare ha la parete rivestita da un epitelio pavimentoso semplice con due tipi di cellule: gli pneumociti di primo tipo e i pneumociti di secondo tipo. Le prime sono cellule molto appiattite che consentono la rapida diffusione dei gas tra alveoli e sangue [2]. Gli pneumociti di tipo 2 oltre che riparare l'epitelio alveolare secernono il surfattante polmonare, una miscela di fosfolipidi e proteine che ricopre gli alveoli e impedisce loro di collassare quando si espira [1]. Ogni alveolo è circondato da molti capillari sanguigni forniti dall'arteria polmonare. La barriera fra l'aria nei polmoni e il sangue che scorre nei capillari, detta membrana respiratoria, è l'elemento che consente effettivamente lo scambio gassoso.

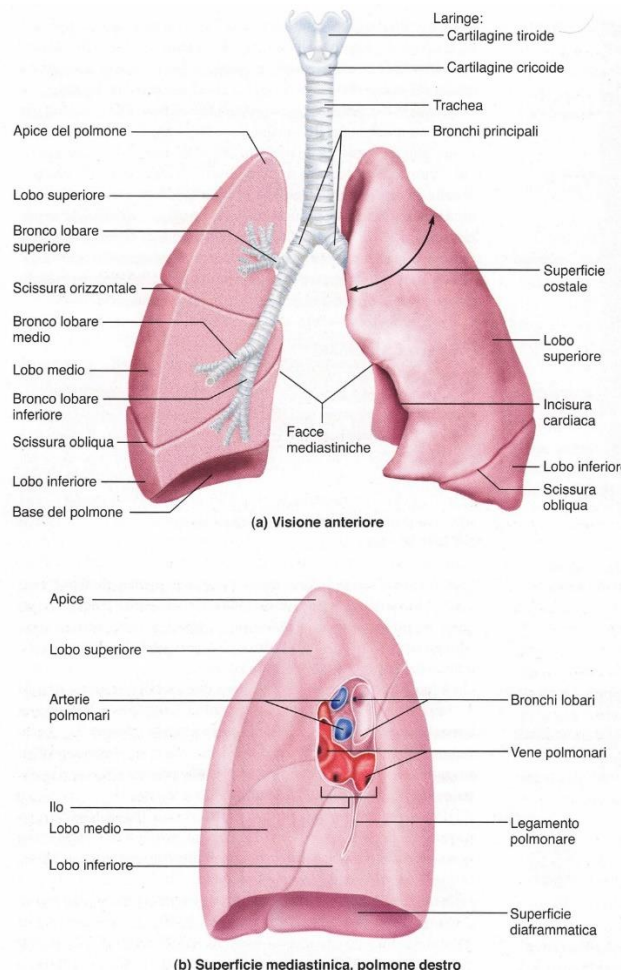


Figura 3- Vie aeree inferiori

1.3 Muscoli respiratori

La forza che genera la ventilazione polmonare proviene dai muscoli scheletrici del tronco, specialmente dal diaframma e dai muscoli intercostali. Il diaframma, cupola muscolare che separa la cavità toracica da quella addominale, è il primo motore della respirazione polmonare; esso incide per circa due terzi nel flusso di aria polmonare. Quando il diaframma è rilassato, sporge superiormente comprimendo i polmoni, riducendo al minimo il loro volume e permettendo l'espulsione dell'aria. Contraendosi invece, il diaframma si abbassa, amplia la cavità toracica e il volume dei polmoni, creando un afflusso di aria. In modo sinergico, i muscoli intercostali interni ed esterni collaborano con il diaframma, rispettivamente per contrarre o ampliare la gabbia toracica e prevenire il collasso della stessa. Altri muscoli del torace e dell'addome favoriscono la respirazione, soprattutto durante la respirazione forzata. Essi sono detti muscoli accessori della respirazione: tra questi il muscolo erettore spinale, i muscoli sternocleidomastoidei e gli scaleni del collo, il muscolo dentato anteriore del torace, il piccolo e il grande pettorale [1]. Questi muscoli principalmente provocano l'inarcamento della schiena e l'elevazione delle costole durante l'inspirazione forzata. L'espirazione normale è un processo passivo a basso consumo di energia ottenuto grazie

all'elasticità dei polmoni e della gabbia toracica. La gabbia toracica diminuisce in termini di dimensioni non appena strutture come l'albero bronchiale, i legamenti che uniscono le costole alla colonna vertebrale e allo sterno, o i tendini del diaframma si ritirano, in seguito al rilassamento dei muscoli. La pressione dell'aria nei polmoni così supera quella atmosferica e l'aria esce. Nell'inspirazione forzata partecipano altri muscoli accessori quali il retto dell'addome, il grande dorsale, i muscoli trasverso ed obliqui dell'addome. Essi spingono alcuni visceri, come il fegato o lo stomaco, verso l'alto contro il diaframma, aumentando la pressione nella cavità addominale e in quella toracica, per consentire un'espulsione forzata dell'aria nei polmoni [1].

1.4 Fisiologia della respirazione

1.4.1 Ventilazione

La ventilazione è il movimento fisico dell'aria verso l'interno e l'esterno dell'albero respiratorio. Il risultato di questo movimento è il ricambio dell'aria all'interno degli alveoli così da assicurare, dentro la cavità alveolare, concentrazioni di ossigeno e anidride carbonica sufficienti a mantenere il gradiente pressorio con l'ossigeno (O_2) e la CO_2 presenti nel sangue capillare. Il mantenimento del gradiente consente un continuo approvvigionamento di ossigeno e previene l'accumulo di anidride carbonica nel sangue. Il ciclo respiratorio può essere diviso in:

- **Inspirazione:** l'aumento delle dimensioni della gabbia toracica, causato dalla contrazione del diaframma e dei muscoli intercostali esterni, aumenta la negatività della pressione intra-pleurica distendendo il polmone, che aumenta così il proprio volume. A questo punto la pressione intra-alveolare scende velocemente e si genera un gradiente pressorio tra l'atmosfera e gli alveoli, che consente l'ingresso d'aria nei polmoni.
- **Espirazione:** diaframma e muscoli intercostali si rilassano, la cavità toracica torna in posizione di riposo, la pressione negativa intrapleurica si riduce e le forze elastiche polmonari facilitano lo svuotamento dei polmoni [3].

1.4.2 Scambio di gas

L'aria inspirata raggiunge gli alveoli (Figura 4a) che consentono lo scambio dei gas: ossigeno e anidride carbonica attraversano la membrana alveolo-capillare o respiratoria, costituita dalla membrana basale dell'endotelio capillare, dallo spazio interstiziale che si frappone tra capillare e parete alveolare, e dalle cellule epiteliali dell'alveolo (Figura 4c). Il passaggio dei gas avviene per diffusione. La diffusione è il movimento di molecole da un'area ad alta concentrazione a un'altra a concentrazione minore: quindi determina il passaggio dell'ossigeno dall'aria inspirata, ricca di O_2 , al sangue capillare e della CO_2 dal sangue capillare, dove è maggiormente concentrata, all'alveolo. La velocità di diffusione dipende principalmente da due fattori: dalle caratteristiche fisiche del gas e dallo spessore della membrana respiratoria [3].

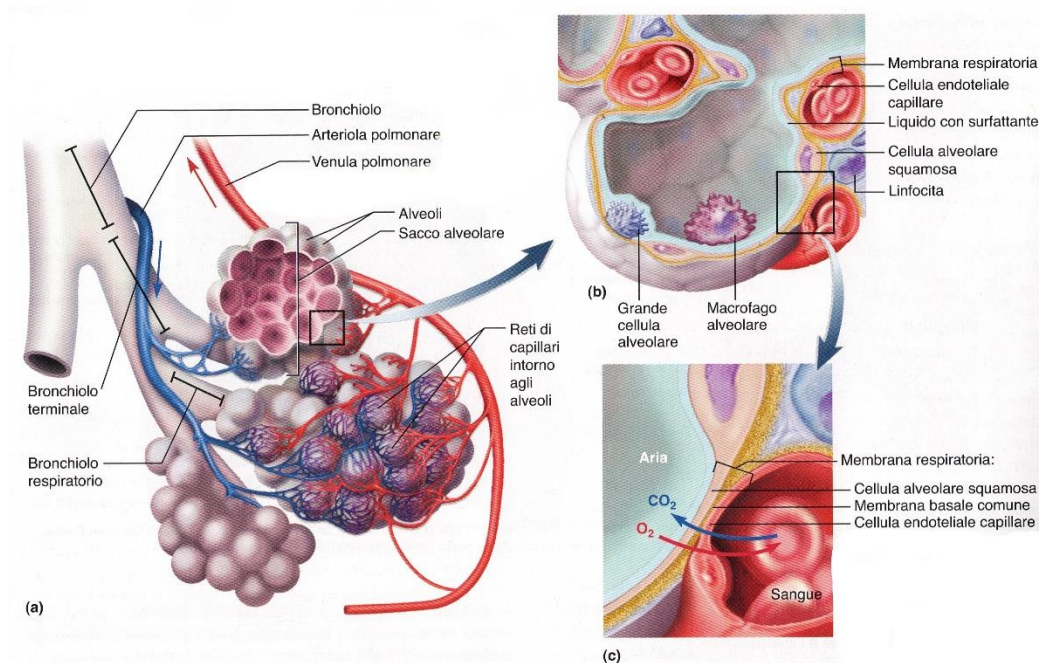


Figura 4- Alveoli polmonari

2. Apparato cardiovascolare

L'apparato cardiovascolare è costituito dal cuore e dai vasi sanguigni. Il cuore funziona come una pompa muscolare che sostiene il flusso del sangue lungo l'albero vascolare. I vasi distribuiscono il sangue a tutti gli organi del corpo e poi lo riportano al cuore.

2.1 Circolo polmonare e circolo sistemico

L'apparato cardiovascolare ha due suddivisioni principali (Figura 5): un circolo polmonare, detto anche piccola circolazione, responsabile del trasporto del sangue ai polmoni per lo scambio dei gas e adibito a riportarlo al cuore, e un circolo sistemico, detto anche grande circolazione, che fornisce il sangue ad ogni organo dell'organismo, comprese altre parti dei polmoni e la parete del cuore stesso. La parte destra del cuore fornisce il sangue al circolo polmonare. Essa riceve il sangue che ha circolato per tutto il corpo e lo pompa in una grande arteria, l'arteria polmonare. Da questa il sangue povero di ossigeno e ricco di anidride carbonica si distribuisce ai polmoni, dove si libera dell'anidride carbonica e si carica di ossigeno. Poi ritorna alla parte sinistra del cuore attraverso le vene polmonari. La metà sinistra del cuore fornisce il circolo sistemico. Pompa il sangue attraverso la più grande delle arterie del corpo, l'aorta, che con le sue diramazioni porta l'ossigeno a tutti gli organi del corpo. Dopo aver assunto anidride carbonica e scorie dai tessuti, il sangue ritorna al cuore con le due più grosse vene dell'organismo: la vena cava superiore, che drena la parte superiore del corpo, e la vena cava inferiore, che riceve il sangue dalla parte del corpo che è sotto il diaframma.

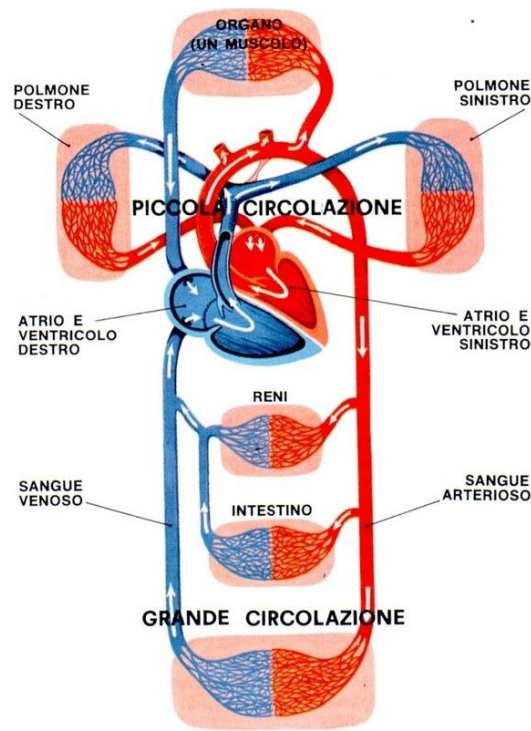


Figura 5-Piccola circolazione e grande circolazione

2.2 Cuore

Il cuore è localizzato nel mediastino, spazio compreso tra i polmoni, e posizionato posteriormente allo sterno. L'ampia porzione superiore del cuore, chiamata base, è il punto in cui prendono attacco i grandi vasi: l'aorta, le vene cave superiore e inferiore, e il tronco dell'arteria polmonare (Figura 6). L'estremità inferiore del cuore si restringe in una punta smussa, l'apice, situata immediatamente al di sopra del diaframma. Il cuore è provvisto di quattro cavità: due atri e due ventricoli. Gli atri destro e sinistro sono localizzati a livello della base del cuore. Essi sono cavità che ricevono il sangue che ritorna al cuore attraverso le grandi vene. Le due cavità inferiori, i ventricoli destro e sinistro, sono le pompe che spingono il sangue all'interno delle arterie e gli permettono di fluire in tutto l'organismo. Il ventricolo destro costituisce la maggior parte della faccia anteriore del cuore, mentre il ventricolo sinistro forma l'apice e la faccia inferoposteriore. L'atrio destro e il ventricolo destro sono comunicanti, come anche l'atrio sinistro e il ventricolo sinistro; ma l'atrio destro e il ventricolo destro sono separati dall'atrio sinistro e dal ventricolo sinistro, dal setto interatriale e dal setto interventricolare. Per pompare efficacemente il sangue, il cuore presenta delle valvole che assicurano un flusso unidirezionale [1]. Esiste una valvola tra ogni atrio e il suo ventricolo, e un'altra nel punto in cui da ogni ventricolo prende origine l'arteria di grosso calibro di competenza.

Le valvole atrioventricolari (AV) regolano le aperture tra gli atri e i ventricoli: la valvola AV destra separa l'atrio e il ventricolo destro ed è detta tricuspide, mentre la valvola AV sinistra separa le altre due cavità sinistre, ed è detta bicuspidale o mitrale. Le valvole semilunari, polmonare e aortica, regolano il flusso del sangue rispettivamente, dal ventricolo destro al tronco polmonare, e dal ventricolo sinistro all'aorta. Le valvole cardiache sono sostenute da una struttura di collagene e fibre elastiche detta scheletro fibroso. Esso, oltre a mantenere aperti tali orifizi, funge da isolante tra gli atri e i ventricoli, impedendo agli atri di stimolare direttamente e istantaneamente i ventricoli [2]. Questo isolamento è importante per la coordinazione dell'attività elettrica e contrattile.

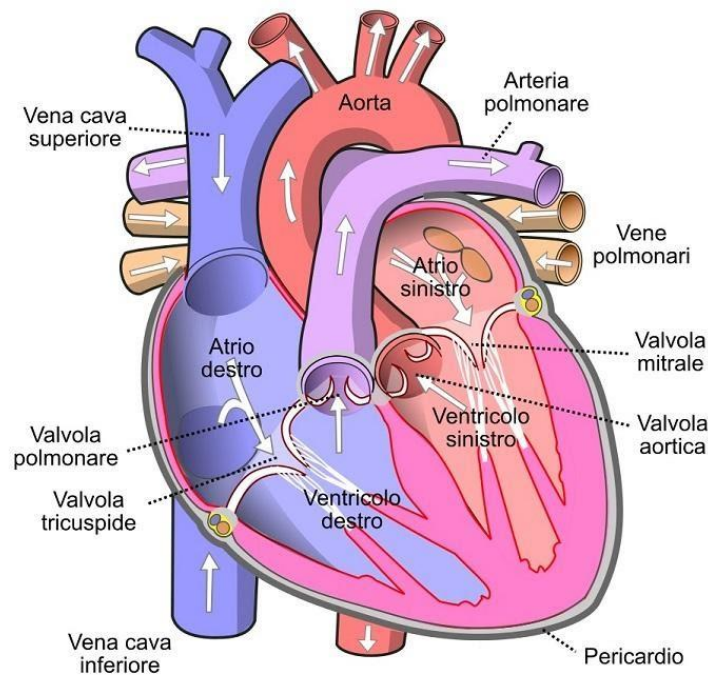


Figura 6- Cuore

2.3 Fisiologia elettrica del cuore

Ogni cellula cardiaca, in condizioni di riposo, presenta una differenza di potenziale, di circa -80 mV, tra l'interno e l'esterno della membrana cellulare, detta potenziale transmembrana (V_m). Tale potenziale è dovuto alla diversa concentrazione ionica tra l'interno e l'esterno della cellula. In condizioni di riposo infatti, i differenti ioni si dispongono da un lato o dall'altro della membrana seguendo i gradienti di concentrazione e di potenziale fino ad una situazione di equilibrio dinamico. In presenza di uno stimolo esterno in grado di portare il potenziale di membrana sopra un valore

limite, pari a -65mV circa, i canali voltaggio-dipendenti immersi nella membrana cellulare vengono aperti generando una tipica e sistematica variazione di V_m , detta potenziale di azione (Figura 7).

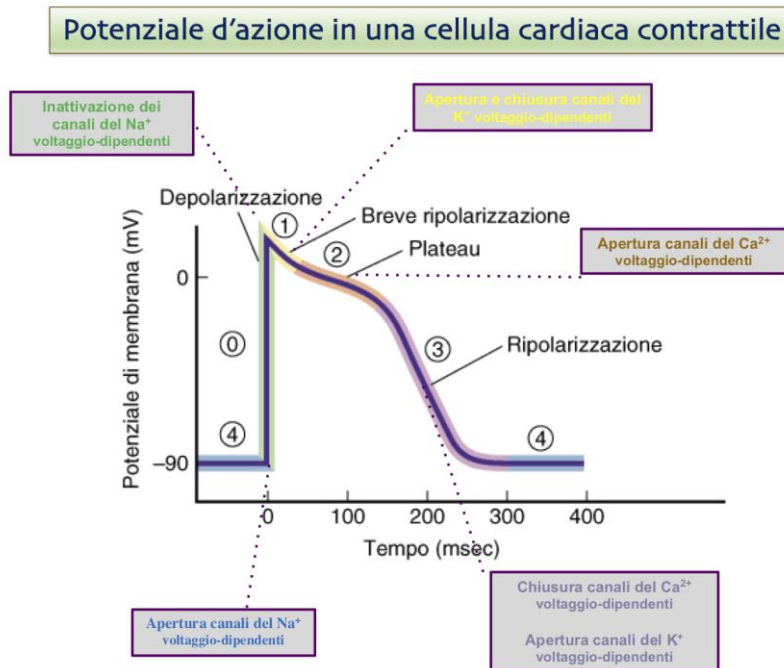


Figura 7- Potenziale d'azione in una cellula cardiaca contrattile

Il potenziale d'azione di una fibra miocardica può essere suddiviso in cinque fasi (figura 7):

- Fase 0: in risposta ad uno stimolo che innalza V_m sopra il valore soglia, la cellula apre i canali del sodio (Na^+), permettendo agli ioni Na^+ di entrare e depolarizzare la cellula fino all'inversione del potenziale di membrana.
- Fase 1: i canali del Na^+ vengono inattivati causando una prima ripolarizzazione.
- Fase 2: si aprono i canali del potassio (K^+) e del calcio (Ca^{++}), il K^+ esce mentre il Ca^{++} entra nella cellula, ciò fa sì che il potenziale transmembrana rimanga pressoché costante.
- Fase 3: lo ione K^+ continua ad uscire dalla cellula mentre i canali del Ca^{++} si inattivano. Avviene una seconda ripolarizzazione di entità maggiore rispetto alla prima che riporta V_m ai valori di riposo.
- Fase 4: i canali del K^+ si chiudono e vengono ripristinate le condizioni di riposo per mezzo di pompe proteiche specializzate, come le pompe sodio-potassio, che con dispendio energetico, trasportano ioni contro i gradienti di concentrazione e di potenziale, ristabilendo le concentrazioni di partenza.

Il cuore sfrutta questo meccanismo affinché il segnale di contrazione venga condotto a tutte le cellule miocardiche: ogni cellula miocardica, che ha generato un potenziale d'azione, stimola le cellule limitrofe a generare altri potenziali d'azione permettendo così, al segnale eccitatorio, di diffondersi in tutto il tessuto cardiaco e di generare la contrazione cardiaca. Durante la fase di depolarizzazione infatti si ha la contrazione delle fibre miocardiche, mentre durante la fase di ripolarizzazione le cellule si rilassano decontraendosi. Pertanto il cuore, a differenza degli altri muscoli dell'organismo, si contrae in modo autonomo, non con l'ausilio del sistema nervoso ma grazie ad alcuni cardiociti che hanno perso la capacità contrattile specializzandosi nella generazione e conduzione di segnali. Queste cellule costituiscono il sistema cardiaco di conduzione (Figura 8). Il segnale contrattile viene originato dal nodo senoatriale, una porzione di cardiociti modificati, localizzato nell'atrio destro. Una volta generato l'impulso questo si diffonde negli atri attraverso le vie internodali fino a raggiungere il nodo atrioventricolare (AV), localizzato in prossimità della valvola AV destra all'estremità inferiore del setto interatriale. Il segnale giunto al nodo AV ha così indotto la contrazione degli atri, ma non dei ventricoli grazie alla presenza dello scheletro fibroso che isola e separa queste cavità. A questo punto lo stimolo si sposta dal nodo AV nel setto interventricolare attraverso il fascio di His, il quale si biforca nelle branche destra e sinistra, raggiungendo l'apice del cuore. Dalle estremità inferiori delle branche si diramano le fibre del Purkinje che innervano le pareti ventricolari distribuendo l'eccitazione elettrica ai cardiociti dei ventricoli provocandone la contrazione.

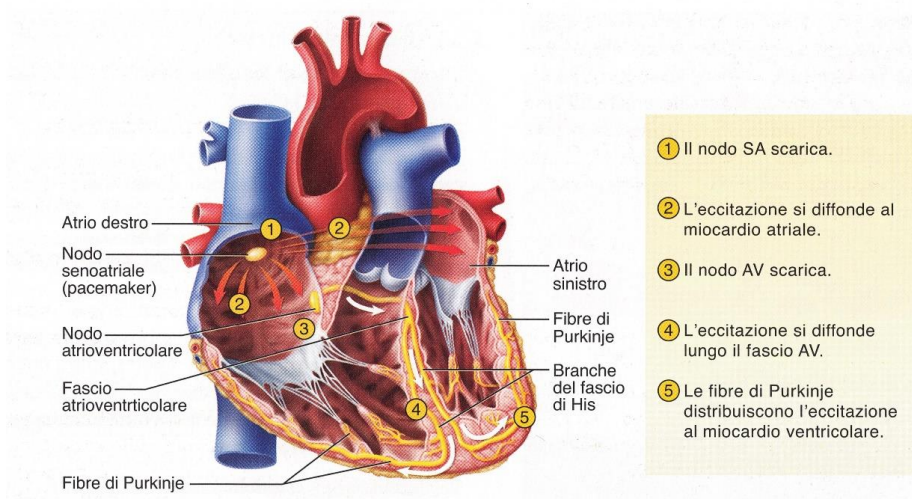


Figura 8- Sistema di conduzione

2.4 Elettrocardiogramma

L'integrazione dei potenziali d'azione generati dalle cellule miocardiche induce un campo elettromagnetico che affiora, con le sue linee potenziali, sulla superficie del corpo.

Si può immaginare per semplicità che tale campo sia generato non da una moltitudine di cariche elettriche in movimento, come succede in realtà, ma da un dipolo elettrico equivalente, composto quindi da una carica positiva e una carica negativa poste in due punti differenti nel cuore. Tale dipolo equivalente è rappresentabile attraverso un vettore che congiunge le due cariche, detto vettore cardiaco H. Il vettore cardiaco durante un ciclo cardiaco modifica ad ogni istante il suo orientamento, poiché per ogni fase cardiaca il dipolo ruota o si sposta in funzione dei flussi di cariche generati nei diversi tessuti cardiaci. Quindi H risulta espressione di tutte le attività cardiache. Le sue proiezioni su determinati piani, o le sue componenti lungo determinate direzioni, sono rilevabili in intensità e verso a mezzo di misurazioni di differenze di potenziale effettuabili sulla superficie corporea. I segnali associati alla variazione nel tempo di queste differenze di potenziale sono detti segnali elettrocardiografici o elettrocardiogrammi (ECG). Gli ECG perciò riflettono il continuo mutare dei potenziali di azione in correlazione al ciclo cardiaco; quindi studiandoli è possibile verificare la corretta funzionalità cardiaca.

I segnali elettrocardiografici dipendono dalla posizione degli elettrodi. Accade però sempre che si vogliono confrontare elettrocardiogrammi eseguiti su individui diversi, oppure in tempi diversi sul medesimo individuo, al fine diagnostico di valutare l'esistenza di patologie. È perciò essenziale che le posizioni in cui gli elettrodi sono posti siano standardizzate. Affinché il tracciato elettrocardiografico sia funzione solo delle condizioni fisiologiche o patologiche del cuore il fisiologo olandese Willem Einthoven (premio Nobel per la medicina, 1924) situò gli elettrodi ai vertici di un triangolo equilatero, chiamando i tre vertici RA, da Right Arm, LA, da Left arm e LL, da Left Leg (Figura 9). Le differenze di potenziale misurate fra questi tre elettrodi sono dette derivazioni fondamentali o di Einthoven. Nello specifico la differenza di potenziale (ddp) misurata tra RA e LA è detta I derivazione, la ddp fra RA e LL è detta II derivazione mentre la ddp fra LA e LL è detta III derivazione (Figura 9). Queste derivazioni corrispondono alle componenti della proiezione del vettore cardiaco H sul piano frontale, e la loro somma risulta essere uguale a zero per la legge di Kirchhoff. Utilizzando gli stessi elettrodi è possibile ricavare altre tre derivazioni, dette derivazioni aumentate di Goldberger: queste sono delle derivazioni unipolari perché si ricavano misurando la ddp fra un elettrodo detto esplorante e un punto di riferimento realizzato collegando gli altri due elettrodi utilizzando opportune resistenze (Figura 10).

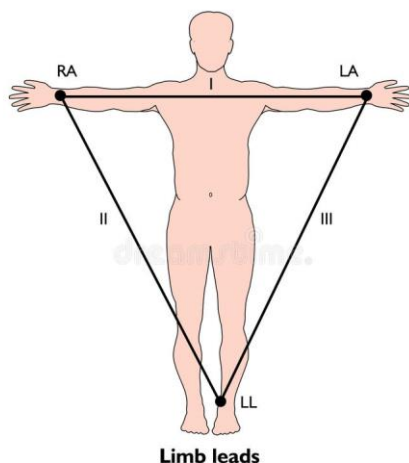


Figura 9-Triangolo di Einthoven

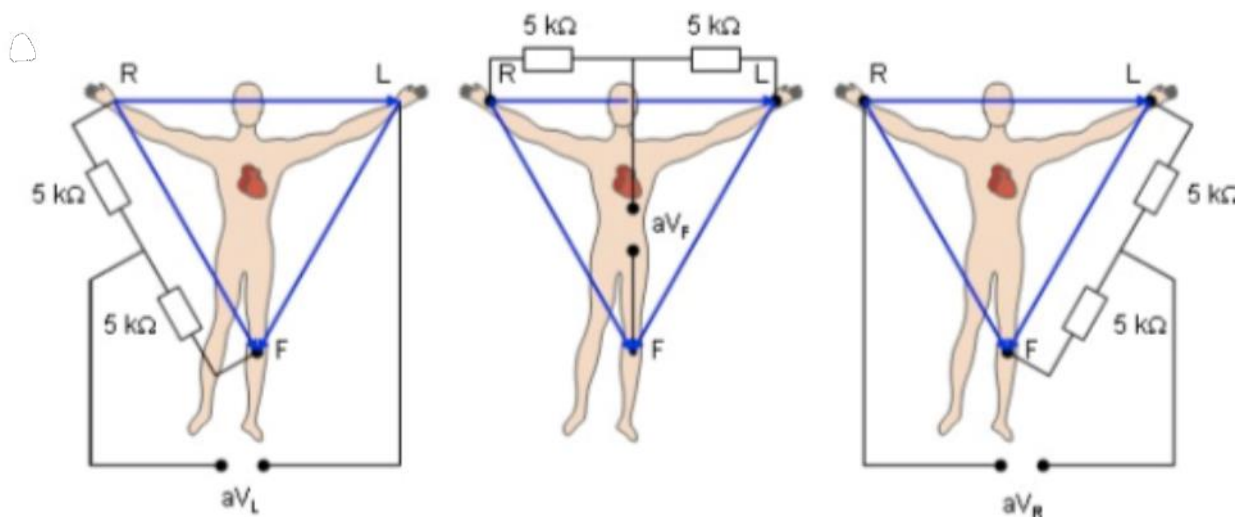


Figura 10- Derivazioni aumentate

Vi sono tre possibilità di ottenere il potenziale di riferimento e quindi è possibile individuare tre derivazioni che consentono di ricavare:

- Il potenziale del braccio destro aV_R , utilizzando come riferimento quello ottenuto dal braccio sinistro e gamba sinistra.
- Il potenziale del braccio sinistro aV_L , utilizzando come riferimento quello ottenuto da braccio destro e gamba sinistra.
- Il potenziale della gamba sinistra aV_F , utilizzando come riferimento quello ottenuto dal braccio destro e da quello sinistro.

Tipicamente, l'esecuzione di un elettrocardiogramma viene effettuata seguendo uno schema a 12 derivazioni di cui sei sono già state descritte mentre le altre sei sono derivazioni unipolari dette precordiali di Wilson. Quest'ultime sono realizzate utilizzando come punto di riferimento l'unione dei tre elettrodi del triangolo di Einthoven con opportune resistenze (Figura 11). Grazie alle precordiali è possibile ricavare la proiezione del vettore cardiaco sul piano trasversale ad ogni istante.

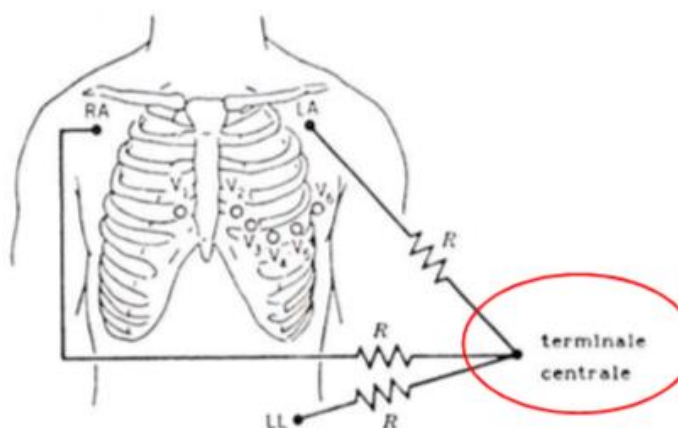


Figura 11- Derivazioni precordiali

I sei elettrodi esploranti delle precordiali sono disposti nelle seguenti posizioni anatomiche (Figura 11):

- V1= quarto spazio intercostale, a destra del margine sternale.
- V2= quarto spazio intercostale, a sinistra del margine sternale.
- V4= nel quinto spazio intercostale lungo la linea emiclaveare sinistra.
- V3= nello spazio tra V2 e V4.
- V5= quinto spazio intercostale nell'ascellare anteriore di sinistra.
- V6=nel quinto spazio intercostale nell'ascellare media di sinistra.

Ogni derivazione ha una propria morfologia distintiva che la differenzia dalle altre, ma ognuna è caratterizzata da una certa periodicità dovuta al fatto che il cuore batte costantemente con una certa frequenza, misurata in battiti per minuto (bpm), che in un adulto a riposo è compresa fra 60-100 bpm.

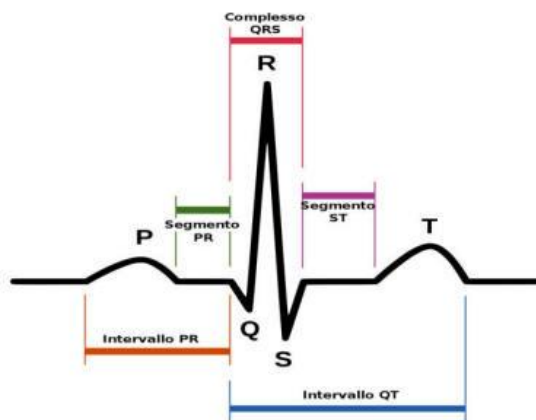


Figura 12- Tracciato II derivazione

Durante un ciclo cardiaco, in un paziente sano, l'ECG relativo alla seconda derivazione mostra una variazione di potenziale caratteristica (figura 12) che si ripete ad ogni ciclo, suddivisibile principalmente in:

- **Onda P:** generata dalla somma delle depolarizzazioni delle cellule atriali, con una durata fisiologica compresa fra 60 ms e 100 ms.
- **Complesso QRS:** che rappresenta l'onda di depolarizzazione ventricolare, con una durata fisiologica compresa fra 60 ms e 110 ms.
- **Onda T:** dovuta alla ripolarizzazione delle cellule ventricolari, con una durata fisiologica compresa fra 160 ms e 200 ms.

L'intervallo PQ è un indice del tempo di conduzione atrio-ventricolare (120-200 ms), ossia il tempo necessario per la depolarizzazione atriale (onda P) e per il passaggio dell'impulso contrattile attraverso il nodo AV, il fascio di His e le sue branche. L'intervallo QT invece indica il tempo di depolarizzazione e ripolarizzazione ventricolare (280-370 ms). Nell'ECG non è possibile osservare la fase di ripolarizzazione delle cellule atriali in quanto coincidente con la depolarizzazione ventricolare, che essendo di entità maggiore maschera il contributo atriale. Inoltre il segmento PR è associato al periodo di tempo compreso fra la fine della depolarizzazione delle cellule atriali e l'inizio della depolarizzazione delle cellule ventricolari, intervallo con una durata compresa fra 60-

100 ms. Infine il segmento ST individua l'intervallo fra la depolarizzazione e la ripolarizzazione delle cellule ventricolari, il suo sovraslivellamento o sottoslivellamento è un indice di infarto in quanto fisiologicamente risulta essere isoelettrico con una durata di 60 ms.

Nella realtà sperimentale, il segnale ECG non risulta essere perfettamente periodico ma mostra variazioni significative durante la sua evoluzione. Tali variazioni sono dovute sia alle continue variazioni fisiologiche dell'attività cardiaca, sia alle interferenze che si sovrappongono al segnale utile durante l'acquisizione. Le interferenze principali che si sommano al segnale ECG possono provenire dal paziente stesso o da fonti esterne, come nel caso del rumore di rete. Le interferenze principali che interessano l'ECG sono:

- Rumore di rete
- Artefatti da movimento
- Respirazione
- Rumore provocato dallo spostamento degli elettrodi

Gli effetti di tali interferenze possono essere eliminati predisponendo delle opportune unità di filtraggio, progettate in base alle caratteristiche delle interferenze stesse, permettendo di ottenere in uscita un segnale ECG ripulito e di alta qualità. In particolare per alcuni studi specifici è possibile prelevare dal segnale elettrocardiografico non filtrato, non il segnale ECG, ma bensì un segnale interferente, come quello della respirazione. Infatti durante una registrazione elettrocardiografica, la distanza fra gli elettrodi posti sul torace del paziente aumenta o diminuisce a causa dell'aumento o della diminuzione del volume della cassa toracica, per via della respirazione. La variazione della distanza fra gli elettrodi produce una variazione della differenza di potenziale registrata dagli stessi, producendo una modulazione in ampiezza a bassa frequenza del segnale ECG. Prelevando attraverso un filtraggio il segnale della respirazione è poi possibile utilizzarlo per ulteriori elaborazioni, come il monitoraggio delle apnee del sonno.

3. Patologie dell'apparato respiratorio: Apnea del sonno

La sindrome delle apnee del sonno è caratterizzata da pause o interruzioni del respiro durante il sonno. Esistono tre tipologie di apnee del sonno:

CENTRALI: molto meno comuni, si manifestano quando i centri cerebrali responsabili dell'attività respiratoria non riescono ad inviare i segnali appropriati ai muscoli respiratori, e questo causa l'impossibilità della gabbia toracica ad espandersi. Lo sforzo inspiratorio quindi è assente, con conseguente cessazione del flusso aereo ma con mantenuta pervietà delle alte vie respiratorie.

OSTRUTTIVE: condizione caratterizzata da pause nella respirazione durante il sonno, dovute all'ostruzione parziale o totale delle prime vie aeree.

MISTE: che combina una componente centrale all'inizio e termina con una componente ostruttiva.

Tutte le tipologie di apnea del sonno sono accomunate dalla presenza di episodi di apnea o ipopnea.

L'accademia americana della medicina del sonno (AASM) [4] definisce:

- Apnea: assenza o riduzione maggiore del 90% rispetto all'andamento di base del flusso respiratorio durante il sonno per un periodo superiore a 10 s.
- Ipopnea: evento respiratorio caratterizzato da una riduzione del flusso aereo superiore al 30% del riferimento per un periodo superiore a 10 s, associato ad una desaturazione emoglobinica uguale o superiore al 4%. Questa definizione è quella raccomandata. In alternativa è ammessa anche la definizione della ipopnea come una riduzione del flusso aereo superiore al 50% del riferimento per un periodo superiore ai 10 s associato ad una desaturazione ossiemoglobinica uguale o superiore al 3%.

3.1 Apnea ostruttiva del sonno

Il disturbo respiratorio del sonno di gran lunga più comune è l'apnea ostruttiva del sonno (OSA); nei pazienti con OSA, la respirazione è interrotta a causa del collasso ricorrente delle vie aeree superiori durante il sonno, indotto da perdite del tono delle vie aeree superiori [5]. La gravità dell'OSA è definita in base all'indice di apnea ipopnea (apnea-hypopnea index, AHI), che è il numero di volte in cui le vie aeree si restringono parzialmente (ipopnea) o collassano (apnea) per ora di sonno; l'AHI classifica i pazienti con apnee notturne in 3 gruppi: lievi (5-15 eventi/h), moderati (15-30 eventi/h) e gravi (> 30 eventi/h) [6]. I sintomi caratteristici dell'OSA includono un forte russamento, il soffiare, attacchi di soffocamento che terminano un periodo di russamento, ed episodi di apnee, testimoniate da circa il 75% dei testimoni oculari. Gli episodi ricorrenti di apnea e ipopnea portano a eccitazione, frammentazione del sonno, ipossiemia e ipercapnia. La scarsa qualità del sonno porta a una minore vigilanza, sonnolenza diurna e un aumento del rischio di incidenti automobilistici [7]. Inoltre, i risvegli ricorrenti e l'ipossiemia provocano l'attivazione del sistema nervoso simpatico, lo stress ossidativo, l'aumento acuto della pressione sanguigna e l'attivazione dell'infiammazione sistemica [8]. Questi possono rappresentare meccanismi patogenetici per cui l'OSA può portare ad un aumento del rischio cardiovascolare. Sebbene le stime della prevalenza dell'OSA varino a causa delle differenze nei metodi e nelle definizioni utilizzate, è chiaro che l'OSA è comune e sottodiagnosticata. Da uno studio basato sulla comunità di uomini e donne di mezza età (30-60 anni) eseguito in Wisconsin, si stima che circa il 24% degli uomini e il 9% delle donne hanno OSA (definito come $AHI > 5$ eventi / h) e che il 9% degli uomini e il 4% delle donne presentano OSA da moderata a grave (cioè, $AHI > 15$ eventi/h) [9]. Recentemente, sulla base dell'aumento della prevalenza dell'obesità negli ultimi 2 decenni, questi dati sono stati estrapolati, risultando in un'attuale prevalenza stimata di OSA superiore del 14% -55% [10]. Stime di prevalenza simili sono state trovate in altre regioni geografiche, comprese l'Europa e l'Asia [11]. La prevalenza aumenta con l'età; Ancoli Israel et al. hanno studiato soggetti anziani di età ≥ 65 anni [12]. Utilizzando studi sul sonno portatili, i ricercatori hanno dimostrato che il 62% dei partecipanti ha avuto 10 o più episodi di apnea e ipopnea per ora di sonno. Nel 1997, è stato stimato che quasi l'82% degli uomini e il 92% delle donne con OSA moderata o grave non sono stati diagnosticati clinicamente [13]. Sebbene la percentuale di pazienti non diagnosticati possa ora essere inferiore, la popolazione non diagnosticata di OSA rimane molto elevata sia in Nord America che in altri paesi [14]. Ci sono molti fattori di rischio per OSA. Il più forte fattore di rischio modificabile per OSA è l'obesità, in particolare l'obesità centrale; quasi il 60%-90% dei pazienti con OSA è obeso [7]. Esistono molteplici potenziali meccanismi per cui l'obesità può portare a OSA, compreso il restringimento delle vie aeree superiori a causa del deposito di grasso, la ridotta

funzionalità delle vie aeree superiori e la riduzione dei volumi polmonari che portano a vie aeree superiori meno stabili. Studi longitudinali hanno dimostrato che un aumento di peso del 10% era associato a un aumento di 6 volte del rischio di sviluppo di OSA durante un periodo di follow-up di 4 anni, mentre una perdita di peso del 10% era associata a una diminuzione del 26% in AHI [15]. Gli interventi per promuovere la perdita di peso migliorano l'OSA e dovrebbero essere raccomandati nei pazienti obesi [16]. Sebbene l'obesità sia probabilmente una causa di OSA piuttosto che viceversa, alcuni hanno sostenuto una potenziale associazione bidirezionale con OSA [17]. Gli uomini hanno circa il doppio del tasso di prevalenza di OSA rispetto alle donne. Ci sono una serie di fattori che potrebbero spiegare la differenza di prevalenza tra i sessi. Alcuni di questi possono essere di natura strutturale, ad esempio, la deposizione di grasso delle vie aeree superiori potrebbe essere maggiore negli uomini che nelle donne perché gli uomini tendono ad avere prevalentemente grasso corporeo nella parte superiore, mentre le donne tendono ad avere una distribuzione del grasso corporeo inferiore. Un potenziale fattore di rischio che è stato recentemente apprezzato e può essere di particolare interesse per i cardiologi è l'edema delle vie aeree superiori causato dalla redistribuzione dei liquidi durante la notte [18]. I pazienti, in particolare quelli in uno stato di ritenzione di liquidi (come l'insufficienza cardiaca), possono manifestare ritenzione di liquidi durante il giorno, con redistribuzione rostrale quando si sdraiano durante il sonno. Il conseguente aumento dell'edema delle vie aeree superiori può quindi restringere le vie aeree e predisporle al collasso, con potenziale peggioramento della gravità dell'OSA. Altri fattori di rischio per OSA includono la storia familiare e genetica, il fumo [19], l'alcol [20], l'età avanzata, l'uso di sedativi e miorilassanti [21], e anomalie strutturali delle vie aeree superiori.

3.2 Apnea centrale del sonno

L'apnea centrale del sonno (CSA) è un gruppo eterogeneo di condizioni caratterizzate da una mancanza di stimolo a respirare durante il sonno, con conseguente ventilazione insufficiente o assente e scambio di gas compromesso. A differenza dell'OSA, in cui si osservano sforzi respiratori in corso, l'apnea centrale è contraddistinta da una mancanza di sforzo respiratorio durante la cessazione del flusso d'aria. Tuttavia esiste una notevole sovrapposizione nella patogenesi e nella fisiopatologia dell'apnea ostruttiva e centrale, rendendo a volte difficile questa distinzione. La CSA, come l'OSA, è associata a importanti complicazioni, tra cui frequenti risvegli notturni, eccessiva sonnolenza diurna e aumento del rischio di esiti cardiovascolari avversi [22], [23]. Ci sono diverse manifestazioni di CSA. Queste includono la respirazione periodica indotta dall'alta quota, la CSA idiopatica, l'apnea centrale indotta da narcotici, la sindrome da ipoventilazione dell'obesità e la respirazione di Cheyne-Stokes. Nella maggior parte delle forme, la CSA si manifesta in maniera ciclica con fasi di iperventilazione alternate ad apnea [24]. Infine, notiamo che la CSA può manifestarsi anche sotto forma di apnee centrali isolate o prolungate, non periodiche, come quelle osservate con apnea dell'infanzia/prematurità [25], sindrome da ipoventilazione centrale congenita [26] e debolezza muscolare respiratoria [27]. La CSA è di preoccupazione clinica in quanto causa desaturazione arteriosa, ipercapnia, risvegli post-apnea da sonno, sensazione di dispnea, oscillazioni della pressione arteriosa e eccitazione del sistema nervoso simpatico [28]. In pazienti con insufficienza cardiaca, la CSA può promuovere aritmia cardiaca, ridotta funzione cardiaca, ed è fortemente associata alla mortalità [29]. Inoltre in questi pazienti la CSA risulta essere particolarmente frequente infatti un recente studio prospettico di prevalenza [30] su pazienti con insufficienza cardiaca e frazione di eiezione ventricolare sinistra minore del 45% ha rivelato che ben il 37% aveva CSA e tra questi il 12% presentava anche OSA. I criteri generali utilizzati per diagnosticare la CSA variano leggermente a seconda della popolazione di pazienti, dell'eziologia sospetta e del numero delle ipopnee centrali.

3.3 Diagnostica dell'apnea del sonno

Il riconoscimento e l'inquadramento diagnostico delle apnee del sonno richiede competenze specifiche e attrezzature dedicate. La diagnosi di OSA, nell'adulto, (come da ICSD-2014) si basa sui seguenti criteri:

1. Indice di apnea/ipopnea (AHI) di almeno 5 episodi all'ora, associato a sintomatologia. Questa comprende eccessiva sonnolenza diurna, fatica, insonnia, russamento, disturbi respiratori notturni soggettivi, apnee osservate o quadri clinici quali ipertensione arteriosa, patologia coronarica, fibrillazione atriale, insufficienza cardiaca cronica, ictus, diabete, disfunzioni cognitive, o disturbi dell'umore.
2. AHI di almeno 15 episodi/ora, indipendentemente da altri segni/sintomi o quadri medici o psichiatrici.

La CSA è definita come la presenza di almeno 5 apnee centrali all'ora. Nei pazienti con insufficienza cardiaca, la CSA viene tipicamente diagnosticata come almeno 15 eventi all'ora, di cui almeno il 50% sono eventi centrali, ipopnee centrali incluse. Inoltre anche la durata degli eventi respiratori è importante nella diagnosi delle apnee del sonno. Negli adulti, le apnee / ipopnee devono durare almeno 10 secondi, circa 2-3 respiri. La documentazione strumentale di apnee ed ipopnee è possibile con monitoraggio cardiorespiratorio (MCR) notturno o polisonnografia (PSG) entrambi, in particolare il primo, realizzabili al domicilio della persona. L'MCR è una registrazione effettuata tramite un'apparecchiatura portatile che permette la registrazione durante il sonno dell'andamento del respiro, dell'ossigenazione, della frequenza cardiaca, dei movimenti respiratori toracici e addominali e della posizione corporea. Viene eseguito mediante l'applicazione di:

- cannula nasale per rilevare il flusso respiratorio.
- fascia toracica che rileva i movimenti respiratori del torace.
- fascia addominale che documenta i movimenti respiratori dell'addome.
- pulsossimetro per la valutazione della saturazione e della frequenza cardiaca.
- sensore di posizione che consente di rilevare la posizione corporea assunta dal paziente durante il sonno (supina, laterale o prona).

La PSG invece rappresenta il gold standard diagnostico per le apnee del sonno e permette l'identificazione degli eventi respiratori e la stadiazione del sonno mediante la registrazione di:

- Elettroencefalogramma
- Elettrooculogramma
- Elettromiogramma
- Flusso aereo oro-nasale
- Movimenti toraco-addominali
- ECG
- Pulsossimetria
- Posizione paziente e movimenti arti inferiori

Quindi oltre ai segnali acquisiti durante l'MCR con la polisonnografia viene effettuata anche la registrazione elettroencefalografica che permette la valutazione degli stadi del sonno, la registrazione elettrocardiografica e una registrazione elettromiografica e elettrooculografica che consentono di valutare eventuali movimenti degli arti e degli occhi. Quindi oltre ai sensori utilizzati nel monitoraggio cardio-respiratorio, nella PSG vengono applicati degli elettrodi sul torace del paziente per l'acquisizione dell'ECG, altri sullo scalpo per rilevare l'attività elettrica cerebrale ed infine attorno agli occhi e sotto il mento per registrare l'attività muscolare.

Oltre ad essere il miglior esame per l'identificazione delle apnee del sonno, la PSG è anche la più costosa e invasiva, senza contare che i tempi di attesa per la diagnosi potrebbero essere piuttosto lunghi. Per venir meno a tali problemi Joachim Behar et al. [31] hanno proposto un nuovo framework per lo screening dell'OSA e un'applicazione per telefono Android, chiamata "SleepAp". SleepAp in particolare utilizza sensori interni al telefono e un pulsossimetro esterno applicato al paziente per registrare: audio, attività, posizione del corpo e saturazione di ossigeno durante il sonno. Tali segnali vengono poi elaborati e forniti come ingressi ad algoritmi di apprendimento automatico, interni all'app, convalidati su un database clinico, che si occupano di generare in uscita la diagnosi. Sadek et al. [32] invece hanno proposto un nuovo approccio che utilizza un sistema senza contatto basato sul principio balistocardiografico per rilevare eventi respiratori anomali, come apnee e ipopnee durante la notte. La balistocardiografia riflette il movimento del centro di massa del corpo, causato dall'attività cardiovascolare [32]. I sensori incorporati nel letto, noti anche come sensori per balistocardiogramma, forniscono informazioni importanti sui segni vitali del paziente, ovvero frequenza cardiaca, respirazione, movimenti del corpo e qualità del sonno. In particolare Sadek et al. [32] nel loro studio hanno valutato le capacità di un sensore a fibra ottica microbend

(MFOS) per i segni vitali non intrusivi e il rilevamento dell'apnea notturna durante uno studio del sonno in laboratorio condotto su 10 pazienti con sindrome dell'apnea notturna. Per i 10 pazienti reclutati per lo studio, il sistema proposto ha ottenuto risultati ragionevoli rispetto al PSG per il rilevamento dell'apnea notturna, come un'accuratezza del 49,96%, una sensibilità del 57,07% e una specificità di 45,26 %. Nel complesso, il sistema consigliato ha prodotto risultati buoni per il rilevamento di eventi di apnea, considerando il fatto che è stato utilizzato un sensore BCG a canale singolo. Un altro studio [33] si è posto lo scopo di rilevare la relazione fra alcuni biomarcatori e la sindrome delle apnee ostruttive del sonno. I risultati hanno mostrato che i livelli sierici di pentraxina-3 (PTX-3) erano statisticamente più alti nei pazienti con OSA. La pentraxina è una proteina, codificata dal gene PTX-3, prodotta e rilasciata da diversi tipi di cellule, in risposta a segnali infiammatori primari. L'aumento dei livelli sierici di PTX-3 è significativamente associato quindi alla sindrome da apnea ostruttiva del sonno da media a grave. Il biomarcatore PTX-3 sembra essere un metodo alternativo promettente per le indagini sulla sindrome dell'apnea notturna.

Come già detto la PSG risulta essere un metodo diagnostico piuttosto invasivo dato l'elevato numero di sensori utilizzati durante tale esame. Pertanto, dovrebbero essere preferiti metodi in grado di stimare indirettamente il biosegnale di interesse dagli altri misurati. Recentemente il metodo di modulazione del battito segmentato (Segmented Beat Modulation Method SBMM) è stato proposto per l'identificazione del segnale respiratorio derivato da ECG (EDR) [34]. L'SBMM consente di stimare un ECG privo di disturbi a partire da un ECG rumoroso, attuando una segmentazione unica nel suo genere dei cicli cardiaci in segmenti QRS e segmenti TUP [35]. Quest'ultimi vengono modulati e poi demodulati, attraverso tecniche di compressione o allungamento, al fine di adattare ogni battito stimato alla sua morfologia e durata originali. In uscita dall'SBMM si avrà quindi un ECG di alta qualità che mantiene la variabilità del segnale originario. A questo punto è possibile per sottrazione ricavare l'EDR, andando a sottrarre l'ECG stimato all'ECG rumoroso. È stato osservato [35] che utilizzando tale tecnica è possibile ottenere, da un tracciato ECG relativo alla seconda derivazione, un EDR fondamentalmente equivalente, in termini di frequenza respiratoria (FR), ad un segnale respiratorio acquisito in modo diretto attraverso una fascia piezo-resistiva su soggetti sani. Questo risultato ha indotto la ricerca a studiare delle tecniche di diagnosi delle apnee basate sul segnale EDR. In questo studio [36] infatti, è stata valutata la qualità del segnale EDR, estratto utilizzando l'SBMM, in presenza di eventi patologici legati all'apnea notturna. Anche in questo caso la differenza fra la FR dei segnali EDR e la FR dei segnali respiratori acquisiti direttamente, è risultata essere nulla. Pertanto, SBMM è un buon metodo per l'estrazione del segnale EDR nella respirazione normale, ma anche nei casi di apnea notturna.

3.4 Gestione dell'apnea del sonno

La gestione delle apnee notturne include modificazione comportamentale, perdita di peso, farmaci, pressione positiva continua delle vie aeree (CPAP), terapia con dispositivi orali. Il trattamento di prima linea per l'OSA e la CSA è la pressione positiva continua nasale delle vie aeree (CPAP), in cui le vie aeree superiori vengono mantenute aperte per migliorare la pervietà durante il sonno. L'uso regolare appropriato della CPAP riduce efficacemente la sonnolenza e migliora la qualità della vita del paziente con OSA da moderata a grave [37] o con CSA idiopatica o indotta da narcotici. La CPAP è considerata l'opzione di trattamento preferita per l'OSA da moderata a grave e ha una percentuale di successo di circa il 75%. Sfortunatamente, i tassi di non aderenza riportati (dove l'aderenza è definita come l'uso di CPAP per 4 o più ore per notte) varia dal 46% all'83% [38]. Alcuni pazienti con OSA preferiscono utilizzare in sostituzione alla CPAP degli apparecchi orali, ossia dei dispositivi di ritenzione della lingua e dispositivi di avanzamento ortodontico o mandibolare. Questi migliorano le vie aeree superiori modificando la posizione della lingua e le strutture delle vie aeree superiori associate, permettendo all'aria di fluire senza incontrare ostacoli. In altri casi come nei pazienti pediatrici con costrizione mascellare potrebbe invece essere efficace la rapida espansione mascellare. Quest'ultimo trattamento prevede l'applicazione di un espansore scheletrico mascellare (ESM) che può aumentare le dimensioni della cavità nasale e sostanzialmente il flusso d'aria attraverso le vie aeree nasali [39]. Sebbene l'ESM possa produrre una certa espansione scheletrica mascellare, spesso produce ampi movimenti dentali indesiderati, specialmente nei pazienti adulti, aumentando il rischio di morbilità e i costi di trattamento per i pazienti. Diversi studi a breve termine hanno dimostrato che la respirazione migliora con somministrazione di ossigeno in pazienti con CSA idiopatica e respirazione di Cheyne-Stokes, [40] e potenzialmente in alcuni pazienti con sindrome da ipoventilazione. Altri trattamenti sono invece di tipo chirurgico come l'uvulopalatofaringoplastica (UPPP). L'UPPP è uno dei trattamenti chirurgici dell'OSA più comuni, che comporta la rimozione delle tonsille, dell'ugola e del velo posteriore. Poiché l'UPPP non raggiunge costantemente la normalizzazione dell'AHI, tuttavia, l'AASM non raccomanda l'UPPP come unica procedura per il trattamento dell'OSA da moderata a grave [41]. Alcuni ricercatori considerano la chirurgia di avanzamento maxillomandibolare (MMA) il gold standard nella cura ortodontica chirurgica per l'OSA. Una revisione sistematica [42] ha mostrato che l'MMA è un trattamento efficace per l'OSA non solo perché allarga le vie aeree superiori nelle direzioni anteroposteriore e laterale, ma anche perché solleva l'osso ioide. La base della lingua e il palato molle sono tirati in avanti, il che aumenta lo spazio delle vie aeree e riduce la resistenza delle vie aeree superiori. Tale trattamento è secondo solo alla tracheostomia che consente di bypassare le ostruzioni nelle vie aeree superiori praticando un foro in corrispondenza della

trachea, consentendo così l'ingresso diretto dell'aria nei polmoni nelle vie aeree inferiori. Sebbene la tracheostomia possa migliorare sostanzialmente l'OSA, è considerata una procedura chirurgica di ultima istanza poiché molto invasiva. I candidati ideali per la tracheostomia sono i pazienti la cui gestione medica passata ha fallito, che non sono candidati alla chirurgia dei tessuti molli e/o hanno rifiutato la chirurgia di avanzamento maxillomandibolare. Infine un trattamento che ultimamente si sta osservando riguarda la stimolazione del nervo ipoglosso. Nel 2014, la Food and Drug Administration statunitense ha approvato l'uso dello stimolatore del nervo ipoglosso per il trattamento dell'OSA [43]. I chirurghi del sonno impiantano chirurgicamente un dispositivo di stimolazione delle vie aeree superiori in pazienti con OSA che hanno difficoltà a tollerare o aderire alla terapia CPAP. La neurostimolazione per la stabilità delle vie aeree superiori durante il sonno è stata proposta come opzione meno invasiva e più efficace per pazienti selezionati.

4. Monitoraggio dell'apnea

4.1 Introduzione

Lo scopo di questo studio è quello di valutare l'utilizzo del segnale EDR per il monitoraggio delle apnee. A tal fine sono stati utilizzati tracciati ECG acquisiti da 18 individui durante delle fasi di apnea simulata, di respirazione normale e di respirazione profonda simulata. Utilizzando l'SBMM [35], che è un innovativo filtro basato su modelli in grado di estrarre correttamente un tracciato ECG pulito da registrazioni molto rumorose, è stato possibile ricavare i segnali EDR, sottraendo ai segnali ECG rumorosi i segnali ECG filtrati. Infine dagli EDR così ottenuti, sono state estratte e valutate le frequenze respiratorie nelle diverse fasi di acquisizione. Per l'elaborazione dei segnali e l'analisi dei dati è stata utilizzata la versione R2019b di Matlab.

4.2 Materiali e Metodi

4.2.1 Database

In questo studio è stato utilizzato un database contenente tracciati ECG e segnali respiratori acquisiti, rispettivamente tramite Holter a 12 derivazioni e Zephyr BioHarness BT Device, da diciotto individui. Per ogni individuo è stato utilizzato lo stesso protocollo di acquisizione: è stato richiesto ai pazienti di rimuovere qualsiasi accessorio metallico (collane, bracciali, orecchini, orologi) e di sdraiarsi sul lettino con il torace scoperto. Sono state rimosse eventuali impurità della pelle attraverso una garza imbevuta di alcol e depilati i soggetti che presentavano dei peli nelle zone di applicazione degli elettrodi, in modo da diminuire il più possibile l'impedenza di contatto che, se troppo alta, avrebbe potuto rendere instabile la registrazione. Quindi sono stati posizionati gli elettrodi sul torace dei pazienti secondo la disposizione a 10 elettrodi e 12 derivazioni di Mason-Likar (figura 13):

- RA 2 cm sotto il terzo distale esterno della clavicola destra
- LA 2 cm sotto il terzo distale esterno della clavicola sinistra
- V1: sul quarto spazio intercostale sul bordo sternale destro

- V2: sul quarto spazio intercostale sul bordo sternale sinistro
- V6: sul punto mediano della linea ascellare sinistra
- V5: sulla linea ascellare anteriore sinistra
- V4: sul quinto spazio intercostale sul punto mediano della linea clavicolare sinistra sullo stesso asse orizzontale di V5
- V3: a metà tra le posizioni di V2 e V4
- LL: a metà tra le costole e l'ileo a sinistra
- RL: a metà tra le costole e l'ileo a destra

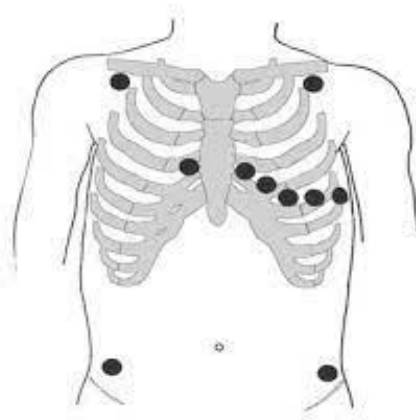


Figura13- Disposizione degli elettrodi secondo Mason-Likar

Terminato il processo di posizionamento degli elettrodi è stato posto sul torace lo Zephyr BioHarness BT Device, dopo aver accuratamente bagnato i sensori tessili della fascia al fine di migliorare la conduttività della pelle. La fascia è stata regolata in base alle dimensioni del torace del soggetto e posizionata in modo che il BioHarness Device fosse posizionato sotto l'ascella sinistra del soggetto. Infine è stato acceso il BioHarness Device usando il pulsante anteriore e verificando il corretto funzionamento dall'osservazione delle spie LED.

L'acquisizione per ogni soggetto ha avuto una durata di 20 minuti. Durante la prima fase, ripetuta per 5 volte, i soggetti hanno effettuato un respiro profondo, seguito da una fase di recupero. Durante il respiro profondo, i soggetti compiono un'espiazione massimale forzata, in cui espellono la massima quantità d'aria possibile dai polmoni, fino a sensazione di completo svuotamento. La durata viene scelta liberamente dai soggetti in base alla propria capacità respiratoria. A seguito, viene eseguita una fase di recupero della durata di 1 minuto (respirazione normale). La seconda

fase, ripetuta per 5 volte, ha previsto che i soggetti trattenessero il respiro (fase di apnea) per 30s, per poi recuperare 1 minuto respirando normalmente.

Dal database, ai fini dello studio, sono stati presi in considerazione 15 segnali acquisiti tramite BioHarness BT device, della durata di 24 s circa, per ogni soggetto, campionati ad una frequenza di 250Hz, per un totale di 270 tracciati ECG. Dei 15 segnali ECG: cinque sono stati acquisiti durante le fasi di apnea, cinque durante le respirazioni profonde, cinque durante le fasi di recupero.

4.2.2 Estrazione e valutazione dei segnali EDR

I segnali EDR sono stati stimati tramite SBMM [35]. L'algoritmo SBMM prende in ingresso il tracciato ECG rumoroso senza media, e la sequenza dei picchi R dello stesso. Quest'ultima è stata calcolata utilizzando l'algoritmo di Pan-Tompkin a cui è stato dato in ingresso il segnale ECG, filtrato attraverso un filtro passa-banda nella banda compresa fra 0,4 - 40Hz, e la frequenza di campionamento, pari a 250Hz. In uscita dall'algoritmo di Pan-Tompkin, non sempre le posizioni dei picchi R identificate corrispondono perfettamente a quelle in cui sono realmente presenti i picchi R, questo se l'ECG di partenza è afflitto da disturbi, per cui si è proceduto alla correzione automatica di queste là dove necessario. L'SBMM sfrutta la sequenza dei picchi R sia per calcolare la mediana degli intervalli RR (mRR) sia per identificare ogni ciclo cardiaco (CC) del tracciato ECG rumoroso. Mentre è noto che un battito cardiaco inizi in corrispondenza dell'onda P e termini in corrispondenza dell'onda P del battito successivo, è arbitrario definire dove ha inizio un ciclo cardiaco. L'SBMM considera che ogni CC abbia inizio Δt ms prima del picco R, dove $\Delta t = 40$ ms, e termini Δt ms prima del picco R successivo (come mostrato in figura 14). Una volta trovati tutti i CCs, ognuno con una propria durata e ampiezza, l'algoritmo si appresta a modularli, attraverso tecniche di compressione o allungamento lineari, col fine di ottenere la stessa durata per ogni CC, pari a mRR. In realtà non viene modulato l'intero ciclo cardiaco ma solo una parte: ogni CC è suddiviso in un segmento QRS, che inizia Δt ms prima del picco R e termina Δt ms dopo, e un segmento TUP, che inizia Δt ms dopo il picco R e termina Δt ms prima del picco R successivo; dei due segmenti solo il segmento TUP viene modulato, in quanto si considera che tutti i segmenti QRS di ogni CCs abbiano una durata fissa, quindi indipendente dalla frequenza cardiaca.

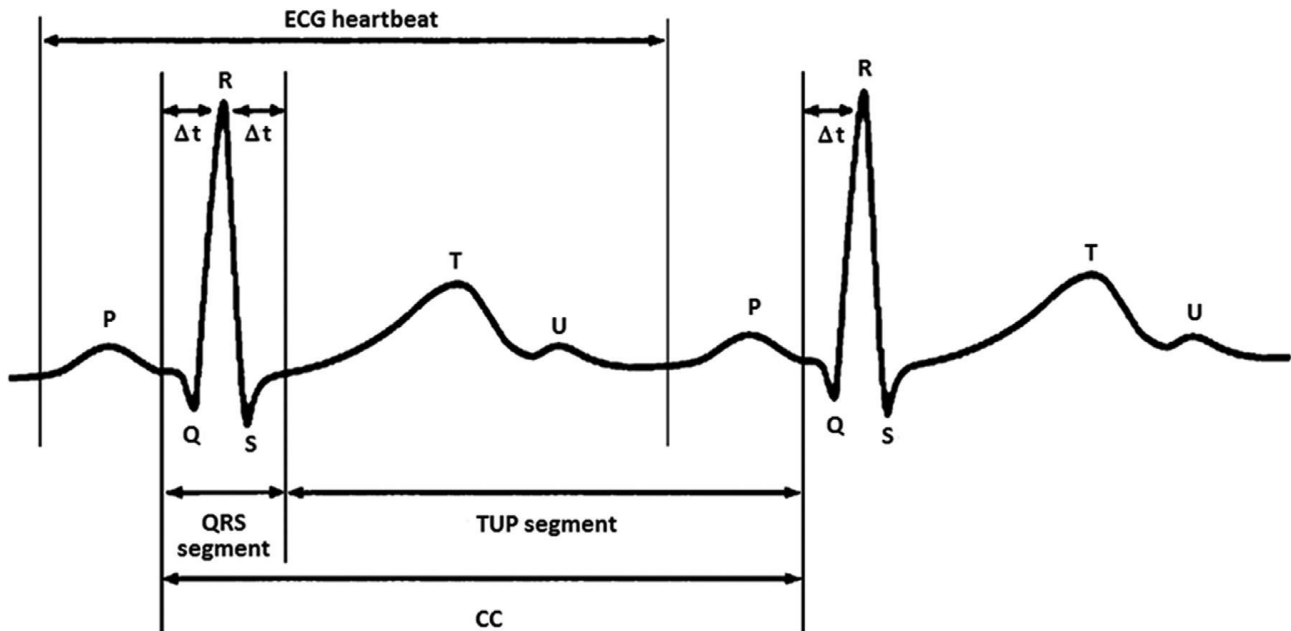


Figura 14- Battito cardiaco e ciclo cardiaco suddiviso in segmento QRS e segmento TUP

A questo punto viene calcolato il CC mediano (mCC) che fornisce un modello pulito, privo di disturbi, di tutti i CCs dell'ECG rumoroso. Prima del concatenamento degli mCCs, di questi vengono demodulati i relativi segmenti TUP, in modo tale che ogni mCCs abbia una durata uguale a quella del corrispondente CC nell'ECG rumoroso. Infine, dal concatenamento degli mCCs demodulati, si ottiene l'ECG privo di disturbi il quale viene sottratto, all'ECG rumoroso di partenza, per ricavare il segnale EDR. Nella figura 15 è mostrato lo schema a blocchi dell'SBMM. In questo modo si è proceduto per ricavare da ognuno dei 270 tracciati ECG il corrispettivo segnale EDR. Di ogni EDR è stata calcolata la trasformata di Fourier. È stata scelta come frequenza respiratoria la frequenza in corrispondenza del massimo dello spettro di ciascun EDR, compreso nella banda 0-0.5Hz, ed è stata convertita opportunamente in atti al minuto (cpm).

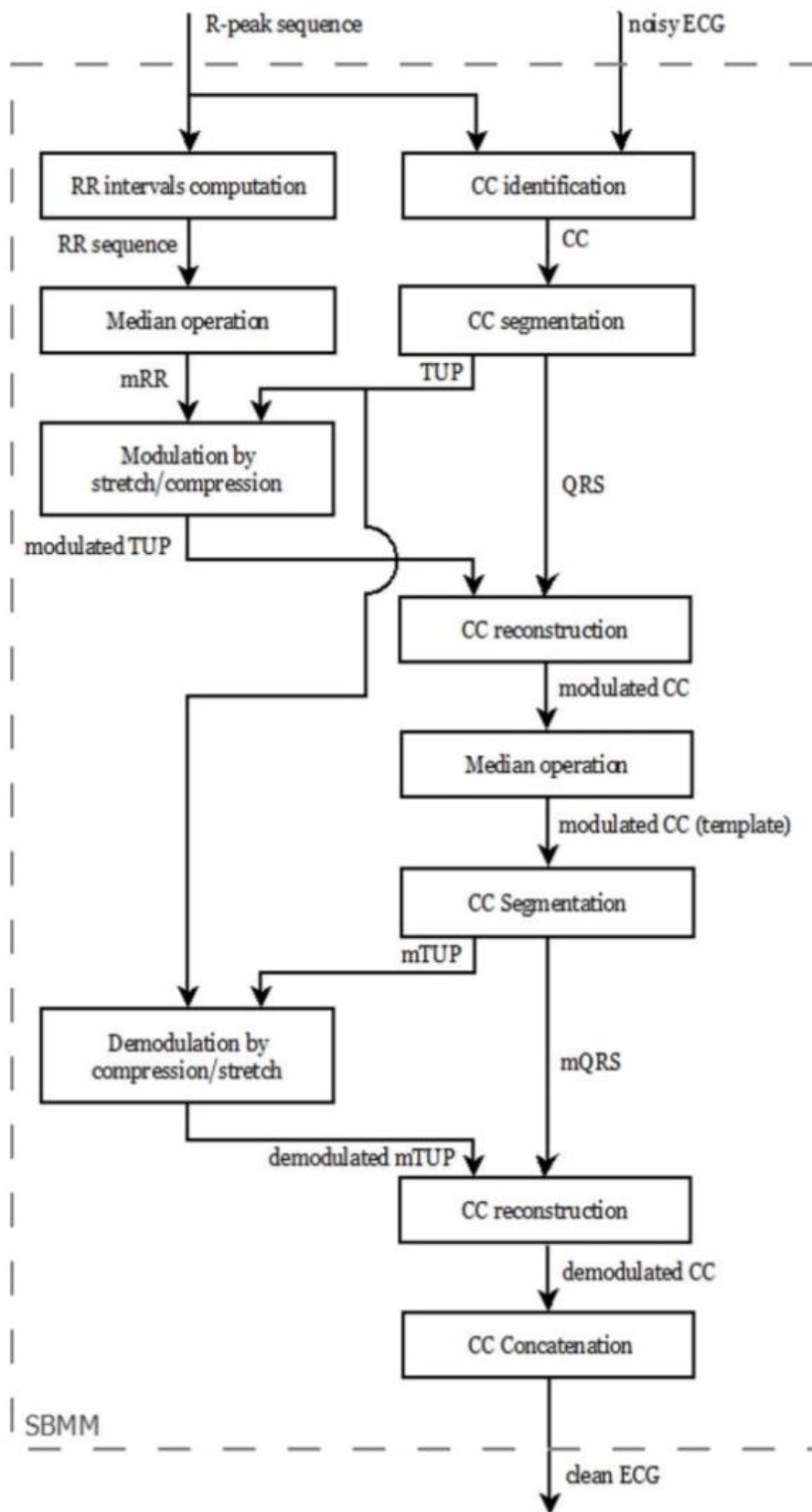


Figura 15 – Schema a blocchi dell’SBMM

4.3 Risultati

In ciascuna delle figure 16-17-18 sono riportati un tracciato ECG, il corrispettivo segnale EDR e la trasformata di Fourier di quest'ultimo. La figura 16 mostra un EDR relativo ad una fase di respirazione normale caratterizzato da una frequenza respiratoria pari a 20 cpm, la figura 17 mostra un EDR relativo ad una fase di apnea simulata con una frequenza respiratoria pari a 3 cpm, mentre nella figura 18 è riportato un EDR relativo ad una fase di respirazione profonda simulata, con una frequenza respiratoria uguale a 6 cpm. Per ogni individuo, sono state calcolate le medie e le deviazioni standard delle frequenze respiratorie, rispettivamente estratte dai segnali relativi alla fase di apnea simulata, alla fase di respirazione normale e alla fase di respirazione profonda, e sono state riportate nella Tabella 1.

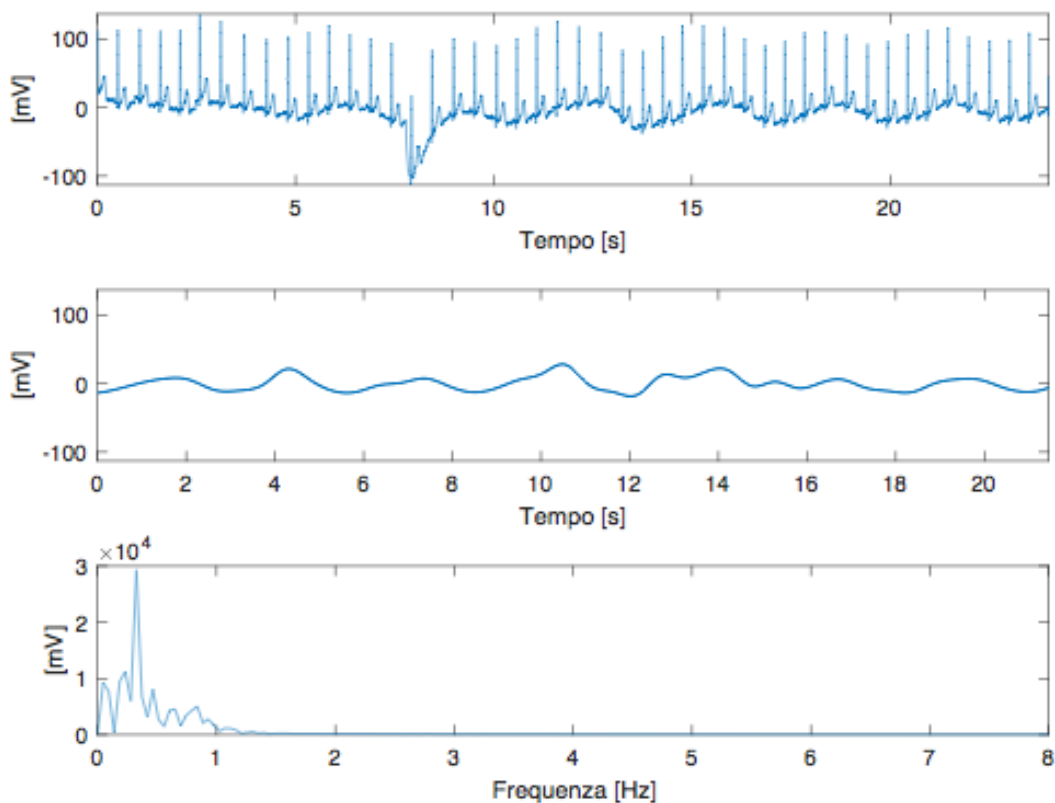


Figura 16- La figura mostra un tracciato ECG acquisito durante una fase di respirazione normale, il segnale EDR estratto, e la trasformata di Fourier del segnale EDR da cui è stata prelevata la frequenza respiratoria pari a 20 cpm

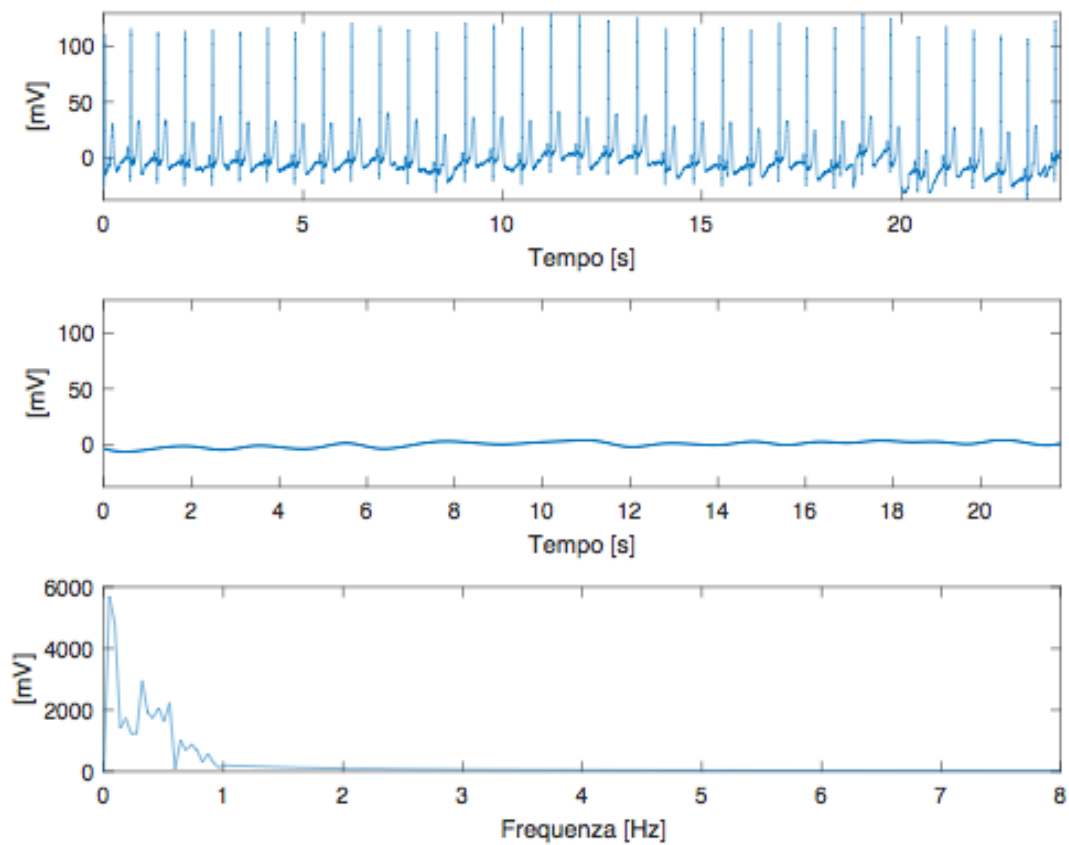


Figura 17- La figura mostra un tracciato ECG acquisito durante una fase di apnea simulata, il segnale EDR estratto, e la trasformata di Fourier del segnale EDR da cui è stata prelevata la frequenza respiratoria pari a 3 cpm

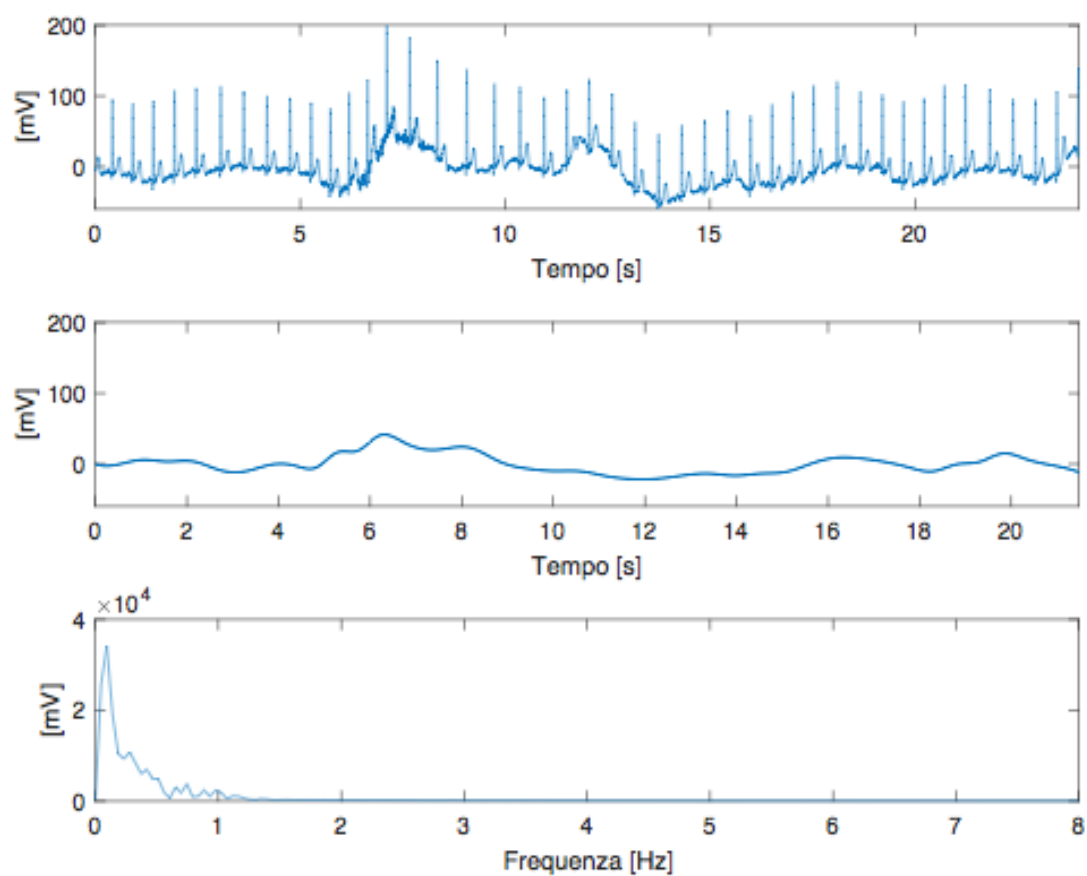


Figura 18- La figura mostra un tracciato ECG acquisito durante una fase di respirazione profonda simulata, il segnale EDR estratto, e la trasformata di Fourier del segnale EDR da cui è stata prelevata la frequenza respiratoria pari a 6 cpm

	Apnea (cpm)	Deep (cpm)	Norm (cpm)
Sub1	4 ± 3	14.0 ± 8	16 ± 9
Sub2	4 ± 4	6 ± 1	22 ± 3
Sub3	10 ± 10	18 ± 9	9 ± 11
Sub4	6 ± 5	13 ± 5	19 ± 5
Sub5	4 ± 2	3 ± 1	16 ± 7
Sub6	2 ± 0	5 ± 4	13 ± 10
Sub7	18 ± 8	18 ± 10	12 ± 6
Sub8	15 ± 11	4 ± 2	14 ± 9
Sub9	2 ± 0	6 ± 2	11 ± 8
Sub10	8 ± 5	2 ± 1	11 ± 11
Sub11	16 ± 10	3 ± 0	8 ± 2
Sub12	5 ± 2	5 ± 1	16 ± 4
Sub13	7 ± 5	6 ± 5	17 ± 11
Sub14	3 ± 0	12 ± 7	8 ± 4
Sub15	9 ± 8	3 ± 0	12 ± 5
Sub16	4 ± 2	4 ± 2	10 ± 5
Sub17	6 ± 5	7 ± 5	16 ± 3
Sub18	9 ± 6	13 ± 10	24 ± 2
Media	7 ± 5	8 ± 5	14 ± 5

Tabella 1- Per ogni soggetto (sub1-sub18) sono riportati gli atti respiratori medi (cpm) durante la fase di apnea simulata (Apnea), durante la fase di respirazione profonda simulata (Deep) e durante la fase di respirazione normale (Norm), con le relative deviazioni standard; mentre nell'ultima riga sono presenti le medie delle frequenze respiratorie medie per ogni fase di acquisizione e i relativi scarti quadratici medi

4.4 Discussione

L'obiettivo di questo studio era quello di valutare l'appropriatezza dell'utilizzo del segnale EDR, nell'identificazione delle frequenze respiratorie di soggetti con alterazioni patologiche della respirazione. L'utilizzo di un database contenente per ogni soggetto 5 segnali acquisiti rispettivamente durante una fase di apnea, 5 durante una fase di respirazione profonda e 5 durante una fase di respirazione normale, consente di esaminare se le frequenze respiratorie calcolate siano plausibili per ogni fase di acquisizione. È necessario però, tenere in considerazione che gli algoritmi utilizzati per il calcolo delle frequenze respiratorie sono sensibili alla presenza di disturbi nei tracciati ECG originali. La presenza di artefatti da movimento o artefatti da movimento degli elettrodi in un tracciato ECG genera problemi nell'identificazione dei picchi R, che possono essere superati attraverso una correzione automatica degli stessi, nei casi meno problematici, o attraverso una correzione manuale, nei casi più complessi. Nei segnali più distorti però neanche la correzione manuale può essere sufficiente, ed in questi casi vengono generate delle sequenze di picchi R errate che portano ad ottenere dei segnali EDR compromessi e quindi delle frequenze respiratorie errate. I soggetti hanno eseguito per ogni fase di acquisizione 5 respirazioni simulate, con solo un minuto di riposo tra ogni registrazione, è probabile che alcuni individui abbiano avuto difficoltà a simulare correttamente le ultime respirazioni, soprattutto le fasi di apnea simulate, producendo dei tracciati distorti e di difficile interpretazione: questo perché l'organismo, dopo diverse fasi di apnea, reagisce per impedire il verificarsi di nuove apnee, inducendo delle contrazioni involontarie dei muscoli respiratori che a loro volta distorcono il segnale ECG. Un'altra causa di errore può essere dovuta alla soggettività delle escursioni toraciche di ciascun soggetto. Difatti è probabile trovare dei soggetti che durante una respirazione normale a riposo non mostrino escursioni toraciche così evidenti, ciò comporta che gli ECG non vengano modulati dalla respirazione, e di conseguenza le frequenze respiratorie estratte dai relativi EDR risultano essere più basse del dovuto. Viceversa alcuni individui, durante una fase di apnea simulata, potrebbero mostrare delle minime escursioni toraciche, in grado però di modulare i tracciati ECG producendo dei segnali EDR con frequenze più alte di quelle che si dovrebbero riscontrare durante una fase di apnea. Ad esempio, nella Tabella 1 i soggetti 7, 8 e 11 (sub7, sub8, sub11), mostrano delle frequenze respiratorie medie per la fase di apnea rispettivamente pari a 18 cpm, 15 cpm, 16 cpm, che risultano essere troppo alte per la fase di acquisizione a cui si riferiscono. Sarebbe pertanto utile poter affiancare alla valutazione della frequenza dei segnali EDR, la valutazione dell'ampiezza degli stessi in modo da comprendere se l'escursione toracica registrata negli EDR è associabile o meno ad una respirazione fisiologica. In linea generale però, a parte alcuni casi dovuti agli errori sopracitati, la Tabella 1 mostra delle frequenze respiratorie congruenti con le rispettive fasi di acquisizione. Infatti, considerando che la

frequenza respiratoria media di un soggetto adulto sano a riposo oscilla fra i 12 cpm e i 20 cpm circa, è soddisfacente osservare, nell'ultima riga della Tabella 1, che la media delle frequenze respiratorie medie relative alla fase di respirazione normale è uguale a 14 ± 5 cpm, valore concorde con il range fisiologico. Allo stesso tempo anche le medie delle frequenze respiratorie medie relative alla fase di apnea e di respirazione profonda, rispettivamente pari a 7 ± 5 cpm e 8 ± 5 cpm, sono accettabili e indicano la presenza di eventi respiratori patologici, essendo molto più basse del range fisiologico. Per quanto riguarda le deviazioni standard delle frequenze medie di ogni soggetto, in diversi casi presentano valori alti, questo è spiegabile tenendo in considerazione che ognuna è stata calcolata su 5 valori di frequenza respiratoria soltanto, per cui è sufficiente che uno o due valori di frequenza si discostino abbastanza dal valore medio, a causa di qualche errore dovuto ad una delle cause sopradette, per far sì che la deviazione standard aumenti considerevolmente il proprio valore.

Conclusione

Il monitoraggio o la diagnosi dell'apnea del sonno risulta essere piuttosto invasivo e costoso per il numero di elettrodi, cavi e sensori utilizzati. L'utilizzo del segnale EDR, durante la diagnosi o il monitoraggio dell'apnea, eliminerebbe quegli strumenti biomedici di norma utilizzati per l'identificazione diretta della frequenza respiratoria, riducendo l'invasività, il disagio provato dai pazienti e il costo delle misurazioni. Infatti, come già visto nei risultati, il segnale EDR risulta essere efficace nell'identificazione delle frequenze respiratorie sia con respirazione normale sia con respirazione patologica. Di contro però, le frequenze respiratorie ricavate dagli EDR sono sensibili alla presenza di disturbi, come artefatti da movimento o artefatti da movimento degli elettrodi, nei tracciati ECG originari. Pertanto, sarebbe utile studiare un metodo per rendere l'algoritmo utilizzato nell'identificazione delle frequenze respiratorie a partire dall'EDR, ancora più robusto ai disturbi, così da ridurre ulteriormente l'incertezza delle misure. Infine, si potrebbe anche affiancare alla valutazione della frequenza del segnale EDR, la valutazione della sua ampiezza, in modo da poter comprendere se le oscillazioni presenti nei segnali EDR sono state effettivamente generate dalla respirazione dei pazienti o da altre cause.

Bibliografia

1. Kenneth, S., Saladin, Anatomia umana, Piccin-Nuova Libreria, 2017, 2.
2. Ambrosi, G., Cantino, D., Castano, P., Correr, S., D'Este, L., Donato, R., Familiari, G., Fornai, F., Gulisano, M., Iannello, A., Magaudda, L., Marcello, M., Martelli, A., Pacini, P., Rende, M., Rossi, P., Sforza, C., Tacchetti, C., Toni, R., Zummo, G., Anatomia dell'uomo, edi-ermes s.r.l Milano, 2006,2.
3. Saiani, L., Brugnolli, A., Trattato di cure infermieristiche, Idelson-Gnocchi, 2013, 2.
4. Berry, R. B., Budhiraja, R., Gottlieb, D. J., Gozal, D., Iber, C., Kapur, V. K., Marcus, C. L., Mehra, R., Parthasarathy, S., Quan, S. F., Redline, S., Strohl, K. P., Davidson Ward, S. L., Tangredi, M. M., & American Academy of Sleep Medicine (2012). Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *Journal of clinical sleep medicine: JCSM: official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 8(5), 597–619. <https://doi.org/10.5664/jcsm.2172>
5. Badran, M., Ayas, N., & Laher, I. (2014). Insights into obstructive sleep apnea research. *Sleep medicine*, 15(5), 485–495. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2014.01.009>
6. Chesson, Andrew L, et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures. *Sleep* 20.6 (1997): 406-422.
7. Young, T., Peppard, P. E., & Gottlieb, D. J. (2002). Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 165(9), 1217–1239. <https://doi.org/10.1164/rccm.2109080>
8. Golbidi, S., Badran, M., Ayas, N., & Laher, I. (2012). Cardiovascular consequences of sleep apnea. *Lung*, 190(2), 113–132. <https://doi.org/10.1007/s00408-011-9340-1>
9. Young, T., Palta, M., Dempsey, J., Skatrud, J., Weber, S., & Badr, S. (1993). The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *The New England journal of medicine*, 328(17), 1230–1235. <https://doi.org/10.1056/NEJM199304293281704>

10. Peppard, P. E., Young, T., Barnet, J. H., Palta, M., Hagen, E. W., & Hla, K. M. (2013). Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *American journal of epidemiology*, 177(9), 1006–1014. <https://doi.org/10.1093/aje/kws342>
11. Durán, J., Esnaola, S., Rubio, R., & Iztueta, A. (2001). Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 163(3 Pt 1), 685–689. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.3.2005065>
12. Ancoli-Israel, S., Kripke, D. F., Klauber, M. R., Mason, W. J., Fell, R., & Kaplan, O. (1991). Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep*, 14(6), 486–495. <https://doi.org/10.1093/sleep/14.6.486>
13. Young, T., Evans, L., Finn, L., & Palta, M. (1997). Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep*, 20(9), 705–706. <https://doi.org/10.1093/sleep/20.9.705>
14. Gibson G. J. (2005). Obstructive sleep apnoea syndrome: underestimated and undertreated. *British medical bulletin*, 72, 49–65. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldh044>
15. Peppard, P. E., Young, T., Palta, M., Dempsey, J., & Skatrud, J. (2000). Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA*, 284(23), 3015–3021. <https://doi.org/10.1001/jama.284.23.3015>
16. Mitchell, L. J., Davidson, Z. E., Bonham, M., O'Driscoll, D. M., Hamilton, G. S., & Truby, H. (2014). Weight loss from lifestyle interventions and severity of sleep apnoea: a systematic review and meta-analysis. *Sleep medicine*, 15(10), 1173–1183. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2014.05.012>
17. Brown, M. A., Goodwin, J. L., Silva, G. E., Behari, A., Newman, A. B., Punjabi, N. M., Resnick, H. E., Robbins, J. A., & Quan, S. F. (2011). The Impact of Sleep-Disordered Breathing on Body Mass Index (BMI): The Sleep Heart Health Study (SHHS). *Southwest journal of pulmonary & critical care*, 3, 159–168.
18. White, L. H., & Bradley, T. D. (2013). Role of nocturnal rostral fluid shift in the pathogenesis of obstructive and central sleep apnoea. *The Journal of physiology*, 591(5), 1179–1193. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.245159>

19. Wetter, D. W., Young, T. B., Bidwell, T. R., Badr, M. S., & Palta, M. (1994). Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. *Archives of internal medicine*, 154(19), 2219–2224.
20. Scanlan, M. F., Roebuck, T., Little, P. J., Redman, J. R., & Naughton, M. T. (2000). Effect of moderate alcohol upon obstructive sleep apnoea. *The European respiratory journal*, 16(5), 909–913. <https://doi.org/10.1183/09031936.00.16590900>
21. Finnimore, A. J., Roebuck, M., Sajkov, D., & McEvoy, R. D. (1995). The effects of the GABA agonist, baclofen, on sleep and breathing. *The European respiratory journal*, 8(2), 230–234. <https://doi.org/10.1183/09031936.95.08020230>
22. Lanfranchi, P. A., Somers, V. K., Braghiroli, A., Corra, U., Eleuteri, E., & Giannuzzi, P. (2003). Central sleep apnea in left ventricular dysfunction: prevalence and implications for arrhythmic risk. *Circulation*, 107(5), 727–732. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000049641.11675.ee>
23. Javaheri, S., Parker, T. J., Liming, J. D., Corbett, W. S., Nishiyama, H., Wexler, L., & Roselle, G. A. (1998). Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation*, 97(21), 2154–2159. <https://doi.org/10.1161/01.cir.97.21.2154>
24. Orr, J. E., Malhotra, A., & Sands, S. A. (2017). Pathogenesis of central and complex sleep apnoea. *Respirology (Carlton, Vic.)*, 22(1), 43–52. <https://doi.org/10.1111/resp.12927>
25. Gerhardt, T., McCarthy, J., & Bancalari, E. (1983). Effects of aminophylline on respiratory center and reflex activity in premature infants with apnea. *Pediatric research*, 17(3), 188–191. <https://doi.org/10.1203/00006450-198303000-00003>
26. Paton, J. Y., Swaminathan, S., Sargent, C. W., Hawksworth, A., & Keens, T. G. (1993). Ventilatory response to exercise in children with congenital central hypoventilation syndrome. *The American review of respiratory disease*, 147(5), 1185–1191. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/147.5.1185>
27. White, J. E., Drinnan, M. J., Smithson, A. J., Griffiths, C. J., & Gibson, G. J. (1995). Respiratory muscle activity and oxygenation during sleep in patients with muscle weakness. *The European respiratory journal*, 8(5), 807–814.

28. Van de Borne, P., Oren, R., Abouassaly, C., Anderson, E., & Somers, V. K. (1998). Effect of Cheyne-Stokes respiration on muscle sympathetic nerve activity in severe congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *The American journal of cardiology*, 81(4), 432–436. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(97\)00936-3](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(97)00936-3)
29. Leung, R. S., Diep, T. M., Bowman, M. E., Lorenzi-Filho, G., & Bradley, T. D. (2004). Provocation of ventricular ectopy by cheyne-stokes respiration in patients with heart failure. *Sleep*, 27(7), 1337–1343. <https://doi.org/10.1093/sleep/27.7.1337>
30. Javaheri S. (2006). Sleep disorders in systolic heart failure: a prospective study of 100 male patients. The final report. *International journal of cardiology*, 106(1), 21–28. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2004.12.068>
31. Behar, J., Roebuck, A., Shahid, M., Daly, J., Hallack, A., Palmius, N., Stradling, J., & Clifford, G. D. (2015). SleepAp: an automated obstructive sleep apnoea screening application for smartphones. *IEEE journal of biomedical and health informatics*, 19(1), 325–331. <https://doi.org/10.1109/JBHI.2014.2307913>
32. Sadek, I., Heng, T., Seet, E., & Abdulrazak, B. (2020). A New Approach for Detecting Sleep Apnea Using a Contactless Bed Sensor: Comparison Study. *Journal of medical Internet research*, 22(9), e18297. <https://doi.org/10.2196/18297>
33. Slouka, D., Kucera, R., Gal, B., Betka, J., & Skalova, A. (2019). Biomarkers - a possibility for monitoring of obstructive sleep apnea syndrome. *Neuro endocrinology letters*, 40(2), 85–92.
34. Pambianco, B., Sbrollini, A., Marcantoni, I., Morettini, M., Fioretti, S., Burattini, L. Electrocardiogram Derived Respiratory Signal through the Segmented-Beat Modulation Method. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2018 Jul; 2018:5681-5684. doi: 10.1109/EMBC.2018.8513493. PMID: 30441625.
35. Agostinelli, A., Sbrollini, A., Giuliani, C., Fioretti, S., Nardo, F. D., & Burattini, L. (2016). Segmented beat modulation method for electrocardiogram estimation from noisy recordings. *Medical engineering & physics*, 38(6), 560–568. <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2016.03.011>
36. Sbrollini, A., Member IEEE, Marcantoni, I., Student Member IEEE, Nasim, A., Student Member IEEE, Morettini, M., Member IEEE, Burattini, L., Member IEEE.

Electrocardiogram-Derived Respiratory Signal in Sleep Apnea by Segmented Beat Modulation Method.

37. Antic, N. A., Catcheside, P., Buchan, C., Hensley, M., Naughton, M. T., Rowland, S., Williamson, B., Windler, S., & McEvoy, R. D. (2011). The effect of CPAP in normalizing daytime sleepiness, quality of life, and neurocognitive function in patients with moderate to severe OSA. *Sleep*, 34(1), 111–119. <https://doi.org/10.1093/sleep/34.1.111>
38. Weaver, T. E., & Grunstein, R. R. (2008). Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 5(2), 173–178. <https://doi.org/10.1513/pats.200708-119MG>
39. Camacho, M., Chang, E. T., Song, S. A., Abdullatif, J., Zaghi, S., Pirelli, P., Certal, V., & Guilleminault, C. (2017). Rapid maxillary expansion for pediatric obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *The Laryngoscope*, 127(7), 1712–1719. <https://doi.org/10.1002/lary.26352>
40. Franklin, K. A., Eriksson, P., Sahlin, C., & Lundgren, R. (1997). Reversal of central sleep apnea with oxygen. *Chest*, 111(1), 163–169. <https://doi.org/10.1378/chest.111.1.163>
41. Aurora, R. N., Casey, K. R., Kristo, D., Auerbach, S., Bista, S. R., Chowdhuri, S., Karipott, A., Lamm, C., Ramar, K., Zak, R., Morgenthaler, T. I., & American Academy of Sleep Medicine (2010). Practice parameters for the surgical modifications of the upper airway for obstructive sleep apnea in adults. *Sleep*, 33(10), 1408–1413. <https://doi.org/10.1093/sleep/33.10.1408>
42. Hsieh, Y. J., & Liao, Y. F. (2013). Effects of maxillomandibular advancement on the upper airway and surrounding structures in patients with obstructive sleep apnoea: a systematic review. *The British journal of oral & maxillofacial surgery*, 51(8), 834–840. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2012.11.010>
43. Hong, S. O., Chen, Y. F., Jung, J., Kwon, Y. D., & Liu, S. (2017). Hypoglossal nerve stimulation for treatment of obstructive sleep apnea (OSA): a primer for oral and maxillofacial surgeons. *Maxillofacial plastic and reconstructive surgery*, 39(1), 27. <https://doi.org/10.1186/s40902-017-0126-0>