



UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE

FACOLTA' DI INGEGNERIA

Corso di Laurea triennale Ingegneria Biomedica

Respirazione ad alta quota: stima del volume tidale da segnale respiratorio indiretto

Breathing at high altitude: estimation of tidal volume from indirect respiratory signal

Relatore: Chiar.ma

Prof.ssa Laura Burattini

Tesi di Laurea di:

Emily Tortora

Correlatore:

Dott. Agnese Sbröllini

A.A. 2021/2022

ABSTRACT

La respirazione esterna è lo scambio dei gas tra ambiente esterno e cellule dell'organismo ed è costituito dalle vie aeree, dagli alveoli e dalle ossa e muscoli del torace e dell'addome che permettono la ventilazione. La respirazione interna è quella attinente agli scambi di ossigeno (O_2) e anidride carbonica (CO_2): dal sangue capillare arterioso, l' O_2 si diffonde nel liquido interstiziale e da questo nelle cellule dei tessuti, mentre la CO_2 segue il percorso inverso. Tali scambi avvengono grazie all'emoglobina (Hb), proteina presente nei globuli rossi. L'introduzione e l'eliminazione dell'aria dai polmoni è regolata dal comportamento meccanico dei polmoni attraverso i muscoli diaframmatici e intercostali e, inoltre dalla pleura, sacca impermeabile a due foglietti che contiene il polmone, essendo caratterizzata da una pressione inferiore a quella atmosferica nello spazio intrapleurico e dalla secrezione di un liquido serioso. Volume, definito come spazio che accoglie l'aria, flusso d'aria e pressione sono le grandezze meccaniche che, singolarmente o combinate tra di esse, definiscono lo stato fisiologico e patologico dell'apparato respiratorio. Molto importanti sono anche le grandezze derivate, ovvero la resistenza che l'aria incontra nell'attraversare le vie aeree e la cedevolezza, che definisce l'elasticità di tutto il tessuto polmonare e delle strutture ad esse connesse. I volumi vengono misurati attraverso lo spirometro, la misura della velocità dei gas inspirati o espirati, ovvero i flussi, vengono misurati attraverso lo pneumotacografo e pressioni, resistenza e cedevolezza sono misurati soprattutto con il pletismografo.

Il primo requisito per un'adeguata ossigenazione dei tessuti è un sufficiente apporto di ossigeno dall'atmosfera e l'altitudine influisce molto su quest'ultimo: la pressione parziale di ossigeno diminuisce proporzionalmente alla pressione atmosferica totale se ci si sposta dal livello del mare verso quote più elevate e l'organismo umano, esposto alla ridotta disponibilità d'ossigeno (ipossia), reagisce con una serie di meccanismi compensatori che costituiscono un processo molto importante, l'acclimatazione. Il consumo massimo di ossigeno in alta quota dipende da fattori genetici ma può essere migliorato con allenamenti di resistenza. Ad oggi è possibile favorire la pre-acclimatazione attraverso, ad esempio, i metodi di ipossia HC, attraverso i quali gli individui vengono sottoposti ad una ipossia sistemica/locale attraverso l'utilizzo di maschere facciali o camere ipossiche, con riossigenazione tra intervalli ipossici eseguita in normossia o in iperossia. In alta quota invece, le risposte fisiologiche che mirano a migliorare l'apporto di ossigeno ai tessuti sono: 1) L'iperventilazione dovuta ai chemocettori del corpo carotideo e dall'aumento della reattività del SNC all'input afferente dal corpo carotideo. 2) L'aumento di produzione di globuli rossi e quindi di emoglobina attraverso il rilascio di eritropoietina da parte del rene, causato dalla disidratazione

dovuta dalla grande ventilazione di aria fredda e secca. 3) Inoltre l'aumento rapido della frequenza cardiaca. Per gli individui sotto sforzo, si hanno variazioni maggiori. Nel caso in cui il processo di acclimatazione non avvenga, a circa 2500 m di altitudine, cominciano a verificarsi i primi sintomi del mal di montagna acuto (AMS) e nel caso di mancato intervento si potrebbero avere conseguenze molto gravi come edema polmonare o edema cerebrale. Fino ad oggi la valutazione dell'AMS di un individuo è stata definita dal Lake Louise Score (LLS), un questionario di autovalutazione che ha come limite principale quello di poter definire, attraverso un punteggio, la gravità dei sintomi legati all'AMS solo una volta giunti in alta quota. Per superare questo limite e i problemi relativi alla soggettività, è stata proposta una rete LSTM lenta basata su funzionalità per apprendere le caratteristiche da dati eterogenei e valutare la suscettibilità dell'AMS. Questi dati eterogenei includono dati sulla qualità del sonno, LLS e indicatori fisiologici correlati all'AMS raccolti attraverso dispositivi indossabili durante la fase di addestramento all'ipossia intermittente.

Ampiamente utilizzati, in alta quota, sono i pulsossimetri da dito. Essi permettono di monitorare frequenza cardiaca e saturazione periferica di ossigeno osservando come le molecole di O_2 modificano l'assorbimento di luce dell'Hb a lunghezze d'onda specifiche. Per un'alta qualità delle misurazioni fisiologiche dai sensori indossabili, diversi studi propongono di registrare l'elettrocardiogramma (ECG), e di utilizzarlo per ricavare informazioni cardiache e respiratorie. In particolare, utilizzando la procedura basata sul metodo di modulazione del battito segmentato (SBMM) per estrarre la respirazione derivata dall'ECG (EDR), si è ottenuta la variazione dei volumi correnti alle alte quote. Questi risultati derivano da uno studio effettuato su segnali cardiorespiratori registrati dalla fascia toracica BioHarness 3.0 di Zephyr, un affidabile sensore indossabile che registra direttamente le serie di frequenza respiratoria (BRS), il segnale respiratorio diretto (RES) e l'ECG. I dati sono stati acquisiti da tre volontari che hanno effettuato un trekking sul monte Rosa fino a 4556 m di quota. L'ECG e le posizioni del picco R, identificate mediante una procedura basata sulla decomposizione in modalità empirica dell'insieme, sono serviti come input al metodo SBMM. Il segnale respiratorio è contenuto nell'ECG residuo e si ottiene infine mediante interpolazione spline di 3° ordine delle posizioni del picco R sull'ECG residuo. È possibile studiare le variazioni di volume tidale alle alte quote caratterizzando il volume in tre modi diversi: come differenza in ampiezza tra il massimo e il minimo del segnale EDR, come 4° deviazione standard del segnale EDR e come differenza tra 75° e 25° percentile del segnale EDR. In conclusione, l'ultimo metodo citato si è rivelato il più efficace e ha dimostrato che il volume tidale, durante attività fisiche, aumenta per quote crescenti a causa dell'iperventilazione dovuta all'ipossia tissutale

Indice

Introduzione	I
1. Anatomia e fisiologia del sistema respiratorio	1
1.1 Introduzione	1
1.2 Respirazione esterna	2
1.2.1 Ossa e muscoli coinvolti nella ventilazione	2
1.2.2 La pleura	3
1.2.3 Connessione tra polmoni e ambiente esterno attraverso le vie aeree	3
1.2.4 Gli alveoli, sede degli scambi gassosi	4
1.3 Respirazione interna	7
2. Segnale respiratorio diretto	10
2.1. Comportamento meccanico dei polmoni	10
2.2. Grandezze fondamentali della meccanica polmonare	11
2.3. Volumi e capacità polmonare	12
2.3.1 Misura del volume residuo	14
2.4. Misura dei flussi	16
2.5. Misura delle pressioni	17
3. Adattamenti del segnale respiratorio all'alta quota	23
3.1 introduzione	23
3.2 L'ossigeno in alta quota	23
3.3 Gli effetti dell'alta quota	24
3.4 Consumo massimo di ossigeno	24
3.4.1 Effetti della prestazione aerobica di base	25
3.4.2 Effetti dell'età	26
3.4.3 Effetti del sesso	26
3.5 Acclimatazione	27
3.5.1 Trasporto di ossigeno	27
3.5.2 Strategie di acclimatazione tradizionale	27
3.5.3 Uso ed effetti delle esposizioni intermittenti all'altitudine simulata	28
3.5.4 Diversi metodi di ipossia utilizzati dagli atleti	29
3.5.5 Condizionamento dell'ipossia per la pre-acclimatazione all'alta quota	30
3.6 Ventilazione polmonare	31
3.7 Adattamenti ematologici	32
3.8 Compensazione metabolica	33
3.9 Gittata cardiaca	34
3.10 Malattie ad alta quota	35
3.10.1 Valutazione della suscettibilità individuale del mal di montagna acuto con approccio intelligente basato sui dati eterogenei monitorati attraverso dispositivi indossabili	35
3.10.2 Set di dati sugli indici fisiologici	38
3.10.3 Determinazione del dominio adattivo della tolleranza all'ipossia mediante l'analisi delle componenti principali e il metodo di clustering k-means	40

3.10.4	Descrizione metodo “memoria a breve termine a lungo termine” basato Sulle caratteristiche lente per classificare la tolleranza all’ipossia dell’individuo	44
3.11	Risposte fisiologiche all’esposizione ad alta quota mediante i pulsossimetri	49
3.11.1	Principio di funzionamento dei pulsossimetri	49
3.11.2	Cambiamenti di saturazione di ossigeno periferico e frequenza cardiaca a riposo durante l’acclimatazione ad alta quota	52
3.11.3	Effetti dell’acclimatazione durante l’esercizio submassimale	53
3.11.4	Effetti del mal di montagna acuto	53
3.11.5	Valutazioni	54
3.11.6	Conclusioni	56
3.12	Confronto segnale respiratorio diretto e il segnale respiratorio derivato dall’elettrocardiogramma- BioHarness 3.0 Zephyr	57
3.12.1	Segnale respiratorio derivato dall’elettrocardiogramma	58
3.12.2	Estrazione e statistiche delle caratteristiche	58
3.12.3	Risultati	59
3.12.4	Valutazioni e conclusioni	59
3.13	Segnale respiratorio derivato dall’elettrocardiogramma tramite il metodo di modulazione del battito segmentato	60
3.13.1	Valutazioni e conclusioni	62
4.	Analisi sperimentale	64
4.1	Database	64
4.2	Estrazione segnale respiratorio derivato dall’elettrocardiogramma	64
4.3	Calcolo dei volumi	65
4.4	Risultati	65
4.5	Discussione e conclusioni	66
	Bibliografia	II
	Ringraziamenti	

INTRODUZIONE

Quando si sale ad alta quota in modo acuto, l'organismo è esposto alla ridotta disponibilità di ossigeno a causa della riduzione della pressione barometrica e della relativa pressione parziale d'ossigeno. Di conseguenza vengono avviati diversi meccanismi compensatori, tra cui aumento della ventilazione, cambiamenti emodinamici ed ematologici e cambiamenti metabolici. Questi adattamenti fisiologici costituiscono il fenomeno dell'acclimatazione e il tempo necessario affinché esso avvenga dipende dalla fisiologia individuale, dall'altitudine e dalla velocità di salita. Nel caso in cui non si verifica l'acclimatazione, l'individuo potrebbe avvertire sintomi di malattia ad alta quota, il mal di montagna acuto (AMS) che nei casi più gravi potrebbe comportare la morte improvvisa.

È molto importante, quindi, monitorare le risposte fisiologiche all'esposizione ad alta quota, il progresso dell'acclimatazione e/o il potenziale sviluppo di malattie correlate all'alta quota, soprattutto per gli atleti, poiché diversi studi hanno dimostrato che praticare sport ad altitudini maggiori di 2000 m comporta variazioni di saturazione periferica d'ossigeno, frequenza cardiaca e respiratoria maggiori rispetto alle variazioni che si hanno in condizione di riposo.

Per questi motivi, al giorno d'oggi, si sta diffondendo l'uso dei sensori indossabili. In questo studio, in particolare, si cercherà di dimostrare che attraverso l'elettrocardiogramma (ECG) registrato attraverso la fascia toracica BioHarness 3.0 Zephyr, durante un trekking alle alte quote, è possibile, tramite la procedura di modulazione del battito segmentato, estrarre un segnale respiratorio derivato da ECG (EDR) da cui poter ricavare informazioni respiratorie importanti. Lo scopo di questa tesi è quello di, a partire dal segnale EDR ottenuto, misurare le variazioni di volume tidale alle alte quote per individui sotto sforzo e mostrare che esso aumenta all'aumentare della quota a causa dell'iperventilazione, risposta fisiologica all'ipossia tessutale.

1. ANATOMIA E FISIOLOGIA DEL SISTEMA RESPIRATORIO

1.1 INTRODUZIONE

L'apparato respiratorio, rappresentato nella figura 1.1, è costituito da due componenti separate: una pompa muscolare e una superficie di scambio sottile e umida. Negli uomini la pompa è costituita dalla struttura muscoloscheletrica del torace, mentre i polmoni sono formati dall'epitelio di scambio e dai vasi sanguigni associati. Le funzioni principali dell'apparato respiratorio sono quattro:

- Scambio di gas tra atmosfera e sangue. L'organismo introduce ossigeno (O_2) per distribuirlo ai tessuti, mentre l'anidride carbonica (CO_2) prodotta dal metabolismo viene eliminata.
- Regolazione omeostatica del pH corporeo. I polmoni possono modificare il pH dell'organismo aumentando l'escrezione o la ritenzione della CO_2 .
- Protezione da patogeni inalati o da sostanze irritanti. L'epitelio presente nell'apparato respiratorio è protetto da meccanismi che intrappolano e distruggono le sostanze potenzialmente dannose prima che possano entrare nell'organismo.
- Vocalizzazione per mezzo del movimento dell'aria attraverso le corde vocali.

Per svolgere queste funzioni l'apparato respiratorio è anche fonte di perdite significative di acqua e calore dall'organismo. Queste perdite devono essere bilanciate da compensazioni omeostatiche. [1]

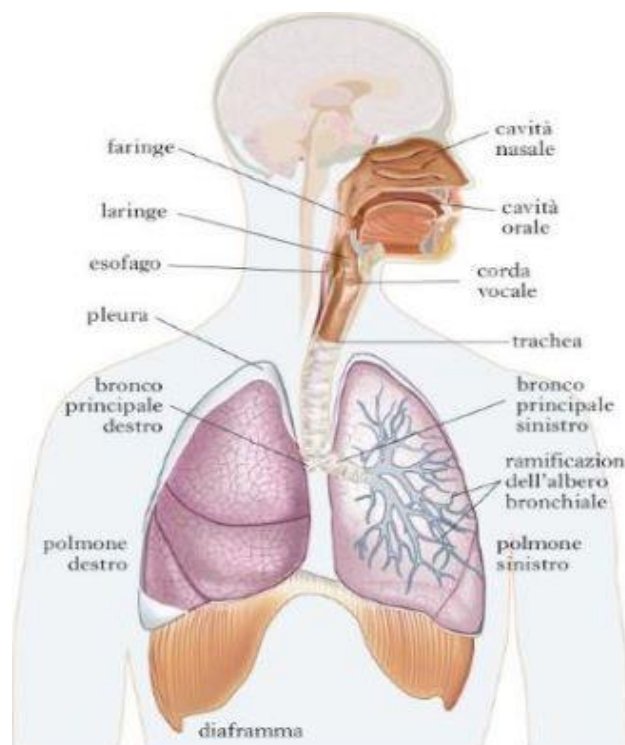


Figura 1.1 Schema dell'apparato respiratorio.

1.2 ESPIRAZIONE ESTERNA

La respirazione esterna è lo scambio dei gas tra ambiente esterno e cellule dell'organismo e può essere suddivisa in quattro processi integrati:

1. Lo scambio di aria tra atmosfera e polmoni. Questo processo è chiamato ventilazione ed è costituito da due atti:

-l'inspirazione, durante la quale viene introdotta nei polmoni l'aria, cioè una miscela di gas costituita con buona approssimazione per il 78.1% da azoto (N_2), per il 21% da O_2 e per lo 0.04% da CO_2 oltre che da vapor d'acqua e altri gas.

-l'espiazione, durante la quale viene cambiata la percentuale predetta, nei gas espirati la percentuale di O_2 scende a circa il 16% mentre quella della CO_2 aumenta circa il 4%. [2]

2. Lo scambio di ossigeno e anidride carbonica tra polmoni e sangue.

3. Il trasporto di ossigeno e di anidride carbonica del sangue.

4. Lo scambio di gas tra sangue e cellule.

Il sistema respiratorio è costituito dalle seguenti strutture coinvolte nella ventilazione e nello scambio di gas:

-Le vie aeree, canali che portano l'aria dall'ambiente esterno ai polmoni.

- Gli alveoli, una serie di strutture emisferiche interconnesse associate ai capillari alveolari. Queste strutture formano la superficie di scambio attraverso cui l'ossigeno diffonde l'aria inspirata al sangue e l'anidride carbonica diffonde dal sangue all'aria che sta per essere espirata.

- Le ossa e i muscoli del torace e dell'addome, che permettono la ventilazione.

1.2.1 OSSA E MUSCOLI COINVOLTI NELLA VENTILAZIONE

Il torace è delimitato dalle ossa della colonna vertebrale, dalle coste e dai muscoli associati a esse. I muscoli e le ossa assieme sono chiamati gabbia o cassa toracica. Le coste e la colonna vertebrale formano le pareti laterali e superiori della cassa toracica. Il diaframma, muscolo scheletrico a forma di cupola, costituisce il pavimento della gabbia toracica. Due gruppi di muscoli intercostali, interni ed esterni, connettono 12 paia di coste. I muscoli sternocleidomastoidei e i muscoli scaleni, definiti muscoli accessori, si portano dalla testa e dal collo fino allo sterno e alle due prime coste. Dal punto di vista funzionale, la cassa toracica è un contenitore sigillato che ha al suo interno tre sacchi membranosi. Il sacco pericardio contiene il cuore. Gli altri due, i sacchi pleurici, contengono i polmoni. I vasi sanguigni toracici e i nervi passano tra i due sacchi pleurici.

1.2.2 LA PLEURA

I polmoni sono costituiti da tessuto leggero, spugnoso, il cui volume è principalmente occupato da spazi riempiti d'aria. Questi organi a forma di cono irregolare occupano la cavità toracica quasi completamente e hanno la base appoggiata sul muscolo diaframma. I bronchi, le vie di conduzione semirigide, collegano i polmoni alla trachea, via aerea principale.

Ciascun polmone si trova all'interno di un sacco pleurico, formato da due foglietti pleurici, di cui uno riveste l'interno della cavità toracica e l'altro la superficie esterna del polmone. Ciascuna membrana pleurica, o pleura, è costituita da diversi strati di tessuto connettivo elastico e da numerosi capillari. I due foglietti sono tenuti assieme da un sottile strato di liquido pleurico. Il liquido pleurico ha due funzioni. La prima è creare una superficie umida e scivolosa in modo che i due foglietti membranosi possano scorrere l'uno sull'altro durante il movimento dei polmoni nella cavità toracica. La seconda è mantenere i polmoni a stretto contatto con la parete toracica.

1.2.3 CONNESSIONE TRA POLMONI E AMBIENTE ESTERNO ATTRAVERSO LE VIE AEREE

Il sistema respiratorio può essere suddiviso in due parti. Il tratto respiratorio superiore, costituito da bocca, cavità nasali, faringe, laringe e trachea. Il tratto respiratorio inferiore, costituito da trachea, dai due bronchi primari, dalle loro ramificazioni e dai polmoni.

L'aria entra nel tratto respiratorio superiore dalla bocca e dal naso e passa nella faringe, via di passaggio comune per cibo, liquidi e aria. Dalla faringe l'aria passa alla laringe per raggiungere la trachea. Nella laringe ci sono le corde vocali, bande di tessuto connettivo che vibrano e si tendono per generare suoni quando passa l'aria.

La trachea è un tubo semiflessibile, tenuto aperto da 15-20 anelli di tessuto cartilagineo a forma di "C". Si estende nella cavità toracica, dove si ramifica in due bronchi primari, uno per ciascun polmone. All'interno dei polmoni, i bronchi si ramificano ripetutamente in bronchi di dimensioni via via più piccole. Anche i bronchi, come la trachea, sono tubi semirigidi sostenuti da cartilagine.

Nei polmoni i bronchi più piccoli diventano bronchioli, piccole vie di passaggio comprimibili con le pareti costituite da muscolo liscio. I bronchioli continuano a ramificarsi fino ai bronchioli terminali, che sono il punto di passaggio tra le vie aeree e l'epitelio di scambio polmonare.

Durante la ventilazione, le vie aeree superiori e i bronchi non sono soltanto una semplice via di passaggio per l'aria, ma svolgono un importante ruolo nel condizionare l'aria prima che raggiunga gli alveoli. Il condizionamento dell'aria inspirata è costituito da tre componenti.

1. Riscaldamento dell'aria alla temperatura corporea (37°C) così che la temperatura corporea centrale non vari e gli alveoli non siano danneggiati dall'aria fredda.
2. Aggiunta di vapore acqueo fino a che l'aria raggiunga il 100% di umidità, in modo che l'epitelio di scambio, che è umido, non si disidrati.
3. Filtrazione del materiale estraneo, in modo che virus, batteri e particelle inorganiche non raggiungano gli alveoli.

L'aria inalata viene riscaldata dal calore del corpo e umidificata dall'acqua che evapora dall'epitelio mucoso che riveste le vie aeree. In circostanze normali, l'aria inspirata raggiunge il 100% di umidità e la temperatura di 37°C già a livello della trachea. [1]

1.2.4 GLI ALVEOLI, SEDE DEGLI SCAMBI GASSOSI

Gli alveoli, rappresentati in figura 1.2, sono raggruppati alle estremità dei bronchioli terminali e costituiscono la maggior parte del tessuto polmonare. La funzione primaria degli alveoli è lo scambio di gas tra l'aria che contengono e il sangue.

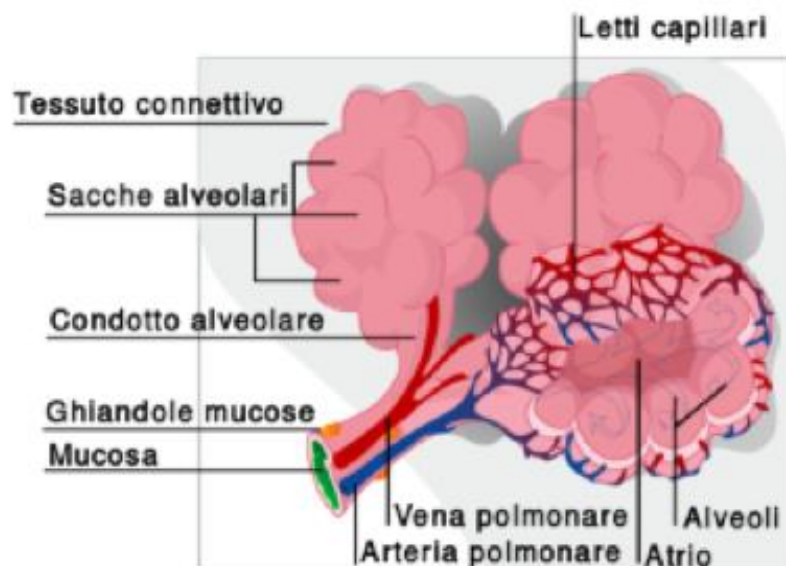


Figura 1.2 diagramma degli alveoli polmonari

Ogni alveolo è costituito da un singolo sottile strato di epitelio di scambio. Negli alveoli ci sono due tipi di cellule epiteliali. Le cellule alveolari del II tipo, più piccole ma più spesse, sintetizzano e secernono una sostanza chimica chiamata il surfactant (surface active agent). Questa sostanza ha la funzione di variare la tensione superficiale del liquido che riveste la parete interna dell'alveolo, ossia di variare la forza generata dalla reciproca attrazione tra le molecole della superficie del liquido. Il surfactant è infatti un tensioattivo, caratterizzato da una tensione superficiale che varia, istante per istante, durante la ventilazione: diminuisce da un valore di circa $50 \text{ dyne} \cdot \text{cm}^{-1}$ ($50 \cdot 10^{-3} \text{ Nm}^{-1}$) a circa zero quando l'alveolo viene compresso, durante l'espiazione, e aumenta da zero fino a circa $50 \text{ dyne} \cdot \text{cm}^{-1}$ durante l'inspirazione. Se non vi fosse questa sostanza non sarebbe possibile evitare il collasso degli alveoli più piccoli, né un'eccessiva espansione in fase inspiratoria.

Per comprendere meglio questo meccanismo si può utilizzare un'analogia:

la tensione superficiale degli alveoli è simile a quella che si ha in una bolla sferica. La tensione superficiale generata dalla sottile lamina di liquido è diretta verso il centro della bolla e genera una pressione all'interno della bolla stessa che vale:

$$P = \frac{4\gamma}{R} \quad (1)$$

con γ tensione superficiale dell'acqua saponata ed R raggio medio della bolla. Nel caso di due bolle con diametri diversi ma costituite da liquidi con la stessa tensione superficiale, la pressione all'interno della bolla più piccola sarà maggiore di quella entro la bolla grande. Analogamente, se la tensione superficiale del liquido fosse uguale negli alveoli piccoli e grandi, quelli piccoli avrebbero una pressione verso l'interno maggiore e tenderebbero a collassare.

Il surfactant è più concentrato a livello degli alveoli più piccoli e rende la loro tensione superficiale minore rispetto a quella degli alveoli di maggiori dimensioni. La tensione superficiale ridotta rende uguale la pressione tra gli alveoli di grandezza diversa e facilita l'espansione degli alveoli più piccoli. L'area della superficie alveolare, esposta da una parte all'aria e dall'altra ai capillari, è pari a circa 40 volte la superficie corporea: in un uomo adulto di statura normale, è pertanto pari a circa $80 \div 90 \text{ m}^2$; di questi circa 70 m^2 sono attivamente impiegati per gli scambi respiratori. L'area dei capillari destinata agli scambi gassosi è, per i due polmoni, di valore circa doppio e pertanto pari a circa 150 m^2 .

A livello alveolare, lo scambio gassoso tra aria e sangue è regolato da un processo passivo di diffusione fisica; ossigeno e anidride carbonica si spostano da zone a maggiore concentrazione ad altre a minore concentrazione. Tale diffusione è regolata dalla legge di Fick:

$$\frac{dM}{dt} = \frac{A \cdot k \cdot (C_1 - C_2)}{s} \quad (2)$$

la quale stabilisce che la massa di gas che diffonde nell'unità di tempo (dM/dt) è proporzionale all'area della superficie di scambio (A), ad una costante di diffusione (k), alla differenza di concentrazione ($C_1 - C_2$), ed è inversamente proporzionale allo spessore della parete alveolare (s). Essendo dM/dt una funzione di A/s , per avere un'elevata diffusione, A deve essere più grande possibile ed s più piccolo possibile. Per quanto attiene ad A , e cioè alla superficie attiva ai fini dello scambio nei capillari, essa è pari, come si è detto a circa 70 m^2 . Mentre s è pari a circa $0.4 \text{ }\mu\text{m}$. Poiché i capillari polmonari trattengono un volume V di sangue pari a in tutto circa 150 m^3 , ne deriva che il velo di sangue che è a contatto con l'aria alveolare ha spessore h pari a:

$$h = \frac{V}{A} = \frac{150 \text{ cm}^3}{70 \cdot 10^4 \text{ cm}^2} \cong 2 \cdot 10^{-4} \text{ cm} = 2 \mu\text{m} \quad (3)$$

quindi poco meno delle dimensioni del diametro di un globulo rosso: ciò significa che nei polmoni ognuno dei circa 5 miliardi di globuli rossi che vi sono in 1 cm^3 ha la possibilità di essere affacciato direttamente su di una superficie dell'alveolo dall'altra parte della quale vi è l'ossigeno dell'aria da catturare scambiandolo con CO_2 . Il passaggio della CO_2 all'aria avviene per effetto della diversità di concentrazione di ossigeno e anidride carbonica nell'aria e nel sangue.

La respirazione esterna si realizza quindi secondo il seguente meccanismo: l'ossigeno dell'aria inspirata, e cioè dell'aria che è già pervenuta entro gli alveoli, si trova ad una pressione parziale pO_2 di circa 150 mmHg, passa attraverso la membrana di $0.4 \text{ }\mu\text{m}$ nel capillare venoso, dove l'ossigeno si trova ad una pressione parziale di circa 40 mmHg. La CO_2 , che nell'aria inspirata si trova ad una pressione parziale di circa 0.3 mmHg, nel sangue venoso ha una pressione parziale pari a circa 45 mmHg. Si ha quindi passaggio di O_2 tra la cavità alveolare dove la pO_2 è maggiore ed il lume del capillare dove la pO_2 è minore. L'inverso accade nel caso della CO_2 .

In conclusione, le pressioni parziali di O_2 e di CO_2 nell'aria alveolare e nel sangue capillare, si equilibrano rapidamente e progressivamente mano a mano che il sangue che il sangue fluisce lungo la rete capillare polmonare.

1.3 RESPIRAZIONE INTERNA

La respirazione interna è quella attinente agli scambi di O_2 e CO_2 che hanno luogo nei diversi tessuti tra letto sanguigno e cellule. Più precisamente dal sangue capillare arterioso, l' O_2 si diffonde nel liquido interstiziale e da questo nelle cellule dei tessuti, mentre la CO_2 segue il percorso inverso.

Anche la respirazione interna è regolata dai rapporti di pressione parziale. Infatti una volta avvenuti gli scambi nell'ambito polmonare, il sangue arterioso contiene O_2 ad alta pO_2 e CO_2 con bassa pCO_2 , mentre nelle cellule dei tessuti la pO_2 è bassa e la pCO_2 è alta. Queste condizioni stabiliscono gradienti pressori che realizzano gli scambi gassosi tra sangue e tessuti e quindi un flusso continuo e costante di O_2 dal sangue capillare ai liquidi interstiziali ed alle cellule dei tessuti, ed un flusso costante di CO_2 dalle cellule e dal liquido interstiziale al sangue capillare. Il trasporto dell' O_2 e della CO_2 nel sangue avviene per la presenza di una particolare proteina, l'emoglobina. Essa è presente nei globuli rossi. L'emoglobina (Hb) si lega chimicamente all' O_2 tramite il gruppo eme formando l'ossiemoglobina (HbO_2). Il sangue, proveniente dai polmoni contiene in prevalenza ossigeno combinato con l'emoglobina, mentre una piccola parte di esso (meno dell'1% del totale) è fisicamente disciolta in soluzione salina nel plasma. In condizioni fisiologiche normali per ogni 100 ml di sangue vi sono 18.5 ml di ossigeno combinati con l'emoglobina e 0.5 ml di ossigeno in soluzione.

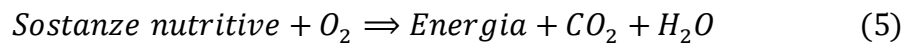
Si definisce così un parametro assai importante capace di fornire indicazioni sulla efficienza del trasporto dell'ossigeno nel sangue: la saturazione dell'ossigeno, SaO_2 , definita come il rapporto tra il contenuto di O_2 nel sangue (si trascura la quantità di ossigeno fisicamente disciolta nel sangue, data la sua modesta entità) e la capacità di trasporto di O_2 dell'Hb:

$$SaO_2 = \frac{HbO_2}{Hb + HbO_2} \times 100 \quad (4)$$

Tale parametro, insieme alla pO_2 arteriosa, rappresenta un ottimo indicatore dell'efficienza del sistema di ossigenazione sanguigna: esso viene misurato con apposite apparecchiature dette saturimetri. Valori normali della SaO_2 sono compresi nel campo $96 \div 98\%$.

La CO_2 invece è presente sia come gas libero in soluzione (5 ÷ 10%) sia in combinazione chimica (70 ÷ 90%) con l'acqua (acido carbonico e bicarbonato acido). La quantità di CO_2 nel sangue ha una notevole importanza per l'equilibrio acido-base dei liquidi corporei (pH del sangue) dai quali tra l'altro dipende la regolazione dei ritmi cardiaci e polmonari.

In sintesi, considerando che la produzione di energia necessaria all'attività delle cellule avviene secondo il processo aerobico

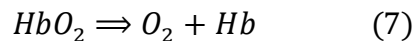


il ciclo completo dello scambio dei gas può essere così schematizzato:

a) Nel capillare polmonare l' O_2 si diffonde dall'alveolo (alta pO_2) al capillare polmonare (bassa pO_2). L'ossigeno si combina con l'emoglobina negli eritrociti (globuli rossi) ed è quindi trasportata al capillare del tessuto. Si ha:



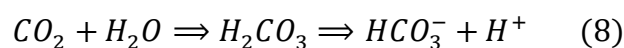
b) nel capillare del tessuto l' O_2 viene liberato dall'emoglobina:



inoltre, per la parte che è diffondibile, essa passa direttamente dal capillare (alta pO_2) nella cellula;

c) nella cellula l' O_2 e le sostanze nutritive vengono trasformate in energia che può essere utilizzata nella cellula, si ha cioè la (5). Il risultato è quindi H_2O e CO_2 ad elevata pressione parziale;

d) nel capillare del tessuto la CO_2 si diffonde nel sangue arterioso che ha bassa pCO_2 . L' H_2O e la CO_2 si combinano e vengono quindi suddivisi in ioni idrogeno H^+ e ioni bicarbonato:

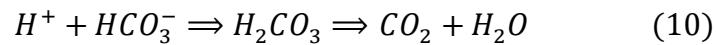


gli ioni idrogeno si combinano con l'emoglobina: $H^+ + Hb^- \Rightarrow HHb$ e gli ioni bicarbonato si diffondono nel plasma. La CO_2 viene anche trasportata legata alle proteine costituenti la molecola dell'Hb e fisicamente trasportata in soluzione nel plasma.

e) Nel capillare polmonare l'emoglobina libera gli ioni H^+ che diffondono nel plasma:



gli ioni H^+ si combinano con gli ioni bicarbonato HCO_3^- e quindi si dividono in CO_2 e H_2O .



La CO_2 ad alta pressione parziale si diffonde nel plasma e quindi negli alveoli dove la pCO_2 è bassa (aria alveolare).

Il controllo dell'attività respiratoria è situato nel centro respiratorio nel midollo allungato, collegato con il centro pneumotassico posto in prossimità del ponte di Varolio. Il centro respiratorio riceve impulsi dalla corteccia cerebrale, dalla periferia del corpo e dai polmoni che trasmettono, istante per istante, informazioni sul loro stato nel corso del ciclo respiratorio. Il centro respiratorio viene influenzato anche dall'aumento dell'acidità nel sangue, dall'aumento della pCO_2 nel sangue, dalla mancanza di O_2 , dalla temperatura e dalla pressione sanguigna.

I chemiorecettori, posti nei seni delle arterie carotidi e sull'arco aortico, sono stimolati dalla variazione del pH nel sangue (dipendente dalle variazioni delle pCO_2 e pO_2). L'aumento della pO_2 arteriosa stimola i predetti recettori in modo da ridurre l'attività respiratoria, al contrario l'aumento della pCO_2 produce una stimolazione che accresce la frequenza e la profondità del respiro.

La frequenza viene accresciuta fisiologicamente dall'attività muscolare e dalle reazioni emotive attraverso le connessioni che l'ipotalamo stabilisce con il ponte di Varolio. [2]

2. SEGNALE RESPIRATORIO DIRETTO

2.1 COMPORTAMENTO MECCANICO DEI POLMONI

I polmoni sono contenuti in una sacca impermeabile, la pleura; questa è un doppio foglietto che da una parte aderisce alla parete toracica interna (*pleura parietale*) e dall'altra è aderente al polmone (*pleura viscerale*). In condizioni di flusso alveare nullo, polmoni e gabbia toracica si trovano in una situazione di equilibrio determinata dalla risultante di due forze elastiche contrastanti: la reazione verso l'interno del parenchima polmonare e la trazione verso l'esterno della parete toracica.

Conseguenza di ciò è la presenza di una depressione nello spazio intrapleurico di circa $5 \div 8$ cmH₂O inferiore alla pressione atmosferica. La pleura è inoltre necessaria per consentire al polmone di spostarsi rispetto alla parete fissa (cassa toracica) senza attrito. Infatti tra i due foglietti viene secreta una piccola quantità di liquido sieroso che fa sì che i due foglietti pleurici scorrano facilmente l'uno sull'altro per effetto dei movimenti respiratori della parete toracica.

L'aria entra nei polmoni perché il diaframma contraendosi si abbassa e quindi offre maggiore spazio all'espansione dei polmoni nella parte inferiore, contemporaneamente si contraggono i muscoli intercostali spostando le costole verso l'alto e verso l'esterno. Questo incremento attivo del volume a disposizione dei polmoni, produce una riduzione della pressione intrapleurica, con conseguente riduzione della pressione alveolare al di sotto della pressione atmosferica. Ciò consente all'aria esterna, che si trova a pressione atmosferica, di entrare nei polmoni. Si genera così un flusso d'aria all'interno del sistema respiratorio che cessa non appena la pressione alveolare torna in equilibrio con quella atmosferica.

La fase espiratoria, al contrario, è un fenomeno passivo: i muscoli diaframmatici e intercostali, rilassandosi, diminuiscono lo spazio polmonare, costringendo l'aria che vi era entrata a fuoriuscire. Nel corso dell'inspirazione la pressione alveolare diviene leggermente negativa rispetto a quella atmosferica (-1 cmH₂O), mentre nel corso dell'espirazione diviene leggermente positiva ($+1$ cmH₂O). Durante la fase di inspirazione, la pressione alveolare, leggermente negativa, è sufficiente a far affluire circa 0.5 l di aria nei polmoni nei circa 2 secondi di durata di una normale inspirazione e nello stesso tempo la pressione pleurica varia da -5 cmH₂O a -7 cmH₂O. Durante la fase respiratoria la pressione pleurica ritorna ai circa -5 cmH₂O di inizio ciclo, provocando un aumento della pressione alveolare di circa $+1$ cmH₂O che fa uscire dai polmoni, durante i 2 secondi dell'espirazione, 0.5 l di aria entrati nelle fasi di inspirazione.

2.2 GRANDEZZE FONDAMENTALI DELLA MECCANICA POLMONARE

La quantità di aria immessa ed espulsa dai polmoni dipende essenzialmente da tre grandezze meccaniche fondamentali che, singolarmente o combinate tra esse, definiscono lo stato fisiologico e patologico dell'apparato respiratorio. Tali grandezze sono: *Volume*, *Flusso* e *Pressione*.

-*Volume*, V

Il volume, definito come spazio che accoglie l'aria, viene realizzato dal processo a mezzo del quale il diaframma, i muscoli intercostali e quindi i polmoni, al variare della loro geometria producono e controllano il ciclo respiratorio. Ad ogni variazione ritmica di geometria del sistema corrisponde un volume che viene messo ritmicamente a disposizione dell'aria esterna che entra (inspirazione) e di quella, per così dire "esaurita", che viene espulsa (espirazione).

Questi volumi, più propriamente chiamati *volumi polmonari*, misurati in norma in litri [l], vengono suddivisi in quattro *volumi principali*. Una combinazione di due o più volumi principali individua le *capacità polmonari*. La conoscenza dei valori che assumono i volumi e le capacità polmonari è essenziale per la valutazione della fisiologia e delle patologie polmonari.

-*Flusso*, \dot{V}

Le modalità temporali con le quali l'aria viene introdotta od espulsa dai polmoni e cioè la velocità che essa assume nelle diverse fasi del ciclo respiratorio, costituiscono un secondo importante parametro connesso con la fisiologia respiratoria. Si tratta in questo caso di valutare il flusso d'aria ($dV/dt = \dot{V}$) e la sua storia temporale nel corso del ciclo respiratorio. La legge con la quale tale flusso varia è strettamente connessa con diversi tipi di patologie.

-*Pressione*, P

La pressione, che nel corso del ciclo respiratorio si stabilisce nello spazio intrapleurico, negli alveoli e nelle vie aeree superiori, dalla quale dipende la movimentazione dell'aria nell'atto inspiratorio ed espiratorio, è il terzo parametro fondamentale dal quale è possibile dedurre le modalità di funzionamento del sistema polmonare.

Assieme alle tre grandezze fondamentali se ne aggiungono altre due, definite *derivate*, che individuano l'una la *resistenza* che incontra l'aria nell'attraversare le vie aeree superiori fino a giungere negli alveoli e viceversa; l'altra la *cedevolezza* (*compliance*) che definisce l'elasticità di tutto il tessuto polmonare e delle strutture ad esse connesse (cassa toracica).

La resistenza è definita dal rapporto tra causa motrice, cioè la differenza di pressione tra la pressione atmosferica e la pressione alveolare, e il corrispondente flusso:

$$Resistenza = R = \frac{\Delta P}{\dot{V}} \quad \left[\frac{cmH_2O}{l \cdot s^{-1}} \right] \quad (11)$$

La cedevolezza è definita dal rapporto tra la variazione di volume ΔV dei polmoni e la differenza di pressione ΔP che ne è stata la causa.

$$Compliance = C = \frac{\Delta V}{\Delta P} \quad \left[\frac{l}{cmH_2O} \right] \quad (12)$$

2.3 VOLUMI E CAPACITÀ POLMONARI

Lo strumento mediante il quale si misurano i volumi polmonari è lo spirometro. Il principio di funzionamento è il seguente: il soggetto, al quale viene precedentemente chiuso il naso con apposita pinza, respira attraverso un tubo che consente il passaggio dell'aria inspirata ed espirata in un solo condotto che successivamente si biforca in due tubi ove sono collegata due valvole poste in opposizione. Il gas inspirato ed espirato fa variare il volume racchiuso dalla campana a tenuta d'acqua. La campana è accuratamente bilanciata dal contrappeso per cui essa si alza e si abbassa per contenere od espellere il volume d'aria rispettivamente espirato od inspirato. Sulla via espiratoria vi è un contenitore di calce idrata, che assorbe l'acqua e l'anidride carbonica espirate. I movimenti assiali della campana vengono registrati da un sistema registratore, il chimografo, che traccia il respiro su un foglio di carta graduato.

L'ordinata di ciascun punto componente la traccia lasciata dalla penna scrivente rappresenta il volume di gas contenuto nella campana in quell'istante a partire dal volume di riferimento iniziale, mentre la tangente alla traccia in quel punto rappresenta il flusso istantaneo. Il volume di riferimento iniziale indicato dallo spirometro è quello corrispondente all'inizio dell'inspirazione e cioè quando i muscoli respiratori partono dalla posizione di riposo (livello espiratorio a riposo).

Nella figura 2.1 viene riportata una registrazione tipica effettuata con lo spirometro.

Dall'osservazione della figura 2.1 emerge che sono definiti quattro volumi e quattro capacità in condizioni di flusso nullo. Ogni capacità è somma di due o più volumi.

I volumi polmonari statici sono:

1. *Volume tidale* (VT), ossia la quantità di aria che il polmone ventila, per ogni atto respiratorio, in condizione di riposo; esso è pari a circa 500÷1000 ml per un adulto.

2. *Volume di riserva inspiratoria* (IRV), ossia il massimo volume di aria che può essere forzatamente inspirata alla fine di un normale atto; esso vale circa 1800÷2000 ml.

3. *Volume di riserva espiratoria* (ERV), il massimo volume d'aria che può essere forzatamente espirato alla fine di una espirazione normale; esso vale circa 1400 ml.

4. *Volume residuo* (RV) è il volume d'aria che rimane intrappolato nei polmoni dopo la massima espirazione e cioè alla fine di ERV; esso è circa 1200 ml.

Le capacità polmonari statiche sono:

1. *Capacità vitale* (VC), è il massimo volume d'aria che può essere espulso dai polmoni con una espirazione forzata dopo un'inspirazione massimale.

$$VC = IRV + ERV + VT \quad (13)$$

2. *Capacità totale polmonare* (TLC), è la quantità d'aria contenuta nei polmoni dopo la massima inspirazione.

$$TLC = VC + RV \quad (14)$$

3. *Capacità inspiratoria* (IC), è la massima quantità d'aria che può essere inspirata a partire dalla posizione di fine espirazione del volume di aria corrente.

$$IC = VT + IRV \quad (15)$$

4. *Capacità residua funzionale* (FRC), ossia il volume d'aria che rimane nei polmoni dopo una normale espirazione.

$$FRC = ERV + RV \quad (16)$$

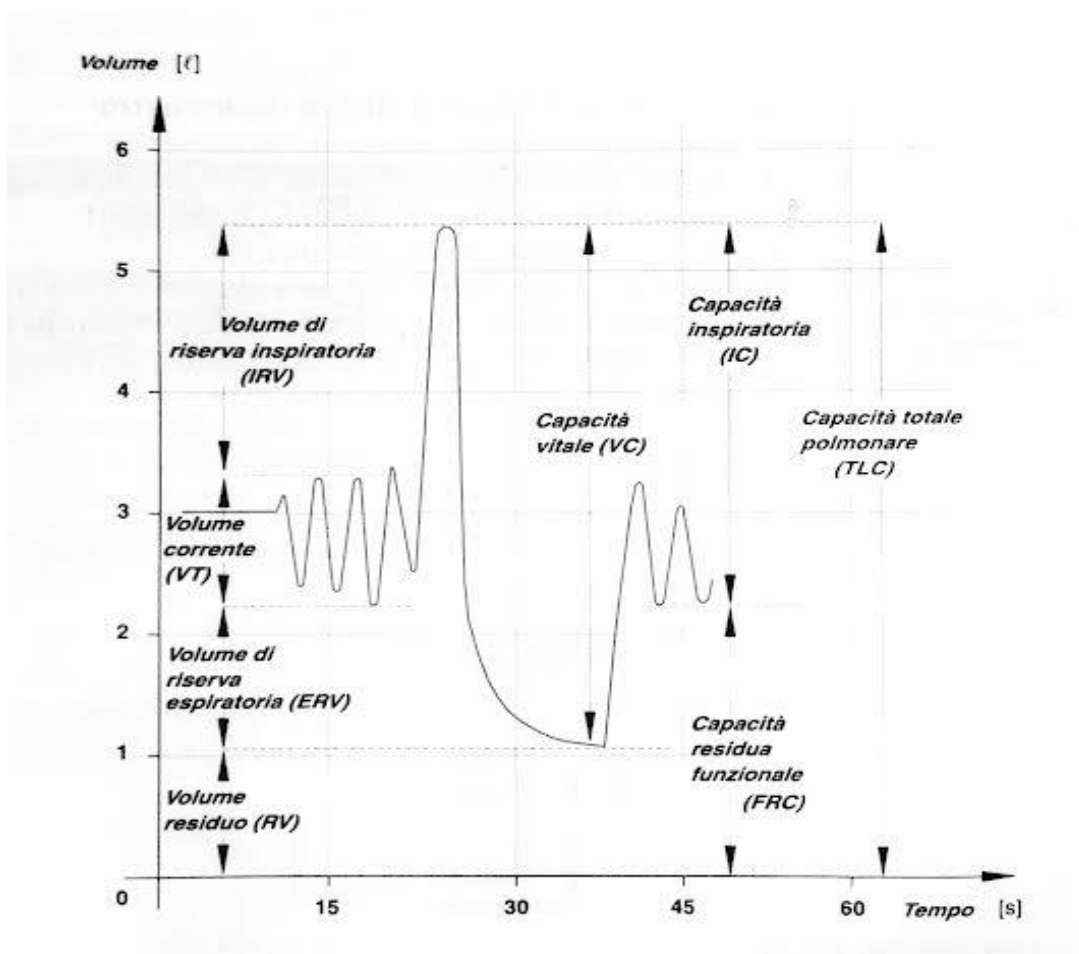


Figura 2.1. Esempio di spirogramma rappresentativo dei volumi e delle capacità polmonari.

Tutte le grandezze precedentemente definite sono direttamente deducibili dal grafico, eccettuate quelle (FRC e TLC) che richiedono la conoscenza del volume residuo e cioè del volume di gas contenuto nei polmoni e nelle vie aeree che non partecipa alla ventilazione. La misura del volume residuo richiede speciali tecniche che utilizzano i gas inerti.

2.3.1 MISURA DEL VOLUME RESIDUO

Il volume residuo (RV) può essere misurato con i metodi fondati sulla diluizione di gas inerti. I gas utilizzati in tale procedura sono generalmente azoto ed elio.

Qui nel seguito viene illustrato il metodo a circuito chiuso che utilizza l'elio (He) come gas di prova. Prima dell'inizio della prova lo spirometro viene riempito con una miscela di ossigeno ed azoto. Considerando che la prova può durare dai 2 minuti, per individui giovani e sani, ai 10 minuti, per i

soggetti enfisematosi, e che il consumo medio di O_2 per un adulto a riposo è di circa $250\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$, è necessario che nello spirometro vi sia una quantità di ossigeno (circa 2.5 l) sufficiente a portare a termine la prova senza che il paziente vada in ipossia. Alla miscela viene quindi aggiunto He in proporzione nota, generalmente il 10% del volume.

All'inizio della prova sono quindi noti i valori del volume dello spirometro (V_s) e della frazione volumetrica di He in esso contenuta (F_s) ed è incognito il volume dei polmoni (V_p); in particolare, se la prova ha inizio e fine nel medesimo valore di FRC, si può identificare V_p con FRC. Al paziente viene fatta respirare la miscela presente nello spirometro e viene monitorata, attraverso un analizzatore di He posto sul canale di espirazione, la frazione percentuale di He presente nel gas espirato. Quando il valore percentuale di He fornito dall'analizzatore diviene costante, ossia quando le sue variazioni sono inferiori, per esempio, al 2%, si è raggiunto l'equilibrio delle pressioni parziali dell'elio nei polmoni e nello spirometro e quindi si può applicare l'equazione di uguaglianza per il volume di He tra l'inizio e la fine della prova, dato che è trascurabile la quantità di He assorbita dai tessuti, e quindi in assenza di perdite la sua quantità è assunta costante. Indicando con F_f la frazione volumetrica di He nello spirometro che all'equilibrio è uguale alla frazione volumetrica di He nei polmoni si ha:

$$V_s \cdot F_s = (V_s + V_p) \cdot F_f \quad (17)$$

Essendo $FRC = V_p$, si ha:

$$FRC = V_p = \frac{V_s \cdot (F_s - F_f)}{F_f} \quad (18)$$

Poiché da una prova spirometrica è misurabile il valore di ERV, si ottiene il valore del volume residuo RV come differenza tra FRC ed ERV.

Relativamente alle prove spirometriche occorre tuttavia osservare che i volumi misurati devono essere corretti per tenere conto della temperatura e dell'umidità relativa del gas espirato, il quale passa dalle condizioni di BTPS (Body Temperature Pressure Saturated) a quelle di ATPS (Ambient Temperature Pressure Saturated).

I gas nei polmoni si trovano alla temperatura del corpo umano (circa $37^\circ C$) e saturati in termini di pressione parziale del vapor d'acqua (P_w) che a sua volta dipende dalla temperatura. A $37^\circ C$ tale P_w vale 47 mmHg. I gas misurati nello spirometro sono a temperatura ambiente, e sono secchi se il

vapor d'acqua è stato assorbito da un apposito filtro posto tra la bocca e la campana spirometrica o se il gas viene inspirato dalla stessa campana, oppure a temperatura e pressione standard se sono stati espirati e quindi raccolti nella campana con il vapor d'acqua. Ma alla temperatura normale di una stanza di 24°C la P_w vale circa 22 mmHg. I gas inspirati dall'atmosfera hanno normalmente il 50% di umidità relativa e cioè la pressione parziale del vapor d'acqua assume un valore pari al 50% di 22 mmHg ossia 11 mmHg. Poiché le misure devono essere riferite al volume di gas interno ai polmoni del paziente, è necessario convertire le condizioni di pressione del vapor saturo dalla temperatura ambiente alle condizioni di vapor saturo alla temperatura del corpo umano.

Pertanto, il volume polmonare del gas nel paziente, V_B , è dato da:

$$V_B = V_A \cdot \frac{T_B \cdot (P_{atm} - P_{wA})}{T_A \cdot (P_{atm} - P_{wB})} \quad (19)$$

Dove V_A è lo stesso volume ma nelle condizioni dell'ambiente esterno, T_B è la temperatura del corpo umano (circa 37°C), T_A è la temperatura dell'ambiente, P_{atm} è la pressione atmosferica ed infine P_{wA} e P_{wB} sono rispettivamente le pressioni parziali del vapor d'acqua nell'ambiente e nei polmoni.

2.4 LA MISURA DEI FLUSSI

La registrazione dell'andamento della curva flusso/volume inspiratoria-espiratoria e la determinazione del volume totale ventilato in un certo intervallo di tempo sono altre prove importanti per valutare efficacemente la funzionalità polmonare. La misura del flusso (Q o \dot{V}) e cioè della portata di un gas, o anche di una miscela di gas, è attuata attraverso la misura delle velocità essendo $Q = S \cdot v$ dove S è la sezione del condotto entro il quale scorre il gas e v è la velocità media del gas nella sezione. Lo strumento utilizzato per la misura della velocità dei gas inspirati od espirati è lo pneumotacografo.

Esso è costituito da un condotto circolare in cui viene inserito un pacco di lamelle parallele attraverso le quali viene fatto passare il gas espirato o inspirato. Attorno a tale pacco viene posta una resistenza riscaldante la quale impedisce che i gas espirati condensino il vapore d'acqua dentro il pacco lamellare, uniformatore di flusso, ostruendolo e quindi aumentando notevolmente la resistenza all'avanzamento stesso. Agli estremi del pacco lamellare vi sono due fori O e O' tra i quali, per effetto della presenza del pacco lamellare, si manifesta una perdita di carico e quindi una differenza di pressione che viene rilevata dalla lamina L del trasduttore differenziale di pressione.

Poiché la struttura del pacco lamellare è tale da produrre una resistenza meccanica all'avanzamento del gas attraverso di esso mantenendone, almeno in prima approssimazione, laminare il flusso, si può scrivere:

$$\dot{V} = \frac{P_o - P_{o'}}{R} \quad (20)$$

Essendo $P_o - P_{o'} = \Delta P$ la perdita prodotta dal moto della corrente fluida ed R la resistenza che esso incontra nell'attraversare il pacco lamellare. L'uscita Δe (volt) del trasduttore (per esempio ad estensimetri) viene inviata ad un amplificatore differenziale e quindi ad un amplificatore integrale. All'uscita del primo amplificatore vi è un segnale elettrico proporzionale alla portata (flusso) in quanto dalla (20) si osserva che ΔP è proporzionale a \dot{V} se R è costante. All'uscita finale è presente un l'integrale della portata e quindi il volume totale espirato e inspirato in un determinato intervallo di tempo. Nell'eseguire tale integrazione si fa l'ipotesi che l'aria a quelle velocità si comporti come un fluido incomprimibile.

Relativamente al valore della resistenza R, va osservato che essa è calcolabile attraverso la legge di Poiseuille che per questo specifico trasduttore si scrive:

$$P_2 - P_1 = \frac{8\mu L \dot{V}}{\pi r^4 n} \quad (21)$$

Essendo:

μ : viscosità dinamica dell'aria inspirata o espirata (Pa · s);

L e r: lunghezza del pacco lamellare e passo (distanza tra una lamina e l'altra);

\dot{V} : portata in volume;

n: numero delle lamelle.

2.5 MISURA DELLE PRESSIONI

L'azione di espansione e compressione dei polmoni, cui segue l'introduzione e l'espulsione dell'aria, è prodotta dalla differenza di pressione esistente tra l'alveolo e l'intercapedine tra i due fogliettini pleurici parietale e viscerale. La depressione (P_{pl}) esistente nel doppio foglietto è sempre negativa e varia nel campo compreso tra -15 mmHg e -4 mmHg rispettivamente in inspirazione ed espirazione. La pressione alveolare (P_{alv}) è positiva, cioè maggiore della pressione atmosferica

(P_{atm}), in espirazione e negativa in inspirazione. In ogni caso la P_{alv} anche in inspirazione è maggiore della P_{pl} e ciò, manifestamente, per consentire ai polmoni di aumentare il proprio volume per seguire l'incremento di volume offerto dall'espansione della gabbia toracica.

Lo strumento che misura la pressione alveolare è il pletismografo. Esso inoltre consente la misurazione del volume dei gas racchiusi nel sistema respiratorio (polmoni + bronchi + trachea + bocca), denominato volume gassoso toracico (V_{GT}), e consente la effettuazione di misure in regime dinamico ed in particolare la determinazione delle grandezze definite come derivate e cioè la cedevolezza del sistema respiratorio C_{SR} e la sua resistenza R_{SR} .

Il pletismografo, è una cabina a chiusura ermetica, entro la quale viene posto il paziente che respira in comunicazione con l'esterno.

La cabina del pletismografo è equipaggiata come segue:

- Un dispositivo necessario per la calibrazione consistente in uno stantuffo che scorrendo entro un cilindro senza valvole, comprime o fa espandere l'aria entro il pletismografo;
- un trasduttore di pressione, che misura la differenza di pressione tra l'interno del pletismografo (prodotta o dallo stantuffo o dal paziente) e l'esterno a pressione atmosferica che viene assunta come riferimento; tale valore viene indicato con P_{plet} ;
- uno pneumotacografo, che misura il flusso \dot{V} dell'aria inspirato (o espirato), munito di un dispositivo di otturazione del condotto azionabile per via pneumatica od elettrica dall'esterno della cabina. Nel condotto del pneumotacografo, prima dell'otturatore ed in prossimità della bocca del paziente, è posto un trasduttore di pressione che misura la pressione esistente tra la bocca del paziente e la pressione atmosferica. Tale differenza di pressione corrisponde a P_{alv} .

Per le misurazioni la procedura è la seguente:

il paziente, chiuso dentro la cabina alla pressione atmosferica, respira normalmente. Si osserva che ogni variazione del volume dei gas nei polmoni ΔV_{GT} è uguale ed opposta alla variazione di volume del gas nello spazio attorno al paziente nell'interno del pletismografo. Pertanto, detta ΔV_{plet} la variazione del volume che circonda il paziente, si deve avere:

$$\Delta V_{GT} = -\Delta V_{plet} \quad (22)$$

Se si fa riferimento al ΔV_{GT} dei polmoni, si osserva che a tale variazione di volume corrisponde una variazione di pressione il cui legame funzionale con il volume, in prima istanza, può essere rappresentato da una trasformazione politropica del tipo:

$$p \cdot V^k = cost \quad (23)$$

Dove k è l'esponente della politropica che nel caso di gas biatomici come l'aria vale 1 se la trasformazione è isoterma e 1.4 se è adiabatica.

Nel caso di una frequenza respiratoria normale ($16 \div 20$ cpm), stante la costanza della temperatura all'interno del corpo umano, si può ritenere che all'interno dei polmoni la trasformazione sia isoterma e porre quindi $k=1$. In queste condizioni:

$$P_{alv}(t_1) \cdot V_{GT}(t_1) = P_{alv}(t_2) \cdot V_{GT}(t_2) \quad (24)$$

Essendo t_1 e t_2 due istanti diversi nel corso del ciclo della respirazione.

Le relazioni (22), (23) e (24) consentono di porre in relazione variazioni di pressione e di volume che si verificano nei polmoni del paziente a variazioni di pressione e di volume misurabili con trasduttori appartenenti al pletismografo ed al pneumotacografo.

Il paziente chiuso nella cabina pletismografica alla pressione atmosferica, viene invitato a respirare attraverso il pneumotacografo. Ad un certo istante t_1 (generalmente a fine espirazione) viene chiuso l'otturatore del pneumotacografo. Il paziente, con l'otturatore chiuso, tenta di inspirare, ma non potendo entrare nuovo gas nei polmoni, nello sforzo inspiratorio, incrementa di ΔV_{GT} il volume della gabbia toracica cui corrisponde una diminuzione della pressione alveolare ΔP_{alv} che può rilevarsi all'interno della bocca del paziente. Si fa qui l'ipotesi che la pressione esistente nella bocca del paziente che in un certo istante tenta di inspirare sia pari a quella esistente negli alveoli. Ciò è assai vicino alla realtà se vi è il tempo che si verifichi l'equilibrio della pressione tra la bocca e gli alveoli e cioè se si compiono le misurazioni in un regime statico. In queste condizioni si può applicare la legge di Boyle scegliendo due istanti t_1 e t_2 nei quali si misurino le seguenti quantità:

$$P_{alv}(t_1) = P_{atm} \quad (25)$$

$$P_{alv}(t_2) = P_{atm} - \Delta P_{alv} \quad (26)$$

$$V_{GT}(t_1) = V_{GT1} \quad (27)$$

$$V_{GT}(t_2) = V_{GT1} + \Delta V_{GT} \quad (28)$$

Da cui trascurando il prodotto $\Delta P_{alv} \cdot \Delta V_{GT}$, dalla (24) si ottiene:

$$P_{atm} \Delta V_{GT} = \Delta P_{alv} \cdot V_{GT1} \quad (29)$$

Si osserva che qualora l'istante t_1 sia scelto nel momento di flusso nullo di fine espirazione in condizione di respirazione tranquilla, è $V_{GT1} = FRC$ e quindi la (29) si trasforma nella:

$$V_{GT1} = FRC = P_{atm} \frac{\Delta V_{GT}}{\Delta P_{alv}} \quad (30)$$

che per la (22) può essere scritta come:

$$FRC = -P_{atm} \frac{\Delta V_{plet}}{\Delta P_{alv}} \quad (31)$$

Lo stantuffo di calibrazione consente di porre in relazione le variazioni di volume nello spazio intorno al paziente ΔV_{plet} con le corrispondenti variazioni di pressione ΔP_{plet} . La curva di calibrazione, dalla quale si ricava la variazione di volume ΔV_{plet} che deve essere fornita per ottenere l'incremento unitario della pressione ΔP_{plet} , risulta approssimativamente rettilinea con equazione:

$$\Delta V_{plet} = -K \cdot \Delta P_{plet} \quad (32)$$

relazione dalla quale si ottiene la costante K di calibrazione del pletismografo.

L'ordine di grandezza di K è $8 \div 10 \text{ ml} \cdot \text{cmH}_2\text{O}^{-1}$. La (31) pertanto si trasforma nella:

$$FRC = K \cdot P_{atm} \frac{\Delta P_{plet}}{\Delta P_{alv}} \quad (33)$$

La relazione (33) consente la determinazione del volume FRC procedendo secondo la modalità che segue: si invia all'asse x di un oscilloscopio il segnale trasduttore P_{plet} ed all'asse y quello proveniente dal trasduttore P_{alv} e si invita il paziente ad espirare ed inspirare contro l'otturatore

chiuso: si osserva che il punto luminoso del pennello elettronico traccia sullo schermo del tubo una retta che è inclinata di φ_1 rispetto all'asse x.

Dalla (33) si ottiene:

$$FRC = K \cdot P_{atm} \frac{1}{\tan\varphi_1} \quad (34)$$

pertanto dalla conoscenza dell'angolo φ_1 e della costante K si ottiene il valore della FRC.

Se ora si apre l'otturatore e si invita il paziente a respirare attraverso il pneumotacografo, con diverse modalità (respiro tranquillo, inspirazione ed espirazione forzate, etc.), il pletismografo consente di misurare la resistenza al flusso opposta dalle vie aeree.

La resistenza delle vie aeree (R_{SR}) è definita dal rapporto:

$$R_{SR} = \frac{P_{alv} - P_{atm}}{\dot{V}} \quad (35)$$

Tale rapporto può essere visualizzato sullo schermo di uno oscilloscopio durante un intero ciclo respiratorio.

Se si registra ancora sull'oscilloscopio in ordinate il valore \dot{V} ed in ascisse il valore ΔP_{plet} si ottiene, durante il ciclo espirazione-inspirazione, una forma tipica dei cicli di grandezze fisiche che presentano il fenomeno dell'isteresi, ove l'area racchiusa tra le curve è rappresentativa dell'energia dissipata dalle forze viscoelastiche polmonari.

Per quanto attiene alla non linearità, dato che la R_{SR} è variabile tra l'inizio e la fine del ciclo, la sua valutazione viene riferita alla pendenza della retta passante tra i due punti per i quali si misura un flusso di $\pm 0.5 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$. Tale retta ha pendenza:

$$\tan\varphi_2 = \frac{\Delta\dot{V}}{\Delta P_{plet}} = \frac{0.5 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1} - (-0.5 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1})}{\Delta P_{plet}} = \frac{1 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}}{\Delta P_{plet}} \quad (36)$$

Essendo ΔP_{plet} proporzionale a ΔP_{alv} :

$$\Delta P_{alv} = \tan\varphi_1 \cdot \Delta P_{plet} \quad (37)$$

Per cui si ottiene:

$$\Delta\dot{V} = \tan\varphi_2 \Delta P_{plet} = \frac{\tan\varphi_2}{\tan\varphi_1} \Delta P_{alv} \quad (38)$$

E quindi:

$$R_{tot} = \frac{\tan\varphi_1}{\tan\varphi_2} \quad (39)$$

La (39) fornisce la misura della resistenza all'avanzamento dell'aria fino agli alveoli: essa è quindi comprensiva delle perdite di carico R_i dovute al pneumotografo ed ai condotti ad esso connessi. Pertanto la resistenza netta è quella indicata dalla (39) diminuita di quella dovuta agli elementi anzidetti. Tale resistenza è peraltro direttamente indicata in quanto è dato costruttivo del pneumotacografo e quindi nota, si ha in definitiva $R_{SR} = R_{tot} - R_1$. [2]

3. ADATTAMENTI DEL SISTEMA RESPIRATORIO ALL'ALTA QUOTA

3.1 INTRODUZIONE

Molte variabili influenzano l'efficienza dello scambio alveolare dei gas e determinano se i gas del sangue arterioso sono normali. In primo luogo, una quantità adeguata di ossigeno deve raggiungere gli alveoli. Una diminuzione di pressione parziale di ossigeno, pO_2 , alveolare indica che è disponibile meno ossigeno per entrare nel sangue. Anche il passaggio dei gas tra gli alveoli e i capillari polmonari può essere problematico. Infine, il flusso di sangue degli alveoli deve essere adeguato. Se qualcosa ostacola l'apporto di sangue al polmone, allora l'organismo non è in grado di avere l'ossigeno di cui ha bisogno. Vi sono due possibili cause di una ridotta pO_2 alveolare: l'aria inspirata ha un contenuto di ossigeno basso o la ventilazione alveolare è inadeguata.

Il primo requisito per un'adeguata ossigenazione dei tessuti è un sufficiente apporto di ossigeno dall'atmosfera. Il principale fattore che influenza il contenuto di ossigeno dell'atmosfera è l'altitudine. La pressione parziale di ossigeno diminuisce proporzionalmente alla pressione atmosferica totale (PA) se ci si sposta dal livello del mare (dove la pressione atmosferica normale è 760 mmHg) verso altitudini più elevate.

3.2 L'OSSIGENO IN ALTA QUOTA

L'alta quota (HA) che riflette la quantità ridotta di gas compreso l' O_2 nell'atmosfera è definito come:
quota intermedia: 1500–2500 m;

- HA: 2500–3500 m;
- molto HA: 3500–5800 m;
- quota estrema: sopra 5800 m.

L'aria è una miscela di gas e i gas principali sono O_2 e azoto le cui pressioni parziali sommate sono uguali alla pressione barometrica (BP). Le loro concentrazioni sono essenzialmente costanti sulle alture terrestri. Pertanto, la quantità di O_2 nell'atmosfera, 20.93%, rimane costante a qualsiasi altitudine. Tuttavia, la superficie degli oceani terrestri, che chiamiamo livello del mare, è anche il fondo di un oceano di aria e l'aria, a differenza dell'acqua, è comprimibile.

La pressione parziale di O_2 (pO_2) nell'atmosfera diminuisce al diminuire della pressione arteriosa. Pertanto, la variazione della PA in HA è la causa principale della diminuzione della quantità di O_2 che porta all'ipossia ipobarica (HH). La pressione atmosferica e la pO_2 diminuiscono all'aumentare della quota in modo logaritmico. La pO_2 atmosferica è 159 mmHg al livello del mare e 53 mmHg sulla

vetta dell'Everest. Sebbene il principale fattore determinante della pO_2 sia la PA, la pO_2 viene anche abbassata verso i poli della terra a una data altitudine.

3.3 GLI EFFETTI DELL'ALTA QUOTA

Quando gli alpinisti sono esposti all'HH, hanno sperimentato reazioni diverse agli effetti dell'altitudine. La base dei cambiamenti fisiopatologici è l'ipossia tessutale ipobarica. Maggiore è lo stress ipossico, minore è il tempo che il corpo ha per adattarsi ad esso e maggiori sono gli effetti negativi dell'HA.

3.4. CONSUMO MASSIMO DI OSSIGENO

Il consumo massimo di ossigeno, VO_{2max} , è la capacità massima del corpo di un individuo di trasportare e utilizzare O_2 durante l'esercizio, che riflette la forma fisica dell'individuo. Il punto in cui il consumo di O_2 si stabilizza definisce la capacità aerobica massima dell'individuo. Questa capacità varia tra gli individui e può essere migliorata con l'esercizio. La genetica gioca un ruolo importante nel VO_{2max} di una persona e l'ereditarietà può rappresentare fino al 25-50% della varianza osservata tra gli individui.

Il VO_{2max} inizia a diminuire notevolmente al di sopra di un'altitudine di 1600 m. Per ogni 1000 m al di sopra di tale valore il VO_{2max} diminuisce di circa l'8–11%. Sulla vetta dell'Everest, un VO_{2max} medio a livello del mare di 62 ml/kg/min può scendere a 15 ml/kg/min. Chiunque abbia un VO_{2max} inferiore a 50 ml/kg/min farebbe fatica a sopravvivere sulla cima dell'Everest senza O_2 supplementare.

Poiché in quota il trasferimento di O_2 ai muscoli attivi è ridotto, in particolare durante l'esercizio di tutto il corpo, l'affaticamento si verifica a ritmi di lavoro inferiori. Il VO_{2max} ridotto all'HA è solitamente attribuito alla riduzione della pO_2 mitocondriale, che interferisce con la funzione della catena di trasporto degli elettroni responsabile della fornitura di energia cellulare.

Sebbene il contenuto arterioso di O_2 aumenti ai valori del livello del mare con l'acclimatazione, la capacità massima di VO_{2max} rimane ridotta.

Il motivo proposto è stato associato all'erogazione sproporzionata di O_2 ai tessuti; mentre in condizioni al livello del mare l' O_2 è più diretto alla contrazione dei muscoli durante l'esercizio, in quanto una maggiore proporzione di O_2 è diretta ai tessuti che non si contraggono durante l'esercizio. Di conseguenza, le prestazioni dell'esercizio sono ridotte.

Ci sono poche prove che l'ipertensione polmonare di HA limiti il VO_{2max} . [3]

3.4.1. EFFETTI DELLA PRESTAZIONE AEROBICA DI BASE

In altitudine, la pO_2 è parallela alla diminuzione della pressione barometrica. Di conseguenza, si verificano iperventilazione ed elevata gittata cardiaca dovute all'attivazione simpatica, ma sopra i 2500 m non sono più in grado di compensare completamente l'ipossia indotta dall'altitudine. I livelli di saturazione periferica di ossigeno, SpO_2 , diminuiscono con l'esposizione acuta ad altitudine/ipossia e si riprendono parzialmente durante l'acclimatazione. Contrariamente al VO_{2max} , la prestazione di resistenza submassimale inizialmente ridotta migliora durante 2 o 3 settimane di acclimatazione.

In individui allenati e non allenati, esiste una notevole variabilità interindividuale della riduzione della prestazione aerobica indotta dall'altitudine. Sebbene le ragioni di queste risposte individuali non siano del tutto chiare, sembra che il livello di forma fisica possa essere un fattore importante, in quanto gli atleti allenati per la resistenza ($VO_{2max} > 60$ ml/kg/min) hanno dimostrato un calo maggiore del VO_{2max} con l'aumentare dell'altitudine rispetto a individui non addestrati. È stato suggerito che ciò sia dovuto al fatto che questi atleti hanno sviluppato desaturazione indotta dall'esercizio già a livello del mare e operano nella parte più ripida della curva di equilibrio dell'ossigeno anche a bassa quota. Il declino sia del VO_{2max} che delle prestazioni submassimali negli atleti così come in individui non allenati o poco allenati sottolinea che per attività fisiche impegnative (alpinismo, ciclismo, sci, minatori, ecc.) una solida capacità di resistenza di base (a livello del mare) è necessario per poter svolgere tali attività in alta quota.

È dimostrato che le persone con un VO_{2max} di circa 30 ml/min/Kg probabilmente non saranno in grado di arrampicarsi per distanze di altitudine di 200 m/h sopra i 3500 m e quelli con un VO_{2max} inferiore a 20 ml/min/kg non possono permetterselo neanche a bassa quota. Individui meglio allenati saranno comunque in grado di esibirsi a intensità di esercizio assolute più elevate per un periodo di tempo più lungo in alta quota. Inoltre, quando ci si allena alla stessa intensità, gli individui più in forma rispetto a quelli meno allenati possono sperimentare meno affaticamento che può prevenire effetti negativi in quota. Il profilo fisiologico di classe mondiale scalatori di altitudine corrisponde a quella degli individui allenati alla resistenza. Degno di nota, un recente caso clinico su Kilian Jornet, l'atleta d'élite con il tempo più veloce mai conosciuto per raggiungere la vetta del Monte Everest (26,5 ore, dal monastero di Rongbuk, 5100 m) ha riportato un VO_{2max} di 92 ml/kg/min (misurato a maggio 08, 2010, CAR Sant Cugat, Spagna, utilizzando un cicloergometro) con una frequenza cardiaca massima di 199 bpm e una ventilazione minuto massima di 199 L/min.

Nel loro insieme, il $\dot{V}O_{2\max}$ basale predice le prestazioni di resistenza in alta quota e, a causa della stretta associazione tra $\dot{V}O_{2\max}$ e SpO_2 , qualsiasi miglioramento della SpO_2 durante l'acclimatazione può essere utile, specialmente negli individui con un $\dot{V}O_{2\max}$ basale basso.

3.4.2. EFFETTI DELL'ETÀ

Il processo di invecchiamento è associato a un inevitabile declino della prestazione fisica, che diventa più rilevante in alta quota a causa della diminuzione della $\dot{V}O_{2\max}$ correlata all'altitudine, ma può essere ampiamente modificato dal mantenimento delle abitudini di allenamento individuali. $\dot{V}O_{2\max}$ diminuisce con l'aumentare dell'età principalmente a causa della diminuzione dei massimi valori di gittata cardiaca, Q_{\max} , e meno a causa dei cambiamenti nella differenza di ossigeno artero-venoso, poiché gli enzimi del metabolismo energetico ossidativo così come la capillarizzazione non cambiano marcatamente con l'età. Ci sono due ragioni per la riduzione di Q_{\max} : in primo luogo, la frequenza cardiaca massima diminuisce di circa 0,7 battiti al minuto all'anno e, in secondo luogo, la gittata sistolica diminuisce all'80-90% dei valori dei giovani. Di interesse in questo contesto è che $\dot{V}O_{2\max}$ è allenabile in tutte le fasce d'età. Storen et al. potrebbe mostrare che i partecipanti di età compresa tra 20 e 70+ anni hanno rivelato miglioramenti simili nella $\dot{V}O_{2\max}$ e che la risposta all'allenamento a intervalli ad alta intensità a breve termine non è stata influenzata fino a un'età moderata in soggetti con una $\dot{V}O_{2\max}$ rappresentativa per quanto è tipicamente osservato nella popolazione. I loro risultati hanno mostrato che l'entità del miglioramento della $\dot{V}O_{2\max}$ era influenzata dallo stato di allenamento iniziale. Oltre al declino generale della $\dot{V}O_{2\max}$, diversi cambiamenti legati all'invecchiamento possono influenzare negativamente le prestazioni ad alta quota negli anziani, ad esempio lo sviluppo di malattie cardiovascolari e polmonari, perdita della vista e dell'udito o cambiamenti nella reologia del sangue. In sintesi, le variazioni di $\dot{V}O_{2\max}$ (e $SpO_2\max$) correlate all'altitudine possono diventare sempre più importanti negli anziani a causa della diminuzione del $\dot{V}O_{2\max}$ con l'invecchiamento.

3.4.3. EFFETTI DEL SESSO

In una revisione con dati derivati da sette studi, Fulco et al. non ha rilevato differenze tra uomini e donne nella diminuzione percentuale del $\dot{V}O_{2\max}$ con l'aumentare dell'altitudine (580-6000 m); entrambi i sessi hanno mostrato un calo $\dot{V}O_{2\max}$ simile con l'aumentare dell'altitudine rispetto ad altri 67 studi senza considerare il sesso. Tuttavia, a causa dei vincoli ventilatori meccanici, l'iperventilazione appropriata sembra essere più limitata nelle donne rispetto ai maschi, con

probabile conseguente diminuzione più pronunciata della SpO_2 e del picco $\dot{V}O_2$ associato nelle donne. Queste ipotesi sono state confermate da Woorons et al. Horiuchi e colleghi hanno anche dimostrato che la SpO_2 nelle femmine rispetto ai maschi era più influenzata dall'esercizio della ventilazione al minuto e dal dispendio energetico. Pertanto, nelle donne ci si può aspettare una caduta più ripida del $\dot{V}O_{2max}$ con l'aumentare dell'altitudine, che può diventare particolarmente impegnativa quando si sale ad altitudini estreme. Tuttavia, studi precedenti non hanno valutato o considerato l'influenza della pre/post menopausa, delle fluttuazioni ormonali durante il ciclo mestruale e della contraccezione ormonale; pertanto, sono necessari ulteriori studi per determinare in modo definitivo la relazione tra SpO_2 e $\dot{V}O_2$ in altitudine nelle donne. In sintesi, la SpO_{2max} potrebbe diminuire maggiormente nelle donne che soggiornano in alta quota, ma è necessaria una conferma di questa osservazione. [4]

3.5. ACCLIMATAZIONE

3.5.1 TRASPORTO DI OSSIGENO

L' O_2 deve essere continuamente trasportato dall'aria ai mitocondri in quantità sufficienti per soddisfare le richieste dei tessuti. Poiché la quantità di O_2 diminuisce in modo sequenziale e progressivo, il trasporto può essere considerato come una serie di passaggi a cascata dall'alveolo ai mitocondri cellulari.

Poiché la pO_2 atmosferica è inferiore in HA, il trasporto di O_2 in questo punto più alto è considerevolmente inferiore rispetto al livello del mare. È ovvio considerare che la caduta di pO_2 ad ogni passaggio consecutivo della cascata di trasporto di O_2 è inferiore in HA che al livello del mare. In effetti, la maggior parte degli esseri umani ha una grande capacità di aggiustamenti fisiologici per compensare questo ridotto gradiente di pressione.[3]

3.5.2 STRATEGIE DI ACCLIMATAZIONE TRADIZIONALE

Oltre alla pre-acclimatazione ad altitudini più elevate in relativa prossimità ai singoli luoghi di residenza, ad esempio aree montuose delle Alpi, delle Montagne Rocciose, ecc., una salita lenta e graduale è la strategia più comune utilizzata per prevenire le malattie legate a esposizione ad alta quota (ipossia).

Sebbene questa sia una strategia nota da tempo e ancora praticata, solo pochi studi hanno valutato in modo controllato gli effetti della velocità di risalita sulle malattie da alta quota. È una regola

comune non superare una velocità di salita giornaliera di 500 m (riferita all'altitudine per dormire) ad altitudini superiori a 2500 m. Inoltre, per ogni ulteriore salita di 1000–1500 m o in caso di problemi di salute dovrebbe essere pianificato un giorno di riposo. Recentemente, Richalet e colleghi hanno fornito un punteggio clinico-fisiologico, derivato dai dati di uno studio multicentrico, per l'identificazione di individui suscettibili a gravi malattie d'alta quota. Gli autori hanno definito una velocità di risalita ottimale di 400 m al giorno ("regola dei 400 m"). "Staging", invece, rappresenta un metodo di acclimatazione un po' diverso e si riferisce al concetto di rimanere ad altitudini moderate di circa 2000-3000 m per diversi giorni, che successivamente consente un'ascesa più rapida. Entrambe le strategie, una lenta ascesa e il metodo "Staging", o una combinazione di entrambi, sono stati tradizionalmente utilizzati nel trekking e nell'alpinismo in alta quota e le esperienze sul campo hanno confermato la loro efficacia nella gestione del rischio di malattia in alta quota, ma anche per migliorare le prestazioni fisiche.

3.5.3 USO ED EFFETTI DELLE ESPOSIZIONI INTERMITTENTI ALL'ALTITUDINE SIMULATA

L'altitudine simulata (ipossia ipobarica o normobarica) è stata esplorata nella ricerca da decenni e oggi è sempre più utilizzata anche per scopi di pre-acclimatazione, terapeutici e preventivi. Sebbene la disponibilità di camere ipobariche sia limitata perché i costi e i requisiti di manutenzione sono elevati, l'uso dell'ipossia normobarica è diventato molto popolare grazie ai dispositivi a basso costo e di facile utilizzo, ad esempio generatori e respirazione ipossica tramite maschera facciale, tende ipossiche, o anche stanze ipossiche per l'esercizio e/o per dormire. Tutti i tipi di metodi di ipossia utilizzati per tali scopi sono definiti HC.

Generalmente, l'HC è definita come un'esposizione all'ipossia sistemica e/o locale, con conseguente insufficiente apporto di ossigeno ai tessuti, che è, nel caso dell'ipossia sistemica, indicata da valori ridotti di SaO_2 , e può essere applicata passivamente o in combinazione con l'esercizio a scopo terapeutico e/o preventivo. Se eseguita in modo intermittente, la riossigenazione tra gli intervalli ipossici può essere eseguita in normossia (condizionamento ipossia intermittente, IHC) o in iperossia (condizionamento ipossia-iperossia intermittente, IHHC).

Questi tipi di HC possono anche essere applicati in una certa misura per indurre la pre-acclimatazione, ma anche per monitorare le risposte individuali all'esposizione all'ipossia negli alpinisti.

I programmi IHC o IHHC comunemente applicati utilizzano esposizioni ripetute a ipossia normobarica (10%–16% O_2) con una durata di 3–8 minuti, ciascuna intervallata da esposizioni a

ipossia normossica (21% O_2) (IHC) o iperossica (30%–40 % O_2) (IHHC) gas per 2-5 min, con una durata totale di 30-40 min per sessione. Le sessioni vengono applicate a intervalli di 1 o 2 giorni nell'arco di 2-8 settimane. Le miscele di gas vengono solitamente erogate tramite maschere facciali, mentre la saturazione periferica di ossigeno (SpO_2) e la frequenza cardiaca vengono monitorate continuamente mediante pulsossimetria.

L'HC in combinazione con l'esercizio può anche essere eseguito come IHC o IHHC (precedentemente chiamato anche IHT o IHHT: allenamento con ipossia intermittente e allenamento con ipossia-iperossia intermittente, o utilizzando sessioni continue più lunghe in stanze di ipossia normobarica. È stato suggerito che l'HC con l'esercizio potrebbe contribuire alla (pre-)acclimatazione, al miglioramento della tolleranza all'esercizio e all'efficienza dell'allenamento (dimostrata da Sazontova e colleghi.

3.5.4 DIVERSI METODI DI IPOSSIA UTILIZZATI DAGLI ATLETI

Storicamente, i metodi di allenamento in quota utilizzati dagli atleti d'élite sono emersi negli anni '60 ed erano limitati al metodo "Live High Train High" (LHTH) per gli atleti di resistenza che mirano ad aumentare il loro trasporto di ossigeno. Questo metodo "classico" è stato integrato negli anni '90 dal metodo "Live High-Train Low" (LHTL), in cui gli atleti hanno beneficiato della maggiore intensità di allenamento possibile a quote più basse, pur risiedendo in quota. Inoltre, sono diventati popolari i metodi innovativi "Live Low-Train High" (LLTH). Dopo il 2000, questi tre modelli sono stati classificati come principali strategie di allenamento in altitudine/ipossia. Recentemente sono emersi ulteriori metodi ipossici, come il "Repeated-Sprint training in Hypoxia" (RSH). Al giorno d'oggi, combinazioni dei diversi metodi sono utilizzati per massimizzare i benefici, riducendo al contempo i principali inconvenienti delle diverse strategie, ad esempio, combinando LHTL e RSH ("Live High-Train Low and High", LHTLH), dove gli atleti "vivono in alto e si allenano in basso salvo pochi intensi allenamenti in quota".

Per quanto riguarda l'acclimatazione all'alta quota, per molto tempo sono stati prescritti agli alpinisti solo metodi simili a LHTH o LHTL (cioè lunga esposizione a quote crescenti ed esercizio a bassa intensità). Ad oggi, non esiste uno studio che confronti l'efficacia delle strategie di acclimatazione "tradizionali" come LHTH e strategie "recenti" come LHTLH.

3.5.5 CONDIZIONAMENTO DELL'IP OSSIA PER LA PRE- ACCLIMATAZIONE ALL'ALTA QUOTA

A seguito di diversi studi si è concluso che in alcuni casi sono efficaci anche brevi periodi (per es. 7 ore) di pre-acclimatazione da parte di HC, ma sono necessari periodi più lunghi (per es. > 60 ore) per ottenere effetti più robusti. Sulla base di osservazioni di casi e decorsi temporali di varie risposte fisiologiche all'ipossia acuta, circa 300 ore di HC (applicate in modo intermittente) possono produrre effetti di acclimatazione ottimali per esposizioni ad altitudini estreme, ma ogni ora trascorsa in ipossia può aggiungere ulteriori benefici. Se possibile, l'inclusione di esposizioni ipobariche (cioè soggiorni in quota reale, compresi i pernottamenti) nei protocolli di pre-acclimatazione sembra essere utile per aumentare l'efficienza. Il livello di altitudine simulata viene solitamente aumentato o aggiustato progressivamente (a seconda della tollerabilità individuale) e dovrebbe raggiungere il livello di ipossia dell'altitudine di sonno iniziale dell'evento di trekking o spedizione.

L'HC non dovrebbe essere interrotto prima di 1-2 settimane prima del soggiorno in altitudine. Poiché sia la tolleranza all'altitudine/ipossia che il decorso temporale dell'acclimatazione differiscono ampiamente tra gli individui, è necessario un adeguato monitoraggio medico.

Ciò include registrazioni periodiche di SpO_2 , frequenza cardiaca e variazioni della pressione sanguigna durante il giorno e la notte, benessere/disturbi individuali (punteggio AMS), qualità e quantità del sonno.

Inoltre, le condizioni nella tenda/stanza dell'ipossia, temperatura e umidità, devono essere attentamente monitorate, attivando un allarme quando vengono superati determinati limiti.

Per aumentare la nostra comprensione dell'HC sono necessari studi futuri completi che valutino le risposte individuali a varie strategie di pre-acclimatazione, inclusi gli effetti dell'età, del sesso, dell'esercizio, della dieta e del sonno. Ciò è stato rilevato di recente anche da una presa di posizione dei membri della Commissione medica dell'Union Internationale des Associations d'Alpinisme (UIAA MedCom). Gli autori concludono che l'esposizione all'ipossia normobarica intermittente (cioè, HC) prima dell'arrampicata in alta quota può ridurre i sintomi dell'AMS e aumentare le possibilità di successo nelle spedizioni ad alta quota, ma mancano ancora solide prove di tali effetti e occorre prestare particolare attenzione ai problemi di sicurezza.

Una grande eterogeneità di condizioni e la (per lo più) carente valutazione degli effetti HC alla successiva esposizione reale ad alta quota degli studi disponibili, attualmente impediscono una chiara definizione dei parametri ottimali per la pre-acclimatazione ottimale. Inoltre, le grandi differenze nelle capacità individuali di tollerare e adattarsi all'ipossia evidenziano la necessità di HC personalizzati. L'applicazione di un'ampia gamma di tempi di esposizione (intermittenti) agli HC (fino

a 300 ore), nonché l'inclusione di entrambi i sessi di varie fasce di età negli studi futuri e il confronto delle risposte fisiologiche durante l'HC e gli effetti associati durante la successiva esposizione all'altitudine reale hanno il potenziale per far avanzare notevolmente il campo. Inoltre, devono essere valutati i possibili benefici derivanti dall'aggiunta di vari periodi di esposizione ad altitudine reale (ipobarica) all'HC normobarico. [5]

3.6 VENTILAZIONE POLMONARE

La caratteristica più importante dell'acclimatazione è l'aumento della profondità e della frequenza respiratoria, che si traduce in un aumento della ventilazione alveolare che può raggiungere 5 volte i valori al livello del mare. Ciò è ottenuto dalla risposta ventilatoria ipossica (HVR) dei chemocettori periferici, principalmente i corpi carotidei che si trovano appena sopra la biforcazione dell'arteria carotide comune in risposta alla bassa concentrazione di O_2 nel sangue arterioso. L'HVR è la risposta riflessa alla stimolazione ipossica dei chemocettori del corpo carotideo. L'acclimatazione ventilatoria all'ipossia include l'aumento dipendente dal tempo dell'HVR che si verifica durante ore o settimane di esposizione all'ipossia. Sono stati descritti due meccanismi principali per spiegare l'aumento dell'HVR durante l'ipossia. In primo luogo, la sensibilità delle cellule del glomo del corpo carotideo all' O_2 aumenta durante l'ipossia cronica. In secondo luogo c'è un aumento della reattività del SNC all'input afferente dal corpo carotideo.

Le fibre afferenti delle cellule del glomo sensibili all' O_2 del corpo carotideo raggiungono il cervello attraverso il nervo del seno carotideo le cui afferenze proiettano al nucleo del tratto solitario. A sua volta, il nucleo del tratto solitario contiene neuroni che proiettano al nucleo motorio frenico. Il nervo frenico innerva il diaframma e stimola l'iperventilazione.

L'iperventilazione aumenta la pressione parziale alveolare (PPA) e la pO_2 e diminuisce la PPA e la CO_2 arteriosa. In uno studio di West et al., lo scambio di gas polmonare è stato studiato sui membri dell'American Medical Research Expedition sull'Everest ad altitudini rispettivamente di 8.050 m, 8.400 m e 8.848 m. I loro risultati hanno mostrato che la PPA di CO_2 è stata ridotta da 7 a 8 mmHg, circa un quinto del suo valore normale sul livello del mare di 40 mmHg. La pO_2 alveolare viene quindi mantenuta vicino a 35 mmHg e il pH arterioso era 7,7 sulla sommità. Sebbene alcuni membri della spedizione avessero un HVR più elevato rispetto ad altri per l'ipossia a queste altitudini estreme, c'era un aumento di circa cinque volte della frequenza respiratoria rispetto ai livelli di riposo.

Dopo l'esposizione iniziale agli HA, la capacità vitale e il volume polmonare residuo si riducono, ma dopo circa 4 settimane di residenza i valori vengono mantenuti a un livello paragonabile a quelli

misurati a bassa quota. In un recente studio, Sonmez et al. ha misurato la capacità vitale a diverse altitudini e i risultati hanno mostrato che non vi era alcuna differenza statisticamente significativa nei valori della capacità vitale dopo che le misurazioni sono state effettuate a 1520 m, 3200 m e 4200 m durante una settimana di scalata al monte Ararat (5138 m).

La capacità di diffusione polmonare di O_2 rimane invariata agli HA rispetto alla capacità raggiunta al livello del mare.

3.7 ADATTAMENTI EMATOLOGICI

Il trasporto di O_2 nel sangue è effettuato principalmente dall'emoglobina (Hb) che è presente nei globuli rossi. Dopo l'esposizione iniziale all'HA, è possibile osservare un aumento transitorio iniziale della concentrazione di eritrociti, causato da un volume plasmatico ridotto, non da un aumento del tasso di produzione di eritrociti. Tannheimer et al. hanno studiato l'influenza della distribuzione dell'acqua sui valori di Hb ed ematocrito durante un'esposizione a lungo termine ad HA. I risultati hanno mostrato che la ragione principale del rapido aumento massiccio osservato di Hb ed ematocrito in quota era un effetto di emoconcentrazione intravascolare provocato da uno spostamento di liquido all'interstizio.

Il volume plasmatico ridotto è causato dalla disidratazione molto comune in HA, in parte a causa della grande perdita di liquidi insensibile causata principalmente dalla grande ventilazione di aria fredda e secca. Un ridotto apporto di liquidi e una probabile diuresi possono anche essere altri fattori che causano una riduzione iniziale del volume plasmatico. Krzywicki et al. ha studiato il metabolismo dell'acqua durante l'esposizione acuta all'HA durante 6 giorni di HA (4.300 m). I loro risultati hanno mostrato che l'acqua corporea totale era significativamente ridotta, l'acqua extracellulare sembrava aumentare ma non in modo significativo e l'acqua intracellulare era significativamente ridotta in quota.

Hanno concluso che con una forte attività fisica prima e durante l'esposizione all'altitudine, sembrava che si verificassero ancora ipoidratazione e diuresi durante l'esposizione acuta all'altitudine. Nel corso di una settimana in risposta all'ipossia, il midollo osseo viene stimolato dall'eritropoietina per aumentare la produzione di globuli rossi. L'eritropoietina (EPO) è una glicoproteina che stimola la produzione di globuli rossi. Viene prodotto principalmente nel rene in risposta all'ipossia e/o all'allenamento di resistenza. Gli atleti vivono o dormono in ambienti, artificiali o naturali, in condizioni ipossiche con l'obiettivo di aumentare le concentrazioni sieriche di

eritropoietina, che si ritiene migliorino l'assorbimento massimo di ossigeno e quindi le prestazioni dell'esercizio. L'eritropoiesi è fondamentale per ottimizzare le prestazioni in HA. Durante la salita a moderata o HA, i livelli sierici di EPO raggiungono il picco in genere entro 24-48 ore e poi scendono fino a raggiungere i livelli vicino al basale entro circa una settimana. Un aumento della massa dei globuli rossi è misurabile dopo 3-4 settimane e sono stati segnalati ulteriori aumenti fino a 9 mesi di permanenza continua in quota. Per i soggetti che rimangono in HA per meno di una settimana, la variazione della massa dei globuli rossi potrebbe non essere notevole e non darebbe un contributo significativo al processo di acclimatamento. Anche la concentrazione di O_2 nel sangue viene mantenuta al variare dell'affinità per O_2 . L'affinità per O_2 dipende principalmente dallo stato acido-base e dalla concentrazione totale di fosfati organici nell'eritrocita, principalmente 2,3-difosfoglicerato (DPG) e ATP. Il DPG si lega all'Hb e diminuisce la sua affinità per l' O_2 in caso di esposizione all'HA. È stato dimostrato che aumenta più lentamente e sembra raggiungere un plateau solo dopo che i soggetti hanno trascorso diversi giorni in HA. Mentre l'aumento del pH del sangue sposta la curva verso sinistra riflettendo una maggiore affinità dell'Hb per l' O_2 , l'accumulo di RBC-DPG sposta la curva verso destra riflettendo la diminuzione dell'affinità per l' O_2 . È stato riscontrato che l'RBC-DPG è aumentato, ma lo spostamento verso destra previsto è stato controbilanciato da un aumento del pH del sangue con l'aumento dell'altitudine. La concentrazione di O_2 è rimasta relativamente invariata fino a un'altitudine di 6300 m. Oltre questa quota, la curva si è spostata progressivamente verso sinistra e la concentrazione di O_2 è diminuita a causa dell'effetto più forte dell'alto pH del sangue. L'aumento relativo nel letto capillare può portare a una migliore perfusione sanguigna e, quindi, l' O_2 potrebbe diffondersi più facilmente nonostante la concentrazione di O_2 relativamente bassa. Sono stati segnalati aumenti dei livelli di mioglobina nei muscoli scheletrici a seguito di un'esposizione relativamente breve all'HA. Questi livelli aumentati possono essere un altro importante fattore per la disponibilità di O_2 nei tessuti degli HA. Questi risultati sono compatibili con l'ipotesi che l'allenamento ipossico potenzi l'angiogenesi del muscolo scheletrico.

3.8 COMPENSAZIONE METABOLICA

In HA, il costo per soddisfare il fabbisogno tissutale di O_2 è competitivo con altre funzioni corporee che possono essere progressivamente compromesse dall'alcalosi. La situazione finale rappresenta un compromesso tra gli stimoli respiratori, che mirano ad aumentare l'alcalosi sanguigna per

ottimizzare il sistema di trasporto dell' O_2 e l'aggiustamento metabolico, che mira a ristabilire il normale pH sanguigno. In altre parole, sebbene l'iperventilazione sia adattiva poiché aumenta i livelli arteriosi di O_2 , è anche non adattativa perché la diminuzione della pCO_2 indotta dall'ipossia a livello alveolare induce alcalinizzazione del sangue. L'alcalosi prolungata, tuttavia, non è compatibile con la normale omeostasi corporea, poiché compromette diverse funzioni, comprese quelle del SNC. Fortunatamente, il pH del liquido cerebrospinale (CCF) cambia verso la normalità per il movimento del bicarbonato fuori dal CCF, e il pH del sangue arterioso si sposta verso la normalità mediante l'escrezione renale di bicarbonato, dopo 2 o 3 giorni. Con l'aiuto di questa compensazione metabolica, il pH dei chemocettori midollari viene abbassato e il rapporto originario tra il pH del CCF e il sangue viene riportato ai valori del livello del mare. È il mantenimento di questo equilibrio che consente agli abitanti delle pianure di sostenere una maggiore ventilazione negli HA senza rischi di alcalosi o ipocapnia. La velocità e l'entità della compensazione metabolica dipendono dal fatto che l'altitudine è più lenta e meno completa a molto HA.

3.9 GITTATA CARDIACA

L'altitudine influisce anche sulla gittata cardiaca, COP, che è l'altro fattore determinante dell'erogazione di O_2 . Dopo l'esposizione iniziale all'HA, la frequenza cardiaca a riposo aumenta rapidamente da una media di 70 battiti al minuto fino a 105 battiti al minuto nel tentativo di compensare il ridotto contenuto di O_2 nel sangue. Si ritiene che questi cambiamenti siano dovuti all'aumento dell'attività del nervo simpatico indotto dall'ipossia e alla stimolazione dei recettori beta adrenergici del miocardio attraverso le fibre simpatiche e l'adrenalina circolante, con conseguente aumento improvviso della COP. Un altro meccanismo proposto per l'aumento della frequenza cardiaca ad HA è il ritiro parasimpatico parziale. È stato riportato che il meccanismo alla base dell'iperattività simpatica inspiegabile e la somministrazione di O_2 hanno solo un effetto minore sull'eliminazione dell'attivazione del chemoreflesso. Ma l'aumento dell'attività del nervo simpatico rimane persistente anche in soggetti ben acclimatati. Con l'acclimatazione, nonostante l'aumento dell'attività del nervo simpatico, la frequenza cardiaca e la COP tendono a diminuire. Questo calo della COP sembra essere associato a una diminuzione della frequenza cardiaca che di solito rimane al di sopra dei valori del livello del mare ed è stato attribuito a un aumento dell'input vagale e alla sottoregolazione del numero di recettori adrenergici. Un'altra componente importante che porta alla diminuzione della COP è la riduzione della gittata sistolica con l'acclimatazione. In caso di esposizione prolungata all'altitudine, la gittata sistolica diminuisce chiaramente nel tempo,

stabilizzandosi dopo 1-2 settimane. Sebbene i fattori responsabili di questa alterazione della gittata sistolica siano sconosciuti, la vasocostrizione dell'arteria polmonare ipossica e la perdita di volume plasmatico che determinano la riduzione del precarico possono svolgere un ruolo in questo declino. Nonostante il calo della COP discusso in precedenza, le prestazioni del cuore sono ben mantenute anche ad altitudini estreme.

Non ci sono prove elettrocardiografiche di ischemia miocardica e la contrattilità cardiaca valutata dagli ultrasuoni è ben mantenuta nonostante le condizioni estreme.

Durante l'OE-II la funzione cardiaca era appropriata per il livello di lavoro svolto e la COP non era un fattore limitante per le prestazioni. [3]

3.10 MALATTIE AD ALTA QUOTA

Tre principali sindromi legate al mal di montagna possono colpire i viaggiatori. Mal di montagna acuto (AMS) e le sue evoluzioni sfavorevoli: edema cerebrale d'alta quota (HACE) ed edema polmonare d'alta quota (HAPE). I fattori di rischio per lo sviluppo di malattie da altitudine includono la velocità di salita, l'altitudine effettiva raggiunta, l'altitudine alla quale il viaggiatore dorme, predisposizione individuale e l'assenza di acclimatamento. I sintomi si verificano in genere da 6 a 12 ore dopo l'arrivo a una nuova altitudine (ma possono manifestarsi prima) e in genere ad altitudini superiori a 2500 metri. Essi sono soprattutto: cefalea, disturbi gastrointestinali, affaticamento eccessivo, vertigini, disturbi del sonno, alterata funzione neurologica (nel caso di HACE) e sintomi a carico del sistema respiratorio (nel caso di HAPE). [6]

3.10.1 VALUTAZIONE DELLA SUSCETTIBILITÀ INDIVIDUALE DEL MAL DI MONTAGNA ACUTO CON APPROCCIO INTELLIGENTE BASATO SUI DATI ETEROGENI MONITORATI ATTRAVERSO DISPOSITIVI INDOSSABILI

È necessario valutare in anticipo la suscettibilità dell'AMS e formulare ragionevoli strategie di prevenzione prima di raggiungere l'altopiano.

Dal punto di vista della fisiologia, la suscettibilità comune come valutazione dell'AMS si basa sul Lake Louise Score (LLS) raccolto dal questionario di valutazione. Questo punteggio si riferisce alla gravità degli attuali sintomi correlati all'AMS degli individui ad alta quota, inclusi mal di testa, disturbi gastrointestinali, affaticamento/debolezza e vertigini. Tuttavia, solo nell'area dell'altopiano può svolgere un ruolo. Quando a un paziente viene diagnosticata una grave AMS in base al punteggio, all'individuo potrebbe essere stato causato un danno irreversibile. Inoltre, LLS è un sistema di

autovalutazione che in una certa misura è un parametro soggettivo basato sulla valutazione individuale. Negli ultimi anni, diversi studi hanno evidenziato che si può stabilire una relazione tra LLS e indicatori fisiologici. Inoltre, questi indicatori fisiologici sono sfruttati per assistere nella diagnosi di suscettibilità all'AMS. MacInnis et al. ha utilizzato uno studio di associazione sull'intero genoma per testare contemporaneamente l'associazione tra le varianti genetiche sparse nel genoma e la presenza e la gravità dell'AMS. Sibomana et al. ha studiato la metabonomica identificazione dei metaboliti urinari correlati alla gravità dell'AMS durante la permanenza in alta quota sulla base della risonanza magnetica nucleare non mirata.

Inoltre, ciò che è più degno di nota è il rapporto tra la qualità del sonno e la suscettibilità individuale all'AMS. Tseng et al. ha utilizzato la polisonnografia per valutare l'effetto del rapido aumento sulla struttura del sonno.

I risultati hanno mostrato che i soggetti che non erano adattati all'ipossia ipobarica acuta avevano un sonno con movimenti oculari ritardato e meno rapido. Questi studi si concentrano principalmente sulla relazione tra un indice raccolto transitoriamente e la suscettibilità all'AMS e non possono indicare le informazioni sul processo di stress olistico degli individui che affrontano ambienti ipossici. Con lo sviluppo di dispositivi indossabili e della tecnologia Internet of medical things (IoMT), che permettono di registrare variabili fisiologiche continuamente durante la vita quotidiana e il sonno notturno, (come la saturazione dell'ossigeno, la glicemia, la frequenza cardiaca, ecc.), viene favorita la medicina personalizzata facilitando la realizzazione di un monitoraggio intelligente delle prestazioni fisiologiche e della valutazione della malattia. Tutto ciò potrebbe promuovere la previsione fisiologica dell'AMS attraverso un metodo basato su dati dinamici dal punto di vista del monitoraggio delle prestazioni. Il metodo di monitoraggio delle prestazioni del processo si è dimostrato una soluzione efficace per valutare il sistema non lineare nel campo del controllo di processo e della diagnosi dei guasti.

In particolare, sono stati impiegati approcci basati sull'analisi delle caratteristiche lente (SFA) per eliminare le caratteristiche dinamiche a causa della loro notevole capacità di estrarre caratteristiche latenti che cambiano lentamente. Scott et al. ha proposto un nuovo algoritmo SFA di probabilità non stazionaria per descrivere in modo completo i cambiamenti non stazionari e costanti nella misurazione del processo durante il funzionamento di routine. Zhang et al. ha iniettato la caratteristica tecnologia di rappresentazione sparsa nel modello di monitoraggio basato su SFA costruito conducendo il vincolo sparso sul vettore di caricamento, eliminando efficacemente l'accoppiamento di variabili prive di significato. Inoltre, è stata verificata preliminarmente la

fattibilità dei metodi di monitoraggio dinamico delle prestazioni per realizzare la valutazione del rischio di AMS. Tuttavia, non solo questi metodi tendono a utilizzare tipi di dati omogenei piuttosto che eterogenei, ma pochi metodi di intelligenza artificiale vengono sfruttati per ottenere la valutazione della suscettibilità AMS.

Per risolvere questo problema, ci si aspetta che un metodo intelligente per la valutazione della suscettibilità all'AMS basato su dati eterogenei dinamici valuti l'AMS in modo rapido e obiettivo, indipendentemente dal tempo e dal luogo e senza intervento nella vita normale. Tuttavia, alcune difficoltà devono essere superate. In primo luogo, i modelli di questi dati eterogenei sono complicati e dinamici. In particolare, i modelli di fluttuazione delle sequenze IHT variano in vari scenari, anche in soggetti con suscettibilità simile. Pertanto, è una sfida utilizzare efficacemente metodi intelligenti per sfruttare appieno le caratteristiche intrinseche di questi dati eterogenei dinamici. In secondo luogo, LLS è un sistema di valutazione a punteggio automatico che fornisce la percezione di un individuo dei diversi sintomi correlati all'AMS, il che comporta inevitabilmente una certa soggettività. Come usare ragionevolmente LLS ed evitare il più possibile l'impatto negativo della soggettività è una sfida. Per affrontare le sfide di cui si è parlato sopra, viene proposta una rete LSTM basata su caratteristiche lente per apprendere le caratteristiche da dati eterogenei per valutare la suscettibilità del mal di montagna acuto. I principali contributi di questo approccio sono riassunti come segue:

(1) Un dominio adattivo della tolleranza all'ipossia (ADHT) è progettato per mitigare gli effetti negativi della soggettività valutando la tolleranza individuale all'ipossia attraverso il sistema di punteggio LLS. Considerando la relazione cruciale tra qualità del sonno e la suscettibilità dell'AMS, i dati sulla qualità del sonno sono raggruppati mediante l'analisi delle componenti principali (PCA) e il metodo di clustering k -means, e i risultati del clustering sono ulteriormente combinati con il sistema di autovalutazione LLS utilizzando l'approccio delle informazioni reciproche per costruire l'ADHT, che è considerato come pseudo-etichette di suscettibilità AMS.

(2) Viene proposta una rete LSTM lenta basata su funzionalità per apprendere le informazioni chiave estratte da dati eterogenei e quindi eseguire la valutazione della suscettibilità AMS. Questi dati eterogenei includono non solo dati sulla qualità del sonno e LLS, ma anche indicatori fisiologici correlati all'AMS raccolti attraverso dispositivi indossabili durante la fase di addestramento all'ipossia intermittente (IHT). Le caratteristiche lente dei dati IHT dinamici vengono estratte per estrarre connotazioni latenti che cambiano lentamente nascoste dietro i loro schemi complessi.

Questa variabile latente viene combinata con i dati originali e inserita nel modello di rete per realizzare l'apprendimento supervisionato della valutazione della suscettibilità AMS.

(3) Il metodo proposto è verificato dai dati clinici medici reali forniti dall'Istituto di scienze mediche di base di Pechino. Sulla base dei dati sperimentali reali di 18 soggetti, l'accuratezza della classificazione della tolleranza all'ipossia dei soggetti raggiunge l'85,71% e l'area sotto la curva delle caratteristiche operative del ricevitore (ROC) raggiunge lo 0,925. I risultati dell'approccio proposto sono superiori a quelli degli approcci benchmark e deep learning, indicando la fattibilità del metodo di classificazione proposto per la valutazione della suscettibilità dell'AMS. Inoltre il metodo migliora la convenienza della valutazione della suscettibilità dell'AMS poiché sfrutta appieno i dati eterogenei dinamici durante la modellazione offline e necessita solo dei dati IHT restituiti dai dispositivi indossabili durante il monitoraggio online.

3.10.2 SET DI DATI SUGLI INDICI FISIOLGICI

In questo documento, i dati sono stati raccolti da 18 soggetti reclutati dal Beijing Institute of Basic Medical Sciences. L'età dei soggetti era compresa tra i 20 ei 27 anni. I criteri di inclusione erano visione normale e assenza di disturbi del sonno, russamento, claustrofobia, infezioni e malattie del sistema nervoso mentale, al fine di escludere la possibilità di disagio causato dagli ambienti non plateau.

La raccolta dei dati di ricerca consisteva in due fasi. Il monitoraggio della formazione è stato eseguito nella prima fase. Poiché la rapida ascesa è il principale fattore di rischio per l'AMS, i soggetti sono stati esposti a un ambiente con concentrazioni di ossigeno che cambiano periodicamente e improvvisamente per un allenamento di ipossia intermittente di 10 giorni (IHT). I dati degli indicatori fisiologici dinamici del corpo umano al giorno, tra cui frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, SpO_2 , rappresentavano un episodio consecutivo. In ciascun episodio IHT, l'iperossia (35%–38% O_2) per 3 minuti e l'ipossia (11%–14% O_2) per 5 minuti sono state ciclizzate alternativamente fino a quando sono stati registrati 1 ora completa e circa 7 cicli effettivi. Nella seconda fase, i soggetti sono stati esposti a un altopiano simulato di 4000 metri (cioè una camera ipossica con circa il 12% di O_2) e hanno dormito per una notte. Gli indicatori del sonno dei soggetti, come la durata e il rapporto del sonno profondo, il rapporto cardiaco medio e così via, sono stati monitorati senza interferenze. Il test LLS è stato eseguito dopo che si sono svegliati il giorno successivo.

Poiché la validità di tutti i punti dati non può sempre essere garantita durante il processo di raccolta dei dati, è necessario condurre un programma di preelaborazione dei dati IHT adeguato prima della

progettazione dell'algoritmo. Sia $S^m = [s_1^m, s_2^m, s_3^m, s_4^m]$, denota i dati della sequenza nell'episodio IHT m , dove s_1^m , s_2^m , s_3^m e s_4^m rappresentano rispettivamente SpO_2 , FC, frequenza respiratoria e concentrazione di ossigeno. $s_i^m(k)$ denota i dati grezzi per diversi indicatori al k punto temporale. In questo studio, alcuni valori anomali k_α , che rendono $s_i^m(k_\alpha) = 0$, si verificano occasionalmente a causa dell'irresistibile interruzione dei segnali dell'apparecchiatura, principalmente nella SpO_2 e nella frequenza cardiaca. Viene introdotta l'interpolazione lineare per riempirla e sostituirla. Inoltre, si presta maggiore attenzione agli indicatori fisiologici derivati dal segmento ipossico. Si noti che i dati SpO_2 s_1^m nel segmento ipossico prima scendono rapidamente a circa il 90% anche meno come differenza individuale, e poi gradualmente tendono a stabilizzarsi a circa l'85% ancora meno. Tuttavia, durante questo ambiente ipossico, alcuni partecipanti possono fare respiri profondi o rimuovere brevemente le maschere per alleviare il potenziale disagio. Si otterrebbe segmenti di dati non validi tra cui una frequenza respiratoria imprecisa e un falso aumento di SpO_2 , con conseguente livello di SpO_2 superiore a quello della situazione normale. Pertanto, i dati del segmento ipossico, in cui il valore medio di SpO_2 negli ultimi due terzi è superiore alla soglia (90%), dovrebbero essere contaminati e quindi esclusi.

La valutazione della suscettibilità è stata condotta in combinazione con i dati eterogenei degli stadi 1 e 2. Pertanto, dovrebbero essere raccolti nello stesso stato fisiologico o simile. I dati IHT ottenuti l'ultimo giorno vengono adottati e quindi ricostruiti, poiché sono i più vicini ai dati sullo stato fisiologico del sonno. La dimensione dei dati IHT contaminati era diversa per ciascun soggetto, con conseguente diversa durata effettiva registrata da ciascun partecipante. Pertanto, è necessario ricostruire dati della stessa dimensione per alimentare la rete neurale, altrimenti la rete non sarà adeguatamente addestrata nel processo di apprendimento. Inoltre, se il sistema del corpo umano non viene ferito accidentalmente entro un breve periodo (per esempio, un episodio di IHT, cioè 1 h), le proprietà intrinseche del corpo riflesse dai segnali di monitoraggio fisiologici sono solitamente invariate o cambiano lentamente. Pertanto, si ritiene che diversi segmenti di tali dati sugli episodi di IHT possano riflettere le stesse prestazioni fisiche degli individui in un ambiente ipossico. Nel caso di una dimensione del campione limitata, il miglioramento dei dati può essere ottenuto ricostruendo un episodio IHT di un soggetto. Pertanto, i dati dell'ultimo episodio IHT S^M vengono segmentati per ricostruire i campioni di allenamento per ciascun individuo utilizzando il metodo della finestra scorrevole. I dati della sequenza nell'ultimo episodio IHT M sono suddivisi in n segmenti, che è denotato da:

$$H^M = [\eta_1^M, \eta_2^M, \eta_3^M, \eta_4^M] = \begin{bmatrix} \eta_{1,1}^M & \dots & \eta_{1,4}^M \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \eta_{n,1}^M & \dots & \eta_{n,4}^M \end{bmatrix} \quad (40)$$

dove $\eta_{i,j}^M$, $i \in \{1, 2, \dots, n\}$, $j \in \{1, 2, 3, 4\}$ rappresenta i dati del segmento ipossico con la i esima finestra mobile e il j esimo indicatore. La larghezza della finestra è impostata su 128 s e la dimensione di spostamento è impostata su 64 s con una sovrapposizione del 50%. I dati la cui larghezza della finestra è inferiore alla larghezza specificata vengono eliminati. Tutti i dati validi della finestra temporale H^M , inclusi $n = 396$ segmenti, sono considerati parte dell'input del successivo classificatore LSTM.

I dati raccolti nelle due fasi includevano dati IHT, dati sul sonno e dati sul punteggio di Lake Louise. Questi dati sono registrati da diverse apparecchiature e hanno varie forme. Ad esempio, i dati IHT sono dati di serie temporali numeriche e i dati del sonno sono dati di punti numerici multidimensionali. I dati del punteggio di Lake Louise possono essere considerati come dati di punti numerici unidimensionali. Pertanto, sono considerati come dati eterogenei. Generalmente, il punteggio Lake Louise viene utilizzato direttamente come valutazione della suscettibilità di un individuo al mal di montagna acuto, tuttavia, questo approccio è soggetto alla soggettività individuale. Dato che i dati fisiologici in IHT e i dati sul sonno sono correlati alla tolleranza individuale all'ipossia. Pertanto, una varietà di dati eterogenei viene integrata per valutare la tolleranza individuale all'ipossia. In particolare, i dati sul sonno e il punteggio Lake Louise vengono combinati per generare il dominio di adattamento della tolleranza all'ipossia, che viene utilizzato come pseudo etichette di classificazione per i dati IHT, quindi il modello LSTM viene costruito per eseguire l'apprendimento supervisionato sui dati IHT con le pseudo-etichette.

3.10.3 DETERMINAZIONE DEL DOMINIO ADATTIVO DELLA TOLLERANZA ALL'IPPOSSIA MEDIANTE L'ANALISI DELLE COMPONENTI PRINCIPALI E IL METODO DI CLUSTERING K-MEANS

Persone diverse hanno reazioni fisiche diverse agli ambienti di plateau, specialmente quando raggiungono rapidamente il plateau in breve tempo. In generale, il punteggio Lake Louise viene utilizzato per valutare la capacità di un individuo di tollerare l'ipossia, tuttavia, questo punteggio è soggettivo a causa del formato del questionario. Per eliminare gli effetti negativi della soggettività, in questa aspirazione viene costruito un dominio adattativo di tolleranza individuale all'ipossia, che può essere considerato come pseudo-etichette per la suscettibilità all'AMS. Gli indicatori fisiologici

individuali durante il sonno sono stati adottati come elementi di base per la costruzione di pseudo-etichette a causa della loro correlazione con la tolleranza individuale all'ipossia. L'approccio PCA viene utilizzato per ridurre le dimensioni dei dati di monitoraggio del sonno e selezionare componenti principali disgiunti per ridurre le informazioni ridondanti tra le dimensioni. La performance di tolleranza del corpo umano è identificata dal clustering k -means e dal metodo MI, per sapere se l'individuo appartiene o meno alla popolazione di tolleranza al plateau. L'ADHT è una parte cruciale della valutazione dell'AMS utilizzando dati di monitoraggio dinamico.

I dati del processo del sonno misurati nella camera ipossica contengono la durata del sonno, la durata e il rapporto del sonno profondo, la durata e il numero di risvegli notturni, la SpO_2 media e la FC media durante il sonno, la SpO_2 al risveglio mattutino, la durata e il numero di movimenti del corpo. Ogni elemento di dati rappresenta una dimensione. Definire

$$X_{1:n} = \begin{bmatrix} X_{11} & \cdots & X_{1p} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ X_{n1} & \cdots & X_{np} \end{bmatrix} = \in \mathbb{R}^{n \times p} \quad (41)$$

come i dati del secondo stadio del sonno, che contengono n campioni di osservazione, e ogni campione ha p osservazioni. È difficile sapere quale indice del sonno possa effettivamente riflettere le caratteristiche dei dati e potrebbe esserci ridondanza tra i diversi indicatori. Pertanto, dopo essere stato normalizzato a media zero e varianza unitaria, il PCA viene utilizzato per estrarre le caratteristiche chiave da questo gran numero di descrittori caotici multidimensionali. La PCA massimizza la varianza delle componenti principali acquisite in sequenza.

Pertanto, la prima componente principale contiene la varianza maggiore e le successive componenti principali diminuiscono in sequenza. I dati relativi al sonno $X_{1:n}$ vengono scomposti utilizzando un valore singolare:

$$X_{1:n} = U D V^T, Z = U D \quad (42)$$

dove $U = [u_1, u_2, \dots, u_p]$ è la matrice degli autovettori, che corrisponde agli elementi diagonali nella matrice degli autovalori $D = \text{diag}[e_1, e_2, \dots, e_p]$ $V = [v_1, v_2, \dots, v_p]$ è la matrice di caricamento e $Z = [z_1, z_2, \dots, z_p]$ è la matrice del punteggio.

Per garantire che i dati relativi al sonno non siano distorti il più possibile, vengono selezionati i primi d valori dei componenti principali con varianza maggiore.

Il valore della varianza della i -esima componente principale è

$$\sigma_i = e_i^2/n \quad (43)$$

Un approccio comune per determinare il numero di componenti principali si basa sulla percentuale cumulativa di varianza spiegata (CPV), che è definita come:

$$CPV = \frac{\sum_{i=1}^d \sigma_i}{\sum_{i=1}^p \sigma_i} \times 100\% \geq m \quad (44)$$

dove la soglia m è la percentuale accettabile della varianza spiegata. In questo modo, i dati del sonno vengono convertiti in

$$X_{PC} = \begin{bmatrix} X_{11} & \cdots & X_{1d} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ X_{n1} & \cdots & X_{nd} \end{bmatrix} \in \mathbb{R}^{n \times d} \quad (45)$$

Le sue dimensioni sono effettivamente ridotte a d ($d < p$) dimensioni del componente principale

Il clustering è un metodo di apprendimento non supervisionato. L'autoclassificazione dei dati sul sonno dovrebbe essere realizzata attraverso k mezzi clustering, e quindi il valore di informazione reciproca con LLS viene calcolato per formare ADHT, per alleviare la soggettività del solo LLS come standard aureo. Dopo la selezione delle caratteristiche, X_{PC} viene raggruppato in k cluster, che rappresentano rispettivamente k diversi domini di adattamento della tolleranza all'ipossia umana. L'algoritmo di clustering specifico è il seguente. Innanzitutto, k ($k < n$) campioni temporanei vengono selezionati casualmente dai dati del sonno del componente principale X_{PC} come clustercentroide iniziale $\{o_1^0, \dots, o_j^0, \dots, o_k^0\}$ dell'ADHT. Ogni centroide rappresenta una categoria di dominio di adattamento iniziale. La distanza da tutti i $n - k$ punti dati (tranne i centroidi) ai k centroidi del cluster viene calcolata e definita come:

$$\alpha(x_i, o_j^0) = \|x_i - o_j^0\|, \quad 1 \leq i \leq n - k, 1 \leq j \leq k, \quad (46)$$

dove $x_i \in X_{PC}$. Il punto dati x_i dovrebbe rientrare nella categoria c_j^1 di ADHT a cui il punto centroide è più vicino. Dopo un'iterazione, la categoria a cui appartiene x_i , $c_j^0(x_i)$, è definita da:

$$c_j^0(x_i) = \{c_j^0(x_i, o_j^0) : \underset{o_j^0}{\operatorname{argmin}} \alpha(x_i, o_j^0)\} \quad (47)$$

Per ogni categoria ADHT c_j^0 , il punto centroide o_j^1 di tutti i campioni viene risSelectedionato come nuovo punto centroide della categoria. Pertanto, il punto centroide del cluster aggiornato o_j^e dopo e iterazioni è definito da:

$$o_j^e = \frac{1}{|c_j^{e-1}|} \sum_{x_i \in c_j^{e-1}} x_i \quad (48)$$

La categoria cluster aggiornata $c_j^e(x_i)$ a cui appartiene x_i è definita da:

$$c_j^e(x_i) = \{c_j^e(x_i, o_j^e) : \underset{o_j^e}{\operatorname{argmin}} \alpha(x_i, o_j^e)\} \quad (49)$$

Ripetere l'operazione di classificazione e aggiornamento del punto barimetrico finché la condizione di arresto non è soddisfatta. La condizione di arresto è che il numero di iterazioni del ciclo raggiunge il numero massimo impostato o l'errore raggiunge l'errore minimo previsto.

La selezione del valore k è un passaggio chiave, che ha una grande influenza sui risultati del metodo k -means. I metodi comuni includono il metodo del gomito e il metodo statistico del gap. Il metodo del gomito deve giudicare la posizione del punto del gomito, ma a volte non è così chiaro. Pertanto, il metodo della statistica del divario viene utilizzato per determinare la selezione del valore k .

Considerando che l'ADHT può avere una certa relazione con l'LLS, vale a dire, entrambi riflettono l'adattabilità all'ambiente di ipossia o il rischio di AMS. Pertanto, viene considerato anche il valore MI tra i risultati del clustering e l'LLS, che quantifica rigorosamente il grado di riduzione dell'incertezza dell'LLS dovuto al valore noto di ADHT. I risultati finali del clustering sono considerati come l'annotazione ADHT individuale Y .

3.10.4 DESCRIZIONE METODO “MEMORIA A BREVE TERMINE A LUNGO TERMINE” BASATO SULLE CARATTERISTICHE LENTE PER CLASSIFICARE LA TOLLERANZA ALL’IPOSSIA DELL’INDIVIDUO

Il metodo di valutazione basato su dati di indicatori fisiologici dinamici è considerato un metodo efficace per evitare la soggettività della valutazione AMS. Questa sezione si basa sul metodo SFA e LSTM e mira a utilizzare i dati del monitoraggio dinamico per valutare la suscettibilità AMS degli individui. Dopo che il processo offline è stato formato con dati eterogenei, il modello formato può essere utilizzato direttamente per la valutazione nella fase online. La sua struttura dell'algoritmo di modellazione offline può essere trovata in Algoritmo 1.

Ogni segnale che cambia continuamente ha un fattore invariante, che è la sua proprietà intrinseca. I dati sugli indici fisiologici non fanno eccezione. Per un singolo segmento ipossico multidimensionale pre-elaborato

$$\eta_{IHT} = [\eta_{i,1}^M, \eta_{i,2}^M, \eta_{i,3}^M, \eta_{i,4}^M]^T \quad (50)$$

dove $\eta_{i,j}^M$ si riferisce alla i esima finestra scorrevole e al j esimo indicatore, che è uno di SpO_2 , FC, frequenza respiratoria e concentrazione di ossigeno. Per apprendere la caratteristica invariabile o che cambia lentamente di questi indicatori, l'approccio SFA viene applicato a η_{IHT} . L'obiettivo di SFA è quello di trovare la mappatura valida φ tra le sequenze IHT di input η_{IHT} e il segnale caratteristico di output γ_{IHT} , ovvero,

$$\varphi : \eta_{IHT} \mapsto \gamma_{IHT} \quad (51)$$

rendere la caratteristica γ_{IHT} cambia la più lenta (cioè la cosiddetta caratteristica lenta, SF). La velocità di modifica delle caratteristiche dei dati IHT nel tempo è definita dalla media temporale del quadrato della differenza di primo ordine, ovvero $\Delta\gamma_{IHT} = \langle \gamma_{IHT}^2 \rangle_t$, dove γ_{IHT} è la differenza di primo ordine di γ_{IHT} nel tempo del punto k , definito come

$$\dot{\gamma}_{IHT}(k) \triangleq \gamma_{IHT}(k) - \gamma_{IHT}(k-1) \quad (52)$$

$\langle \cdot \rangle_t$ rappresenta il valore medio temporale dei dati del segnale. Il problema SFA dei dati IHT può essere descritto come un problema di ottimizzazione con lo scopo di ridurre al minimo i cambiamenti lenti delle funzionalità delle informazioni IHT, ovvero,

$$\min_{\varphi} \Delta\gamma_{IHT}, \gamma_{IHT} = \varphi(\eta_{IHT}) \quad (53)$$

soggetto a:

media zero:

$$\langle \gamma_{IHT} \rangle_t = 0 \quad (54)$$

varianza unitaria:

$$\langle \gamma_{IHT}^2 \rangle_t = 1 \quad (55)$$

decorrelazione:

$$\forall i < j, \langle \gamma_{IHT}(i) \cdot \gamma_{IHT}(j) \rangle_t = 0 \quad (56)$$

SFA estrae principalmente componenti che cambiano lentamente di IHT. Il modello lineare delle caratteristiche lente può essere considerato come una combinazione lineare di variabili originali, ovvero

$$\gamma_{IHT} = W^T \cdot \eta_{IHT} \quad (57)$$

dove W è la matrice dei pesi. Il problema di risoluzione SFA può essere considerato come un problema di risoluzione di autovalori generalizzato. Prima che i dati IHT vengano analizzati per le caratteristiche lente, saranno centralizzati per soddisfare il vincolo della media zero. Il problema di ottimizzazione si riscrive come:

$$\min_W \langle \dot{\gamma}_{IHT}^2 \rangle_t = \min_W W^T \langle \dot{\eta}_{IHT} \cdot \dot{\eta}_{IHT}^T \rangle_t W \quad (58)$$

$$= \min_W W^T C_{deri} W \quad (59)$$

Allo stesso tempo, il vincolo di varianza unitaria può anche essere scritto nella forma seguente:

$$\langle \gamma_{IHT}^2 \rangle_t = W^T \langle \eta_{IHT} \eta_{IHT}^T \rangle_t W \quad (60)$$

$$= W^T \langle [\eta_{i,1}^M, \eta_{i,2}^M, \eta_{i,3}^M, \eta_{i,4}^M]^T \cdot [\eta_{i,1}^M, \eta_{i,2}^M, \eta_{i,3}^M, \eta_{i,4}^M] \rangle_t W \quad (61)$$

$$= W^T C_o W D \quad (62)$$

dove C_o e C_{deri} si riferiscono rispettivamente alla media della matrice di covarianza dei dati IHT η_{IHT} e alla sua differenza $\dot{\eta}_{IHT}$. Inoltre, il problema di ottimizzazione di cui sopra viene risolto risolvendo gli autovalori generalizzati della seguente formula:

$$C_{deri}W = C_oWD \quad (63)$$

dove D è la matrice diagonale degli autovalori generalizzati. Dopo che la matrice di trasformazione dei pesi è stata risolta dagli autovalori generalizzati, il vincolo di decorrelazione è automaticamente soddisfatto. Gli autovalori λ_i nella matrice degli autovalori sono ordinati da piccolo a grande.

La caratteristica più lenta con indice più piccolo cambia più lentamente con il tempo, ovvero la caratteristica lenta $\Delta\gamma_{IHT,1}$ cambia la più lenta in base al tempo, seguita dalla caratteristica lenta $\Delta\gamma_{IHT,2}$ e così via. La caratteristica con il cambiamento più lento viene infine selezionata e ridefinita come γ_{IHT}^{SF} .

Il metodo di clustering k -means descritto sopra si basa maggiormente sui dati del sonno.

A differenza dei dispositivi indossabili, i dati relativi al sonno non possono essere monitorati, raccolti e aggiornati senza limiti di tempo e luogo. Pertanto, è necessario addestrare un classificatore LSTM per elaborare i dati di sequenza monitorati dai dispositivi indossabili. I dati raccolti dal sistema di monitoraggio del corpo umano sono dati di serie temporali con un periodo di campionamento di $T_s = 1s$. I dati in diversi intervalli di tempo hanno il problema di una dipendenza a lungo termine dalle caratteristiche, vale a dire, non solo esiste una relazione tra i dati di spaziatura a breve termine, ma possono esserci anche potenziali relazioni tra punti dati con spaziatura a lungo termine. Poiché il vantaggio significativo delle reti di memoria a lungo e breve termine è la loro applicabilità per affrontare problemi di sequenza a lungo termine, viene introdotto il metodo delle reti di memoria a lungo e breve termine per estrarre caratteristiche dai dati fisiologici. La rete di memoria a lungo e breve termine è composta da più moduli di memoria a lungo e breve termine in una catena, e questi moduli possono ricordare e dimenticare in modo selettivo le caratteristiche nascoste dei segnali fisiologici in più intervalli di tempo progettando più segnali di gate con funzioni diverse.

I dati di monitoraggio del processo H^M che concatenano le caratteristiche lente γ_{IHT}^{SF} di IHT sono definiti come:

$$H^{M+} = [H^M, \gamma_{IHT}^{SF}] \quad (64)$$

$$= [\eta_1^M, \eta_2^M, \eta_3^M, \eta_4^M, \gamma_{IHT}^{SF}] \quad (65)$$

È considerato l'input di LSTM. L'ADHT individuale che include due categorie viene utilizzato come verità fondamentale dei dati di input. I nuclei dell'LSTM sono componenti essenziali del gate, tra cui forget gate f_t , input gate i_t e output gate o_t . Il forget gate serve a dimenticare selettivamente l'input di stato implicito dei segnali fisiologici tradotti dal nodo temporale precedente. Determina quanta parte dello stato della cella c_{t-1} all'ora precedente viene mantenuta fino all'ora corrente c_t . Il forget gate f_t è definito come:

$$f_t = \sigma(W_f \cdot [h_{t-1}, H^{M+}] + b_f) \quad (66)$$

dove σ è la funzione sigmoidea, e W_f e b_f sono i parametri di peso e i parametri di bias del forget gate. h_t e h_{t-1} si riferiscono allo stato nascosto dei dati fisiologici al momento attuale t e al momento precedente $t - 1$, rispettivamente. h_t è definito come:

$$h_t = o_t \circ \tanh(c_t) \quad (67)$$

L'input gate serve a memorizzare selettivamente i segnali fisiologici immessi nella fase attuale, cioè decide quanto dell'input H^{M+} al momento attuale è riservato nello stato cellulare c_t . La porta di ingresso è definita come:

$$i_t = \sigma(W_i \cdot [h_{t-1}, H^{M+}] + b_i) \quad (68)$$

dove W_i e b_i sono i parametri di peso e i parametri di bias del gate di input. Il gate di uscita giudica quale stato della cella corrente sarà considerato come l'uscita dello stato corrente. La sua formula è definita come:

$$o_t = \sigma(W_o \cdot [h_{t-1}, H^{M+}] + b_o) \quad (69)$$

dove W_o e b_o sono i parametri di peso e i parametri di bias del gate di uscita. Lo stato della cella c_t e c_{t-1} rappresentano rispettivamente lo stato unitario al momento corrente t e il momento precedente $t - 1$. La formula di c_t è definita come:

$$c_t = f_t \circ c_{t-1} + i_t \circ \tanh(W_c \cdot [h_{t-1}, H^{M^+}] + b_c) \quad (70)$$

dove \circ è definito come prodotto di Hadamard di matrici. W_c e b_c sono i parametri di peso e i parametri di bias dello stato cellulare. Lo strato dietro l'LSTM è lo strato completamente connesso. La funzione softmax successivamente connessa classifica le caratteristiche estratte in due categorie di tolleranza individuale all'ipossia, tolleranza forte e tolleranza debole. Per evitare una complessa adattabilità reciproca durante il processo di addestramento dei dati, il dropout viene utilizzato per l'operazione di regolarizzazione e alcuni neuroni vengono scartati nella rete neurale. In questo documento, la dimensione del batch è impostata su 64 e il numero di unità LSTM è 100. Viene scelto l'ottimizzatore adam. [7]

3.11 RISPOSTE FISILOGICHE ALL'ESPOSIZIONE AD ALTA QUOTA MEDIANTE I PULSOSSIMETRI

Dispositivi semplici ed economici, i pulsossimetri da dito, sono ampiamente utilizzati per monitorare le risposte fisiologiche all'esposizione ad alta quota, il progresso dell'acclimatazione e/o il potenziale sviluppo di malattie correlate all'alta quota. Tali informazioni possono essere raccolte mediante misurazioni continue o per determinati punti a seconda di obiettivi specifici. Ad esempio, il monitoraggio di marcatori biovitali come la frequenza cardiaca (FC) e la saturazione periferica di ossigeno (SpO_2) è diventato uno standard di cura del paziente, ma è spesso applicato anche dalle persone che visitano l'alta quota per visitare la città, fare trekking, sciare o arrampicare.

3.11.1 PRINCIPIO DI FUNZIONAMENTO DEI PULSOSSIMETRI

L'introduzione della pulsossimetria rappresenta uno dei più importanti progressi tecnologici in medicina, consentendo di monitorare in modo continuo, non invasivo e simultaneo la SpO_2 dell'emoglobina nel sangue arterioso e la FC. Questi parametri vitali forniscono informazioni eccezionalmente importanti sul benessere dell'individuo, ad esempio pazienti in ambiente

ospedaliero, in situazioni di emergenza a casa o sul campo, ma anche nelle persone che si recano in alta quota.

L'emoglobina (Hb) è un importante complesso proteico negli eritrociti. In base alla sua capacità di legare l'ossigeno (O_2) è essenziale per il trasporto di O_2 dagli alveoli ai tessuti. Hb esiste in due forme: (1) la deossiemoglobina (HHb) senza O_2 attaccato e (2) l'ossiemoglobina (O_2 Hb) con molecole di O_2 legate. Le molecole di O_2 modificano l'assorbimento di luce dell'Hb a lunghezze d'onda specifiche.

Questo effetto può essere osservato anche in condizioni di luce normale poiché il sangue (arterioso) ben ossigenato con un'elevata concentrazione di O_2 Hb mostra una colorazione rosso brillante, mentre il sangue venoso (deossigenato) appare di colore rosso scuro per l'occhio. La pulsossimetria sfrutta questo effetto ottico di assorbimento della luce divergente di Hb e utilizza la luce rossa alla lunghezza d'onda di 660 nm e la luce del vicino infrarosso (IR) a 940 nm per stimare la SpO_2 . La caratteristica distintiva di queste due lunghezze d'onda è che la luce rossa è assorbita più fortemente da HHb che da O_2 Hb, mentre la luce infrarossa mostra la caratteristica opposta. Per entrambe le lunghezze d'onda, viene misurato l'assorbimento durante la sistole (A_{AC}) e la diastole (A_{DC}) e viene calcolato il rapporto di modulazione R, dove R è espresso come:

$$R = \frac{A_{AC,red}/A_{DC,red}}{A_{AC,IR}/A_{DC,IR}} \quad (71)$$

Sulla base di un confronto di R con una curva di calibrazione generata empiricamente, viene stimato il valore di SpO_2 . I dati per questa curva di calibrazione sono stati acquisiti da volontari sani adulti e includono valori di saturazione dal 70% al 100%. Utilizzando più lunghezze d'onda, gli strumenti selezionati sono anche in grado di determinare le più importanti dishemoglobine - carbossiemoglobina ($SpCO$) e metaemoglobina ($SpMet$) - oltre all'ossiemoglobina e alla deossiemoglobina. I sensori comunemente usati nella pulsossimetria possono essere classificati in due tipi, in base al metodo di misurazione: (1) sensori di trasmissione, in cui l'emettitore e il ricevitore sono posti uno di fronte all'altro e la luce passa attraverso il tessuto (ad es. o sensori del lobo dell'orecchio) e (2) sensori di riflessione, in cui l'emettitore e il ricevitore sono posizionati uno accanto all'altro e la luce retrodiffusa viene analizzata (ad es. sensori della fronte o del polso). Grazie alla facilità d'uso e all'ampia accettazione clinica, la pulsossimetria è diventata un metodo indiretto consolidato per il monitoraggio continuo e non invasivo dell'ossigenazione del sangue. Per impostazione predefinita, i pulsossimetri medici sono conformi allo standard internazionale per la

produzione di pulsossimetri ISO 80601-2-61 e devono mantenere un'elevata precisione (errore quadratico medio della radice Arms $\leq 4\%$) nella lettura di SpO₂ nell'intervallo 70–100% rispetto alla saturazione arteriosa di ossigeno (SaO₂) ottenuta dall'emogasanalisi (ABG). La FDA raccomanda valori Arms di $\leq 3,0\%$ per sensori di trasmissione e $\leq 3,5\%$ per sensori a clip auricolare e riflettanza. Ciò implica anche che non ogni ossimetro fornirebbe esattamente la stessa lettura se misurato teoricamente nello stesso individuo, nello stesso momento e nella stessa posizione. Tuttavia, la varianza dovrebbe rientrare nei limiti specificati. Presupponendo una gestione impeccabile dello strumento, queste variazioni sono attribuibili a variazioni tecniche, ad esempio tempi di media del segnale diversi, calibrazione errata o differenze nel numero e nella precisione delle lunghezze d'onda utilizzate. I dispositivi per uso non medico non conformi a questo standard ISO possono presentare deviazioni maggiori nelle letture SpO₂. Esiste un numero limitato di studi che confrontano dispositivi portatili disponibili in commercio a prezzi ragionevoli con dispositivi medici standard. Questi studi indicano che i dispositivi portatili "a basso costo" forniscono valori di SpO₂ sufficientemente accurati nell'intervallo di circa il 90-100% rispetto ai dispositivi medici, tuttavia, al di sotto del 90%, i dispositivi non medici riducono la precisione. Questa proprietà potrebbe essere uno svantaggio per le misurazioni ad alta quota. Tuttavia, sulla base di questi pochi studi non si può fare alcuna dichiarazione esplicita per l'uso di dispositivi non medici ad alta quota. In generale, mancano dati sull'accuratezza della misurazione dei pulsossimetri ad alta quota che confrontano SpO₂ con SaO₂ ottenuti dall'analisi emogasanalisi. Ciò complica l'identificazione dei dispositivi appropriati per il loro utilizzo ad alta quota senza restrizioni. Tuttavia, alcuni parametri possono richiedere una maggiore attenzione quando è necessario prendere la decisione per un pulsossimetro specifico:

- (1) accuratezza, precisione e distorsione del dispositivo;
- (2) condizioni ambientali quali l'altitudine massima di esercizio rispettivamente la pressione atmosferica minima o la temperatura minima di esercizio;
- (3) la disponibilità di algoritmi avanzati per ridurre gli artefatti da movimento o il rilevamento di bassa perfusione;
- (4) la selezione della posizione del sensore, tipicamente usando il dito, tuttavia, possono essere prese in considerazione altre posizioni comuni come la fronte, in particolare se la misurazione viene eseguita durante il movimento;
- (5) se richiesto: l'opportunità di rilevare la carbossiemoglobina e la metaemoglobina.

Oltre agli aspetti tecnici, tuttavia, il processo di misurazione stesso diventa più soggetto a errori con l'aumentare dell'altitudine.

L'applicazione di procedure standardizzate da parte di utenti addestrati può prevenire misurazioni e interpretazioni dei dati errate. Sfortunatamente, non esiste uno standard uniforme per i protocolli

di misurazione ad alta quota, ma sono disponibili alcune raccomandazioni specifiche per ridurre al minimo le incertezze di misurazione: (1) La persona del test dovrebbe rimanere in posizione seduta per circa 5 min, (2) il punto di misurazione (normalmente il dito) deve essere mantenuto il più caldo possibile, ad esempio indossando guanti, (3) deve essere impedito il movimento del sensore, (4) il sensore deve essere protetto dalla luce ambientale, (5) un esaminatore addestrato ed esperto dovrebbe eseguire le misurazioni e (6) i valori di SpO_2 dovrebbero essere monitorati e mediati su un periodo di 2-3 min. Inoltre, se il dispositivo offre la possibilità di visualizzare graficamente l'onda del polso, è necessario assicurarsi che rimanga il più stabile possibile.

3.11.2 CAMBIAMENTI DI SATURAZIONE DI OSSIGENO PERIFERICO E FREQUENZA CARDIACA A RIPOSO DURANTE L'ACCLIMATAZIONE AD ALTA QUOTA

Sono stati analizzati 18 studi che riportano i dati sulla saturazione di ossigeno periferico, SpO_2 , a riposo. Due studi sono stati condotti a un'altitudine di 2000–2200 m. In 10 studi, i soggetti sono stati esposti ad altitudini comprese tra 3400 ma 4350 m. I restanti sei studi sono stati condotti a livelli di altitudine compresi tra 5050 ma 5700 m. I soggiorni in altitudine sono durati da cinque a 22 giorni. In quattro studi, una fase di salita da quattro a otto giorni ha preceduto il soggiorno in quota. Nella maggior parte degli studi, i soggetti erano adulti, uno studio includeva bambini mentre uno studio è stato condotto sugli anziani. I soggetti sono rimasti fisicamente attivi facendo escursioni quotidiane, trekking o poche salite ad altitudini più elevate in quattro studi. Dopo un calo iniziale della SpO_2 all'inizio della permanenza ad altitudine ≤ 2200 m (da -3% a -6%), il successivo aumento di SpO_2 durante l'acclimatazione variava dallo 0% al 3%. Negli studi condotti ad altitudini variabili da 3400 ma 4350 m, è stato riportato che il calo iniziale della SpO_2 variava da -5% a -19%. Durante l'acclimatazione, la SpO_2 è aumentata del 3% negli studi con una breve durata di esposizione (5 giorni) e dal 5% all'8% negli studi con una durata più lunga (cioè 6-22 giorni). Quando l'esercizio è stato eseguito ripetutamente durante la permanenza a queste altitudini, l'aumento della SpO_2 nel tempo variava dall'1% al 3%. Uno studio che ha valutato i dati sulla SpO_2 immediatamente prima dell'inizio di un test da sforzo non ha osservato un effetto di acclimatazione sulla SpO_2 .

Ad altitudini > 5000 m, SpO_2 inizialmente è diminuita da -8% a -20%. Le variazioni di SpO_2 durante l'acclimatazione variavano dal 6 all'8%. In uno studio, la SpO_2 è aumentata del 4% dopo 5 giorni a 5050 m ma è diminuita nuovamente del 3% dopo 14 giorni. Valutando l'AMS in 23 soggetti su 35 (66%), non si è osservato alcun effetto di acclimatazione sulla SpO_2 .

I cambiamenti della frequenza cardiaca, FC, a riposo durante la permanenza in quota sono menzionati in 10 dei 20 studi. Nello studio è stato osservato un aumento iniziale della FC di 8 bpm ad altitudine moderata nello studio che implementava attività escursionistiche quotidiane, con solo piccoli cambiamenti durante l'acclimatazione (-1 bpm). Nei tre studi eseguiti da 3400 m a 3500 m, la FC è aumentata di 14-21 bpm, è rimasta elevata durante l'esercizio di trekking durante il soggiorno ed è diminuita durante l'acclimatazione di -6 bpm dopo 5 giorni e di -20 bpm dopo 9 giorni. Ad altitudini >5000 m, gli aumenti iniziali della FC variavano da 9 bpm a 25 bpm, mentre i cambiamenti durante la fase di acclimatazione variavano da -1 a -9 bpm.

3.11.3 EFFETTI DELL'ACCLIMATAZIONE DURANTE L'ESERCIZIO SUBMASSIMALE

Gli studi sono stati condotti ad altitudini comprese tra 2800 ma 4300 m, ad eccezione di uno studio che implementa esposizioni a 2000 m. I soggiorni in quota sono durati da tre a 22 giorni. Negli studi con una durata dell'esposizione più breve (cioè <7 giorni), la caduta iniziale della SpO_2 dopo l'esercizio variava da -15% a -22%. Alla fine del soggiorno, la SpO_2 dopo l'esercizio è rimasta invariata o aumentata del 3%. Negli studi che durano da sette a 22 giorni, la SpO_2 è diminuita dal -15% al -23% durante i test da sforzo in caso di ipossia acuta. In questi studi, l'aumento della SpO_2 durante l'acclimatazione variava dal 2% al 10%.

L'esercizio della FC ad un'esposizione acuta all'altitudine è aumentato da 11 bpm a 38 bpm in sei studi su sette rispetto al livello del mare. Nei restanti due studi, che riportavano una durata delle prove a cronometro più lente del 55% o riduzioni significative della potenza media, l'allenamento della FC durante l'esposizione acuta all'altitudine è diminuito in un intervallo da -1 bpm a -7 bpm. In quegli studi, che mostravano un aumento primario della FC durante il primo test da sforzo, la riduzione della FC durante l'esercizio variava da -4 bpm a -8 bpm, essendo ancora elevata rispetto al livello del mare. Nello studio eseguito a 2000 m, la FC durante l'esercizio è tornata alla linea di base dopo 7 giorni di permanenza attiva in quota (-14 bpm).

3.11.4 EFFETTI DEL MAL DI MONTAGNA ACUTO

Dai risultati di 12 studi che valutano i sintomi del mal di montagna acuto durante l'acclimatazione utilizzando il Lake Louise Scoring System (LLS), si osserva che le riduzioni di SpO_2 variavano da -5% a -29%. Le altitudini variavano da 3180 ma 5400 m e la durata delle esposizioni è durata da due a 11 giorni. Negli studi con livelli di SpO_2 a riposo inferiori all'80%, LLS variava da 2,7 a 6,0. In tutti gli altri

studi, la SpO_2 a riposo è rimasta al di sopra dell'80% con LLS compreso tra 1,4 e 3,9, tranne in uno studio in cui tutti i soggetti hanno sviluppato AMS mostrando un LLS di 5,3. Nella maggior parte degli studi, LLS è diminuito nel tempo quando SpO_2 è stato migliorato. Tuttavia, in uno studio, LLS è aumentato da 0,6 a 0,9 in un gruppo di soggetti non AMS. L'unico studio che ha riportato i punteggi AMS-C ha osservato percorsi temporali simili a quelli degli studi che utilizzavano LLS per valutare l'AMS.

I risultati ottenuti dimostrano variazioni piuttosto ampie delle misure di pulsossimetria (SpO_2 e HR) durante l'esposizione acuta e l'acclimatazione ad alta quota. Ciò non sorprende in quanto anche le condizioni (livelli di altitudine/ipossia, tipo di salita, entità della pre-acclimatazione, livelli di attività fisica, caratteristiche delle popolazioni di studio, ecc.) sono notevolmente diverse tra gli studi. Le principali conclusioni derivate da questa revisione sono che, in particolare, i livelli di SpO_2 diminuiscono con l'esposizione acuta all'altitudine/ipossia e in parte si riprendono durante l'acclimatazione, con un andamento opposto della FC, ovvero un aumento iniziale e una leggera diminuzione durante l'acclimatazione. Inoltre, lo sviluppo di AMS è costantemente associato a valori di SpO_2 inferiori rispetto agli individui privi di AMS.

3.11.5 VALUTAZIONI

Quando si sale ad alta quota in modo acuto, l'organismo umano è esposto alla ridotta disponibilità di ossigeno (ipossia) a causa della diminuzione della pressione barometrica e della relativa pressione parziale dell'ossigeno (pO_2). Di conseguenza, vengono avviate diverse risposte fisiologiche per contrastare l'ipossia e il rischio associato di ammalarsi. Tali risposte mirano a migliorare l'apporto di ossigeno ai tessuti, inclusa l'iperventilazione (risposta ventilatoria ipossica, HVR), l'emoconcentrazione dovuta alla diuresi e l'elevata gittata cardiaca dovuta all'attivazione simpatica. Durante i primi giorni in quota si ha, rispetto all'esposizione acuta, un progressivo aumento della ventilazione a riposo (acclimatamento ventilatorio) che è accompagnato da un aumento della pressione parziale dell'ossigeno arterioso (pO_2) e una diminuzione della pressione parziale alveolare pressione dell'anidride carbonica (pCO_2). L'acclimatazione ventilatoria è caratterizzata da una diminuzione iniziale e da un successivo aumento dei valori di SpO_2 a riposo, raggiungendo un massimo compreso tra 4 e 8 giorni, almeno ad un'altitudine fino a 4300 m.

A condizione che i livelli di altitudine siano comparabili, l'aumento della SpO_2 sembra essere maggiore quando il tempo di acclimatamento è prolungato (ad es. >5 giorni). Contrariamente alle

permanenze passive in quota, le frequenti attività di trekking o altri esercizi in quota possono ritardare il recupero della SpO_2 .

Il declino iniziale della SpO_2 è più pronunciato e l'acclimatazione può richiedere alcuni giorni in più ad altitudini più elevate rispetto a quelle più basse. Inoltre, una maggiore variazione di SpO_2 durante i primi giorni si restringe con il progredire dell'acclimatazione indicando andamenti temporali individuali leggermente diversi.

Le variazioni dei valori di SpO_2 e FC quando si sale in modo acuto in alta quota sono più pronunciate durante l'esercizio submassimale rispetto alle condizioni di riposo. Dal riposo fino alla soglia anaerobica, c'è un aumento quasi lineare della frequenza cardiaca e della ventilazione minuto all'aumentare del carico di lavoro, la pendenza è più ripida in alta che a bassa quota.

La diminuzione della SpO_2 durante l'esercizio dipende, almeno in parte, dalla risposta ventilatoria individuale e diventerà meno ripida con l'acclimatazione ventilatoria. Questo si basa sul fatto che la pO_2 in quota si trovi sulla parte ripida della curva di dissociazione dell'ossiemoglobina e un solo leggero calo della pO_2 , ad esempio, a causa dell'ipoventilazione, si traduce in una marcata riduzione della SpO_2 . La SpO_2 durante l'esercizio submassimale è più bassa durante i primi giorni in quota e migliora con l'acclimatamento. Rispetto alle condizioni di riposo (da 4 a 8 giorni), l'aumento dei valori di SpO_2 durante l'esercizio si stabilizza dopo 2 o 3 settimane durante l'acclimatamento in alta quota. Pertanto, come osservato negli studi presentati precedentemente e in modo simile alla SpO_2 a riposo, l'entità del miglioramento dell' SpO_2 esercitata può essere meno pronunciata negli studi con durata più breve. La frequenza cardiaca durante l'esercizio diminuisce all'aumentare della SpO_2 durante l'acclimatazione, mostrando un andamento temporale simile. In contrasto con la capacità aerobica (VO_{2max}), la prestazione di resistenza submassimale inizialmente ridotta in altitudine acuta migliora durante 2-3 settimane di acclimatamento, accompagnata da cambiamenti caratteristici nelle risposte cardiorespiratorie. Ad esempio, lo studio di Horstman et al. hanno riportato un miglioramento del 31% e del 59% il giorno 9 e 15 senza cambiamenti sostanziali fino al giorno 22. Va menzionato che effetti rilevanti di acclimatazione, cioè emoconcentrazione, iperventilazione e migliore ossigenazione associata e prestazioni sottomassimali dell'esercizio, si verificano anche durante il primo giorni in alta quota.

Sebbene l'utilità della pulsossimetria per la predizione e la diagnosi di AMS sia ancora dibattuta, vi sono prove crescenti che confermano che i soggetti che sviluppano AMS sono più ipossici (valori di SpO_2 inferiori) rispetto a quelli che rimangono liberi da AMS, a condizione che le condizioni (ad es. livello di pre-acclimatazione, stato di salute, ecc.) sono comparabili e i metodi di misurazione sono

appropriati. Vari studi hanno riportato alcuni valori di soglia della SpO_2 che differenziano tra AMS+ e AMS- a un certo livello di altitudine.

Ad esempio, Mandolesi et al. valori di SpO_2 misurati dell'85,4% contro 87,7% per soggetti con AMS+ contro AMS a 3275 m e 84,5% contro 86,4% a 3647 m. Tuttavia, condizioni diverse tra gli individui possono fuorviare la previsione, ad esempio, i soggetti che assumevano aspirina prima dell'esposizione ad alta quota tolleravano valori di SpO_2 inferiori (per quanto riguarda la sofferenza di mal di testa in alta quota, 3480 m) rispetto a quelli che erano stati pretrattati con placebo (83% vs. 88%).

Pertanto, si potrebbe concludere che, quando si considerano attentamente le condizioni preliminari individuali, l'uso della pulsossimetria non invasiva fornisce un indicatore semplice e specifico di un inadeguato acclimatemento ad alta quota associato al rischio di sviluppare AMS. In questo contesto, gli studi inclusi nella presente rassegna mostrano chiaramente che quando i livelli di SpO_2 migliorano durante la permanenza in quota, i punteggi AMS diminuiscono. Tuttavia, un fattore limitante per quanto riguarda questi studi è che nella maggior parte degli studi mancano informazioni più dettagliate sui punteggi dell'AMS (cioè punteggi separati di coloro che hanno ottenuto l'AMS e quelli che non l'hanno fatto).

3.11.6 CONCLUSIONI

I risultati presentati indicano che, nonostante la grande variabilità esistente, l'uso della pulsossimetria da dito in alta quota è uno strumento prezioso nella valutazione del percorso individuale di acclimatemento in alta quota, ma anche per il monitoraggio della progressione dell'AMS e dell'efficacia del trattamento.

Tuttavia, mancano dati sulla precisione di misurazione dei pulsossimetri ad alta quota. Pertanto, al fine di consentire condizioni preliminari ottimali per ottenere dati affidabili, il rispetto di alcune specifiche raccomandazioni tecniche e orientate all'uso può migliorare l'accuratezza e la precisione e ridurre la distorsione dei risultati della misurazione. Soprattutto quando ci si sposta ad alta quota, oltre all'accuratezza e alla precisione, devono essere considerate altre caratteristiche tecniche del dispositivo come l'altitudine massima di funzionamento, la temperatura minima di funzionamento o la capacità di rilevare una bassa perfusione. Ci sono anche indicazioni che i pulsossimetri medici hanno una maggiore precisione e minori deviazioni nelle letture di SpO_2 inferiori al 90% rispetto ai dispositivi portatili "a basso costo". Parallelamente agli aspetti tecnici, il processo di misurazione stesso diventa più soggetto a errori con l'aumento dell'altezza. Alcune insidie specifiche nella

pulsossimetria influiscono sui risultati della misurazione, in particolare ad altitudini elevate (ad esempio, saturazione SpO_2 inferiore al 70% o pO_2 notevolmente ridotta). Pertanto, e poiché non esiste uno standard uniforme per i protocolli di misurazione in alta quota, un esaminatore con sufficiente esperienza nell'interpretazione dei dati dovrebbe eseguire le misurazioni. È importante sottolineare che quando si interpretano i dati SpO_2 relativi all'acclimatazione, bisogna tenere presente che condizioni variabili come fasi di pre-acclimatazione, velocità di risalita, livelli di altitudine raggiunti, entità dell'attività fisica o prevalenza di AMS durante il soggiorno in quota possono avere un impatto considerevole su questi dati. [8]

3.12 CONFRONTO SEGNALE RESPIRATORIO DIRETTO E SEGNALE RESPIRATORIO DERIVATO DALL'ELETTROCARDIOGRAMMA—BIOHARNESS 3.0 ZEPHYR

Gli sport d'alta quota stanno diventando molto popolari. Ogni anno più di 10 milioni di persone praticano sport nelle Alpi e più di 35 milioni di americani viaggiano ad altitudini superiori ai 2.400 m. Queste attività sono eccellenti come buone pratiche di vita e si sono rivelate efficaci anche come terapie riabilitative. Tuttavia, l'attività fisica e l'esposizione ad alta quota possono innescare eventi gravi, come morti improvvise legate allo sport e malattie emergenti, soprattutto a causa dell'ipossia. Gli atleti sono abituati a utilizzare sensori indossabili, che possono registrare direttamente diversi biosegnali tra cui il segnale di respirazione (RES) e misure fisiologiche indirette, come le serie di frequenza respiratoria (BRS), per monitorare la propria attività e ottimizzare le proprie prestazioni. Studi recenti suggeriscono che, mentre la qualità delle registrazioni dirette dai sensori indossabili è molto alta, la qualità delle misurazioni fisiologiche indirette potrebbe non esserlo. Inoltre, la batteria e la memoria del dispositivo potrebbero non consentire una conservazione a lungo termine del segnale registrato. Per superare queste limitazioni, diversi studi propongono di registrare l'elettrocardiogramma (ECG), e di utilizzarlo per ricavare non solo informazioni cardiache ma anche altre informazioni fisiologiche, come quella respiratoria. Questo approccio garantisce buone prestazioni nel monitoraggio multiparametrico a lungo termine. La procedura basata sul metodo di modulazione del battito segmentato (SBMM) è in grado di estrarre la respirazione derivata dall'ECG (EDR) da ECG a derivazione singola, fornendo così anche informazioni respiratorie.

I dati sono costituiti da segnali cardiorespiratori, registrati dalla fascia toracica BioHarness 3.0 di Zephyr, un affidabile sensore indossabile che registra direttamente BRS (cpm; campionato a 1Hz), RES (mV; campionato a 17Hz) ed ECG (mV; campionato a 250 Hz). I dati sono stati acquisiti da 3

volontari durante una spedizione multidisciplinare sul Monte Rosa (Alpi, Italia), dal 29 agosto al 2 settembre 2021.

Gli spedizionieri hanno effettuato un trekking fino a 4.556 m di quota, arrivando alla Capanna Margherita (il rifugio più alto delle montagne europee). I volontari sono stati monitorati durante l'intero trek up.

3.12.1 SEGNALE RESPIRATORIO DERIVATO DALL'ELETTROCARDIOGRAMMA

L'ECG è stato elaborato per estrarre l'EDR secondo la seguente procedura:

Le posizioni elettrocardiografiche del picco R sono state identificate mediante una nuova procedura basata sulla decomposizione in modalità empirica dell'insieme (EEMD), che si è rivelata efficiente in caso di alto livello di rumore. Quindi, le posizioni di picco R e l'ECG sono serviti come input del metodo di modulazione del battito segmentato (SBMM), un robusto filtro basato su modelli con la particolarità di essere in grado di mantenere informazioni sulle variazioni locali della frequenza cardiaca.

La respirazione provoca una modulazione a bassa frequenza dell'ECG, generalmente considerata come rumore, e quindi rimossa dall'SBMM. Pertanto, il segnale respiratorio, insieme ad altre interferenze e rumori che interessano anche l'ECG,

è contenuto nell'ECG residuo (rECG), calcolato sottraendo l'ECG pulito filtrato SBMM (cECG) dall'ECG originale. Per ottenere un segnale pulito che rappresenta l'attività respiratoria, il segnale respiratorio derivato dall'elettrocardiogramma (EDR, mV) è stato ottenuto mediante interpolazione spline di 3° ordine delle posizioni del picco R elettrocardiografico sul rECG.

3.12.2 ESTRAZIONE E STATISTICHE DELLE CARATTERISTICHE

BRS, RES ed EDR sono stati segmentati in finestre di 60 s.

Tutti i segnali sono stati corrotti da un livello di rumore elevato (considerando l'esercizio altamente intensivo), quindi sono state considerate e caratterizzate in termini di frequenza cardiaca (FC) solo le finestre simultanee che presentavano un'identificazione affidabile del picco R. Ciascuna finestra BRS è stata caratterizzata dalla frequenza respiratoria mediana BRS (BR_{BRS}). RES ed EDR sono stati elaborati per estrarre gli eventi respiratori, da cui sono state calcolate le serie corrispondenti della frequenza respiratoria.

Ciascuna finestra RES è stata caratterizzata dalla frequenza respiratoria mediana (BR_{RES}) della serie di frequenza respiratoria corrispondente a RES. Ciascuna finestra EDR è stata caratterizzata dalla frequenza respiratoria mediana (BR_{EDR}) della serie della frequenza respiratoria corrispondente all'EDR.

La normalità delle distribuzioni è stata valutata dal test di Lilliefors. Le distribuzioni non normali sono riportate come 50° [25°;75°] percentile. I calcoli BR sono stati valutati mediante test di equivalenza (margini di equivalenza pari a ± 2 cpm), analisi della differenza assoluta ($|\delta|$), analisi del coefficiente di correlazione di concordanza (CCC) e analisi della regressione lineare, confrontando BR_{BRS} rispetto a BR_{RES} , BR_{BRS} rispetto a BR_{EDR} e BR_{RES} rispetto a BR_{EDR} . La significatività statistica è stata fissata a 0,05.

3.12.3 RISULTATI

A livello globale, 1347 finestre su 3037 (44%) sono state considerate affidabili per questo studio. Analizziamo le distribuzioni di HR, BR_{BRS} , BR_{RES} e BR_{EDR} , i risultati di $|\delta|$, dell'analisi di regressione lineare e dell'analisi CCC. I valori BR_{BRS} erano inferiori (non statisticamente equivalenti; $P > 0,05$) rispetto ai valori BR_{RES} e BR_{EDR} valori, che invece erano equivalenti ($P < 0,05$). Questi risultati sono stati confermati anche dal $|\delta|$ analisi, analisi CCC e analisi di regressione lineare. Infatti $|\delta|$ tra BR_{EDR} e BR_{RES} è inferiore a quelli calcolati tra BR_{BRS} e BR_{RES} e tra BR_{BRS} e BR_{EDR} . Inoltre, CCC e retta di regressione hanno confermato un buon accordo tra BR_{EDR} e BR_{RES} , diversamente da quanto ottenuto per BR_{BRS} vs BR_{RES} e BR_{BRS} rispetto a BR_{EDR} .

3.12.4 VALUTAZIONI E CONCLUSIONE

I dati acquisiti dai sensori indossabili durante l'attività ad alta quota sono stati utilizzati per convalidare la procedura basata su SBMM per l'estrazione EDR in condizioni di esercizio. Una delle principali sfide dell'elaborazione del segnale applicata ai dati acquisiti durante l'esercizio è la gestione della loro bassa qualità. Questi segnali sono generalmente corrotti da un livello elevato di rumori, di solito suddiviso in interferenze fisiologiche (es. rumore muscolare) o problemi tecnici (es. perdita di dati). Questi rumori rendono i segnali molto difficili da elaborare e, in caso di elaborazione ECG, l'identificazione delle posizioni dei punti fiduciali diventa molto difficile. La procedura basata su SBMM richiede l'applicazione di posizioni di picco R; quindi, la loro identificazione affidabile è essenziale. In questo studio, un nuovo metodo basato su EEMD, specificamente progettato per l'ECG acquisito durante l'esercizio, è stato applicato per identificare le posizioni di picco R.

Nonostante le ottime prestazioni del metodo basato su EEMD, diverse finestre analizzate non erano affidabili per l'estrazione EDR (56%) e quindi sono state escluse. Elevate percentuali di finestre rifiutate suggeriscono la necessità di un nuovo algoritmo di rimozione del rumore progettato specificamente per i dati acquisiti durante l'esercizio. I risultati ottenuti hanno confermato che le misurazioni fisiologiche fornite indirettamente da BioHarness 3.0 sembrano non essere clinicamente affidabili come i biosegnali registrati direttamente con gli stessi sensori indossabili. Questo risultato è confermato dalla distribuzione BR_{BRS} , i cui valori sottostimano chiaramente BR. D'altra parte, i valori BR_{RES} sono clinicamente affidabili. Valori elevati di BR_{RES} rispecchiano meglio la situazione clinica dei soggetti studiati che stanno effettuando trekking (alto livello di esercizio) e in condizione di possibile ipossia. Entrambe queste condizioni ambientali provocano un aumento dei ritmi cardiorespiratori, come rappresentato dall'aumento di BR, indicatore complessivo dello sforzo nell'ambito della fisiologia dell'esercizio. Infine, il confronto tra BR_{EDR} e BR_{RES} ha confermato la bontà della procedura basata su SBMM, dimostrato dalla somiglianza tra le distribuzioni, i valori bassi di $|\delta|$, il valore soddisfacente di CCC e il buon adattamento della retta di regressione.

La procedura basata su SBMM è un metodo efficace per estrarre l'EDR dai dati acquisiti dai sensori indossabili durante le attività fisiche ad alta quota, fornendo caratteristiche affidabili e clinicamente rilevanti del sistema respiratorio. [9]

3.13 SEGNALE RESPIRATORIO DERIVATO DALL'ELETTROCARDIOGRAMMA TRAMITE IL METODO DI MODULAZIONE DEL BATTITO SEGMENTATO

I dati clinici consistevano in ECG e segnali respiratori inclusi nel database CEBS di Physionet. Nello specifico, tre diversi segnali acquisiti simultaneamente da 20 presunti soggetti sani, che sono la derivazione I e la derivazione II di un ECG sono stati analizzati la registrazione (ECG_I e ECG_II, rispettivamente) e il segnale DAR. Le acquisizioni sono state eseguite utilizzando il sistema di acquisizione dati Biopac MP36. ECG_I ed ECG_II sono stati raccolti utilizzando elettrodi con nastro in schiuma e gel appiccicoso (3M Red Dot 2560); Il DAR è stato acquisito per mezzo di una banda piezoresistiva toracica (sensore SS5LB di Biopac). Qui è stato utilizzato solo il primo minuto di ogni acquisizione, durante il quale i soggetti sono stati posti su un comodo letto singolo in posizione supina e sono rimasti svegli per acquisire lo stato basale (record da b001 a b020), essendo lo studio finalizzato alla validazione della metodologia della respirazione.

Tutti i segnali, originariamente acquisiti con una frequenza di campionamento di 5 kHz, sono stati ricampionati ai 200 Hz comunemente usati.

Sia l'ECG_I che l'ECG_II sono stati elaborati con una procedura basata su SBMM per derivare i segnali respiratori (rispettivamente EDR_I e EDR_II). Nello specifico, la procedura ha previsto tre step: prefiltraggio, applicazione SBMM e derivazione del segnale respiratorio. Il prefiltraggio consisteva in un filtro passabasso a 35 Hz (6° ordine, filtro Butterworth bilineare) per rimuovere i componenti ad alta frequenza da una registrazione ECG, seguito dal rilevamento del picco R. Quindi, sia l'ECG filtrato che la sequenza del picco R sono stati inviati a SBMM, una solida tecnica basata su modelli precedentemente dimostrata in grado di estrarre un ECG pulito da una registrazione affetta da rumore e artefatti senza perdere informazioni sulle variazioni locali della frequenza cardiaca. In breve, SBMM segmenta tutti i cicli cardiaci (CC) in un segmento QRS, di lunghezza costante, e un segmento TUP, la cui lunghezza dipende dal precedente intervallo RR. Il modello è costruito come battuta mediana, dopo la modulazione TUP (stiramento/compressione) per avere tutti i CC della stessa lunghezza. Successivamente, l'ECG viene ottenuto mediante concatenazione del modello, dopo la demodulazione TUP (compressione/stiramento) per recuperare la lunghezza iniziale dell'ECG. L'algoritmo SBMM originale include un processo di ottimizzazione finalizzato a rendere ogni battito estratto il più possibile simile, in ampiezza, a quello originale. Poiché la respirazione introduce la modulazione dell'ampiezza dell'ECG che non vogliamo nell'ECG filtrato SBMM, qui tale processo di ottimizzazione è stato scartato.

L'unica differenza dello schema a blocchi dell'SBMM con il diagramma a blocchi SBMM originale è l'assenza della casella di ottimizzazione alla fine. Pertanto, l'output SBMM era un ECG pulito non influenzato dalla respirazione, che invece ha influenzato l'ECG nel suo input. Di conseguenza, l'EDR potrebbe essere derivato per sottrazione.

EDR_I ed EDR_II, rispettivamente ottenuti applicando ECG_I ed ECG_II alla procedura basata su SBMM, sono stati entrambi confrontati con DAR in termini di analisi spettrale. La trasformata di Fourier veloce (FFT) di ogni segnale di 12000 campioni (200Hz-60 s) è stata calcolata su 16384 (214) punti di campionamento, raggiunti da riempimento a zero. La frequenza respiratoria (RF) è stata identificata come la frequenza alla quale lo spettro di magnitudo della trasformata di Fourier veloce aveva un massimo nell'intervallo di frequenza respiratoria, ovvero 0,07-1,00 Hz. Se lo spettro aveva più di un picco, la frequenza di picco più vicina a 0,20 Hz veniva considerata come RF, essendo 0,20 Hz la RF media negli adulti.

La precisione nell'identificazione RF è stata valutata come differenze con segno (Δ) tra i valori RF dei segnali DAR ed EDR. Le distribuzioni RF e Δ sono state testate per la normalità con il test di Lilliefors e confrontate utilizzando il test t.

La significatività statistica è stata fissata a 0,05.

Dai risultati ottenuti osserviamo che i segnali EDR sono generalmente più fluidi del segnale DAR. In media, RF da DAR non è statisticamente diverso da RF da EDR_I e da RF da EDR_II. Tuttavia, i valori RF di EDR_I risultano significativamente inferiori a quelli di EDR_II. Inoltre il valore medio di Δ quando si calcola RF da EDR_I non è significativamente diverso da 0 Hz e il valore medio di Δ quando il calcolo della RF da EDR_II non è significativamente diverso da 0 Hz.

3.13.1 VALUTAZIONI E CONCLUSIONI

Se opportunamente modificato per non includere la modulazione della respirazione, SBMM è in grado di estrarre una versione pulita dell'ECG in modo che la respirazione possa essere derivata per sottrazione.

SBMM funziona correttamente solo se viene fornita la sequenza di picco R corretta; quindi, i risultati riportati devono essere interpretati nell'ipotesi di una corretta localizzazione del picco R (che generalmente non è particolarmente impegnativa).

L'applicazione della procedura basata su SBMM alle registrazioni ECG a 2 derivazioni di 20 soggetti ha mostrato che le distribuzioni RF sulla popolazione sono caratterizzate da valori medi non significativamente diversi, indipendentemente dal segnale da cui è stata calcolata la RF (DAR, EDR_I e EDR_II).

Le differenze nell'identificazione RF erano, in media, molto piccole (non significativamente diverse da 0 Hz). EDR_I e EDR_II hanno mostrato risultati simili; tuttavia, rispetto a EDR_I, EDR_II consentiva l'identificazione RF caratterizzata da un valore medio più vicino a quello ottenuto utilizzando DAR. Inoltre, RF è stata perfettamente identificata nel 40% dei casi da EDR_II e nel 5% dei casi da EDR_I. Questi risultati suggeriscono che, in una registrazione ECG, la derivazione II è più adatta della derivazione I per l'estrazione EDR e quindi l'identificazione RF.

Molti altri algoritmi sono stati proposti per l'estrazione EDR ma la procedura basata su SBMM deriva l'EDR da algoritmi che richiedono la registrazione dell'ECG a una derivazione, offrendo la possibilità di scegliere la derivazione più conveniente.

Solitamente le derivazioni maggiormente interessate dalla presenza di aria nei polmoni sono la derivazione II e la derivazione V4.

Poiché non è necessario un sensore aggiuntivo per l'estrazione EDR, la procedura basata su SBMM è utile anche per il monitoraggio a lungo termine, possibilmente in tempo reale, ad esempio tramite sensori indossabili o applicazioni per smartphone che guidano i calcoli cloud. [10]

4. ANALISI SPERIMENTALE

4.1 DATABASE

I dati consistono in segnali cardiorespiratori, registrati dalla fascia toracica BioHarness 3.0 di Zephyr (www.zephyranywhere.com), un affidabile sensore indossabile che registra direttamente BRS (cpm; campionato a 1Hz), RES (mV; campionato a 17Hz) ed ECG (mV; campionato a 250Hz). I dati sono stati acquisiti da 3 volontari durante una spedizione multidisciplinare al Monte Rosa (Alpi, Italia), dal 29 agosto al 2 settembre 2021.

Gli spedizionieri hanno compiuto un trekking fino a 4.556 m di altitudine, arrivando alla Capanna Margherita (il rifugio più alto delle montagne europee). I volontari sono stati monitorati durante l'intero trekking; con le seguenti lunghezze di registrazione: 17.9, 13.7 e 19.1 ore.

I ricercatori dell'Università di Chieti (Italia), che hanno già testato l'uso di BioHarness 3.0 di Zephyr durante precedenti spedizioni, hanno progettato lo studio. Tutti i partecipanti hanno firmato un consenso informato; lo studio era un progetto accessorio di studi più ampi approvato da comitati di esperti istituzionali.

4.2 ESTRAZIONE SEGNALE RESPIRATORIO DERIVATO DALL'ELETTROCARDIOGRAMMA

L'ECG è stato elaborato per estrarre l'EDR secondo la seguente procedura:

Le posizioni elettrocardiografiche del picco R sono state identificate mediante una nuova procedura basata sulla decomposizione in modalità empirica dell'insieme (EEMD), che si è rivelata efficiente in caso di alto livello di rumore. Quindi, le posizioni di picco R e l'ECG sono serviti come input del metodo di modulazione del battito segmentato (SBMM), un robusto filtro basato su modelli con la particolarità di essere in grado di mantenere informazioni sulle variazioni locali della frequenza cardiaca.

La respirazione provoca una modulazione a bassa frequenza dell'ECG, generalmente considerata come rumore, e quindi rimossa dall'SBMM. Pertanto, il segnale respiratorio, insieme ad altre interferenze e rumori che interessano anche l'ECG, è contenuto nell'ECG residuo (rECG), calcolato sottraendo l'ECG pulito filtrato SBMM (cECG) dall'ECG originale. Per ottenere un segnale pulito che rappresenta l'attività respiratoria, il segnale respiratorio derivato dall'elettrocardiogramma (EDR, mV) è stato ottenuto mediante interpolazione spline di 3° ordine delle posizioni del picco R elettrocardiografico sul rECG.

4.3 CALCOLO DEI VOLUMI

È possibile stimare mediante EDR estratta tramite procedura basata su SBMM importanti caratteristiche respiratorie cliniche come i volumi. In particolare, in questo studio, è stato caratterizzato il volume tidale (VT) in tre modi differenti:

1. Come la differenza in ampiezza tra il massimo e il minimo della funzione EDR (VT1).
2. Come quarta deviazione standard del segnale EDR (VT2).
3. Come differenza tra il 75° e il 25° percentile del segnale EDR (VT3).

4.4 RISULTATI

La tabella seguente (Tabella 4.1) descrive, per ogni soggetto, come variano i volumi tidal, VT1, VT2 e VT3, rappresentati dai loro valori medi e relativa deviazione standard, per quote crescenti. In questo studio vengono considerate 4 quote. Osservando il soggetto 1, dalla quota 1 alla quota 2, i volumi tidal aumentano. Dalla quota 2 alla quota 3, aumentano VT1 e VT3 e diminuisce il volume tidale VT2. Dalla quota 3 alla quota 4 si ottiene un comportamento inverso: diminuiscono VT1 e VT3 e aumenta VT2. Il soggetto 2 presenta un aumento di volumi tidal dalla quota 2 alla quota 4. Infine, per il soggetto 3, si hanno volumi crescenti con l'aumentare delle quote.

SOGG.	QUOTE	VT1 [mV]	VT2 [mV]	VT3 [mV]
1	Q1	1.18 ± 1.05	719.41 ± 540.02	213.18 ± 143.39
	Q2	1.36 ± 1.30	838.59 ± 702.29	240.16 ± 175.81
	Q3	1.88 ± 1.01	1.13 ± 664.58	318.31 ± 185.28
	Q4	1.49 ± 588.99	928.03 ± 322.28	295.59 ± 107.82
2	Q1	702.64 ± 676.17	415.38 ± 341.58	115.31 ± 78.55
	Q2	487.62 ± 191.86	316.07 ± 64.56	101.23 ± 17.52
	Q3	–	–	–
	Q4	708.29 ± 488.18	512.82 ± 318.23	171.78 ± 105.20
3	Q1	352.28 ± 188.53	233.51 ± 90.29	69.91 ± 27.66
	Q2	365.37 ± 171.95	252.92 ± 69.49	79.51 ± 23.45
	Q3	449.25 ± 368.91	264.94 ± 129.11	74.28 ± 25.55
	Q4	451.11 ± 406.90	267.45 ± 151.24	75.83 ± 34.40

Tabella 4.1 Risultati dei volumi tidal dei tre soggetti relativi a quote crescenti.

4.5 DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

L'EDR, estratto per mezzo della procedura SBMM che ha preso in input i segnali ECG acquisiti dai sensori indossabili e la posizione dei picchi R identificate tramite procedura EEMD, poiché efficace in caso di elevato rumore, ha permesso di ottenere un'informazione respiratoria molto importante: la variazione dei volumi tidali alle alte quote per individui sotto esercizio. Per questo scopo i volumi tidali sono stati caratterizzati in tre modi diversi e, dai risultati ottenuti, è possibile affermare che il metodo relativo alla caratterizzazione del volume tidale come differenza tra 75° e 25° percentile del segnale EDR permette di ottenere risultati più affidabili per i valori di deviazione standard più bassi. In generale, dai risultati ottenuti, si osserva un aumento dei volumi tidali per quote crescenti, confermando quanto ci si aspettava. In alta quota, infatti, l'organismo, esposto ad una minore quantità di ossigeno dovuta alla diminuzione della pressione atmosferica e della relativa pressione parziale d'ossigeno, reagisce all'ipossia tessutale con diversi meccanismi. Tra questi si ha l'aumento di frequenza cardiaca, dovuto all'aumento dell'attività del nervo simpatico, e l'aumento della profondità e della frequenza respiratoria, che si traduce in un aumento della ventilazione alveolare. Esso è dovuto alla stimolazione ipossica dei chemocettori del corpo carotideo e all'aumento di reattività del SNC all'input afferente dal corpo carotideo. Tali risposte fisiologiche sono caratteristiche per ogni individuo e ciò comporta un progresso dell'acclimatazione con andamenti temporali individuali diversi. È probabilmente per questo motivo che, per il soggetto 2, l'aumento di volumi tidali si ha in ritardo rispetto ai soggetti 1 e 3.

In conclusione, l'EDR, estratto tramite procedura SBMM dai dati acquisiti dai sensori indossabili durante attività intense ad alta quota, permette di osservare come l'iperventilazione in risposta all'ipossia tessutale, comporta l'aumento dei volumi tidali con l'aumentare dell'altitudine attraverso la caratterizzazione del volume come differenza tra 75° e 25° percentile del segnale EDR.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Dee Unglaun Silverthorn. *Fisiologia umana (un approccio integrato)*. Pearson. 2013. Edizione Sesta
- [2] Francesco Paolo Branca. *Fondamenti di ingegneria clinica*. Springer. 2000. Vol. 1.
- [3] Turhan Sun, Senol Polat, Cemal Cingi, Gorkem Eskiizmir, Fatih Oghan, Burak Cakir. Effects of high altitude on sleep and respiratory system and their adaptations. Hindawi Publishing Corporation. *The Scientific World Journal* (2013): Vol. 2013, pp. 1-5.
- [4] Michael Furian, Markus Tannheimer, Martin Burtcher. Effects of acute exposure and acclimatization to high-altitude on oxygen saturation and related cardiorespiratory fitness in health and disease. *Journal of Clinical Medicine* (2022): Vol. 11, pp. 7-8.
- [5] Martin Burtcher, Grégoire P. Millet, Johannes Burtcher. Hypoxia conditioning for high-altitude pre-acclimatization. Springer. *Journal of Science in Sport and Exercise* (2022): Vol. 4, pp. 334-340.
- [6] P W Barry, A J Pollard, Altitude illness. *British Medical Journal* (2003): Vol. 326, pp. 915-918.
- [7] Lei Wang, Rong Xiao, Jing Chen, Lingling Zhu, Dawei Shi, Junzheng Wang. A slow feature based LSTM network for susceptibility assessment of acute mountain sickness with heterogeneous data. Elsevier. *Biomedical Signal Processing and Control* (2023): Vol. 80, pp. 1-6.
- [8] Tobias Diinnwald, Roland Kienast, David Niederseer, Martin Burtcher. The use of pulse Oxymetry in the assessment of acclimatization to high altitude. *Sensor* (2021): Vol. 21, pp. 1-23.
- [9] Agnese Sbröllini, Danilo Bondi, Sofia Romagnoli, Micaela Morettini, Ilaria Marcantoni, Tiziana Pietrangelo, Vittore Verratti, Laura Burattini. Segmented-beat-modulation method based procedure for extraction of electrocardiogram-derived respiration from data acquired by wearable sensors during high-altitude activity. *Computing in Cardiology* (2022).

[10] Benedetta Panbianco, Agnese Sbröllini, Ilaria Marcantoni, Micaela Morettini, Sandro Fioretti, Laura Burattini. Electrocardiogram derived respiratory signal through the segmented-beat modulation method. Atti della conferenza internazionale annuale della IEEE Engineering in medicine and biology society, EMBS (2018). Pp. 5681-5684.

RINGRAZIAMENTI

Dedico questo spazio della mia tesi per ringraziare chi mi ha supportato in questo importante percorso.

Ringrazio il mio relatore, la prof.ssa Laura Burattini, e il mio relatore, dott. Agnese Sbröllini, per avermi guidata nella stesura dell'elaborato con disponibilità e infinita pazienza.

Ringrazio mia madre, mio padre e mio nonno per avermi aiutato a superare i momenti difficili con il loro instancabile sostegno.

Ringrazio Andrea per avermi insegnato a dedicare passione in tutto ciò che faccio.

Ringrazio Morena, la mia ancora, che con i suoi preziosi consigli mi ha sempre spronato a dare il massimo e a non farmi prendere dallo sconforto.

Infine, ringrazio Corin, la mia compagna di avventure e disavventure. Mi sembra impossibile immaginare le mie giornate senza i nostri commenti e le nostre risate, ma sono sicura che un legame così forte ci accompagnerà sempre.