

UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE FACOLTÀ DI INGEGNERIA

Corso di Laurea in Ingegneria Biomedica

Stima della frequenza respiratoria tramite modelli matematici

Respiration frequency estimation through mathematical models

Relatrice:

Prof.ssa Laura Burattini

Tesi di Laurea di: Riccardo Catena

Correlatori: **Dott.ssa Micaela Morettini Dott.ssa Agnese Sbrollini**



Abstract

In letteratura, sono poche le pubblicazioni che cercano di stimare la frequenza respiratoria partendo da parametri fisiologici utilizzando modelli matematici e numerici.

Proprio per questo motivo, questa tesi propone dei modelli per la stima della frequenza respiratoria partendo dalla frequenza cardiaca e dal dispendio energetico orario, misurati durante l'esercizio al cicloergometro in diversi istanti.

I dati sono stati filtrati iterativamente per eliminare i valori fisiologicamente non plausibili. In seguito si è utilizzato il Curve Fitting Tool (cftool) di Matlab per l'ottenimento di equazioni e superfici minimizzando i residui con il metodo LAR (Least Absolute Residuals).

Il set di dati su cui si è lavorato contiene dati relativi ad esperimenti fatti su 10 soggetti maschi adulti sani, e deriva dal dataset dell'Università del Foro Italico di Roma.

I modelli matematici sono stati ottenuti con i dati dei primi 9 soggetti e testati con i dati dell'ultimo.

Confrontando gli andamenti misurati per l'ultimo soggetto e quelli stimati con i modelli, si conclude qualitativamente che il secondo, terzo e quarto modello tra quelli proposti riescono a stimare l'andamento della frequenza respiratoria.

Indice

Introduzione	V
1 Anatomia e fisiologia dell'apparato cardiovascolare	prima e fisiologia dell'apparato cardiovascolare
1.1 Visione d'insieme dell'apparato cardiovascolare	1
1.1.1 Distinzione funzionale dei vasi sanguigni	1
1.1.2 Struttura del cuore	2
1.2 Fisiologia del cuore	2
1.2.1 Tensione di membrana e origine del potenziale d'azione	3
1.2.4 Fasi del ciclo cardiaco	7
1.2.5 Segnale elettrocardiografico	8
1.2.6 Relazione tra ciclo cardiaco ed ECG	9
1.2.7 Controllo dell'attività cardiaca	10
1.3 Fisiologia dell'apparato circolatorio vascolare	11
1.3.1 Differenza tra apparato cardiovascolare e circuito idraulico	11
2.1.1 Organizzazione funzionale dell'apparato respiratorio	14
2.1.2 Struttura del polmone	14
2.2 Ventilazione polmonare	15
2.2.1 Meccanica della ventilazione polmonare	15
2.2.2 Grandezze in gioco nella ventilazione	16
2.3 Scambio alveolare di gas	18
2.4 Meccanismo di origine e controllo della ventilazione	19
2.4.1 Strutture di controllo della ventilazione	19
2.4.2 Recettori	20

2.4.3 Effettori	23
2.5 Legame tra apparato respiratorio e cardiovascolare	23
egame tra apparato respiratorio e cardiovascolare	24
4 Costruzione dei modelli per l'estrazione della frequenza respiratoria	a 28
4.1 Dati utilizzati e protocollo sperimentale	28
4.2 Plot iniziali e pre-processamento dei dati	28
4.3 Individuazione dei modelli con cftool	32
4.4 Risultati ottenuti e confronto con i dati sperimentali	32
5 Discussione, sviluppi futuri e conclusione	38
5.1 Discussione e osservazioni sui modelli trovati	38
5.2 Sviluppi futuri	38
5.3 Conclusione	39
Bibliografia	\/I

Introduzione

La frequenza respiratoria e la sua misurazione sono di fondamentale importanza nell'ambito clinico e nello sport. Essa infatti viene utilizzata come marker diagnostico per individuare la presenza di polmoniti, disfunzioni respiratorie, ipercapnia ed embolie polmonari. Viene inoltre utilizzata come parametro per individuare pazienti a rischio di arresto cardiaco.

Nonostante la sua importanza, questo parametro viene spesso misurato manualmente, in modo spesso inaccurato.

Questo problema potrebbe in prima istanza essere risolto utilizzando un metabolimetro, strumento che ad oggi costituisce il gold standard per la misurazione della frequenza respiratoria. Tuttavia, non tutti i setting nei quali è necessario misurare la frequenza respiratoria sono dotati di metabolimetri e spesso si ricorre alla misura manuale, molto più inaccurata.

Negli anni, molti studi hanno cercato di stimare la frequenza respiratoria per via indiretta, partendo da segnali elettrocardiografici e fotopletismografici.

L'approccio prevalentemente utilizzato è quello del processamento del segnale, attraverso il quale la frequenza respiratoria viene estratta dai segnali menzionati precedentemente tramite elaborazioni successive.

Pochi sono gli studi nei quali viene scelto un approccio modellistico, utilizzando modelli matematici o numerici per la stima della frequenza respiratoria partendo da parametri più facilmente misurabili.

Lo scopo di questo elaborato è fornire dei modelli matematici per la stima della frequenza respiratoria durante l'esercizio, partendo da frequenza cardiaca e dispendio energetico orario.

Capitolo 1

Anatomia e fisiologia dell'apparato cardiovascolare

1.1 Visione di insieme dell'apparato cardiovascolare.

L'apparato cardiovascolare o circolatorio sanguifero è formato dal cuore e dai vasi sanguigni. Questi sono cavi e formano un circuito chiuso contenente sangue, fluido che ha diverse funzioni all'interno dell'organismo. Queste sono:

- Trasporto di ossigeno e sostanze nutritizie verso i tessuti.
- Difesa dell'organismo e trasporto anticorpi.
- Raccolta di anidride carbonica (CO₂) a livello cellulare in forma di ioni bicarbonato, poi riconvertita in forma gassosa nei polmoni
- Regolazione temperatura corporea
- Trasporto di prodotti di scarto ai reni e al fegato, i quali hanno azione filtrante.

Per poter garantire il corretto scambio di sostanze e il corretto funzionamento cellulare, il sangue deve poter circolare attraverso i vasi sanguigni. Per fare questo c'è bisogno di una pompa, costituita dal cuore, che spinge il sangue nella complessa rete di vasi che irradia tutti i tessuti.

1.1.1 Distinzione funzionale dei vasi sanguigni

Nel sistema cardio-circolatorio possiamo individuare cinque tipi di vasi sanguigni:

- 1. Arterie: Vasi nei quali il sangue si muove dal cuore alle parti periferiche. Hanno pareti spesse per sopportare la pressione molto alta del sangue.
- 2. Arteriole: Diramazioni terminali delle arterie, hanno diametro variabile in base alla necessità tissutale. Riversano il sangue nei capillari.
- 3. Capillari: Vasi nei quali avviene lo scambio di sostanze tra cellule e sangue
- 4. Venule: raccolgono il sangue dai capillari e lo riversano nelle vene.
- 5. Vene: Vasi nei quali il sangue si muove dalla periferia del corpo al cuore. Contengono la maggior parte del sangue.

Tutti i vasi hanno una certa elasticità (diversa a seconda del vaso), essenziale per la propagazione dell'onda di pressione che garantisce il movimento del sangue.

1.1.2 Struttura del cuore

Il cuore è l'organo che agisce da pompa creando un gradiente di pressione che permette il movimento di sangue all'interno dei vasi sanguigni. Si trova nella parte centrale della cavità toracica, tra i due polmoni.

Internamente è costituito da 4 cavità, 2 superiori dette atrii e 2 inferiori dette ventricoli. Atri e ventricoli sono separati tra loro da un setto centrale, che divide il cuore in due porzioni destra e sinistra. Ognuna, formata da atrio e ventricolo agisce da pompa indipendente dall'altra porzione.

La parete cardiaca è formata da tre strati sovrapposti:

- Endocardio: strato più interno, costituito da lamina connettivale circondata da tessuto connettivo
- Miocardio: strato formato da tessuto muscolare di due tipi. Vedremo che le cellule muscolari del miocardio giocano un ruolo fondamentale per il corretto pompaggio del sangue.
- Epicardio: strato di membrana sierosa.

Tra atri e ventricoli, e tra ventricoli e arterie in uscita troviamo delle valvole. Distinguiamo quelle atrio-ventricolari, che separano gli atri dai ventricoli e quelle semilunari, che separano i ventricoli dalle arterie in uscita. Queste si trovano nel piano che divide gli atri dai ventricoli, hanno differenti forme e meccanismi di funzionamento ma hanno la medesima funzione, quella di permettere il flusso di sangue solo in una direzione, dagli atri ai ventricoli e dai ventricoli alle arterie.

Nel piano valvolare troviamo anche lo scheletro fibroso del cuore, insieme di formazioni fibrose che vanno a circondare gli orifizi valvolari e lo spazio interno tra di essi. Questa struttura serve come punto di inserzione delle fibre muscolari del miocardio atriale e ventricolare, separate fisicamente tra loro. Vedremo in seguito che questa separazione è necessaria per la corretta contrazione del cuore.

1.2 Fisiologia del cuore

Come spiegato bene da [1], il funzionamento come pompa del cuore è dovuto alla contrazione delle fibre del miocardio: se le fibre non si contraggono il sangue non viene correttamente pompato nel circolo.

Per capire questo fenomeno dobbiamo spiegare il meccanismo che innesca la contrazione di una fibra muscolare: il potenziale d'azione. Questo sarà essenziale per capire il ruolo delle fibre specializzate del miocardio e per capire il sistema di conduzione dell'impulso contrattile, responsabile proprio della contrazione delle fibre muscolari.

1.2.1 Tensione di membrana e origine del potenziale d'azione

La membrana plasmatica delle cellule consente il movimento di ioni tra l'esterno e l'interno della cellula. Le cause di spostamento ionico possono essere meccanismi passivi, quali diffusione per gradiente di concentrazione o forza di Coulomb dovuta ad un campo elettrico, ma anche meccanismi attivi con consumo di energia come la pompa sodio-potassio. Questa proteina transmembrana porta all'esterno 3 ioni sodio Na⁺ e all'interno 2 ioni potassio K⁺. Concentrazioni diverse di ioni tra esterno e interno della cellula generano una differenza di potenziale tra i due ambienti. Per quantificare questa differenza di potenziale definisco la tensione di membrana

$$Vm := Vi - Ve$$
 (1)

dove Vi è il potenziale elettrico interno alla cellula e Ve quello esterno alla cellula, in prossimità della membrana.

Notiamo che la tensione di membrana è influenzata da un eventuale flusso di ioni, che va a cambiare le concentrazioni interne ed esterne e di conseguenza i potenziali elettrici.

A sua volta, il flusso di ioni è modulato dalla diversa permeabilità dei canali ionici, che è dipendente dalla tensione di membrana e da eventuali sostanze chimiche leganti al canale. Per alcune cellule dette eccitabili, questo potenziale di membrana può cambiare in modo molto brusco in seguito a stimoli esterni (correnti ioniche o sostanze che si legano ai canali), generando fenomeni di depolarizzazione e ripolarizzazione chiamati potenziali d'azione.

Tra queste troviamo i neuroni e le cellule del miocardio specifico. Quest'ultime in particolare hanno un andamento del potenziale d'azione descritto dalla figura 1.

Analizziamo ora le fasi del potenziale d'azione di una fibra specifica del miocardio e i meccanismi che entrano in gioco.

<u>Fase 0(depolarizzazione)</u>: In seguito a eccitazioni esterne (correnti ioniche o molecole canale-leganti) i canali del sodio Na⁺ si aprono, consentendo il passaggio di questo dall'esterno della cellula, dove è più concentrato, all'interno. Questo genera un aumento del potenziale interno della cellula e di conseguenza un aumento di tensione di membrana, da un valore di circa -85mV ad un valore di circa +20mV. Il fenomeno è a feedback positivo.

<u>Fase 1(parziale ripolarizzazione):</u> Dopo aver raggiunto il picco di tensione i canali del sodio si chiudono, mentre quelli del potassio K⁺ si aprono. La tensione di membrana inizia a diminuire.

<u>Fase 2(fase di plateau)</u>: I canali del calcio Ca²⁺ si aprono e quelli del potassio iniziano a chiudersi. Il flusso entrante di ioni Ca²⁺ contrasta l'effetto del K⁺ uscente e la tensione di membrana si mantiene pressoché costante. Nell'ultima parte della fase 2 entra in gioco lo scambiatore Ca²⁺/Na⁺, proteina di membrana che passivamente fa entrare tre ioni sodio facendone uscire uno di calcio, generando una parziale ripolarizzazione.

<u>Fase 3(ripolarizzazione completa):</u> I canali del calcio si chiudono e quelli lenti del potassio si aprono, generando un flusso netto di ioni K⁺ verso l'esterno che ripolarizza la cellula tornando alla tensione di membrana in condizioni di non eccitazione, detta di riposo.

<u>Fase 4(Membrana a riposo):</u> La cellula ha una tensione di membrana uguale a quella precedente alla depolarizzazione, solitamente tra i -85 e i -90 mv.

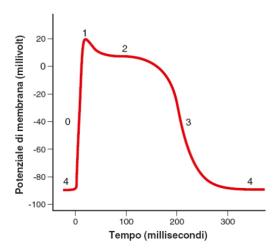


Figura 1: Potenziale d'azione di fibra del miocardio con indicate le 4 fasi appena descritte

Osserviamo che il potenziale d'azione si propaga nelle porzioni di membrana adiacenti, ma solo quelle non nella fase di refrattarietà assoluta, che segue il fenomeno di ripolarizzazione. Durante questa fase infatti i canali del sodio sono chiusi e non eccitabili. A quella assoluta segue quella relativa, nella quale la porzione di membrana è di nuovo eccitabile ma solo per stimoli particolarmente intensi, più del normale.

Nel complesso il fenomeno di depolarizzazione, plateau e ripolarizzazione per una cellula eccitabile cardiaca ha durata tra i 200 e 400 ms e avviene solo raggiunto un certo valore di tensione detta tensione di soglia.

1.2.2 Sistema di conduzione del cuore

Nelle normali condizioni fisiologiche il potenziale d'azione si propaga nelle varie zone del cuore seguendo un ordine ben preciso. La corretta propagazione dell'impulso ha ruolo fondamentale in quanto decide la contrazione ordinata delle diverse fibre, e di conseguenza il corretto pompaggio del sangue, dagli atri ai ventricoli.

Ciò che regola la generazione e propagazione dell'impulso è il sistema di conduzione del cuore.

Esso è formato da una rete di cellule eccitabili che si estende dal lato superiore dell'atrio destro alla base e pareti dei ventricoli. Vediamo ora la struttura del sistema di conduzione e le fasi della conduzione del potenziale d'azione.

- 1. Il potenziale d'azione viene generato in un gruppo di cellule muscolari specializzate chiamate nodo senoatriale o nodo del seno (nodo SA), situato nella parte superiore dell'atrio destro, vicino la vena cava superiore.
 - Questo si propaga successivamente alle vie internodali e alla via interatriale anteriore, che hanno rispettivamente funzione di condurre il potenziale d'azione verso il basso al nodo successivo (nodo atrio-ventricolare) e condurre il potenziale attraverso il setto interatriale all'atrio sinistro. In questi tratti del sistema di conduzione l'impulso ha una velocità di circa 0,1 m/s.
 - Allo stesso tempo, dal nodo SA il potenziale si propaga alle cellule contrattili atriali più lentamente, ad una velocità di 0,3 m/s, provocando una contrazione degli atri.
- 2. Le vie internodali collegano il nodo SA al nodo successivo, detto nodo atrioventricolare (nodo AV) situato nella porzione inferiore dell'atrio destro.
 - Il compito del nodo AV è quello di rallentare la velocità di propagazione dell'impulso verso il basso in modo da permettere agli atri di riversare il sangue nei ventricoli, prima che questi si contraggano.
- 3. Il segnale elettrico si propaga dal nodo AV ai ventricoli attraverso un fascio di fibre detto atrioventricolare o di His, che passa all'interno del setto interventricolare. Il fascio è costituito da fibre di Purkinje, si dirama in due tratti separati detti branca sinistra e branca destra. Raggiunti i ventricoli, queste fibre congiungono le loro terminazioni a quelle delle fibre contrattili nel ventricolo. Notiamo che il tempo impiegato dall'impulso per passare dal nodo AV alle terminazioni delle fibre del Purkinje è estremamente ridotto, in media pari a 0,03 secondi.

Possiamo vedere nella figura 2 in giallo il sistema di conduzione del cuore, con indicati i vari tempi di propagazione dell'impulso dal nodo seno atriale allo specifico tratto, in secondi.

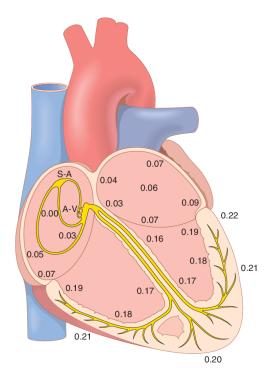


Figura 2: Sistema di conduzione del cuore e differenti intervalli temporali di propagazione dal nodo SA alle diverse parti del cuore

La durata totale della propagazione dal nodo SA alle pareti laterali dei ventricoli è di circa 220 ms.

1.2.3 Ruolo del nodo seno atriale come pacemaker

Il nodo del seno è in grado di eccitarsi tra le 70 e le 80 volte al minuto autonomamente, causando il fenomeno di contrazione atriale e ventricolare. Anche il nodo AV e le fibre di Purkinje possono eccitarsi autonomamente, seppur a frequenze minori: il primo è il grado di eccitarsi tra le 40 e le 60 volte al minuto, mentre le seconde tra le 15 e le 40 volte al minuto. In condizioni non patologiche, il nodo SA prende il controllo della ritmicità della propagazione e della contrazione cardiaca. Le fibre di Purkinje e del nodo AV non riescono normalmente a raggiungere il loro potenziale di soglia per poter autoeccitarsi poiché vengono prima eccitate dal potenziale originato nel nodo SA. Se per qualche motivo il nodo del seno smette di autoeccitarsi, il nodo AV e le fibre del Purkinje possono sopperire, ma come visto ad una frequenza ridotta.

1.2.4 Fasi del ciclo cardiaco

La contrazione delle fibre contrattili avviene qualche millisecondo dopo l'inizio del potenziale d'azione, ha durata di circa 0,2 secondi per le fibre atriali e 0,3 secondi per quelle ventricolari. Dalla ritmicità del fenomeno della generazione e propagazione del potenziale d'azione segue quella degli eventi contrattili, prima negli atri poi nei ventricoli man mano che il segnale si propaga nel sistema conduttivo.

Intendiamo per ciclo cardiaco l'insieme delle fasi di contrazione e di rilassamento degli atri e ventricoli in seguito alla propagazione del potenziale d'azione. Con frequenza cardiaca invece intendiamo l'inverso della durata di questo ciclo.

Diamo ora alcune definizioni utili a capire le varie fasi del ciclo cardiaco.

Diastole: periodo in cui sia atri che ventricoli sono rilassati, il cuore si riempie di sangue.

Sistole: periodo nel quale avviene la contrazione degli atri e dei ventricoli.

Possiamo definire sistole e diastole anche per atri e ventricoli considerati singolarmente: nella sistole atriale avremo la contrazione degli atri, mentre nella diastole atriale il loro rilassamento. Analogamente per i ventricoli.

Elenchiamo ora le varie fasi del ciclo cardiaco:

- Diastole atriale e ventricolare, periodo di rilasciamento isovolumico: Appena terminata la contrazione ventricolare il ventricolo si rilassa espandendosi, parte del sangue viene pompato indietro dalle arterie ai ventricoli, fino alla chiusura delle valvole aortica e polmonare.
- 2. Diastole atriale e ventricolare, riempimento ventricolare: Chiuse le valvole semilunari e ritornato alla pressione diastolica, il ventricolo riceve sangue dall'atrio dopo l'apertura della valvola atrioventricolare.
- 3. Sistole atriale: Gli atri si contraggono e parte del sangue contenuto nell'atrio viene pompato nel ventricolo, ancora in diastole.
- 4. Diastole atriale e sistole ventricolare: I ventricoli si contraggono con aumento della pressione ventricolare e apertura delle valvole aortica e polmonare. Il sangue viene pompato dai ventricoli alle arterie, mentre gli atri rilassati si riempiono.

La contrazione del ventricolo è divisa in due fasi:

- a) Contrazione isovolumica, nella quale la pressione ventricolare aumenta fino a raggiungere quella esterna alle valvole semilunari
- b) Fase di eiezione, nella quale la pressione ventricolare sale ulteriormente fino ad aprire le valvole semilunari e trasferire sangue fuori dai ventricoli.

1.2.5 Segnale elettrocardiografico

In generale, a causa del fenomeno bioelettrico del potenziale d'azione e della sua propagazione, si generano nel tempo delle variazioni di potenziale elettrico tra due porzioni corporee, sia esterne che interne. Queste tensioni varianti nel tempo costituiscono per noi segnali di interesse, che vogliamo e possiamo misurare con opportuna strumentazione.

Definiamo segnale elettrocardiografico il segnale di tensione prodotto tra due punti del corpo durante la propagazione dell'impulso elettrico dal nodo SA alle terminazioni ventricolari delle fibre del Purkinje.

Il tracciato ottenuto registrando il segnale elettrocardiografico è detto elettrocardiogramma (ECG). La forma d'onda dell'ECG dipende dalla posizione dei punti dove eseguo la misura e dall'intensità degli eventi bioelettrici. Standardizzando le posizioni dei primi, l'ECG fornisce importanti informazioni sull'attività elettrica del cuore e ci permette di capire se il sistema di conduzione sta funzionando correttamente.

L'ECG descrive di norma la tensione tra due punti della cute, raramente si sceglie di studiare quella tra due punti interni al corpo. Gli strumenti che poniamo a contatto con i punti interessati sono detti elettrodi, che trasducono le correnti ioniche in correnti elettriche ponendo il corpo in continuità con il circuito dell'apparato di misura, detto elettrocardiografo. Diverse standardizzazioni sulla posizione degli elettrodi sono state proposte e utilizzate:

- 1. Derivazioni fondamentali bipolari di Einthoven: posiziono un elettrodo sul braccio destro (RA), uno sul braccio sinistro (LA) e uno sulla gamba sinistra (LL). I tre tracciati ottenuti sono chiamati derivazioni fondamentali, indicate con numeri romani.
 - I) Differenza di potenziale tra LA e RA
 - II) Differenza di potenziale tra LL e RA
 - III) Differenza di potenziale tra LL e LA
- 2. Derivazioni aumentate unipolari di Goldberger: Utilizzo la stessa configurazione a triangolo di Einthoven, ma le derivazioni (dette aumentate) sono unipolari, cioè ottenute misurando le tensioni tra un elettrodo detto esplorante e un potenziale di riferimento, ottenuto collegando gli altri due elettrodi ad un nodo comune con opportuni resistori. Nodo di riferimento ed elettrodo esplorante sono diversi per ogni derivazione aumentata. Chiamiamo le derivazioni aumentate
 - aVR) Derivazione ottenuta con elettrodo esplorante sul braccio destro
 - aVL) Derivazione ottenuta con elettrodo esplorante sul braccio sinistro
 - aVF) Derivazione ottenuta con elettrodo esplorante sulla gamba sinistra.

- 3. Derivazioni precordiali unipolari di Wilson: uso sei elettrodi posizionati sul piano trasversale attorno al cuore, e vado a misurare la tensione di questi rispetto ad un nodo detto terminale centrale di Wilson. Esso è ottenuto collegando i tre elettrodi di Einthoven ad un nodo comune tramite resistori. Le derivazioni sono indicate con la lettera y e un numero da 1 a 6.
- 4. Derivazioni ortogonali di Frank, poco utilizzate in ambito clinico. Misurano le tensioni tra coppie di punti lungo le direzioni testa-piedi, spalla destra-spalla sinistra, torace-schiena.

Le morfologie delle varie derivazioni sono diverse ma vanno tutte a descrivere le varie fasi di propagazione dell'impulso nel cuore e contengono informazioni utili a livello diagnostico e fisiologico.

Consideriamo a titolo di esempio le derivazioni fondamentali, la cui morfologia tipica è rappresentata in figura 3. Si identificano l'onda P, generata durante la depolarizzazione degli atri, seguita dal complesso QRS, generato dalla depolarizzazione dei ventricoli. Per ultima l'onda T, generata dalla ripolarizzazione dei ventricoli.

Da notare che la ripolarizzazione degli atri è contemporanea alla depolarizzazione ventricolare, ma non compare nel tracciato perché coperta in intensità dalla depolarizzazione ventricolare.

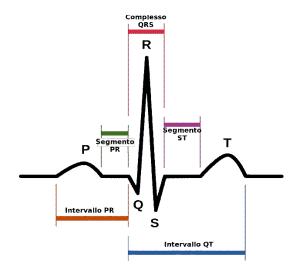


Figura 3: Onde tipiche del tracciato ECG

1.2.6 Relazione tra ciclo cardiaco ed ECG

Il diagramma di Wiggers in figura 4 rappresenta su un unico asse temporale una derivazione del segnale elettrocardiografico e i vari eventi del ciclo cardiaco per la porzione sinistra del cuore. Sono inclusi anche gli andamenti di pressione atriale, ventricolare, aortica e volume ventricolare. Da notare una forte corrispondenza tra eventi del ciclo cardiaco e onde del tracciato ECG. Lungo l'asse temporale il ciclo è diviso in due macro-fasi di sistole e diastole, intendiamo implicitamente che siano quelle ventricolari.

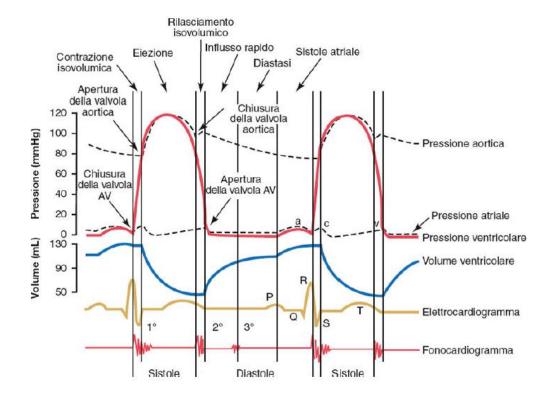


Figura 4: Diagramma di Wiggers e confronto grafico tra ECG ed eventi del ciclo cardiaco

1.2.7 Controllo dell'attività cardiaca

L'attività cardiaca è modulata da meccanismi di origine diversa, che vanno a variare il valore di grandezze che descrivono il funzionamento cardiaco. Questi meccanismi si dividono in

- Meccanismi estrinseci, di origine esterna al cuore, come quelli ormonali o nervosi.
- Meccanismi intrinseci, di autoregolazione attuati autonomamente dal cuore.

Un esempio di controllo dovuto a meccanismi estrinseci si ha per la frequenza cardiaca. Essa viene modulata da una rete di nervi attorno al cuore, in modo da poter dinamicamente aumentare o diminuire il numero di battiti al minuto. Questi nervi fanno parte del sistema parasimpatico e quello simpatico, che costituiscono il sistema nervoso periferico autonomo. L'azione del sistema parasimpatico nel cuore è di rallentare la frequenza del nodo SA e diminuire l'eccitabilità delle fibre del nodo AV, rallentando ulteriormente la trasmissione dell'impulso ai ventricoli. Azione opposta è quella del sistema simpatico.

In generale esistono meccanismi di controllo cardiaco più complessi che sono influenzati dal comportamento del sangue nei vasi sanguigni, oltre che all'azione nervosa sul cuore. Un esempio si trova nel controllo della gittata cardiaca, definita in seguito.

1.3 Fisiologia dell'apparato circolatorio vascolare

1.3.1 Differenza tra apparato cardiovascolare e circuito idraulico

Come accade in un normale circuito idraulico, il sangue viene mosso tra due punti di un vaso sanguigno in seguito ad una differenza di pressione. Il cuore agendo da pompa si occupa di generare il gradiente di pressione necessario a muovere il sangue.

Ci sono però delle differenze sostanziali tra apparato cardiovascolare e un circuito idraulico.

- Le pareti dei vasi sanguigni sono deformabili e hanno un comportamento elastico non ideale. Questa proprietà è essenziale per garantire il passaggio del sangue in modo continuo nonostante il funzionamento pulsatile del cuore.
- 2. Il cuore è una pompa pulsatile, genera un gradiente di pressione variabile nel tempo.

Il movimento del sangue nei vasi è dovuto ad un complesso meccanismo di generazione e propagazione di un'onda pressoria, spiegato di seguito.

1.3.2 Meccanismo di generazione e propagazione dell'onda pressoria

La pressione a livello aortico all'uscita dal ventricolo in condizioni non patologiche varia tra circa un minimo di 80 mmHg e un massimo di 120mmHg, durante la fase di eiezione ventricolare. Uscito dal ventricolo, il sangue si va ad accumulare localmente nell'aorta, aumentando la sua pressione e dilatando il vaso. Il sangue appena pompato non riesce a spostare e vincere l'inerzia della grande massa di sangue dei tratti successivi.

Finito il periodo di eiezione, la valvola semilunare si chiude e il tratto di aorta dilatata ritorna al diametro iniziale a causa del fenomeno di ritorno elastico. Nel frattempo, il sangue sarà fluito al tratto successivo per via del gradiente pressorio locale. Questa porzione successiva si dilaterà come avvenuto nel tratto precedente, e assisteremo ad un aumento di pressione simile a quello in uscita dal ventricolo.

Si genera quindi un'onda di pressione che si propaga dal tratto iniziale dell'aorta a tutti i tratti arteriosi successivi.

Come indicato dalla figura 5, l'onda pressoria si attenua in ampiezza man mano che avanza, per via di fenomeni di dispersione energetica durante le fasi di dilatazione e ritorno elastico dell'arteria. L'energia potenziale elastica del vaso dilatato non viene convertita tutta in energia cinetica del fluido.

L'attenuazione prosegue fino a livello dei capillari, dove il flusso è continuo e non sono riscontrabili onde pressorie, come indicato in figura.

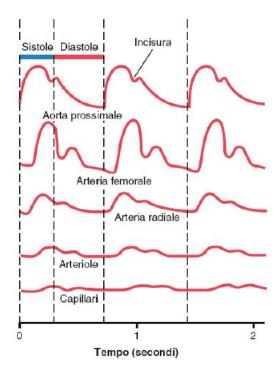


Figura 5:Fenomeno di attenuazione dell'onda pressoria durante la propagazione verso i capillari

Sperimentalmente però possiamo misurare nelle arterie periferiche e nelle arteriole picchi di pressione più alti della pressione sistolica aortica. Ciò è dovuto al fenomeno della riflessione dell'onda pressoria.

È vero infatti che l'onda pressoria mentre procede dal cuore ai capillari si attenua, ma in alcuni punti periferici questa si riflette e torna indietro verso il cuore, sommandosi a quella che si muove nella direzione opposta. La pressione misurata in un punto sarà quindi la somma del contributo dell'onda diretta dal cuore verso i capillari e dell'onda riflessa, dalla periferia al cuore.

Capitolo 2

Anatomia e fisiologia dell'apparato respiratorio

2.1 Struttura e funzioni dell'apparato respiratorio

Vediamo dalla figura 6 che l'apparato respiratorio è formato da diversi organi cavi, in serie l'uno dopo l'altro che comunicano con l'ambiente esterno, al termine dei quali troviamo i polmoni. Possiamo dividerli in due gruppi, gli organi delle vie aeree superiori e quelli delle vie aeree inferiori, collocati all'interno della cavità toracica.

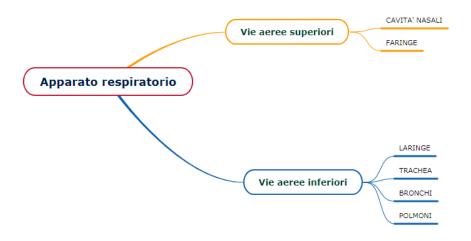


Figura 6: schema delle componenti dell'apparato respiratorio

La funzione principale dell'apparato respiratorio (in particolare dei polmoni) è quella di effettuare il processo della respirazione, che consiste nello scambio di ossigeno e anidride carbonica tra l'aria all'interno di polmoni e i capillari polmonari. L'ossigeno viene prelevato dall'ambiente interno al polmone e diffuso nei capillari, processo opposto per l'anidride carbonica.

Per poter correttamente provvedere a nuovo ossigeno per le cellule e all'eliminazione di anidride carbonica, l'apparato respiratorio è coinvolto insieme ai muscoli respiratori e alle pleure al meccanismo di ventilazione polmonare. Questo consiste nell'alternarsi di due

processi meccanici che causano lo spostamento di aria tra l'interno delle vie aeree e l'ambiente esterno. Durante questo processo, le vie aeree superiori entrano in gioco scaldando, umidificando e filtrando l'aria in entrata.

Altri meccanismi nei quali l'apparato respiratorio partecipa sono:

- 1. Produzione di suoni mediante vibrazione delle corde vocali
- 2. Funzione ricettiva sensoriale dell'olfatto
- 3. Regolazione del pH sanguigno e della pressione sanguigna
- 4. Filtrazione ed eliminazione di piccoli coaguli nei vasi sanguigni
- 5. Meccanismo del torchio addominale, insieme ai muscoli dell'addome

2.1.1 Organizzazione funzionale dell'apparato respiratorio

Dal punto di vista funzionale, possiamo distinguere due diverse porzioni dell'apparato respiratorio:

- Porzione di conduzione, costituita dalle porzioni del tratto respiratorio dal naso fino ai bronchioli terminali del polmone. Questa porzione non ha ruolo respiratorio, serve solo a mettere in comunicazione l'ambiente esterno con la porzione respiratoria dei polmoni.
- Porzione respiratoria, costituita dalle parti terminali dei polmoni, ossia bronchioli respiratori, condotti alveolari e sacche alveolari. In questi tratti troviamo alveoli polmonari, nei quali avviene il processo respiratorio.

2.1.2 Struttura del polmone

Vediamo ora la struttura del polmone e in particolare degli alveoli. Questa è essenziale per capire la meccanica della ventilazione, spiegata nel paragrafo successivo.

I polmoni sono organi formati dalle numerose diramazioni successive dei bronchi e dalle strutture ad esse connesse. Sono organi pari e si trovano nelle porzioni laterali della cavità toracica, ai lati del cuore e sopra il diaframma.

Ogni polmone ha una struttura gerarchica ad albero, partendo dal bronco si dirama più volte, ognuna in più rami. Man mano che ci allontaniamo dal bronco, le diramazioni si riducono in diametro fino ai condotti alveolari.

Il bronco si dirama in altri condotti detti bronchi lobari, i quali si separano ulteriormente in bronchi zonali e successivamente in bronchi lobulari. Questi ultimi a loro volta si diramano in bronchioli terminali e a loro volta in bronchioli respiratori. Sulle pareti dei bronchioli respiratori troviamo delle estroflessioni a forma di sacco, circondate da capillari dette alveoli. Questi sono presenti anche lungo le diramazioni successive ai bronchioli respiratori, dette

canali alveolari. Questi terminano in delle strutture dette sacche alveolari, formate dall'agglomerazione di vari alveoli in un'unica camera d'aria. Anche queste, circondate da una fitta rete capillare partecipano alla respirazione come gli alveoli.

Le pareti alveolari sono formate da due tipi di cellule, dette pneumociti di primo e secondo tipo. Quelli di secondo tipo producono una sostanza tensioattiva detta surfattante che serve ad evitare una eccessiva distensione o collasso alveolare nel processo di ventilazione. All'interno degli alveoli troviamo anche macrofagi deputati all'eliminazione di particelle di pulviscolo atmosferico.

Come già detto, all'esterno degli alveoli troviamo una rete capillare in una struttura fibroelastica. Tra alveolo e capillare è presente una membrana permeabile condivisa detta respiratoria, che lascia passare ossigeno e anidride carbonica e permette il processo di respirazione.

Il fatto che gli alveoli e la rete capillare siano dotati di elasticità è fondamentale per poter garantire il processo di ventilazione polmonare.

Ogni polmone è inoltre circondato quasi completamente dalla pleura, cuscinetto di membrana sierosa che lascia fuori solo il bronco, le arterie e le vene polmonari. Della pleura distinguiamo la parte viscerale, a contatto con il polmone e quella parietale, a contatto con il diaframma e le pareti interne della cavità toracica. Lo spazio interno alla pleura detto cavità pleurica è parzialmente riempito di liquido sieroso ed ha una sua pressione detta pressione pleurica. Questa gioca un ruolo fondamentale nel meccanismo di ventilazione.

2.2 Ventilazione polmonare

2.2.1 Meccanica della ventilazione polmonare

Il processo di ventilazione è ciclico, e consiste di due fasi che si alternano:

- 1. Inspirazione, durante la quale l'aria fluisce dall'ambiente esterno all'interno delle vie aeree.
- 2. Espirazione, durante la quale l'aria si sposta dalle vie aeree all'ambiente esterno.

Il movimento di aria è bidirezionale a senso alternato ed è causato da un gradiente di pressione tra ambiente interno ed esterno.

I meccanismi di inspirazione ed espirazione sono dovuti all'interazione tra muscoli respiratori, pleura e interno degli alveoli.

Immaginiamo di partire in una situazione di equilibrio nella quale sia la pressione alveolare che quella esterna siano uguali a 760mmHg o 1atm.

Inspirazione

Durante l'inspirazione, il diaframma e gli altri muscoli si contraggono muovendo la pleura parietale lontano da quella viscerale, aumentando il volume toracico ed intra-pleurico. Questo porta ad una diminuzione di pressione all'interno della pleura.

Come effetto, la pleura viscerale viene spinta verso quella parietale a seguito dello squilibrio di pressione agente su di essa. Poiché la pleura viscerale è congiunta agli alveoli, la sua dilatazione comporta un aumento di volume e diminuzione di pressione alveolare, che arriva a circa 1-2mmHg in meno rispetto a quella atmosferica.

Si crea quindi una differenza di pressione positiva tra quella atmosferica e quella interna al polmone, con conseguente flusso di aria entrante nell'apparato respiratorio.

Espirazione

L'espirazione è un processo che inizia con il rilassamento dei muscoli inspiratori, che tornando alla loro precedente elongazione vanno a ridurre lo spazio toracico e a comprimere la pleura parietale. Questa compressione della pleura parietale va ad aumentare la pressione della cavità pleurica, fino a farla aumentare rispetto quella alveolare.

Lo squilibrio di forze agenti sulla pleura viscerale la spinge a comprimersi, aumentando la pressione intra-alveolare. La pressione interna al polmone aumenta fino a superare quella atmosferica di circa 1-2mmHg, e si crea un gradiente di pressione di senso opposto rispetto al processo di inspirazione. Questo avviene finché si riduce il volume toracico.

La frequenza di respirazione è definita come l'inverso del tempo complessivo tra inizio dell'inspirazione e fine dell'espirazione. Normalmente, a riposo questa è di circa 10-15 respiri al minuto ma può variare durante l'attività fisica o in condizioni patologiche, ad esempio in seguito ad ansia.

2.2.2 Grandezze in gioco nella ventilazione

Le grandezze fisiche principali di cui ci interessa tener conto sono pressione, volume e flusso.

Le pressioni che cambiano durante la ventilazione sono quella intra-pleurica e quella alveolare. Anche la pressione atmosferica può variare, ma in condizioni ordinarie supponiamo ragionevolmente che il suo valore sia costante.

Il volume polmonare, dato dalla somma di volumi alveolari e volumi di aria nei tratti di conduzione, cambia nel tempo durante la ventilazione. Il suo andamento, ottenuto attraverso lo strumento detto spirometro, è chiamato tracciato spirometrico.

Da questo, come visto in figura 7, possiamo definire diverse grandezze che ci danno indicazioni sulla corretta funzionalità polmonare del soggetto.

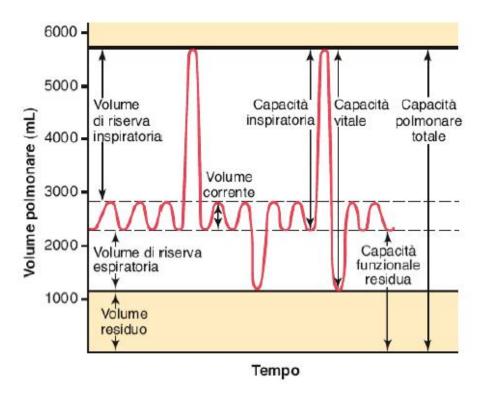


Figura 7: tracciato spirometrico e rappresentazione grafica delle grandezze di interesse

Dal tracciato spirometrico definiamo:

- a. Volume corrente, quantità di aria inspirata ed espirata durante un normale ciclo di ventilazione.
- b. Volume della riserva inspiratoria, massima quantità di aria che può essere inspirata dopo una normale inspirazione a riposo.
- c. Volume della riserva espiratoria, massima quantità di aria che può essere espirata dopo una normale espirazione.
- d. Volume residuo, volume di aria che rimane nei polmoni dopo una massima espirazione.
- e. Capacità inspiratoria, massima quantità di aria immagazzinabile nei polmoni dopo una normale espirazione
- f. Capacità vitale, massima quantità di aria espirabile dopo una massima inspirazione

- g. Capacità funzionale residua, volume rimasto nei polmoni dopo una normale espirazione
- h. Capacità polmonare totale, quantità massima di aria che può essere contenuta nel polmone

Ai fini clinici, non interessa solo conoscere queste grandezze statiche, ma anche quanto velocemente il volume interno ai polmoni cambia, ovvero quanto velocemente l'aria si sposta durante la ventilazione.

Il flusso, definito come derivata temporale del volume d'aria polmonare è usato proprio per quantificare quanto velocemente varia il volume polmonare. Dai valori del flusso possiamo avere informazioni su eventuali patologie.

Possiamo ulteriormente definire, partendo dalle grandezze viste fino ad ora, la compliance polmonare come il rapporto tra la variazione di volume polmonare e la differenza di pressione che ha portato alla variazione di volume. Questa ci fornisce informazioni sulla cedevolezza del tessuto polmonare, che può variare in condizioni patologiche.

2.3 Scambio alveolare di gas

Per scambio alveolare di gas o perfusione intendiamo lo scambio di ossigeno e anidride carbonica tra interno dell'alveolo e capillare attraverso la membrana respiratoria. Lo scambio avviene grazie ad un gradiente di concentrazione e di pressione parziale tra interno dell'alveolo e interno del capillare. Vediamo meglio che succede a ossigeno e anidride carbonica.

L'ossigeno ha una pressione parziale di circa 104 mmHg all'interno dell'alveolo e di 40 mmHg nel sangue afferente all'alveolo. Questo gradiente di concentrazione tende a spostare l'ossigeno verso il capillare, fino a saturarlo.

L'anidride carbonica invece ha una concentrazione e pressione parziale più alta nel capillare rispetto l'alveolo, e fluisce verso l'interno dell'alveolo. Nei capillari la pressione parziale di anidride carbonica è di 46 mmHg e 40 mmHg all'interno dell'alveolo.

Il flusso di un gas è indipendente da quello dell'altro, è regolato solo dalla diversa concentrazione tra i due ambienti.

Per ossigeno e anidride carbonica la perfusione è regolata dalla legge di Fick

$$\frac{dM}{dt} = \frac{Ak(C_1 - C_2)}{s} \tag{2}$$

Dove dM/dt è la derivata della massa di gas che diffonde nel tempo, A è l'area della superficie di scambio, k la costante di diffusione del gas, s lo spessore della membrana

respiratoria, C_1 la concentrazione più alta nei due ambienti. Volendo possiamo riscrivere la formula in funzione delle pressioni parziali dei gas, in quanto legate alle concentrazioni.

Notiamo che la differenza tra pressioni e concentrazioni dell'ossigeno tra alveolo e capillare è molto più grande rispetto quella dell'anidride carbonica tra capillare e interno dell'alveolo. Tuttavia, la velocità di scambio dell'anidride carbonica è compensata dal fatto che la sua costante di diffusione, proporzionale a quella di solubilità sia venti volte maggiore di quella dell'ossigeno.

2.4 Meccanismo di origine e controllo della ventilazione

Il processo di ventilazione è semi-involontario. Ciò significa che non possiamo volontariamente modulare la frequenza di ventilazione e i volumi ventilati per un tempo indefinitamente lungo, ma solo per un tempo limitato. Ad esempio, l'esperienza ci insegna che non possiamo volontariamente smettere di respirare per sempre, ma solo trattenere il respiro per un certo intervallo temporale limitato.

La maggior parte del tempo, i processi di inspirazione ed ispirazione sono completamente involontari, comandati e regolati da un complesso sistema di controllo autonomo della respirazione, che regola frequenza di ventilazione e volume ventilato ad ogni ciclo. Questo è formato da diverse componenti e strutture funzionali, con ruoli differenti. Nel caso di modulazione volontaria della ventilazione, l'azione di alcune strutture di controllo viene inibita e sostituita da quella di altre.

Lo scopo del meccanismo automatico di controllo è mantenere la concentrazione di ossigeno e anidride carbonica nel sangue costanti, indipendentemente dall'attività svolta.

Dal punto di vista funzionale, possiamo distinguere tre tipi di elementi che lo formano:

- 1. Effettori, costituiti dalla muscolatura respiratoria. Ricevono un segnale di tipo elettrico (potenziale d'azione) e causano la ventilazione.
- 2. Sensori, inviano segnali alle strutture di controllo contenenti informazioni necessarie per iniziare e terminare le fasi di ventilazione.
- 3. Strutture di controllo, ricevono informazioni sia dai recettori che dalla corteccia cerebrale e inviano segnali nervosi agli effettori.

Vediamo ora nel dettaglio le singole componenti del sistema di controllo della ventilazione e i ruoli che esse hanno.

2.4.1 Strutture di controllo della ventilazione

Le strutture adibite al controllo della ventilazione sono costituite da gruppi di neuroni nel tronco dell'encefalo, più in particolare nel bulbo e nel ponte.

Nel bulbo troviamo due formazioni reticolari di interesse: il gruppo respiratorio dorsale e quello ventrale. Nel ponte ne troviamo altre due, facenti parte del gruppo respiratorio pontino (GRP): il centro pneumotassico e il centro apneustico.

Strutture del bulbo

- Gruppo respiratorio dorsale (GRD): responsabile prevalentemente della inspirazione.
 Contiene prevalentemente neuroni inspiratori, in grado di eccitarsi autonomamente, contribuendo al meccanismo di generazione del ritmo ventilatorio.
- 2. Gruppo respiratorio ventrale (GRV): contiene sia neuroni di tipo inspiratorio, che di tipo espiratorio. Contiene il complesso di pre-Botzinger, gruppo di neuroni che si è dimostrato contribuire in maniera sostanziale alla generazione del ritmo ventilatorio.

Come spiegato in [2], l'esatto meccanismo di generazione del ritmo ventilatorio è ancora oggetto di ricerca. In particolare, non sono ancora chiari i contributi che i vari nuclei hanno sulla determinazione della frequenza di ventilazione.

Sperimentalmente però sappiamo che anche se non stimolati dall'esterno, dai gruppi respiratori del bulbo si propagano autonomamente treni di potenziali d'azione verso i muscoli respiratori. Questi segnali sono responsabili della contrazione dei muscoli inspiratori.

Strutture del ponte

- Centro pneumotassico. Quest'ultimo trasmette segnali inibitori all'area respiratoria bulbare. In particolare, si è dimostrato che può condizionare la durata della fase inspiratoria, arrivando anche ad interromperla precocemente.
- 2. Centro apneustico: da esperimenti su animali si deduce che ha ruolo di eccitare l'area inspiratoria del bulbo, risultando nel prolungamento della fase di inspirazione. Non è noto se questa area contribuisca al normale processo di ventilazione.

È importante sottolineare che le strutture del tronco dell'encefalo sono in grado di generare autonomamente il pattern respiratorio, ma normalmente la loro azione viene modulata da segnali generati dai recettori (visti in seguito) e dai centri cerebrali superiori quali corteccia motoria, sistema limbico e ipotalamo.

2.4.2 Recettori

Esistono vari tipi di recettori, ovvero neuroni sensibili a determinati stimoli che portano informazioni ai centri respiratori del tronco encefalico. Li descriviamo di seguito.

- 1. <u>Chemocettori</u>, cellule che generano segnali in seguito al cambiamento della composizione del fluido in cui sono immersi. Ne distinguiamo due tipi:
 - a. Chemocettori centrali, neuroni situati sulla superficie del bulbo. Sono in grado di rispondere alle variazioni del pH del liquido extracellulare circostante, in continuità con il liquido cefalorachidiano.

Poiché la membrana emato-encefalica permette il passaggio di anidride carbonica (CO₂) tra plasma e liquido cefalorachidiano, variazioni di CO₂ a livello arterioso corrispondono a variazioni di CO₂ nel liquido extracellulare. Indirettamente, la concentrazione di CO₂ è legata a quella degli ioni H₃O⁺ nel liquido extracellulare, e quindi al pH rilevato dai chemocettori.

Se il pH varia, questi stimolano elettricamente i centri di controllo, che a loro volta rispondono modulando sia frequenza che profondità del respiro. Queste due variabili vengono regolate in modo che la quantità di aria ventilata ogni minuto aumenti in seguito ad un aumento di pressione arteriosa parziale di CO₂. L'andamento è illustrato dal grafico sottostante in figura 8.

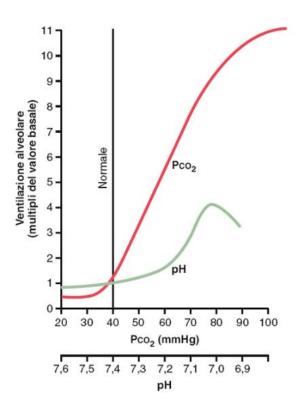


Figura 8: Andamento del volume ventilato ogni minuto in funzione della pco2 e del pH

b. Chemocettori periferici, situati in prossimità dell'arco aortico e delle biforcazioni delle carotidi. Rispondono primariamente alle variazioni di pressione parziale di ossigeno (po2), ma anche a quelle di CO2 e al pH del sangue arterioso che ricevono. Il meccanismo di risposta alla variazione di po2 non è del tutto noto, ma si verifica che se questa scende sotto livelli normali, i chemocettori generano treni di impulsi nervosi a frequenza più alta tanto più è bassa la concentrazione di ossigeno, come indicato dalla figura 9.

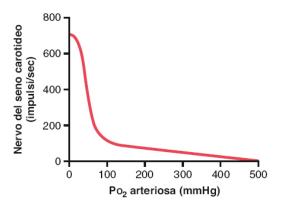


Figura 9: Attivazione dei chemocettori periferici in funzione della po2 arteriosa

Variazioni della pco2 o della concentrazione di ioni H₃O⁺ nel sangue generano risposte dello stesso tipo di quelle dei chemocettori centrali, ma più rapide.

- Recettori delle vie aeree inferiori. Esclusi quelli di stiramento a lento adattamento, rispondono sia a stimoli di tipo meccanico che chimico. Comunicano con i centri di controllo del tronco encefalico e sono responsabili di diversi riflessi, che modificano la ventilazione.
 - a. Recettori polmonari di stiramento a lento adattamento, situati tra le cellule muscolari delle vie aeree. Rispondono alla dilatazione dei polmoni e sono responsabili del riflesso di Hering-Breuer, che interrompe l'inspirazione automaticamente quando il polmone è dilatato. Questi sono propriamente detti meccanocettori, in quanto rispondono esclusivamente a deformazioni del volume polmonare.
 - b. Recettori polmonari di stiramento a rapido adattamento (o recettori sensibili agli stimoli irritativi), nella trachea e nelle vie aeree più grandi. Oltre ad essere stimolati meccanicamente da iperdistensione polmonare, rispondono ad

- agenti chimici estranei quali fumo e polvere inalata, causando il riflesso di tosse.
- c. Recettori J, o juxta-alveolari, localizzati nelle pareti alveolari. Rispondono all'iperdistensione degli alveoli causando il riflesso di apnea e l'interruzione della ventilazione, ma sono suscettibili anche a segnali di tipo chimico, in base alle sostanze contenute nei capillari e nella circolazione polmonare.
- 3. Recettori secondari, influenzano in maniera minore la ventilazione. Li elenchiamo brevemente.
 - a. Meccanocettori nasofaringei, responsabili del riflesso di annusamento (dall'inglese "sniff reflex"). Questo spinge ad inspirare in maniera brusca per un breve periodo, in modo da mandare il materiale estraneo verso la faringe.
 - b. Recettori della faccia e del naso, responsabili del riflesso da immersione, che cessa la ventilazione ed evita che gli individui respirino acqua in caso di annegamento. I recettori del naso inoltre sono responsabili della generazione di starnuti se stimolati.
 - c. Barocettori arteriosi dell'aorta e delle carotidi, rilevano un cambiamento di pressione arteriosa. Nel caso di aumento pressorio possono causare riduzione del volume ventilato o apnea. Nel caso di diminuzione della pressione sanguigna invece causano iperventilazione.
 - d. Recettori cutanei del dolore e della temperatura, possono modificare il meccanismo di ventilazione se opportunamente stimolati.

2.4.3 Effettori

I segnali generati dal tronco dell'encefalo viaggiano attraverso il midollo spinale e si diramano nei nervi fino ad arrivare agli effettori, costituiti dai muscoli responsabili della ventilazione.

2.5 Legame tra apparato respiratorio e cardiovascolare

Possiamo dire che l'apparato respiratorio e quello cardiovascolare lavorano con ruoli differenti all'afflusso di ossigeno ai tessuti: il primo si occupa dell'introduzione di ossigeno nei vasi sanguigni, il secondo permette la circolazione e la distribuzione di questo a tutte le cellule.

Capitolo 3

Stato dell'arte nella letteratura scientifica

Negli anni moltissimi studi si sono interessati alla stima dell'andamento del volume polmonare e della frequenza ventilatoria (o respiratoria) BR per via indiretta, partendo da segnali di altra natura quali ECG e segnale fotopletismografico(PPG).

Dalla review di Charlton et al. del 2018 [3], si evince che l'approccio più utilizzato per stimare la frequenza respiratoria partendo dal segnale elettrocardiografico adotta tecniche di processamento del segnale.

Gli studi raccolti dalla review propongono numerosi algoritmi, che partono dai segnali ECG o PPG e ottengono stime della frequenza ventilatoria. Questi ultimi svolgono varie elaborazioni successive, in diverse fasi, elencate di seguito.

- 1. Estrazione di uno o più segnali che contengono l'informazione sulla ventilazione, partendo dal segnale di partenza.
- 2. Fusione dei segnali ottenuti al punto 1 in un unico segnale(opzionale).
- 3. Stima della frequenza respiratoria (BR) analizzando una finestra di campioni del segnale contenente informazioni sulla respirazione
- 4. Elaborazione delle singole stime della BR per ottenere una stima migliore(opzionale)
- 5. Valutazione ed eliminazione delle stime imprecise(opzionale)

Le tecniche di estrazione del segnale respiratorio utilizzate nel primo step sono di due tipi:

- Tecniche filter-based, che ottengono il segnale di interesse filtrando con tecniche opportune quello di partenza.
- Tecniche feature-based, che costruiscono il segnale di interesse andando a creare una serie temporale di caratteristiche(features) ottenute dal segnale di partenza.

Le caratteristiche scelte possono essere molte, ne elenchiamo alcune derivabili dal segnale ECG.

- ampiezza media dei picchi R
- differenza tra valore massimo picco R e minimo Q
- Tempo che intercorre tra i picchi R
- Valore dei picchi R
- valore dell'onda Q del complesso QRS
- Durata dei complessi QRS
- Area sottesa ai complessi QRS
- Coefficienti angolari delle rette che approssimano i tratti Q-R o R-S
- Direzione del vettore cardiaco H in una determinata fase del ciclo cardiaco, nel caso in cui questo sia ricostruibile.

I segnali ottenuti alla fine del primo step possono o meno essere elaborati per ottenere un unico segnale. In ogni caso, il segnale contenente informazioni sulla ventilazione viene successivamente analizzato processato nel dominio del tempo o in quello della frequenza per ottenere una stima della frequenza ventilatoria.

Nella review non vengono analizzate tecniche di stima della BR tramite approccio modellistico, viene solo menzionato l'utilizzo di modelli matematici come modo per migliorare gli algoritmi esistenti. In particolare, viene menzionato il modello di Womack (trattato in seguito).

Attualmente in letteratura sono pochi gli studi che propongono un approccio modellistico per relazionare segnali cardiaci a segnali respiratori. Ancora meno sono gli studi che hanno come obiettivo primario la stima del BR partendo da misurazioni dell'attività cardiaca.

Cercando tra le varie pubblicazioni, vediamo che il primo modello che lega frequenza respiratoria a quella cardiaca risale al 1960, con il paper di Clynes [4].

In questo studio si propone un modello costituito da equazioni differenziali non lineari del quarto e del quinto ordine per legare la frequenza cardiaca a riposo rispettivamente alla inspirazione e all'espirazione.

Successivamente, nel 1971 Womack modella l'interazione tra segnali cardiaci e respiratori utilizzando un sistema lineare [5]. Lo scopo primario è quello di ottenere informazioni sulla ventilazione partendo dalla frequenza cardiaca, derivata dal segnale ECG. In particolare, il paper si propone di derivare una stima dell'andamento temporale del volume polmonare durante gli atti respiratori.

L'approccio usato nello studio è il seguente: nella prima parte del paper, misurata la respirazione e la frequenza cardiaca, l'autore definisce un sistema lineare avente funzione di trasferimento $G(j\omega)$, che ha come segnale di ingresso quello respiratorio, mentre in uscita la frequenza cardiaca.

Per ottenere una stima del segnale respiratorio, Womack costruisce un sistema lineare avente funzione di trasferimento $\frac{1}{G(j\omega)}$. In questo modo, il segnale respiratorio può essere ottenuto nel dominio della frequenza moltiplicando semplicemente la trasformata di Fourier del segnale cardiaco per $\frac{1}{G(j\omega)}$.

Si può notare che il modulo di $\frac{1}{G(j\omega)}$ tende a infinito per frequenze di 2 e 30 cicli/minuto.

Per risolvere questo problema, l'autore modifica la funzione di trasferimento, in modo da farla tendere a zero fuori dall'intervallo 4-15 cicli/minuto. Per farlo usa la funzione di Hanning qui indicata.

$$s(f) = \frac{M_0}{2} \left[1 + \cos \pi \left(\frac{f - f_0}{f_m - f_0} \right) \right]$$
 (3)

 M_0 corrisponde al modulo di $\frac{1}{G}$ per una certa $f = f_0$, mentre f_m è la frequenza alla quale si vuole annullare $\frac{1}{|G|}$.

I parametri del modello cambiano da persona a persona, non è noto dal paper se si possono fissare dei valori medi per una certa popolazione. Inoltre, non sono noti i legami tra i parametri del modello e caratteristiche del soggetto quali età, etnia, sesso e BMI.

Segue il paper di Wang e Calvert [6] del 1972, nel quale gli autori propongono un modello per prevedere la frequenza respiratoria partendo dal vettorcardiogramma.

Sono da menzionare i paper di Negoescu e Csiki [7] del 1989 e quello di Shiogai et al. [8] del 2010, che pur non avendo come scopo primario la stima della frequenza respiratoria nota quella cardiaca, le relazionano usando modelli matematici.

Più di recente Kapidžić et al. [9] si sono dedicati alla formulazione di un modello, che a differenza dei precedenti lega frequenza respiratoria a quella cardiaca direttamente nel dominio del tempo. Gli autori implementano un'equazione differenziale lineare del primo ordine, i cui coefficienti a0 e a1 vengono stimati col metodo dei minimi quadrati.

Lo scopo è quello di modellare la dipendenza della aritmia sinusale dalla respirazione, ottenendo una stima degli intervalli RR partendo dal segnale respiratorio.

L'equazione differenziale utilizzata è la seguente:

$$RRm(t) = a1 \times d(Rrf(t))/dt + a0 \times Rrf(t) + C$$
 (4)

RRm(t) è il segnale ottenuto posizionando la lunghezza dell'intervallo RR nell'istante medio tra i due picchi, Rf(t) è il segnale respiratorio filtrato passa basso con filtro Chebyshev del 4° ordine avente frequenza di taglio di circa 1 Hz, fissata individualmente per ogni segnale registrato.

Capitolo 4

Costruzione dei modelli per l'estrazione della frequenza respiratoria

4.1 Dati utilizzati e protocollo sperimentale

I dati utilizzati per la costruzione del modello provengono dall'Università del Foro Italico di Roma. In particolare, questi derivano da esperimenti fatti su dieci soggetti sani di sesso maschile, con età media 42.2 anni e deviazione standard 9.5.

Più in dettaglio il dataset ricevuto contiene dati relativi a 11 soggetti, ma quelli del sesto essendo incompleti sono stati scartati. Se non specificato altrimenti, ci riferiremo quindi con soggetto 6 al soggetto 7 del dataset di Roma, e conseguentemente fino al soggetto 10.

Il protocollo sperimentale prevede l'acquisizione di segnali fisiologici durante l'esercizio svolto su un cicloergometro.

Durante il test l'intensità dell'esercizio viene aumentata nel tempo, partendo da una potenza iniziale erogata dal soggetto di 20W, fino ad una potenza di 380W, aumentando a gradino di 30W in diversi momenti dell'attività.

I segnali acquisiti durante l'esercizio sono i seguenti:

- 1. Segnale elettrocardiografico(ECG), tramite lo strumento BioHarness 3.0 della Zephy.
- 2. Volumi di ventilazione, concentrazioni di ossigeno e di anidride carbonica nell'aria inspirata ed espirata e segnale respiratorio tramite un metabolimetro.

Da alcuni di questi segnali ne sono stati ottenuti altri di interesse come la frequenza cardiaca istantanea HR, la frequenza respiratoria istantanea Rf e il dispendio energetico orario EEh ottenuto per tutti gli istanti di acquisizione.

L'acquisizione dei parametri fisiologici include le fasi iniziali di riposo e riscaldamento, anche se i modelli sono stati ottenuti partendo solo da quelli misurati durante la fase di esercizio. La durata di questa varia da soggetto a soggetto, con un valor medio di 12m 24s e deviazione standard di 44s.

4.2 Plot iniziali e pre-processamento dei dati

I dati relativi alla fase di esercizio sono stati importati in Matlab, unico software utilizzato. I parametri di ogni soggetto sono stati importati come vettori singoli nello spazio delle variabili del software. Per capire meglio il legame tra grandezze di interesse (HR, Rf) e le altre del set di dati, sono stati creati dei grafici di correlazione usando cftool, ponendo per ogni soggetto prima HR, poi Rf sull'asse y e sull'asse x tutte le altre grandezze del dataset. Per ultimo i grafici di correlazione ottenuti in precedenza dai singoli soggetti sono stati uniti in figure uniche, come quelle sottostanti nelle figure 10,11 e 12. Si è graficato prima Hr, poi Rf in funzione delle altre variabili, nell'asse x.

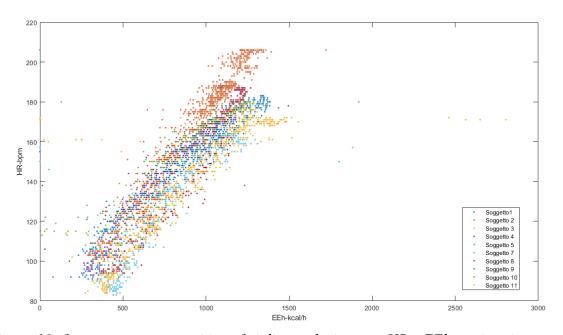


Figura 10: figura contenente tutti i grafici di correlazione tra HR e EEh per i vari soggetti

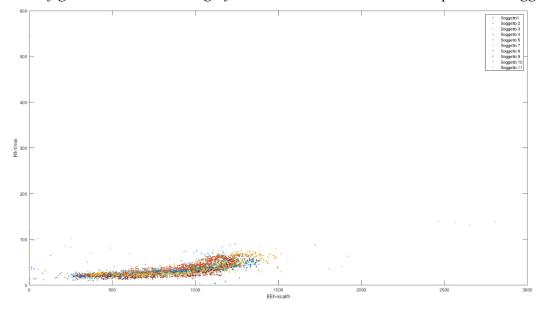


Figura 11: figura contenente tutti i grafici di correlazione tra Rf e EEh

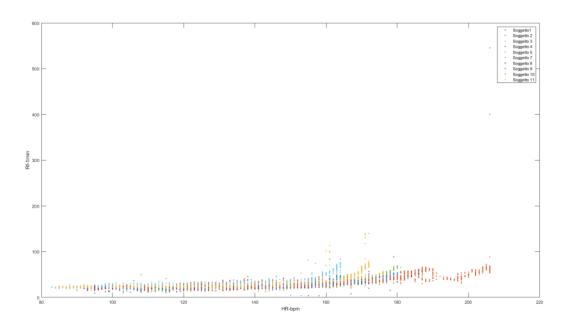


Figura 12: figura contenente tutti i grafici di correlazione tra Rf e HR per i soggetti

Nelle figure precedenti si è utilizzata la numerazione dei soggetti presente nel dataset: infatti come possiamo vedere è escluso il soggetto 6.

Dopo la fase di plot, i dati dei singoli soggetti sono stati aggregati in vettori più grandi, chiamati HR_raw, Rf_raw, EEh_raw, ottenuti concatenando quelli dei singoli partecipanti in ordine dal primo all'ultimo soggetto. Quest'operazione è stata necessaria per poter importare i dati di tutti i partecipanti all'interno del tool grafico cftool.

Come si può notare dai grafici precedenti, durante l'acquisizione sono stati rilevati dati fisiologicamente non plausibili. Per costruire un modello il più accurato possibile, prima di essere importati nel tool di modellazione questi dati sono stati filtrati, eliminando i valori dovuti ad errori di misura.

La procedura di filtraggio è stata iterativa: partendo dai vettori "grezzi" iniziali sono stati creati nuovi vettori, contenenti solo i dati fisiologicamente plausibili. Il diagramma di flusso implementato nell'ambiente di sviluppo è indicato nella figura 13.

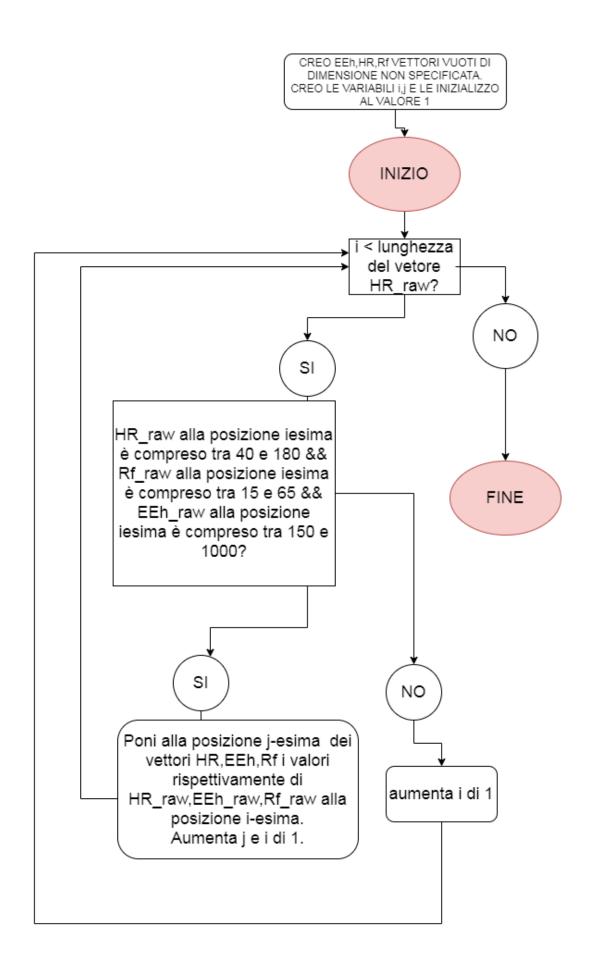


Figura 13: flow chart del processo di eliminazione dei dati anomali

4.3 Individuazione dei modelli con cftool

I dati filtrati sono stati importati all'interno di cftool. Il nostro obiettivo è trovare dei modelli per la stima della frequenza respiratoria Rf partendo dalla conoscenza dei segnali HR e EEh in input.

All'interno del programma, abbiamo posto sull'asse x il vettore HR, sull'asse y il vettore EEh e su quello z Rf. Successivamente sono stati fatti diversi tentativi di fit per trovare l'equazione che meglio legasse i valori di Rf a quelli di HR e EEh.

Tutti i tentativi di fit hanno modellato la relazione tra le tre variabili con funzioni polinomiali

$$z = f(x, y) \tag{5}$$

usando il metodo LAR (least absolute residuals) per ottimizzare i coefficienti del polinomio.

Sono stati fatti diversi tentativi cambiando il grado della x e della y nel polinomio, misurando per ogni modello trovato i parametri RMSE(root mean square error), R-squared e SSE(sum of squares due to error).

I dati utilizzati per la creazione dei modelli sono quelli aggregati e filtrati dei primi 9 soggetti. Una volta trovati i modelli si è proceduto alla validazione di questi, graficando gli andamenti della frequenza respiratoria stimata dai modelli e quella misurata per l'ultimo soggetto.

4.4 Risultati ottenuti e confronto con i dati sperimentali

In questa sezione troviamo i modelli predittivi ottenuti e le loro caratteristiche, rispettivamente in tabella 1 e 2. Nella stessa troviamo anche le figure 14,15,16,17,18 e 19, che confrontano le previsioni dei modelli rispetto ai dati misurati per il soggetto 10.

Tabella 1:equazioni ottenute in seguito ai processi di ottimizzazione dei coefficienti del polinomio

	Equazione trovata
Modello 1	
	$Rf = 9.753 + 6.963 * 10^{-2} * HR + 1.125 * 10^{-2}$
	* EEh
Modello 2	$Rf = 44.29 - 4.465 * 10^{-1} * HR - 2.065 * 10^{-3} * EEh$ + $2.030 * 10^{-3} * HR^2 + 6.093 * 10^{-5}$ * $HR * EEh$
Modello 3	$Rf = 41.71 - 2.802 * 10^{-1} * HR - 2.781 * 10^{-2} * EEh + 6.444 * 10^{-4} * HR * EEh - 4.042 * 10^{-5} * EEh^{2}$
Modello 4	$Rf = 40.42 - 2.207 * 10^{-1} * HR - 3.533 * 10^{-2} * EEh$ $- 4.978 * 10^{-4} * HR^{2} + 7.494 * 10^{-4}$ $* HR * EEh - 4.511 * 10^{-5} * EEh^{2}$
Modello 5	$Rf = -40.57 + 4.833 * 10^{-1} * HR + 2.139 * 10^{-1} $ $* EEh + 9.933 * 10^{-3} * HR^{2} - 5.632 $ $* 10^{-3} * HR * EEh + 2.131 * 10^{-4} $ $* EEh^{2} - 8.927 * 10^{-5} * HR^{3} + 3.595 $ $* 10^{-5} * HR^{2} * EEh - 2.128 * 10^{-6} * HR $ $* EEh^{2}$
Modello 6	$Rf = -70.43 + 2.023 * HR + 5.506 * 10^{-2} * EEh$ $-1.630 * 10^{-2} * HR^{2} - 9.556 * 10^{-5}$ $* HR * EEh - 8.213 * 10^{-5} * EEh^{2}$ $+6.427 * 10^{-5} * HR^{3} - 1.606 * 10^{-5}$ $* HR^{2} * EEh + 4.076 * 10^{-6} * HR * EEh^{2}$ $-2.671 * 10^{-7} * EEh^{3}$

Tabella 2: indicatori forniti da cftool per ogni modello, dopo il fit con i dati dei primi soggetti

	RMSE	R-squared	SSE
Modello 1	1.567	0.9462	4722
Modello 2	1.241	0.9663	2958
Modello 3	1.559	0.9400	4664
Modello 4	2.250	0.8892	9717
Modello 5	1.112	0.9728	2385
Modello 6	1.233	0.9668	2913

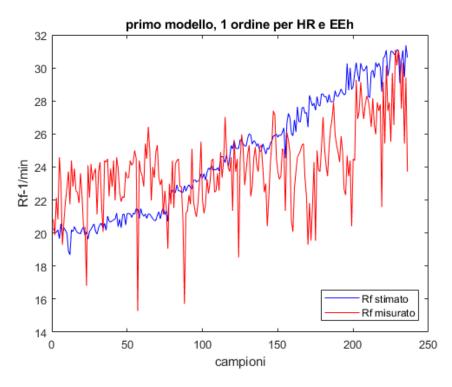


Figura 14: Comparazione tra la Rf stimata dal secondo modello e la Rf misurata per il soggetto 10

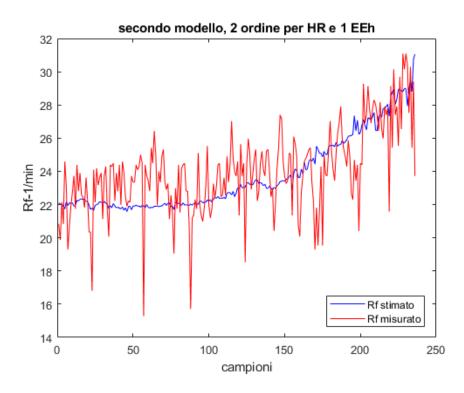


Figura 15: Comparazione tra la Rf stimata dal secondo modello e la Rf misurata per il soggetto 10

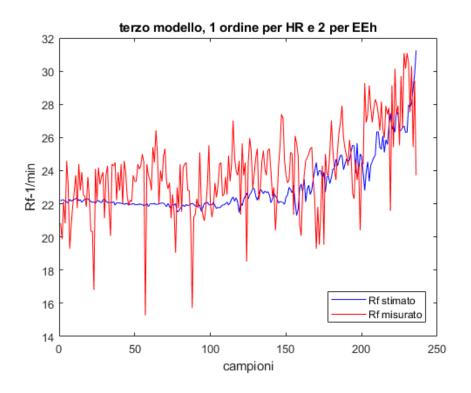


Figura 16: Comparazione tra la Rf stimata dal terzo modello e la Rf misurata per il soggetto 10

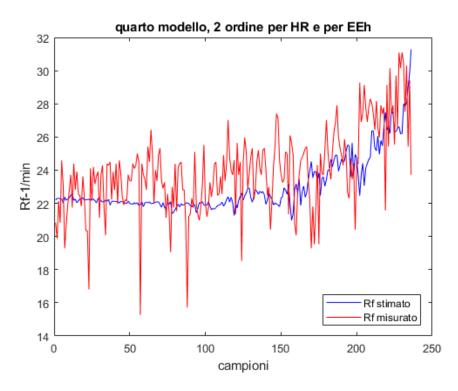


Figura 17: Comparazione tra la Rf stimata dal quarto modello e la Rf misurata per il soggetto 10

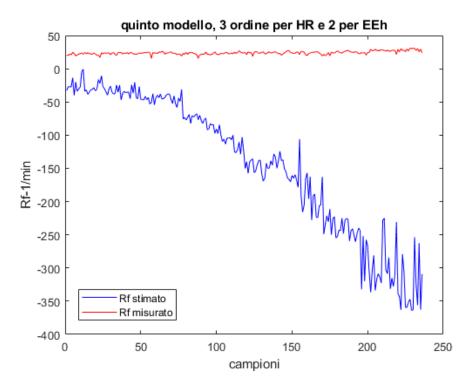


Figura 18: Comparazione tra la Rf stimata dal quinto modello e la Rf misurata per il soggetto 10

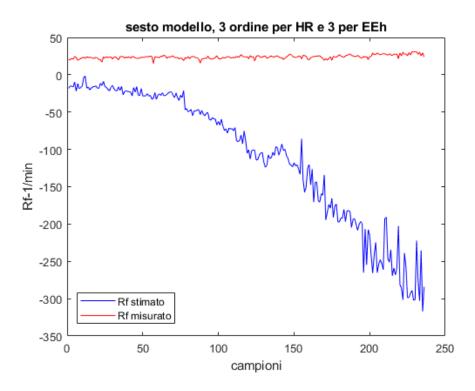


Figura 19: Comparazione tra la Rf stimata dal sesto modello e la Rf misurata per il soggetto 10

Capitolo 5

Discussione, sviluppi futuri e conclusione

5.1 Discussione

La scelta di utilizzare il parametro EEh in aggiunta a HR come marker predittivo della Rf deriva da una iniziale volontà di ottenere modelli più robusti e con valori di R-squared più alti rispetto a quelli ottenuti solamente in funzione di HR.

Come si può notare dai plot delle figure precedenti, nonostante gli alti valori del coefficiente di determinazione R-squared dopo il fit, gli ultimi due modelli sono da scartare. Questo perché con i dati del soggetto 10 prevedono frequenze respiratorie negative, di nessun significato.

Considerando invece i primi quattro modelli, osserviamo in modo qualitativo che:

- Il primo modello in alcune zone del grafico tende a sovrastimare la frequenza respiratoria mentre in altre tende a sottostimarla.
- Secondo, terzo e quarto modello hanno andamenti simili e riescono tutti a stimare l'andamento della Rf durante l'esercizio.

È ancora da verificare se i modelli trovati precedentemente possano più accuratamente stimare la frequenza respiratoria in fase di riposo, più verosimile in un contesto clinico.

5.2 Sviluppi futuri

Si elencano ora vari aspetti su cui è possibile concentrarsi e lavorare in futuro.

1. Confronto con i modelli ottenuti solo in funzione di HR

Rimane ancora da quantificare la robustezza e l'accuratezza dei modelli trovati in questo elaborato rispetto a quelli dove Rf è solamente funzione di HR.

2. Validazione incrociata dei modelli.

I modelli sono stati testati creati dai dati dei primi 9 soggetti e testati su quelli del decimo soggetto. Per evitare eventuali bias è consigliabile migliorare la procedura di creazione e test dei modelli effettuando una validazione incrociata, utilizzando diversi set per trovare diversi modelli e testandoli di volta in volta su soggetti diversi.

3. Utilizzo di un parametro diverso al dispendio energetico orario EEh

Per i modelli di questo elaborato si è scelto di stimare la frequenza respiratoria dalla conoscenza della frequenza cardiaca e dal dispendio energetico orario, durante la fase di esercizio. Osserviamo però che la misura diretta di EEh richiede apposite camere calorimetriche, difficili da trovare in un setting clinico.

Sia per fini diagnostici, ma anche per una stima più semplice di Rf durante l'attività fisica è consigliabile scegliere altri parametri più facilmente misurabili con device di monitoraggio.

4. Test dei modelli ottenuti in fase di riposo

Come già accennato in precedenza nel capitolo 4, i dati utilizzati per la costruzione dei modelli sono stati raccolti durante la fase di esercizio, non includendo la fase precedente di riposo. Potrebbe essere opportuno verificare se i modelli ottenuti forniscono risultati sufficientemente accurati in fase di riposo.

5. Creazione di modelli predittivi con tecniche alternative

Numerose tecniche di modellazione numerica sono applicabili attualmente. Tra queste il machine learning, che seppur richieda dataset più grandi e strutturati, può fornire modelli più accurati e più robusti rispetto ad altri ottenuti analiticamente con dei processi di fit.

5.3 Conclusione

In conclusione, in questo elaborato si è tentato di fornire dei modelli per la stima della frequenza respiratoria durante la fase di esercizio partendo da due parametri, frequenza cardiaca istantanea HR e dispendio energetico orario EEh. Come visto nella sezione precedente, da una valutazione qualitativa solo il secondo, terzo e quarto modello tra quelli individuati possono essere usati per stimare l'andamento della frequenza respiratoria.

Bibliografia

- [1] Hall, John E. e Guyton, Arthur C. *Fisiologia medica*. Edra, 2017, tredicesima edizione.
- [2] West, John Burnard. *Respiratory physiology: the essentials*. Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
- [3] Charlton, Peter H., et al. "Breathing rate estimation from the electrocardiogram and photoplethysmogram: A review." *IEEE reviews in biomedical engineering* 11 (2017): 2-20.
- [4] Clynes, Manfred. "Respiratory control of heart rate: laws derived from analog computer simulation." *IRE transactions on medical electronics* 1 (1960): 2-14.
- [5] Womack, Baxter F. "The analysis of respiratory sinus arrhythmia using spectral analysis and digital filtering." *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 6 (1971): 399-409.
- [6] Wang, Robert C., and Thomas W. Calvert. "A model to predict respiration from VCG measurements." *Proceedings of the 1972 IEEE Conference on Decision and Control and 11th Symposium on Adaptive Processes*. IEEE, 1972.
- [7] Negoescu, R. M., and I-E. Csiki. "Model of respiratory sinus arrhythmia in man." *Medical and Biological Engineering and Computing* 27.3 (1989): 260-268.
- [8] Shiogai, Yuri, Aneta Stefanovska, and Peter Vaughan Elsmere McClintock.
 "Nonlinear dynamics of cardiovascular ageing." *Physics reports* 488.2-3 (2010): 51-110.
- [9] Kapidžić, Ana, et al. "RR interval–respiratory signal waveform modeling in human slow paced and spontaneous breathing." *Respiratory physiology* & *neurobiology* 203 (2014): 51-59.

Ringraziamenti

I miei ringraziamenti vanno alla Prof.ssa Burattini, dott.ssa Morettini e dott.ssa Sbrollini per avermi aiutato e supportato durante il tirocinio e la stesura della tesi.

Ringrazio inoltre Alessandra, i miei amici e la mia famiglia per il supporto che mi hanno dato, anche nei momenti difficili.