

Università degli studi Genova



Facoltà di Medicina e Chirurgia

Tesi di laurea:

**Effetti della PEEP  
sul mismatch tra aerazione e perfusione  
in pazienti covid-19**

*Relatore* : Prof. Lorenzo Ball

*Candidato* : Carpanelli Corrado

*Anno Accademico 2021-2022*

## Indice :

• Abstract	3
• Introduzione	4
1) Cenni di patologia da coronavirus sarscov-2	
1.1 inquadramento dei coronavirus	4
1.2 covid-19	5
1.3 situazione attuale	7
1.4 eziologia e patogenesi	8
1.5 inquadramento clinico	10
1.6 ARDS e covid-19	12
1.7 Radiodiagnostica nel covid-19	13
1.8 gestione del paziente in terapia intensiva e utilizzo della PEEP	15
2) Positive end expiration pressure (PEEP)	
2.1 breve riassunto dei tipi di assistenza respiratoria	18
2.2 introduzione alla PEEP	23
2.3 Pressione positiva di fine espirazione (PEEP)	24
3) introduzione alla tomografia computerizzata dual energy (DECT)	
3.1 la tomografia computerizzata	27
3.2 la DECT	27
• Scopo dello studio	33
• Materiali e metodi dello studio	
<b>Peep</b>	34
<b>Dect</b>	34

Indicazioni cliniche per la scansione DECT polmonare	35
Criteri di inclusione del paziente e raccolta dei dati	36
Dettagli tecnici sull'analisi quantitativa della tomografia computerizzata a doppia energia	36
Dettagli computazionali	38
Protocollo per acquisizione DECT	39
Protocollo per la densità dello iodio DECT e l'analisi della mappa di aerazione	40
Analisi Statistica	41
• <b>Risultati</b>	
Introduzione	42
I risultati dello studio oggetto di tesi	44
<b>Conclusioni</b>	51
<b>Bibliografia e Sitografia</b>	52
<b>Ringraziamenti</b>	54

# Abstract

**Background:** I pazienti critici COVID-19 presentano una condizione polmonare caratterizzata da aerazione e perfusione anomale.

Fino ad oggi, pochi studi hanno valutato la relazione tra i cambiamenti nella distribuzione di gas polmonari e volume ematico in rapporto al tipo di supporto respiratorio fornito al paziente.

**Metodi:** Questo è uno studio di coorte retrospettivo, monocentrico, condotto durante la seconda ondata pandemica. Lo studio valuta la risposta di due gruppi di pazienti covid19 alla somministrazione di una determinata PEEP.

Al primo gruppo di 10 pazienti è stata somministrata una PEEP di 8 cmh2o Mentre al secondo gruppo di 10 pazienti una pressione PEEP di 16 cmh2o.

In seguito è stata valutata la risposta in termini di aerazione/perfusione polmonare.

La distribuzione dei gas polmonari e della perfusione è stata valutata utilizzando una tecnica di analisi quantitativa della tomografia computerizzata a doppia energia (DUAL ENERGY TC).

**Risultati:** dal 26 febbraio al 15 dicembre 2020 Sono stati inclusi nello studio 20 pazienti covid su 162 presi in considerazione inizialmente.

Sono stati inclusi solo pazienti covid, con una PEEP di 8 o 16 e solo pazienti con indicazioni per eseguire una TC DUAL ENERGY :

Nelle scansioni effettuate a PEEP 16 cmh2o, confrontate con quelle effettuate a PEEP 8 cmH20, abbiamo riscontrato maggiori volumi di spazio morto, nelle zone che radiologicamente si evidenziano a “vetro smerigliato”.

Spazio morto (areato-non perfuso): 10.96% (SD:4.06) vs 6.78% (SD: 4.81) P=0.019

Zone con rapporto V/Q >1 : 26.52% (SD:7.0) vs 29.16% (SD: 6.54) P=0.481

Zone con rapporto V/Q <1 : 29.82% (SD:7.07) vs 36.26% (SD: 6.98) P=0.035

Zone di shunt (non areato-perfuso): 22,83% (SD:11.48) vs 22.18% (SD: 9.11) P=0.971

Zone non areate-non perfuse : 9.87% (SD:7.16) vs 5.63% (SD:4.41) P=0.190

## Conclusioni:

- Nei pazienti covid-19 una PEEP più alta potrebbe aumentare gli spazi morti, nelle zone che radiologicamente si evidenziano a “vetro smerigliato”.
- Una seconda conclusione riguarda l’ipotesi di attribuire importanza alla tecnica DUAL ENERGY TC nello studio della fisiologia respiratoria di pazienti critici.
- Si rendono necessari studi multicentro con maggior numero di pazienti.

## Introduzione

Nel dicembre 2019, una malattia (COVID-19) causata da un nuovo coronavirus (SARS-CoV-2) è emersa in Cina, da allora si è diffusa a livello globale causando una pandemia.

### 1 ) Cenni di patologia da SARS-CoV-2:

#### 1.1) Inquadramento sui coronavirus

I Coronavirus (CoV) sono un'ampia famiglia di virus respiratori, appartenenti alla famiglia Coronaviridae.

Presentano particelle virali con un diametro di circa 80-160 nm e il materiale genetico è contenuto in filamenti di RNA, costituiti da 26-32 kilobasi, dimensione straordinariamente grande per un virus a RNA.

Il nome “coronavirus” si riferisce all'aspetto caratteristico dei virioni, visibile al microscopio elettronico, a cui le glicoproteine superficiali conferiscono un aspetto tipico a corona. (1)



**Fig.1 Coronavirus visto al microscopio elettronico**

I coronavirus sono responsabili di diverse patologie nei mammiferi e negli uccelli, come per esempio fenomeni di diarrea nei bovini e nei suini e malattie respiratorie delle vie superiori del pollo. Nell'uomo, provocano infezioni delle vie respiratorie, spesso di lieve entità, come il raffreddore comune, ma in rari casi anche potenzialmente mortali.

I coronavirus sono stati scoperti negli anni sessanta, dalle cavità nasali dei pazienti con raffreddore comune, infatti si ritiene che causino una percentuale significativa di raffreddori comuni, negli adulti e nei bambini, ma possono determinare anche implicazioni più severe, come bronchiti e polmoniti. Due sono state le manifestazioni più gravi, che hanno poi assunto la portata di epidemia, causate da due differenti ceppi di coronavirus:

**SARS-CoV** che ha causato la SARS (Severe acute respiratory syndrome), emersa nel Novembre 2002 in Cina a

**MERs-CoV** che ha determinato la MERS (Middle East respiratory syndrome), individuata per la prima volta in Arabia Saudita, nel giugno 2012.

## 1.2 ) COVID-19

Il 30 Dicembre 2019 la Cina allerta l'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) sulla comparsa e l'aumento progressivo di casi di polmonite severa associata ad un virus sconosciuto.

I casi erano concentrati a Whuan, città nella Provincia dell'Hubei, nel centro della Cina, che conta circa 11 milioni di abitanti; questo primo gruppo di malati sembrava in qualche modo connesso al mercato umido locale, costituito da bancarelle in cui si vendevano anche animali selvatici. Per questo, nonostante l'origine del virus sia ancora incerta, si ipotizza che si tratti di un nuovo coronavirus, proveniente da una fonte animale.

Il 7 Gennaio del 2020 viene confermato che è emerso un nuovo tipo di coronavirus, denominato SARS-CoV2.

È stato stabilito che il SARS-CoV-2 appartiene al lignaggio beta-coronavirus 2b nell'albero filogenetico ed esaminando il genoma integrale di SARS-CoV-2, è stato scoperto che questo nuovo virus condivide il sequenziamento dell'identità dell'87,99% con il coronavirus simile a SARS di pipistrello e circa l'80% di nucleotide di identità con il virus dell'epidemia SARS originale.

Sulla base delle informazioni relative a questo nuovo virus, si ritiene che SARS-CoV-2 sia il terzo coronavirus umano zoologico del secolo.

Il nuovo virus, agente eziologico del COVID-19, sembra replicarsi più rapidamente nelle cellule epiteliali delle vie aeree umane rispetto ai virus SARS e MERS, spiegando così la sua maggiore infettività.

I coronavirus vengono **trasmessi** principalmente attraverso un contatto stretto, prolungato e non protetto tra due o più individui, di cui almeno uno affetto da COVID-19, in particolare tossendo e starnutando su qualcuno che si trovi entro un raggio di circa 1-2 metri.

Si ritiene, infatti, che nella maggior parte dei casi la diffusione tra persone avvenga attraverso le goccioline respiratorie (droplet) emesse da un individuo infetto mediante tosse o starnuti che, successivamente, vengono inalate da un soggetto sano che si trovi nelle vicinanze.

È possibile infettarsi anche dopo aver toccato superfici od oggetti ove sia presente il virus, portando poi le mani verso la propria bocca o verso il naso o gli occhi.

Il virus, in condizioni ideali, può infatti persistere su diverse superfici per ore o giorni.

Sebbene i virus respiratori siano trasmissibili solitamente quando il soggetto malato presenta anche i sintomi, sembrerebbe che il SARS-CoV-2 possa diffondersi anche in occasione di un contatto ravvicinato con un paziente asintomatico.

Una possibile spiegazione della spiccata trasmissione da persona a persona del virus SARSCoV- 2 è il probabile adattamento del virus stesso all'essere umano, condizione che determina una significativa replicazione a livello polmonare umano e una perdita della capacità di propagarsi negli organismi animali.

Inoltre sembra esistere un periodo finestra, tra il momento in cui l'individuo entra in contatto con il virus e la manifestazione clinica del virus stesso, con la comparsa dei sintomi da COVID-19; in questo periodo di latenza, in cui l'individuo non ha ancora manifestato sintomi, risulta comunque positivo al virus ed è in grado di contagiare altri soggetti con cui dovesse entrare in contatto.

La positività al virus SARS-CoV-2 si attesta tramite l'esecuzione e l'analisi, con tecniche di biologia molecolare, che vanno a ricercare la presenza di RNA virale nei secreti respiratori, di due tamponi nasofaringei successivi.

## 1.3) Situazione attuale :

### Situazione Globale

(Ultimi dati OMS. Fonte: Health Emergency Dashboard, 23 giugno 2022 ore 6.43 pm)

- **539.119.771** casi confermati nel mondo dall'inizio della pandemia
- **6.322.311** morti

Alla data del 21 giugno sono state somministrate **11.912.594.538** dosi di vaccino.

### Regioni OMS Europa

(Ultimi dati OMS, inclusa [Italia](#), fonte Dashboard Who European Region, 23 giugno 2022 ore 10.00)

- **226.121.370** casi confermati
- **2.026.827** morti

### 24 giugno 2022 - [Monitoraggio settimanale Covid-19, report 13 - 19 giugno 2022](#)

Nonostante il periodo estivo in cui molte attività si svolgono all'aperto, si rileva un diffuso peggioramento del rischio epidemico.

Si è completata la transizione ad una fase epidemica acuta caratterizzata da un forte aumento dell'incidenza, da una trasmissibilità al di sopra della soglia epidemica e da un aumento, al momento contenuto, nei tassi di occupazione dei posti letto in area medica e terapia intensiva.

In questa fase si ribadisce la necessità di continuare a rispettare le misure comportamentali individuali e collettive previste/raccomandate, l'uso della mascherina, aereazione dei locali, igiene delle mani e ponendo attenzione alle situazioni di assembramento.

L'elevata copertura vaccinale, il completamento dei cicli di vaccinazione ed il mantenimento di una elevata risposta immunitaria attraverso la dose di richiamo, con particolare riguardo alle categorie indicate dalle disposizioni ministeriali, rappresentano strumenti necessari a mitigare l'impatto clinico dell'epidemia. (2)

## 1.4) Eziologia e Patogenesi

La patogenesi e i meccanismi con i quali il virus SARS-CoV-2 agisca a livello dell'organismo umano non sono ancora del tutto chiari.

La principale via di accesso per il virus sembra essere le alte vie aeree; questa condizione, unita al grande tropismo dimostrato dal virus per il tessuto e le cellule del tratto respiratorio umano, rende ragione del fatto che i polmoni siano l'organo più colpito.

I polmoni sono gli organi più colpiti anche perché il virus accede alle cellule ospiti tramite ACE2, enzima di conversione dell'angiotensina, che è più abbondantemente espresso nelle cellule alveolari dei polmoni ed è stato identificato come il recettore, che svolge un ruolo cruciale nella lesione polmonare indotta da SARS-CoV-2.

ACE2 e altri componenti del sistema renina-angiotensina, sono i fattori chiave per il controllo della lesione polmonare acuta, indotta dal coronavirus.

ACE2 può avere doppio effetto sulla lesione polmonare indotta da SARS: inizialmente, agisce da recettore dell'infezione da SARS-CoV-2 e, successivamente, la sua downregulation favorisce il danno polmonare.

È stato inoltre dimostrato che l'espressione dell'mRNA di ACE2 è significativamente sovraregolata nelle cellule epiteliali alveolari, dopo l'infezione da virus dell'influenza A.

Se replicato in un campione più ampio, questa upregulation potrebbe suggerire che la recente esposizione al virus dell'influenza potrebbe peggiorare l'esito di COVID-19, attraverso l'upregulation del recettore ACE2 nell'epitelio respiratorio umano. (3)

La valutazione, effettuata con l'immunoistochimica, delle colture ex vivo di cellule di bronco umano, ha mostrato l'impatto dell'infezione da SARS-CoV-2 sulle cellule del tessuto alveolare. In particolare, i pneumociti di tipo 1, di forma appiattita, sono cruciali nel processo di scambio di gas tra alveoli e capillari; le loro connessioni intercellulari, tramite giunzioni occludenti, impediscono la fuoriuscita del fluido tissutale nello spazio aereo alveolare.

Il danno ai pneumociti di tipo 1 potrebbe spiegare la lesione polmonare acuta in casi gravi di COVID-19.

Le cellule epiteliali alveolari di tipo 2, invece, sono importanti nella produzione delle proteine tensioattive A e D e sono cruciali nella ricostituzione dell'epitelio alveolare di tipo 1 danneggiato; la perdita di pneumociti di tipo 2 porterebbe a compromissione dei processi di riparazione e rigenerazione dopo il danno dell'epitelio alveolare. (4)

Oltre al polmone, l'infezione da SARS-CoV-2 può coinvolgere anche siti extrapolmonari; questa teoria è avvalorata dall'aver rilevato e isolato il virus stesso in campioni di lacrime, tamponi anali e campioni di feci, in soggetti positivi.

Inoltre questa ipotesi può essere ulteriormente supportata dal riscontro di infezione e replicazione produttiva di SARS-CoV-2 nella congiuntiva e in una linea cellulare epiteliale di carcinoma del colon-retto. La dimostrazione di infezione della congiuntiva suggerisce che l'occhio potrebbe essere una via di infezione aggiuntiva, un'osservazione che è di fondamentale importanza per la prevenzione e il controllo del contagio.

L'infezione produttiva della linea cellulare epiteliale del carcinoma del colon-retto e la replicazione del virus nel tratto gastrointestinale, indica la possibilità di trasmissione oro-fecale come via aggiuntiva.

Queste molteplici vie di trasmissione di SARS-CoV-2 potrebbero fornire ulteriori spiegazioni sulla rapida diffusione globale di COVID-19.

La replicazione del virus nelle cellule dell'intestino, giustifica la diarrea come uno dei sintomi, seppur non molto frequente.

Ugualmente, la modesta replicazione del virus a livello delle cellule neuronali, spiega alcune manifestazioni neurologiche del COVID-19, come la confusione, la anosmia e la ageusia. (5)

Il virus può causare lesioni miocardiche acute e danni cronici al sistema cardiovascolare; danni cardiaci acuti sono stati riscontrati nel 12% delle persone infette ricoverate in ospedale a Wuhan, in Cina, e si manifestano più frequente nei casi più gravi.

Il tasso di sintomi cardiovascolari è elevato, a causa della risposta infiammatoria sistemica e dei disturbi del sistema immunitario durante la progressione della malattia, ma la lesione miocardica acuta può anche essere correlata ai recettori ACE2 presenti a livello cardiaco.

Un'alta incidenza di trombosi (31%) e di tromboembolia venosa (25%) è stata riscontrata in pazienti in terapia intensiva con infezioni COVID-19 e può essere correlata a prognosi sfavorevoli.

Un'altra considerazione importante da sottolineare è che sin dai primi giorni dall'arrivo in ospedale, i pazienti che poi sarebbero deceduti, presentavano nel sangue livelli di interleuchina-6 più alti rispetto a chi si sarebbe salvato. Con il progressivo aggravamento della malattia, i livelli di interleuchina-6 diventavano sempre più esagerati e lontani rispetto a quelli dei pazienti che invece nel tempo guarivano.

Questo dato, unito alla linfocitopenia e all'accumulo di liquido nei polmoni, ha aperto le porte all'ipotesi che, in chi sta morendo di COVID-19, sia in corso una tempesta infiammatoria, di cui IL-6 rappresenta uno degli attori principali.

Nel corso di un'infezione, primariamente sono le cellule infettate che reagiscono, rilasciando nell'organo stesso e nel sangue, delle citochine infiammatorie, tra cui IL-6. Queste hanno il compito di richiamare, nel sito dell'infezione, diverse cellule del sistema immunitario, tra cui neutrofilo, macrofagi e linfociti, così da scatenare una risposta infiammatoria contro il virus.

In alcuni pazienti le citochine infiammatorie sono prodotte in quantità esagerate, creando nella parete dei vasi delle voragini, che contribuiscono all'accumulo di liquido nel polmone.

Inoltre questa presenza ridondante di citochine infiammatorie, media anche la distruzione delle cellule dell'epitelio polmonare, che insieme all'accumulo di liquido, rende impossibile la respirazione autonoma. Queste citochine infiammatorie, tramite il sangue, possono raggiungere anche altri organi, provocando un quadro di shock, che si caratterizza con febbre elevata, tachicardia, tachipnea e ipotensione e di insufficienza multiorgano.

Concentrazioni plasmatiche più elevate di citochine e chemochine proinfiammatorie, tra cui IL-6 IP-10, MCP-1 e TNF- $\alpha$ , sono state riscontrate in pazienti con COVID-19 in terapia intensiva, rispetto a pazienti non ricoverati in terapia intensiva. Tuttavia, tali studi non possono chiarire se queste citochine e chemochine elevate siano un fattore trainante della patologia o semplicemente un riflesso del danno polmonare più grave che si è verificato. (3)

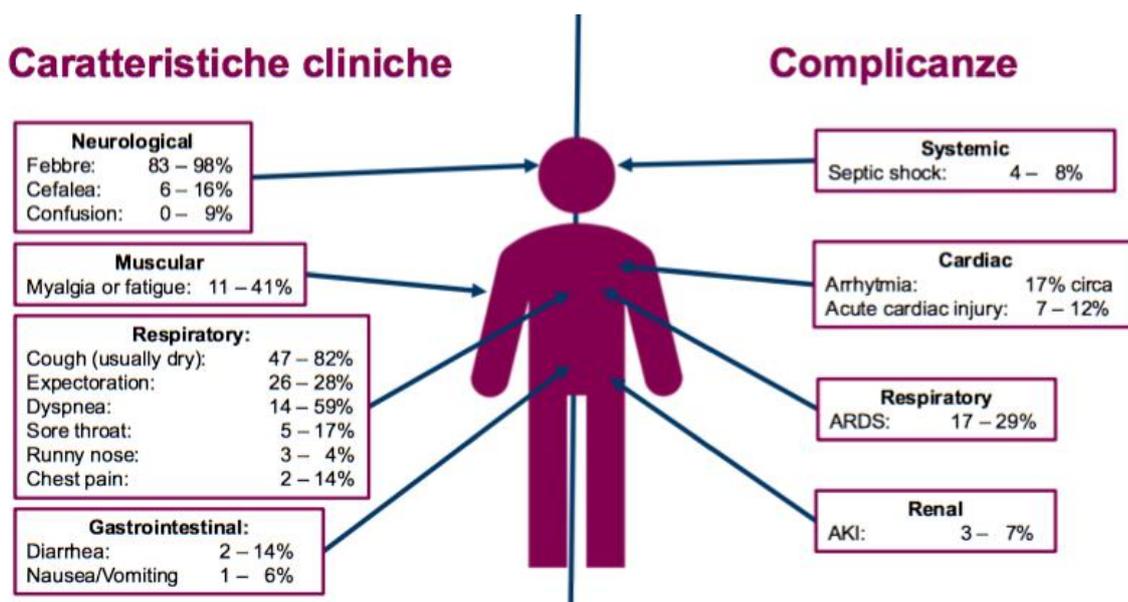
## **1.5 ) Inquadramento clinico**

L'infezione COVID-2019 è un'infezione acuta con risoluzione spontanea sebbene, in alcuni casi, possa essere fatale.

La presentazione clinica è molto variegata e può variare da individui asintomatici, a lievi sintomi respiratori, tipici di un raffreddore comune, a grave polmonite con prognosi sfavorevole. Un quadro clinico grave all'insorgenza della malattia può portare alla morte a causa di un danno alveolare diffuso e massiccio con conseguente insufficienza respiratoria allo stadio terminale.

I sintomi più frequenti sono febbre, tosse, mialgia o astenia e dispnea, che possono comparire tra 2 e 14 giorni dopo l'esposizione.

I sintomi meno comuni sono la produzione di espettorato, mal di testa, emottisi, vomito e diarrea. Poche persone hanno sintomi del tratto respiratorio superiore come rinorrea, congestione nasale o mal di gola. L'anosmia, con conseguente disgeusia, si può presentare in associazione agli altri sintomi, o come unica manifestazione.



**Fig. 2 - Caratteristiche cliniche dei pazienti con COVID-19**

La grande variabilità delle manifestazioni cline di COVID-19 dipendono dalle caratteristiche individuali dei pazienti stessi; un fattore molto importante è l'età del paziente e, come è riportato nel grafico, la fascia di età tra i 50 e i 59 anni, rappresenta la categoria più colpita. Un altro fattore molto importante è la presenza di patologie preesistenti all'infezione da SARS-CoV-2, tra le più significative, malattie cardiace, ipertensione, diabete, ictus ed epatopatie.

Nonostante nella maggior parte dei casi la sintomatologia sia di lieve o media entità, in alcune situazioni le manifestazioni possono assumere connotazioni molto più gravi, fino ad esitare in una vera propria polmonite franca.

La severità del quadro viene stabilita in base alla funzionalità respiratoria, definita da tre criteri:

- 1) Frequenza respiratoria  $\geq 30$  atti/min;
- 2) Saturazione dell'ossigeno a riposo  $\leq 93\%$ ;
- 3) Indice di ossigenazione (pressione parziale di O<sub>2</sub> nel sangue/la frazione di ossigeno inspirata)  $\leq 300$  mmHg.

Con l'aggravarsi del quadro polmonare, si può incorrere nella complicanza più frequente e significativa, che è la sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS).

## 1.6 ) Ards e covid-19

Anche se questi pazienti tipicamente soddisfano i criteri per la sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS), sono state identificate caratteristiche fisiopatologiche che richiedono strategie terapeutiche specifiche.

Ci sono stati rapporti contrastanti riguardo alle differenze tra la fisiopatologia dell'ARDS legata al COVID-19 e l'ARDS dovuta ad altre cause , con implicazioni rilevanti per le impostazioni di ventilazione meccanica, da questo deriva la necessità di approfondire le possibili tecniche di ventilazione in questi pazienti attraverso studi scientifici.

L'ARDS è una condizione di insufficienza respiratoria acuta ipossiémica, che si traduce sul piano clinico con un'ipossiémia, la cui gravità va misurata mettendo il rapporto il valore rilevato all'EGA con quello "atteso", in base a determinati fattori, tra cui il più importante è la quantità di ossigeno inspirata.

l'ARDS si definisce come un rapporto  $PaO_2/FiO_2 < 200$ , mentre un valore compreso tra 200 e 300 contraddistingue pneumopatie meno severe, definite ALI (Acute Lung Injury).

\* $FiO_2$ : percentuale di ossigeno nella miscela gassosa inspirata

\* $PaO_2$ : pressione parziale di O<sub>2</sub> nel sangue arterioso

Inizialmente il paziente ipossiémico presenterà polipnea, nel tentativo di compensare con l'iperventilazione l'inadeguato apporto di ossigeno al SNC, da cui il reperto emogasanalitico di ipossiémia ipocapnica; in seguito, venendo a mancare il tentativo di compenso per esaurimento delle forze, si passerà all'ipossiémia con normo o ipoventilazione.

Sotto la denominazione di ARDS sono raggruppate differenti patologie polmonari ipossiémizzanti, la cui terapia sintomatica è la stessa, ma la cui evoluzione dipende dalle diverse eziologie.

All'origine della sindrome vi è un processo infiammatorio che coinvolge entrambi i polmoni, che può essere causata da numerose condizioni, tra cui l'infezione da SARSCoV-2.

Dal punto di vista anatomopatologico, l'evoluzione della malattia si caratterizza con lo sviluppo di un edema interstiziale e poi alveolare, che esita poi in un processo proliferativo che evolve verso la fibrosi polmonare. Tutto questo si traduce, dal punto di vista fisiopatologico in grave ipossiemia, con riduzione della compliance polmonare e ipertensione polmonare. (6)

L'esame istologico del tessuto polmonare infetto mostra un danno alveolare diffuso con essudato cellulare. Sono presenti segni di desquamazione pneumocitaria, edema polmonare e formazione di membrana ialina, come nei casi di sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS). Sono visibili infiltrati infiammatori interstiziali, prevalentemente linfocitari. All'interno degli alveoli sono visibili cellule sinciziali multinucleari con effetti citopatici causati dal virus.

## **1.7 ) radiodiagnostica nel covid-19**

L'imaging radiologico gioca un ruolo fondamentale nell'iter diagnostico, nel management e nel follow up di questa malattia. L'esame radiologico standard del torace è gravato da bassa sensibilità nell'identificazione delle alterazioni polmonari più precoci della polmonite da COVID-19, caratterizzato da opacità a vetro smerigliato, pertanto non è l'esame indicato nelle prime fasi della malattia. Nelle fasi più avanzate dell'infezione, l'esame RX del torace mostra opacità alveolari multifocali bilaterali, che tendono alla confluenza sino all'opacizzazione completa del polmone, con possibile piccola falda di versamento pleurico associato.

La TC del torace, in particolare la TC ad alta risoluzione (HRTC) è la metodica di scelta nello studio della polmonite da COVID-19, anche nelle fasi iniziali, data la sua elevata sensibilità. I reperti di più comune riscontro con HRTC sono aree a vetro smerigliato (ground glass (GG)) multifocali bilaterali associate ad aree di consolidazione, con distribuzione a chiazze, prevalentemente periferiche/subpleuriche e con maggior coinvolgimento delle regioni posteriori e dei lobi inferiori.

Nei pazienti più gravi, il quadro radiologico è spesso costituito da consolidamenti lobari e sub-segmentali. Nei pazienti meno gravi, che non necessitano di terapia intensiva, la tomografia computerizzata al torace mostra opacità bilaterali a vetro smerigliato e aree di consolidamento sub-segmentale. Nel corso dell'evoluzione della malattia, le immagini mostrano una maggiore opacità del vetro smerigliato, mentre i consolidamenti vengono risolti.

## Chest CT Imaging Features of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

### Pneumonia

Ground glass opacities +/-consolidation	+++
Pure consolidation	+
Multiple lesions	+++
Bilateral involvement	+++
Posterior part / lower lobe predilection	+++
Peripheral / subpleural distribution	+++
Crazy-paving pattern	++
Air bronchogram	++
Reversed halo sign on high-resolution CT	+
Pleural effusion	+
Cavitation, calcification, lymphadenopathy	Absent

Fig 3 – caratteri CT del torace di pazienti con COVID-19



Fig. 4- Immagine RX polmonare di un paziente con COVID-19

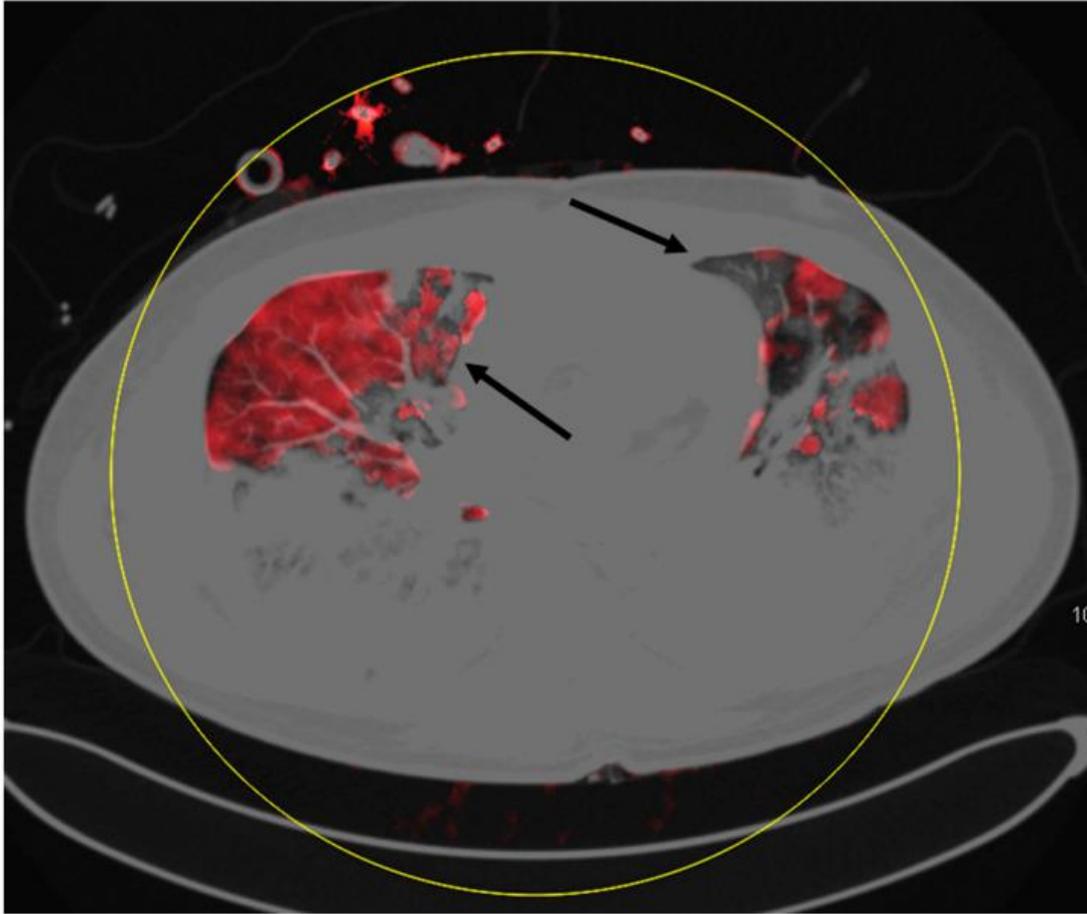


Fig 5-

Immagine DECT polmonare di un paziente con COVID-19.

Aree di opacità a vetro smerigliato con difetti di perfusione nel polmone sx.

Aree di opacità a vetro smerigliato con perfusione normale nel polmone dx. (15)

## 1.8 ) Gestione del paziente in terapia intensiva e utilizzo della PEEP

Come abbiamo visto, la grande variabilità individuale delle manifestazioni cliniche dei pazienti con COVID-19, fa sì che una parte di essi, che presentano forme blande di infezione, possa essere gestito presso il proprio domicilio, mentre una discreta percentuale di pazienti, che presenta forme severe di infezione da SARS-CoV-2, necessita una gestione ospedaliera del malato, con spesso la necessità di trattamento presso un reparto di terapia intensiva.

Questi pazienti sono quelli classificati come critici (insufficienza respiratoria, shock, disfunzione multiorgano), o come gravi (dispnea, frequenza respiratoria > 30 atti/min, SatO<sub>2</sub> < 93%, rapporto PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 300 mmHg).

In Italia, il paese al di fuori della Cina con il maggior numero di pazienti con COVID-19, fino al 30 Marzo 2020, il 12% di tutti i casi, ha richiesto l'ammissione in terapia intensiva. (7)

Spesso i pazienti in condizioni critiche con COVID-19, sono soggetti più anziani e che presentano delle comorbidità preesistenti; i sintomi più comuni, febbre, tosse, affaticamento e dispnea, sono

molto aspecifici e non dirimenti dal punto di vista eziologico e questo può comportare un significativo ritardo diagnostico.

L'OMS suggerisce che l'infezione da SARSCoV-2 debba essere sospettata in pazienti con malattia respiratoria acuta e febbre, che hanno compiuto viaggi in luoghi a rischio o che siano entrati in contatto con un caso confermato o probabile nei 14 giorni precedenti l'insorgenza dei sintomi. Solitamente il tempo medio dall'insorgenza dei sintomi allo sviluppo della polmonite è di circa 5 giorni e il tempo medio dall'insorgenza dei sintomi all'ipossiemia grave e l'ammissione in terapia intensiva è di 7-12 giorni.

Quando viene ricoverato in terapia intensiva, il paziente presenta una condizione di instabilità emodinamica e il trattamento ottimale richiede in prima istanza un'attenta valutazione e un adeguato monitoraggio clinico e strumentale dell'assetto cardiorespiratorio.

Per i malati che presentano come complicanza l'ARDS, che è la più frequente complicanza che può insorgere in pazienti con COVID-19, l'obiettivo principale del trattamento sintomatico è il mantenimento di un adeguato trasporto di O<sub>2</sub> ai tessuti, cioè una PaO<sub>2</sub> > 80 mmHg.

Per la correzione dell'ipossiemia non è sufficiente solo aumentare la percentuale di O<sub>2</sub> nell'aria inspirata, ma è necessario associarvi una superficie di scambio gassoso sufficientemente ampia, riaprendo gli alveoli che sono collabiti in seguito al processo patologico a carico dei polmoni.

Ciò si può ottenere riespandendo gli alveoli collabiti con manovre di reclutamento ed ostacolando la chiusura a fine espirazione con la **PEEP**.

Lo strumento che consente di raggiungere questo obiettivo è la CPAP (Continuous Positive Airway Pressure), che è una forma di NIV (Ventilazione Non Invasiva), che permette di evitare l'intubazione tracheale e grazie all'utilizzo di una **PEEP (Positive End-Expiratory Pressure)** previene il collasso delle vie aeree distali a fine espirazione, aumentando così la superficie di scambio gassoso e contemporaneamente riducendo l'energia necessaria per la loro riapertura durante l'inspirazione.

Nella maggior parte dei casi 5 cm H<sub>2</sub>O di PEEP sono sufficienti a raggiungere l'obiettivo, senza causare importanti effetti collaterali; in altri casi bisogna aumentare il livello a 10-15 cm H<sub>2</sub>O. Il protocollo considera un livello minimo di PEEP che consenta di ottenere una PaO<sub>2</sub> di almeno 60 mmHg, FiO<sub>2</sub> inferiore a 0,5, erogando un volume corrente non superiore a 6-7 mL/kg ad una frequenza di 12/15 atti/min. (6)

## TABELLA PEEP/FIO<sub>2</sub>

### Lower PEEP/higher FIO<sub>2</sub>

FIO <sub>2</sub>	0.3	0.4	0.4	0.5	0.5	0.6	0.7	0.7
PEEP	5	5	8	8	10	10	10	12

FIO <sub>2</sub>	0.7	0.8	0.9	0.9	0.9	1.0
PEEP	14	14	14	16	18	18-24

### Rapporto PEEP/FiO<sub>2</sub>; Fonte: SIAARTI

Oltre alle manovre di reclutamento, possono migliorare l'ossigenazione anche periodici cambiamenti di postura; la collocazione del paziente in posizione prona, dovrebbe essere applicata precocemente, data la sua associazione ad una ridotta mortalità in condizioni di ARDS grave.

Nei malati COVID-19, la tendenza del virus SARSCoV-2 a infettare le aree periferiche e dorsali del polmone, determina le condizioni ideali per una risposta di ossigenazione positiva al posizionamento prono.

Accanto al sostegno della funzione respiratoria, è di fondamentale importanza il mantenimento di un assetto emodinamico; spesso il paziente con manifestazioni severe da COVID-19, si presenta ipovolemico, a causa di anoressia, vomito e diarrea. I liquidi devono essere somministrati con cautela, valutando il precarico, data l'elevata incidenza di disfunzione miocardica, ma allo stesso tempo cercando di contrastare gli effetti negativi della pressione positiva intratoracica su ritorno venoso e gittata cardiaca.

Nei casi più gravi di ARDS può essere giustificato il ricorso all'utilizzo di tecniche di supporto extracorporeo (ECMO), per l'ossigenazione e la rimozione della CO<sub>2</sub>.

Quando l'ARDS è conclamata e grave, spesso non è sufficiente il ricorso a tecniche di ventilazione non invasiva (NIV), ma per correggere l'ipossiemia si rende necessario il ricorso alla ventilazione meccanica invasiva, che prevede l'intubazione orotracheale.

Questa strategia, sebbene si renda necessaria per la gestione del paziente critico, prevede anche numerose complicazioni, prima tra tutte l'insorgenza di VAP

(Ventilator Associated Pneumonia), ovvero la polmonite associata all'utilizzo del ventilatore, che può rappresentare una causa di peggioramento o decesso in un paziente già fortemente compromesso.

## **2) Positive end expiration pressure (PEEP):**

( pressione positiva di fine espirazione )

### **2.1 breve riassunto dei tipi di assistenza respiratoria :**

#### **- ossigenoterapia :**

costituisce un supporto con arricchimento in ossigeno nella miscela inalata dal paziente, si effettua tramite devices (cannule nasali – maschera semplice – maschera di venturi – maschera con reservoir) che servono esclusivamente ad aumentare l'O<sub>2</sub> senza intervenire sull'eliminazione della CO<sub>2</sub>, quindi inefficaci in pazienti con un disturbo respiratorio di tipo 2

#### **\*disturbi respiratori:**

- insufficienza respiratoria tipo 1 : caratterizzata da ipossiemia ( $PaO_2 < 55-60$  mmhg in aria ambiente) secondaria ad alterazione del rapporto V/Q (ventilazione perfusione), della diffusione alveolo capillare o alla formazione di shunt

-insufficienza respiratoria di tipo 2 : caratterizzata da ipossiemia/ipercapnia ( $PaCO_2 > 45$  mmhg) secondaria a patologie di SNC, gabbia toracica o muscoli respiratori che determinano ipoventilazione alveolare.

Rispetto alla FiO<sub>2</sub> atmosferica (21%), ogni litro al minuto (l/min) di flusso erogato in ossigeno, la FiO<sub>2</sub> aumenta, al primo litro del 3% mentre ai seguenti del 4%.

#### **-ventilazione meccanica :**

##### **Differenza tra respiro spontaneo e ventilazione meccanica:**

Il compito più importante della ventilazione, spontanea o meccanica, è quello di mantenere livelli fisiologici di pressione parziale alveolare ed arteriosa di ossigeno ed anidride carbonica.

Affinché possa avvenire lo scambio gassoso polmonare, gli alveoli devono essere ritmicamente ventilati; questo processo è definito “ventilazione”, cioè il ciclico alternarsi di inspirazione ed espirazione.

Lo spostamento dell'aria, cioè il flusso (V'), avviene grazie ad una differenza di pressione chiamata anche gradiente pressorio ( $\Delta P$ ) tra alveoli e atmosfera o tra alveoli e ventilatore.

La differenza sostanziale tra respiro spontaneo e ventilazione meccanica risiede nel modo in cui è ottenuto il  $\Delta P$  (8)

Nel **respiro spontaneo**, la differenza di pressione è raggiunta grazie al lavoro dei muscoli inspiratori che, contraendosi, espandono la gabbia toracica, abbassando la pressione alveolare ( $P_{alv}$ ) ad un valore sub-atmosferico.

Quando il paziente è **ventilato meccanicamente**, e quindi il lavoro dei muscoli inspiratori viene svolto in parte o al 100% dalla macchina, per ottenere una differenza di pressione utile a generare il flusso, il ventilatore deve applicare una pressione maggiore di quella alveolare. Per questo motivo la ventilazione meccanica è definita a “pressione positiva”.

**In sintesi:** sia in ventilazione meccanica sia in respiro spontaneo la pressione alveolare durante l’inspirazione è più bassa rispetto alla pressione a monte del sistema; la differenza è nel modo con cui si ottiene:

- nella ventilazione meccanica (a pressione positiva), il ventilatore genera un aumento di pressione che “spinge” la miscela gassosa nei polmoni;
- nel respiro spontaneo è l’attività dei muscoli inspiratori che, espandendo il torace, creano una depressione endo-alveolare, risucchiando l’aria negli alveoli.

### La fase espiratoria

Sia durante il respiro spontaneo (RS) che in ventilazione meccanica (VM) l’espirazione fisiologica avviene senza l’attività dei muscoli espiratori, in altre parole è passiva. Terminata l’inspirazione il sistema toraco-polmonare ritorna a capacità funzionale residua (CFR) per effetto delle forze di retrazione elastica, comportando un rialzo della pressione alveolare ( $P_{alv}$ ) che risulta essere, durante l’espirazione, maggiore della pressione atmosferica o della pressione al ventilatore. Se  $P_{alv} > P_{atm}$  o  $P_{alv} > P_{vent}$ , si genera un flusso d’aria in uscita dal paziente. È importante ricordare che il flusso espiratorio, cioè la velocità con cui viene espulsa la miscela gassosa, non è mai controllato dal ventilatore.

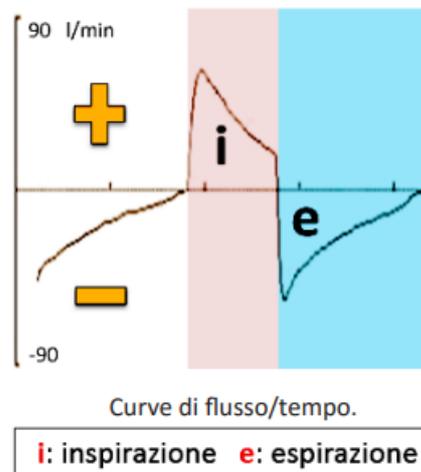
Due elementi fondamentali per la comprensione della ventilazione sono :  
**il flusso e la pressione.**

### IL FLUSSO :

Il flusso descrive la Velocità con cui il volume di gas si muove dal ventilatore all’apparato respiratorio e viceversa. L’unità di misura è volume/tempo (ad esempio l/sec).

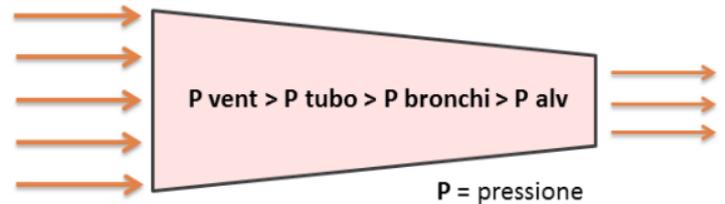
#### Come si presenta graficamente sui ventilatori :

La forma d’onda del flusso inspiratorio dipende dal tipo di ventilazione e dal grado di attività muscolare del paziente, quella espiratoria, se passiva, presenta sempre concavità verso il basso e decadimento esponenziale.



### LA PRESSIONE :

è la forza (espressa in cmH<sub>2</sub>O) che il ventilatore deve applicare, a monte del sistema, per generare un gradiente pressorio positivo



**Come si presenta graficamente sui ventilatori la**

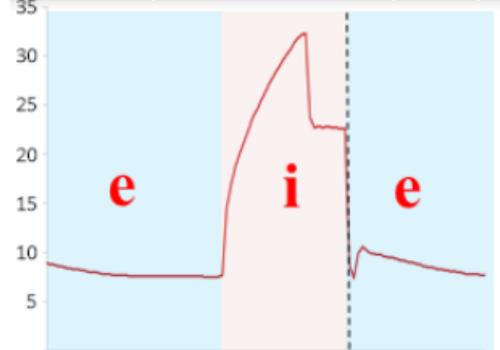
**Pressione delle vie aeree (Airway Pressure, PAW) :**

Il ventilatore monitorizza costantemente le pressioni durante la ventilazione meccanica e l'unione di tutte queste misurazioni ci fornisce la curva di pressione/tempo (PAW). Sul piano cartesiano l'asse delle ordinate è rappresentato dalla pressione espressa in cmH<sub>2</sub>O, mentre sull'asse delle ascisse vi è il tempo (secondi).

Da ricordare che :

- in fase inspiratoria la pressione aumenta, mentre in fase espiratoria deve tornare rapidamente al valore iniziale;
- la curva di pressione è facilmente riconoscibile poiché è sempre positiva (sfugge a questa regola la situazione in cui vi è la concomitanza di un'intensa attività di trigger associata a bassi livelli di PEEP, che produce graficamente una fluttuazione della curva di pressione su valori prossimi allo zero).

Gradiente pressorio durante l'inspirazione nella ventilazione a pressione positiva.



Curve di pressione delle vie aeree Paw

i: inspirazione e: espirazione

Alcuni punti della curva di pressione (i più rilevanti) sono forniti anche come dato numerico:

- pressione di picco (P<sub>picco</sub>);
- pressione alveolare: pressione di plateau (P<sub>plat</sub>) e PEEP totale (P<sub>0</sub>);
- PEEP applicata dal ventilatore (PEEP<sub>e</sub> o PEEP).

**Le finalità della ventilazione meccanica sono:**

- migliorare gli scambi gassosi, incrementando la P<sub>a</sub>O<sub>2</sub> e riducendo la P<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> con conseguente correzione dell'acidosi respiratoria e dell'ipossia
- Mettere a riposo i muscoli respiratori con riduzione del consumo di ossigeno per ogni atto respiratorio
- prevenire o risolvere una atelectasia. (9-10)

**Tipi di ventilazione meccanica :**

**-Ventilazione non invasiva (NIV) :** ventilare un paziente significa erogare un flusso di gas a pressione positiva.

La NIV prevede l'uso di dispositivi esterni alle vie aeree (maschera nasale – maschera oro facciale – maschera full face) e per il suo utilizzo è necessario che il paziente mantenga lo stato di coscienza, i riflessi protettivi delle vie aeree e una capacità ventilatoria autonoma.

In assenza di queste condizioni bisogna ricorrere ad una metodica di ventilazione invasiva che consenta la protezione delle vie aeree (annullando il rischio di inalazione).

La ventilazione non invasiva può essere impiegata con diverse modalità , quelle più impiegate sono :

CPAP : continuous positive airway pressure) consiste nell'erogazione di una pressione positiva al paziente da parte del ventilatore a fine espirazione.

L'applicazione di questa pressione, anche nota come **PEEP (positive end expiratory pressure)** consente di mantenere aperti gli alveoli durante tutto il ciclo respiratorio aumentando la superficie di scambio gassoso, utile in insufficienze respiratorie di tipo 1

BIPAP : il ventilatore eroga due livelli di pressione positiva , una bassa e una alta.

Il livello basso corrisponde alle PEEP della CPAP e ha quindi funzione di evitare l'atelettasia.

Il livello alto avviene durante l'inspirazione ed aiuta il paziente ad avere maggiori volumi minuto con minore impegno toracoaddominale, migliorando l'ossigenazione e aumentando l'eliminazione di CO<sub>2</sub>.

In BIPAP il ventilatore alterna la fase di pressione alta e bassa in maniera asincrona rispetto all'attività respiratoria spontanea del paziente

Mentre ad esempio in modalità CPAP/ASB la pressione positiva alta viene azionata solo quando il paziente aziona il diaframma "triggerando" l'atto inspiratorio

### **-Ventilazione invasiva :**

quando siamo di fronte ad un paziente fortemente ipercapnico e/o ipossiémico o con perdita di coscienza e riflessi protettivi , bisogna utilizzare la ventilazione invasiva , con cui posso erogare pressioni di ventilazione più alte ed evitare inalazione di secrezioni orofaringee/gastriche.

I devices più utilizzati sono il tubo endotracheale e la tracheostomia/tracheotomia maggiormente impiegata quando il periodo di ventilazione è prolungato (>10 giorni generalmente) in quanto rispetto al tubo endotracheale è associata ad un minor rischio di VAP (ventilator associated pneumonia)

La ventilazione invasiva è indicata in caso di :

arresto respiratorio / instabilità emodinamica / inadeguata protezione delle vie aeree (GCS <9) / segni di affaticamento respiratorio / ipossiémia grave (PaO<sub>2</sub> <40 mmhg) non correggibile con ossigeno / insufficienza respiratoria ipercapnica / fallimento della NIV / acidosi mista grave

Per garantire un'adeguata sedazione del paziente durante la ventilazione invasiva si possono utilizzare anestetici/analgesici come propofol, benzodiazepine, oppiacei.

### **La ventilazione può essere:**

controllata : il paziente non deve fare alcuno sforzo respiratorio , necessita spesso di blocco neuromuscolare e sedazione

assistita : lo sforzo inspiratorio del paziente fa da trigger al ventilatore

mista : il paziente governa la ventilazione finché è capace di mantenere un'adeguata frequenza respiratoria stabilita come cut off , sotto la quale si passa in modalità controllata

## **modalità di ventilazione :**

**modalità pressometrica** : imposta come variabile indipendente la pressione, quindi il ventilatore eroga aria fino al raggiungimento di una Pmax stabilita.

Non superando la Pmax si evita il problema del barotrauma, tuttavia non è detto che a quella pressione corrispondano volumi respiratori efficaci poiché il volume risulta una variabile dipendente.

Frequentemente utilizzata in pazienti delicati che devono stare a lungo in terapia intensiva.

**Modalità volumetrica** : impone il raggiungimento di determinati volumi respiratori, qualunque sia la pressione raggiunta.

Esponde a maggior rischio di barotrauma (limitato comunque da dall'impostazione di una pressione di allarme alla quale il ventilatore termina l'inspirazione anche se il volume impostato non è stato raggiunto).

Questa modalità assicura un determinato flusso per un determinato tempo (volume corrente) mentre il flusso che si genera in pressione controllata è variabile e dipende dalla costante di tempo del paziente (cioè dal rapporto tra resistenza delle vie aeree ed elasticità del polmone).

Frequentemente utilizzata in sala operatoria.

Quindi in alcuni casi può essere preferibile garantire un volume corrente costante,

Ad esempio in pazienti con trauma cranico e ipertensione intracranica , dove la regolazione della PaCO<sub>2</sub> è un obiettivo clinico importante.

In altri casi può essere meglio limitare automaticamente le pressioni ed accettare variazioni del volume corrente, come ad esempio nei pazienti con ARDS ed elevate pressioni di plateau (pazienti con polmoni rigidi o fibrotici)

## **Complicanze della ventilazione :**

possono essere numerose tra cui riduzione della clearance muco ciliare , danno da radicali liberi con necrosi endoteliale , riduzione dello stimolo eritropoietico, quadri di edema polmonare e fibrosi, stenosi tracheale, decondizionamento dei muscoli respiratori.

Le più importanti sono :

-**barotrauma** = che si manifesta con enfisema sottocutaneo, pneumotorace, pneumomediastino.

La sua incidenza diminuisce adottando ventilazioni protettive, ovvero con volumi tidal impostati in 6-8 ml/kg ( es paziente di 70 kg Vt 420-560ml).

-**VAP** o polmonite da ventilatore = con pessimo outcome clinico perché in genere sostenuta da bacilli Gram-negativi, pseudomonas o klebsiella pneumoniae o da bacilli Gram-positivi multi resistenti.

-**ipotensione** in casi di ventilazioni con pressioni positive molto alte, che determinano un aumento delle pressioni intratoraciche e quindi una diminuzione del ritorno venoso al cuore destro.

-**displasia bronco-polmonare** del neonato causata da ventilazione meccanica prolungata in bambini nati prematuri con deficit di surfactante.

Tutte le complicanze polmonari indotte dalla ventilazione rientrano nel capitolo del VILI (ventilator induced lung injury) che può portare ad un allungamento della degenza in terapia intensiva e ad un peggioramento degli scambi respiratori.

Lo studio del VILI e delle strategie ventilatorie di prevenzione è un grosso tema molto dibattuto in letteratura. (8)

## **2.2 ) introduzione alla PEEP :**

**Questo studio si propone di discutere dell'utilizzo della PEEP in pazienti covid-19.**

Come descritto nel capitolo 1.8, Per la correzione dell'ipossiemia si renderà necessario:

-aumentare la percentuale di O<sub>2</sub> nell'aria inspirata

-L'utilizzo della PEEP per garantire una superficie di scambio gassoso sufficientemente ampia, riaprendo e ostacolando la chiusura a fine espirazione degli alveoli che sono collabiti in seguito al processo patologico a carico dei polmoni (manovre di reclutamento)

-precoce posizionamento prono del paziente e periodici cambiamenti di postura

-mantenimento dell'assetto emodinamico , nei casi più gravi anche attraverso l'utilizzo di ECMO

-quando la ventilazione non invasiva non è sufficiente si ricorre a ventilazione meccanica invasiva con intubazione endotracheale.

Tra questi trattamenti spicca l'utilizzo della PEEP.

In generale i ventilatori generano una pressione inspiratoria positiva che supplisce al lavoro del diaframma mentre la fase espiratoria è spontanea e passiva.

Nella PEEP a fine espirazione si mantiene una pressione positiva all'interno del sistema respiratorio in modo tale che in qualsiasi fase del ciclo non si abbia collasso alveolare.

I valori di PEEP ideali sono inferiori a 10 mmhg , ciò impedisce sia la formazione di atelettasie (per valori troppo bassi ) sia il verificarsi di barotrauma (per valori elevati ).

## 2.3 ) Pressione positiva di fine espirazione (PEEP)

### definizione :

La pressione positiva di fine espirazione (PEEP - "Positive End-Expiratory Pressure)

è la pressione positiva che rimarrà nelle vie aeree alla fine del ciclo respiratorio (fine dell'espirazione) che è maggiore della pressione atmosferica nei pazienti ventilati meccanicamente.

La PEEP può essere un parametro terapeutico impostato nel ventilatore (PEEP estrinseco) o una complicazione della ventilazione meccanica con intrappolamento dell'aria (auto-PEEP). (9-10)

### funzione :

La PEEP estrinseca può essere utilizzata per aumentare l'ossigenazione.

Secondo la legge di Henry, la solubilità di un gas in un liquido è direttamente proporzionale alla pressione di quel gas sopra la superficie della soluzione.

Questo vale per la ventilazione meccanica o non invasiva in quanto l'aumento del PEEP aumenterà la pressione nel sistema.

Questo, a sua volta, aumenta la solubilità dell'ossigeno e la sua capacità di attraversare la membrana alveolocapillare e aumentare il contenuto di ossigeno nel sangue.

La PEEP estrinseca può anche essere utilizzata per migliorare i disallineamenti ventilazione-perfusione (VQ). L'applicazione di pressione positiva all'interno delle vie aeree può aprire o "steccare" le vie aeree che altrimenti potrebbero essere collassate, diminuendo l'atelettasia, migliorando la ventilazione alveolare e, a sua volta, diminuendo la mancata corrispondenza del VQ.

L'applicazione di PEEP estrinseco avrà quindi un impatto diretto sull'ossigenazione e un impatto indiretto sulla ventilazione.

Aperto le vie aeree, la superficie alveolare aumenta, creando più aree per lo scambio di gas e migliorando in qualche modo la ventilazione.

Tuttavia, il PEEP estrinseco non dovrebbe mai essere utilizzato al solo scopo di aumentare la ventilazione. Se un paziente ha bisogno di eliminare la CO<sub>2</sub> migliorando la ventilazione, dovrebbe ricevere un certo livello di supporto della pressione per la sua ventilazione, tramite BPAP o ventilazione invasiva.

La PEEP estrinseca riduce anche significativamente il lavoro di respirazione.

Questo è particolarmente importante per i polmoni rigidi con bassa compliance.

Nei pazienti intubati con bassa compliance, il lavoro di respirazione può rappresentare una parte importante del loro dispendio energetico totale (fino al 30%). Ciò aumenta la produzione di CO<sub>2</sub> e lattato, entrambi i quali possono essere problemi propri.

Diminuendo il lavoro di respirazione, la produzione di CO<sub>2</sub> e lattato diminuisce, diminuendo la necessità di un'elevata ventilazione minuto (per correggere l'ipercapnia e l'acidosi) e quindi diminuendo l'unità respiratoria e diminuendo ulteriormente il lavoro di respirazione richiesto dal paziente in un ciclo di effetto positivo.



## **Complicazioni :**

L'uso di PEEP estrinseco può anche causare alcune complicazioni. La normale fisiologia respiratoria funziona come un sistema a pressione negativa.

Quando il diaframma spinge verso il basso durante l'inspirazione, viene generata una pressione negativa nella cavità pleurica, creando una pressione negativa nelle vie aeree che aspira l'aria nei polmoni.

Questa stessa pressione intratoracica negativa diminuisce la giusta pressione atriale (RA) e genera un effetto succhiante sull'IVC aumentando il ritorno venoso.

L'applicazione della PEEP estrinseca cambia questa fisiologia.

La pressione positiva generata dal ventilatore si trasmette alle vie aeree superiori e infine agli alveoli che vengono trasmessi allo spazio alveolare e alla cavità toracica, creando pressione positiva (o almeno meno pressione negativa).

Ciò aumenta la pressione RA e diminuisce il ritorno venoso, generando una **diminuzione del precarico**.

Ciò ha un doppio effetto nel ridurre la gittata cardiaca: meno sangue in atrio significa meno sangue che raggiunge LV e meno sangue che può essere pompato **diminuendo la gittata cardiaca**, causando un calo della pressione arteriosa media (MAP) se non c'è un compenso aumentando la resistenza vascolare sistemica (SVR).

Questo è un punto molto importante da tenere a mente, specialmente con i pazienti che potrebbero non essere in grado di aumentare la loro SVR, come quelli con shock distributivo (ad esempio, settico, neurogeno o anafilattico).

(Questo effetto sulla pressione RA e sul ritorno venoso (VR) può essere utile se usato in pazienti Nei pazienti con sovraccarico di volume e con edema polmonare cardiogeno.)

Un'altra circostanza speciale in cui l'effetto estrinseco della PEEP su CO e MAP è importante da considerare è nei pazienti in cui una pressione di perfusione cerebrale (CCP) deve essere mantenuta dopo un ictus o un'emorragia subaracnoidea. In questo caso, sebbene la PEEP non influenzi direttamente il CCP e l'autoregolazione cerebrale compensi normalmente i cambiamenti nella MAP, è necessario prestare particolare attenzione nei casi di autoregolazione cerebrovascolare disturbata, poiché la diminuzione della MAP può influenzare direttamente il CCP causando effetti avversi.

Altri effetti avversi della PEEP estrinseca includono la sua capacità di generare **barotrauma**, specialmente nei polmoni non conformi aumentando le pressioni di plateau, e la sua **interferenza con le misurazioni emodinamiche** nei pazienti con cateteri del cuore destro.

## **Auto-PEEP o PEEP intrinseco :**

La PEEP intrinseca o auto-PEEP è una complicanza dei pazienti ventilati meccanicamente. Di solito, l'inspirazione passiva consente il completo svuotamento dell'aria nei polmoni fino a quando la pressione polmonare non si equalizza con la pressione atmosferica, ma in alcuni casi i polmoni potrebbero non sgonfiarsi completamente, lasciando l'aria intrappolata all'interno del polmone alla fine dell'inspirazione che genera una pressione positiva che rimane nei polmoni. Questa pressione è chiamata PEEP automatica o intrinseca.

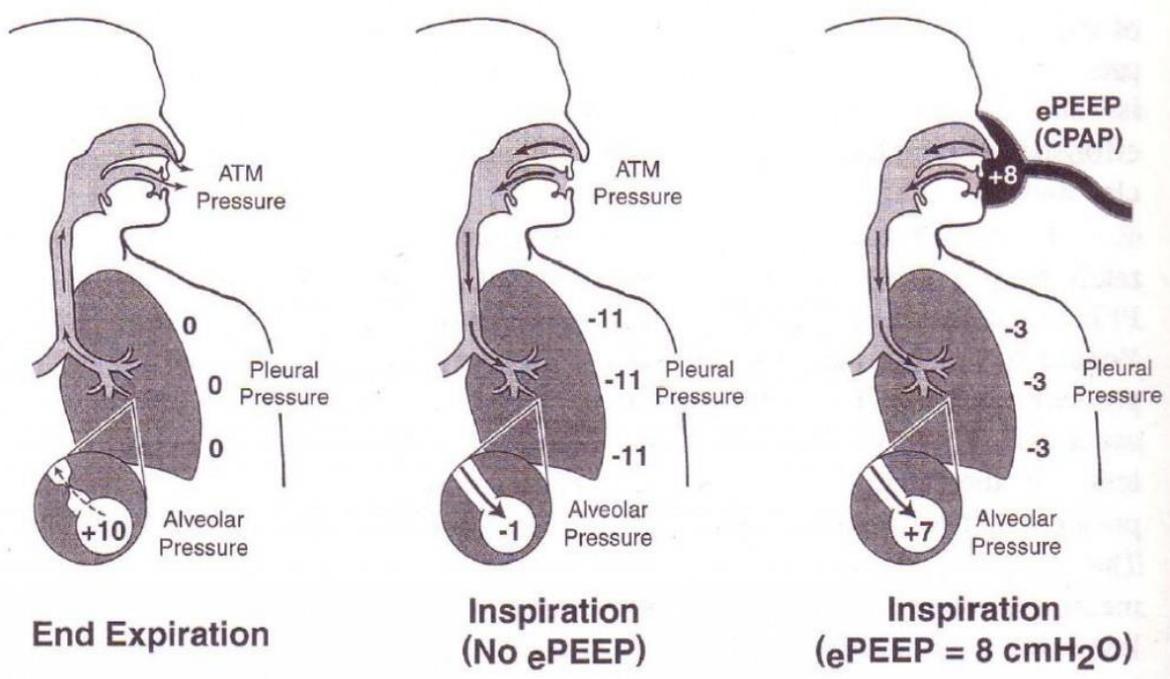
Quando questo processo avviene ripetutamente con ogni ciclo respiratorio, la quantità di intrappolamento dell'aria aumenta ad ogni respiro e di conseguenza la pressione intratoracica aumenta patologicamente, comprimendo l'AR e diminuendo la VR causando ipotensione, oltre ad aumentare la pressione di plateau (pressione intra-alveolare) e causando barotrauma.

L'aumento dell'intrappolamento dell'aria renderà anche più difficile per il paziente portare nuova aria, aumentando il lavoro di respirazione, che aumenta il consumo di ossigeno e la produzione di CO<sub>2</sub>, aumentando così la necessità di ventilazione, aumentando la frequenza respiratoria e peggiorando l'auto-PEEP in un circolo vizioso.

### Due cause principali di auto-PEEP

1. L'iperinflazione dinamica con ostruzione intrinseca del flusso espiratorio è la causa più comune di auto-PEEP nei pazienti con BPCO in cui il collasso alveolare durante la scadenza porta all'intrappolamento dell'aria (trattare la broncocostrizione)
2. L'iperinflazione dinamica senza ostruzione del flusso d'aria si verifica quando non viene dato abbastanza tempo al paziente per espirare, ad esempio in alta frequenza respiratoria, basso flusso inspiratorio o alto volume di marea in cui potrebbe non esserci abbastanza tempo per l'aria di lasciare i polmoni prima del successivo ciclo respiratorio.

(11)



### **3) Cenni sulla tomografia computerizzata dual energy (DECT):**

#### **3.1 ) La tomografia computerizzata:**

in radiologia, indicata con l'acronimo **TC** o **CT** (*computed tomography*), è una tecnica di indagine radiodiagnostica con la quale è possibile riprodurre immagini in sezione (tomografia) e tridimensionali dell'anatomia, derivanti dall'attenuazione di un fascio di raggi X mentre passa attraverso una sezione corporea, elaborate poi da algoritmi e trasformate in immagini digitali.

Il fascio di raggi X attraversando un oggetto verrà attenuato tanto più quanto attraverserà materiali ad alto numero atomico

maggiore sarà lo spessore attraversato più bassa sarà l'energia , maggiore l'attenuazione.

Viceversa, se attraversa un materiale a bassa densità, percorre uno spessore piccolo e l'energia è più alta, allora l'attenuazione sarà minore.

Questo è il motivo per cui nelle radiografie analogiche gli oggetti a densità maggiore appaiono chiari (massima attenuazione) e gli oggetti a densità minore appaiono più scuri (minima attenuazione).

Il principio iniziale su cui si basa la ricostruzione tomografica è che acquisendo tante proiezioni radiografiche dello stesso oggetto ad angolazioni diverse è possibile ricostruire l'oggetto nelle due dimensioni. Per ottenere la terza dimensione si utilizzano complessi algoritmi matematici che elaborano i pixel delle immagini digitali derivanti dalle proiezioni radiografiche.

le immagini digitali sono costituite da una matrice di numeri organizzata il cui più piccolo elemento è chiamato il pixel e il valore al suo interno è un numero in scala di grigi a cui corrisponde una misura dell'attenuazione del fascio in quel punto.

Dopo aver applicato gli algoritmi di ricostruzione si ottiene un'immagine digitale che rappresenta la distribuzione della densità dell'oggetto in una sua sezione interna (slice) e il cui più piccolo elemento viene chiamato voxel in quanto si tratta di un elemento di volume.

#### **3.2 ) la DECT**

. L'introduzione della TC a doppia energia (DECT) ha inaugurato la capacità di differenziazione dei materiali e caratterizzazione dei tessuti oltre la tradizionale scala di attenuazione CT.

Questa qualità è stata sfruttata per visualizzare e quantificare il contenuto specifico del tessuto utilizzando agenti di contrasto radiografici, come mezzi di contrasto a base di iodio o gas xenon inalatorio.

Questa metodica ha dimostrato di migliorare la diagnosi di disturbi vascolari del letto vascolare polmonare, tumori maligni polmonari e malattie parenchimali.

il concetto di DECT è nato nel 1970. Tuttavia, l'implementazione clinica di questa tecnica è stata ostacolata dalla risoluzione temporale e dalle capacità computazionali della tecnologia TC disponibile. Solo di recente i progressi nella tecnologia degli scanner CT, comprese le configurazioni dual-source e single-source, hanno reso dect utilizzabile per l'uso clinico di routine.

Con la crescente disponibilità di sistemi CT in grado di DECT, è stata riportata una crescente varietà di applicazioni cliniche, specialmente nel polmone, tra cui l'individuazione e l'interpretazione della perfusione polmonare e dei difetti di ventilazione in varie malattie polmonari e applicazioni oncologiche

Il sistema CT a doppia sorgente è composto da due tubi a raggi X e due rivelatori corrispondenti. I due sistemi di acquisizione sono montati sul portale rotante con un offset angolare di 90° (CT dual-source di prima generazione) o 95° (CT dual-source di seconda generazione). Per le acquisizioni DECT, la tensione del tubo è impostata ad alta energia (140 kVp) per un tubo e a energia inferiore (80 o 100 kVp) per l'altro tubo. I tubi ruotano simultaneamente in una posizione fissa l'uno rispetto all'altro, evitando così differenze temporali nel campionamento di proiezione.

### **Post elaborazione delle immagini :**

Dai dati grezzi di proiezione elicoidale di entrambi i tubi, le immagini vengono ricostruite automaticamente in tre serie di immagini separate: serie selettive a bassa energia (80 o 100 kVp) e ad alta energia (140 kVp) e una serie media ponderata equivalente a un'acquisizione di immagini a 120 kVp.

DECT (Syngo DE Lung PBV, Siemens Healthcare) fa parte dell'ambiente software di post-elaborazione DECT disponibile nel Syngo Multi Modality Workplace (Siemens Healthcare). Per il calcolo della distribuzione dello iodio all'interno del parenchima polmonare, l'applicazione mira all'estrazione selettiva dello iodio. Per la mappatura dello iodio all'interno del parenchima polmonare utilizziamo i seguenti parametri di decomposizione del materiale: -1000 HU per l'aria a 80 kVp, -1000 HU per l'aria a 140 kVp, 60 HU per i tessuti molli a 80 kVp e 54 HU per i tessuti molli a 140 kVp;

Ci sono diversi **protocolli di iniezione del mezzo di contrasto** come ad esempio :

-materiale di contrasto ad alta concentrazione (cioè > 300 mg I / mL) a base di iodio che è raccomandato per gli studi DECT per migliorare la differenziazione dello iodio mediante gli algoritmi di post-elaborazione a doppia energia. Valuta inoltre sia le arterie polmonari che la perfusione polmonare, il ritardo di scansione deve essere leggermente più lungo (ad esempio, 4-7 secondi) rispetto a quello per i regolari esami di angiografia TC polmonare (CTA) per consentire al materiale di contrasto di distribuirsi nel parenchima polmonare.

-iniezione di iomeprolo 400 a 4 ml/ sia nelle immagini di angiografia MDCT polmonare (MDCTA) che nelle immagini della mappa di perfusione del polmone

-Un'altro protocollo di iniezione di mezzo di contrasto è trifasico, con (50 mL di mezzo di contrasto non diluito nella prima fase, seguito da un volume costante di 30 mL di una miscela media di contrasto NaCl del 70%:30% e 50 ml di NaCl puro nella terza fase)

### **Inalazione di xeno :**

durante gli esami DECT con xeno , il paziente di solito inala una miscela di 30% di xeno e 70% di ossigeno, per mezzo di un sistema di inalazione.

Con il dect potenziato allo xeno è possibile generare mappe di ventilazione del polmone per visualizzarne la funzione ventilatoria regionale.

Sono stati testati anche altri agenti di contrasto inalatori come il krypton stabile, o aerosolo con mezzo di contrasto iodato in conigli.

### **Dose di radiazioni :**

si teme che l'uso di DECT possa aumentare il fabbisogno di radiazione, tuttavia sulla base di degli articoli pubblicati in letteratura, tali preoccupazioni sono infondate.

Tutti i valori riportati per il DECT polmonare sono sostanzialmente inferiori al valore di riferimento 650 mGy x cm proposto dalla commissione europea nelle "linee guida europee sui criteri di qualità per la tomografia computerizzata". Inoltre il sostanziale guadagno diagnostico incrementale derivante dall'uso del DECT per gli esami polmonari può ovviare a ulteriori test clinici che coinvolgono radiazioni, riducendo così l'esposizione netta del singolo paziente.

### **Vantaggi :**

DECT può fornire informazioni anatomiche e funzionali, ad alta risoluzione, in una varietà di stati di malattia polmonare, basati su un singolo esame TC potenziato dal mezzo di contrasto, migliorando la diagnosi di malattie vascolari, parenchimali, oncologiche.

Il crescente riconoscimento di questi vantaggi e della disponibilità di TC

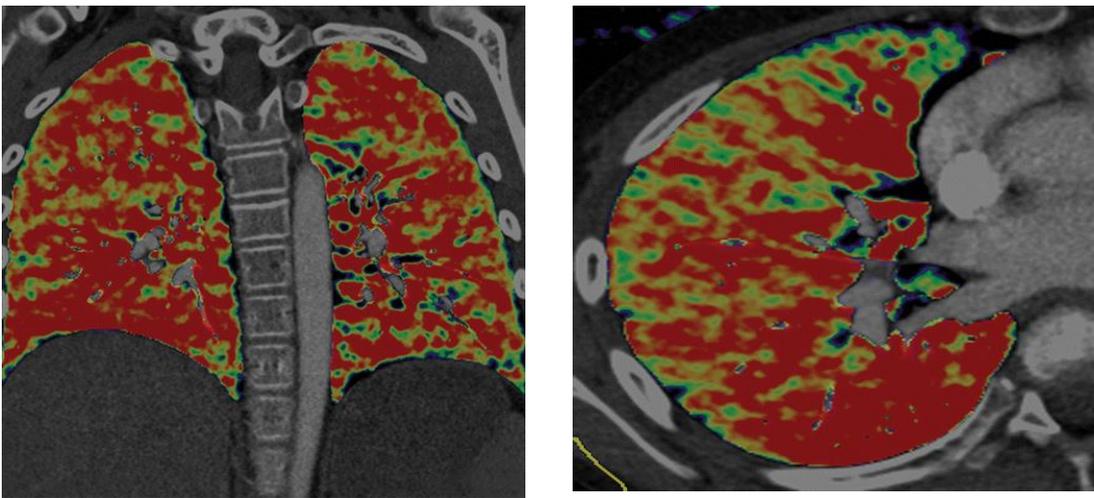
DECT potrebbe introdurre l'uso preferenziale per la valutazione delle malattie polmonari. (14 – 15)

### **Limiti :**

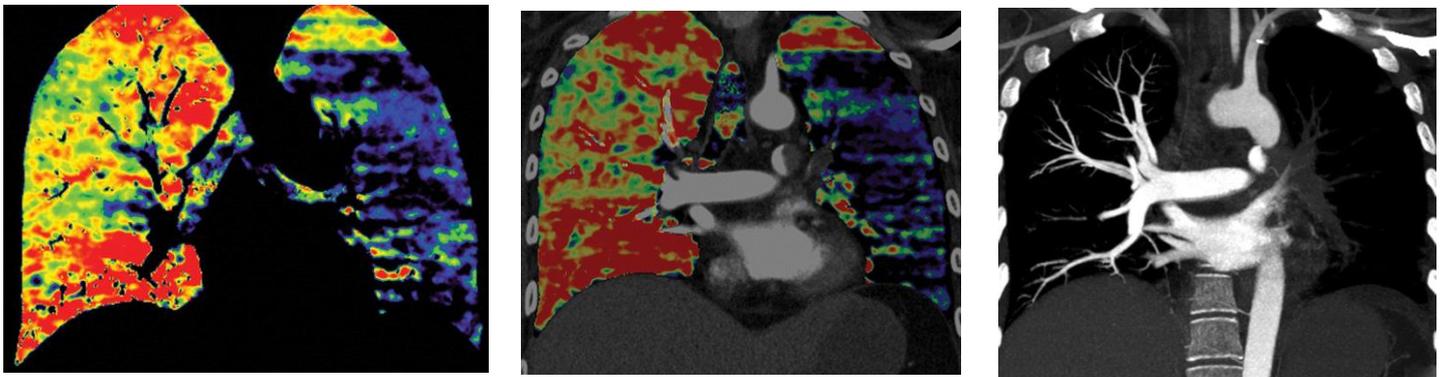
I limiti della DECT includono falsi negativi o falsi positivi dei difetti di perfusione e ventilazione a causa di artefatti da alta concentrazione di mdc o movimento del paziente. Inoltre l'analisi delle scansioni richiede più tempo e competenze per l'elaborazione e l'interpretazione, anche se questo diminuirebbe con l'aumentare dell'esperienza e l'evoluzione tecnica in corso. Infine è limitata nei pazienti obesi e Gli effetti indesiderati degli agenti di contrasti richiedono ulteriori studi

## Applicazioni cliniche :

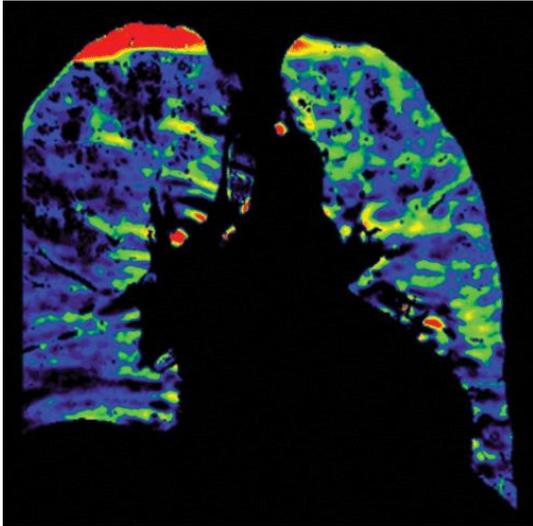
le applicazioni cliniche sono molto varie , riporto di seguito alcune immagini come esempio delle possibilità diagnostiche della DECT , per ritornare poi sull'obiettivo di questo studio , ossia valutare le condizioni cliniche dei pazienti covid a cui sono state assergnate due PEEP diverse.



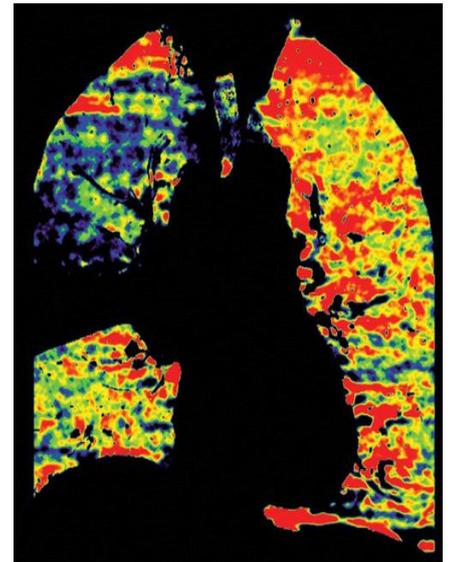
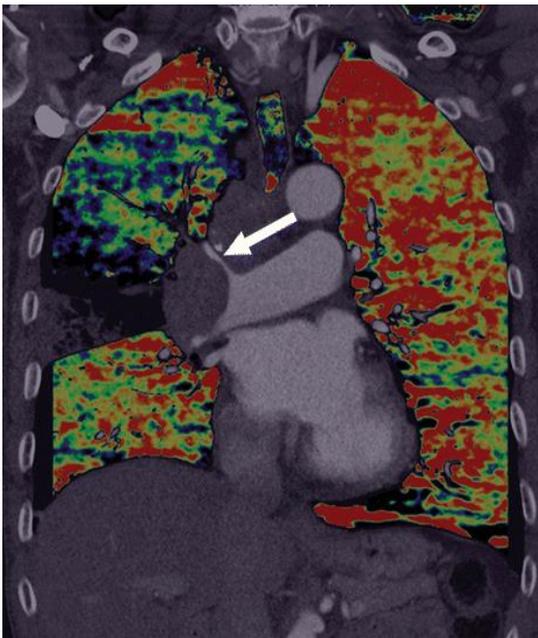
Imagin del pool sanguigno derivati dallo studio di angiografia DECT sui polmoni sani di un bambino di 11 anni.



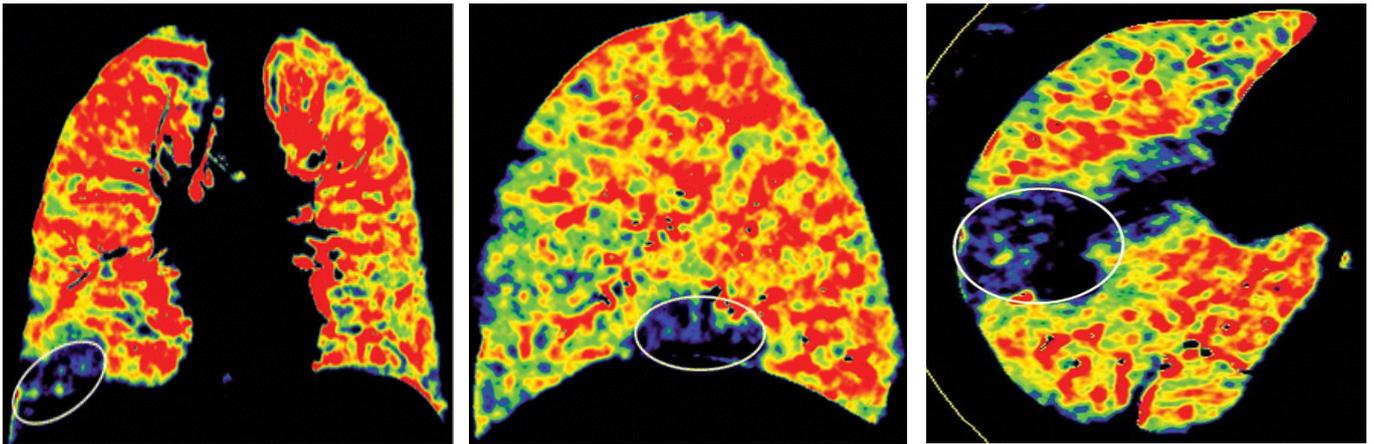
Studio angiografico (DECT) su una donna di 40 anni con **embolia polmonare acuta**



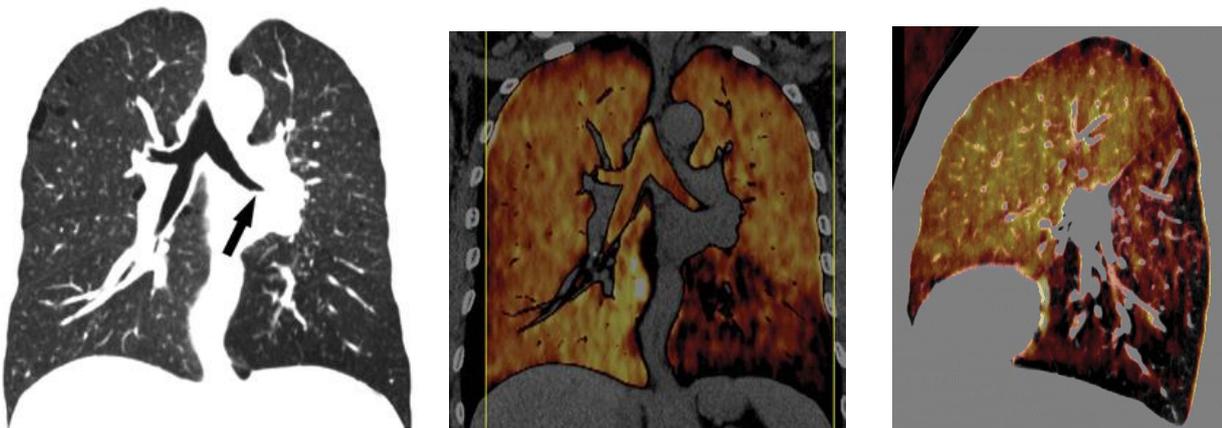
**Enfisema** in uomo di 67 anni , visualizzato con tecnica TC dual-energy, mostra una distribuzione eterogeneamente ridotta del pool sanguigno polmonare in entrambi i polmoni a causa di cambiamenti enfisematosi.



immagini DECT di un difetto del pool di sangue nella mappa di volume polmonare, causato da carcinoma in uomo di 71 anni



Le immagini del flusso sanguigno assiale (A), coronale (B) e sagittale sinistro (C) mostrano un difetto di perfusione a forma di cuneo (*cerchio, A; ovali, B e C*) nel segmento dorsale del lobo inferiore del polmone destro.



Immagini coronali e sagittale di uno Studio di ventilazione polmonare DECT potenziato allo xeno , su uomo di 54 anni con carcinoma polmonare .

(acquisizione eseguita mentre il paziente inalava xeno).

Quindi :

**Nella TC a doppia energia**, si ottiene un'ulteriore misura di attenuazione ad una seconda energia, consentendo la differenziazione più accurata dei materiali. (14)

## **Scopo dello studio :**

Lo scopo di questo lavoro di tesi è stato quello di condurre uno studio di coorte retrospettivo con l'obiettivo di quantificare i cambiamenti di aerazione perfusione polmonare in pazienti critici con polmonite COVID-19, in relazione alla PEEP che gli è stata fornita durante il loro periodo di cura.

È stata proposta la tomografia computerizzata a doppia energia (DECT) potenziata da un mezzo di contrasto, come strumento fondamentale per condurre lo studio, in quanto questa risulta in grado di misurare sia l'aerazione polmonare sia la perfusione del polmone, in gran parte delle malattie polmonari , incluso COVID-19.

Infatti la tomografia computerizzata a doppia energia (DECT), potenziata dal contrasto, è una tecnica di imaging in grado di produrre mappe quantitative della densità dello iodio e raffigurare la perfusione polmonare regionale,

Ed eventualmente produrre mappe quantitative di densità dello Xenon e raffigurare la ventilazione polmonare regionale.

Lo studio è stato condotto nell' ospedale universitario di Genova.

Lo studio si propone quindi di valutare la variazione dei volumi ventilati e della perfusione polmonare, in rapporto al tipo di supporto ventilatorio fornito al paziente.

Nello specifico , sono stati selezionati 20 pazienti covid-19 divisi poi in due gruppi :

al primo gruppo è stata fornita una PEEP di 8 cmh<sub>20</sub> durante il periodo in cui sono stati sottoposti alla ventilazione.

al secondo gruppo è stata fornita una PEEP di 16 cmh<sub>20</sub> durante il periodo in cui sono stati sottoposti alla ventilazione.

Infine sono stati valutati i risultati dei due casi tramite la tomografia computerizzata dual-energy (DECT).

## **-Materiali e metodi :**

Il lavoro di tesi è stato interamente svolto come uno studio di coorte, retrospettivo, a singolo centro.

Le principali strumentazioni relative a questo studio sono l'utilizzo di **PEEP** e di **DECT** in pazienti covid-19.

### **4.1 ) PEEP :**

Come già descritto nel capitolo 2 , La pressione positiva di fine espirazione (PEEP - “Positive End-Expiratory Pressure) è la pressione positiva che rimarrà nelle vie aeree alla fine del ciclo respiratorio (fine dell'espirazione) che è maggiore della pressione atmosferica nei pazienti ventilati meccanicamente.

#### **La sua funzioni sono principalmente :**

- Migliorare l'ossigenazione
- Ridurre il rischio di atelettasia alveolare
- diminuire il lavoro respiratorio

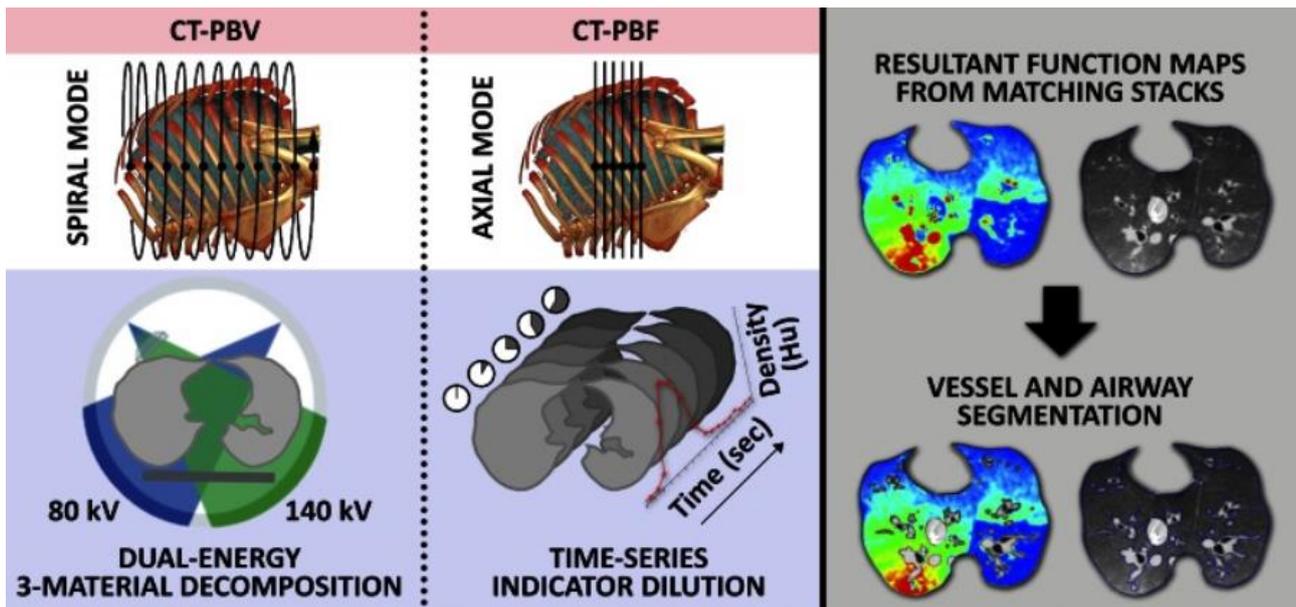
#### **Le sue principali complicazioni sono :**

- barotrauma e auto-PEEP
- riduzione del precarico
- riduzione della gittata cardiaca
- interferenza con misurazioni emodinamiche

(11 - 21)

### **4.2 ) DECT :**

DECT acquisisce simultaneamente due scansioni con energie di radiazione diverse (80 e 140 Kv) che interagiscono in modo diverso con mezzo di contrasto iodato, e le due scansioni sono analizzati per ricostruire la distribuzione spaziale di iodio all'interno dei polmoni.



FULD MK ET AL., RADIOLOGY. 2013;267(3):747-56.

SCHEMA VISIVO DI FUNZIONAMENTO DELLA TC DUAL-ENERGY

\*sangue perfuso polmonare regionale (PBV)

\*flusso sanguigno polmonare (PBF)

**I risultati in volume polmonare a partire da scansioni dect sono stati ottenuti in questo modo :**

Immagini virtuali non di contrasto (VNC) : aria e tessuti molli

Immagini con contrasto : volume del sangue polmonare (PBV)

calcolate mediante un algoritmo di decomposizione a tre materiali ed espresse come % del volume totale del polmone.

## Indicazioni cliniche per la scansione DECT polmonare

Gli intensivisti coinvolti nella gestione clinica hanno ordinato la scansione DECT polmonare nelle seguenti situazioni:

- per indirizzare la ventilazione meccanica e la strategia anticoagulante;
- in presenza di un peggioramento dello scambio gassoso;
- sospetto clinico di insufficienza cardiaca destra e / o un forte aumento dei livelli di D-dimero;
- persistenza di alti livelli di D-dimero nonostante un'adeguata terapia anticoagulante.

Sono stati esclusi i pazienti con controindicazioni assolute all'esposizione al mezzo di contrasto iodato, nonché quelli giudicati troppo instabili per essere trasportati in sicurezza nella struttura TC.

## **Criteri di inclusione del paziente e raccolta dei dati**

Questo studio ha incluso pazienti affetti da COVID-19 consecutivi, come confermato dalla reazione a catena della polimerasi SARS-CoV-2 su campioni di tampone rinofaringeo, in condizioni critiche, ammessi nel tra il 29 febbraio e il 15 dicembre 2020.

I dati demografici, epidemiologici, clinici e ICU sono stati raccolti in cartelle cliniche elettroniche, sia al momento del ricovero in terapia intensiva sia nel giorno del DECT.

Abbiamo calcolato il rapporto ventilatorio come ventilazione minuto (ml / min)  $\times$  PaCO<sub>2</sub> / (peso corporeo previsto  $\times$  100  $\times$  37,5).

## **Dettagli tecnici sull'analisi quantitativa della tomografia computerizzata a doppia energia**

La tomografia computerizzata a doppia energia (DECT) è una TC innovativa che consente di avere immagini molto dettagliate e precise; la TC dual-energy lavora scansionando strutture identiche con due kilovoltaggi diversi. Poiché le immagini della TC sono digitali, il distretto esaminato viene suddiviso in una serie di elementi volumetrici (voxel), ai quali corrisponde un elemento unico d'immagine che si inserisce in una scala di grigi. Questa tecnologia dual-energy quindi permette di superare alcuni limiti della TC tradizionale distinguendo, per esempio, il contrasto iodato da una struttura ossea, due materiali che hanno una densità simile in TC standard. La rilevazione dell'immagine, utilizzando una Dual Energy CT, è eseguita con due fasci di radiazioni a differente energia fotonica: cambiando i kV si altera l'energia fotonica e si ha una modifica corrispondente dell'attenuazione dei materiali scansionati. Le impostazioni generalmente utilizzate sono 80 e 140 kV, in quanto forniscono la massima differenza e la minima sovrapposizione tra gli spettri con i tubi standard; lo iodio, per esempio, ha massima attenuazione a bassa energia. La TC Dual Energy è un macchinario dotato di 2 tubi radiogeni e due rilevatori corrispondenti, montati su un gantry in maniera perpendicolare fra loro. Il rivelatore A copre l'intero campo di vista (50 cm di diametro), mentre l'altro, B, è limitato ad un campo di vista centrale (diametro di 26 cm): si costituisce così un sistema geometrico con una breve distanza tra punto focale e il rivelatore stesso.

Ogni rivelatore si compone di 40 file di detettori, formando una copertura totale di circa 32cm x 24cm. L'impiego della doppia sorgente consente di ottimizzare il contrasto dell'immagine, con una perfetta differenziazione di tessuti molli, grasso e liquido di contrasto sulla base dei loro profili di attenuazione. Entrambi i tubi sono equipaggiati di un filtro, in grado di separare gli spettri energetici

delle due sorgenti radiogene che lavorano simultaneamente con i due diversi livelli di energia (140 Kv e 80 Kv).

Le immagini CT a doppia energia sono state acquisite utilizzando uno scanner a doppia sorgente (Siemens Somatom Flash) con acquisizioni simultanee a bassa energia (80 kVp a \*\*\* mA) e ad alta energia (140 kVp a \*\*\* mA con filtrazione di stagno). La segmentazione polmonare è eseguita automaticamente sull'immagine ad alta energia, utilizzando una rete neurale convoluzionale multi-risoluzione, (16) con esclusione delle vie aeree, seguita da un perfezionamento manuale, se necessario. I vasi polmonari sono segmentati sull'immagine a bassa energia, da un'altra rete neurale convoluzionale e sono esclusi dalla maschera polmonare.

La distribuzione spaziale del volume del sangue polmonare (PBV) all'interno della maschera polmonare è stata calcolata usando un algoritmo di decomposizione a tre materiali. (17) Le immagini CT a bassa e alta energia sono state prima passate attraverso un filtro medio  $3 \times 3 \times 3$  per ridurre il rumore dell'immagine.

Ogni voxel polmonare nelle immagini a doppia energia è rappresentato da due componenti:

- un componente virtuale senza contrasto (VNC) lungo un asse tra punti corrispondenti all'aria pura (-1000 HU a tutti i livelli di energia) e ai tessuti molli puri (60 HU a 80 kVp, 57 HU a 100 kVp e 55 HU a Sn140 kVp);

- una deviazione dall'asse aria-tessuto molle, che rappresenta il miglioramento dovuto alla presenza del contrasto.

Il rapporto di potenziamento del contrasto di iodio (cioè il rapporto tra potenziamento a bassa e alta energia) è stato assunto pari a 3,01 per coppie di immagini da 80 kV/Sn 140 kV e 2,24 per coppie di immagini da 100 kV/Sn140 kV. Il grado di miglioramento del contrasto (ovvero l'entità della differenza tra le intensità misurate e le intensità VNC) è stato assunto come proporzionale alla quantità di volume ematico polmonare (PBV) e ben correlato con la perfusione regionale. (18) L'analisi della perfusione e dell'aerazione del polmone è stata eseguita sull'intera maschera polmonare. Sono state quindi condotte analisi regionali su regioni di interesse (ROI) con uguale peso polmonare, suddivise da due tagli planari lungo l'asse dorsale-ventrale o l'asse cranico-caudale. Il peso polmonare è stato assunto proporzionale alla frazione di gas, rispetto ai tessuti molli in ciascun voxel, usando la densità dell'acqua come approssimazione della densità dei tessuti molli. (19) In ciascuna analisi, le ROI sono state ulteriormente suddivise in base al livello di aerazione voxelwise,

utilizzando soglie standard (-900 HU, -500 HU e -100 HU per delineare polmone iper-aerato, normale, poco aerato e non aerato). (20)

## Dettagli computazionali

Ogni voxel X è rappresentato dalle intensità TC a bassa ed alta energia  $C_{x,L}$  e  $C_{x,H}$  rispettivamente. La decomposizione materiale è ottenuta tramite un sistema di equazioni che rappresentano le intensità misurate in termini di contributi frazionari dai tessuti molli  $f_S$  (con intensità a bassa e alta energia  $C_{S,L}$  e  $C_{S,H}$ ) e aria  $f_A$  (con intensità a bassa e alta energia  $C_{A,L}$  e  $C_{A,H}$ ), nonché un aumento del contrasto proporzionale alla concentrazione di iodio  $\rho_I$  lungo una pendenza fissa  $R_I$  nello spazio a doppia energia:

$$\begin{bmatrix} C_{x,L} \\ C_{x,H} \\ 1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} C_{S,L} & C_{A,L} & R_I \\ C_{S,H} & C_{A,H} & 1 \\ 1 & 1 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} f_S \\ f_A \\ \rho_I \end{bmatrix}$$

Si noti che si supponeva che  $f_A = 1 - f_S$ . Questo sistema di equazioni può essere ulteriormente semplificato in un sistema bidimensionale:

$$\begin{bmatrix} C_{x,L} - C_{A,L} \\ C_{x,H} - C_{A,H} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} C_{S,L} - C_{A,L} & R_I \\ C_{S,H} - C_{A,H} & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} f_S \\ \rho_I \end{bmatrix}$$

Il sistema di equazioni è stato risolto numericamente per  $f_S$  e  $\rho_I$  usando una normale tecnica dei minimi quadrati. Dopo aver risolto per  $f_S$ , sono state formate immagini virtuali senza contrasto (VNC), proiettando le intensità misurate sul sottospazio a due materiali di aria e tessuti molli:

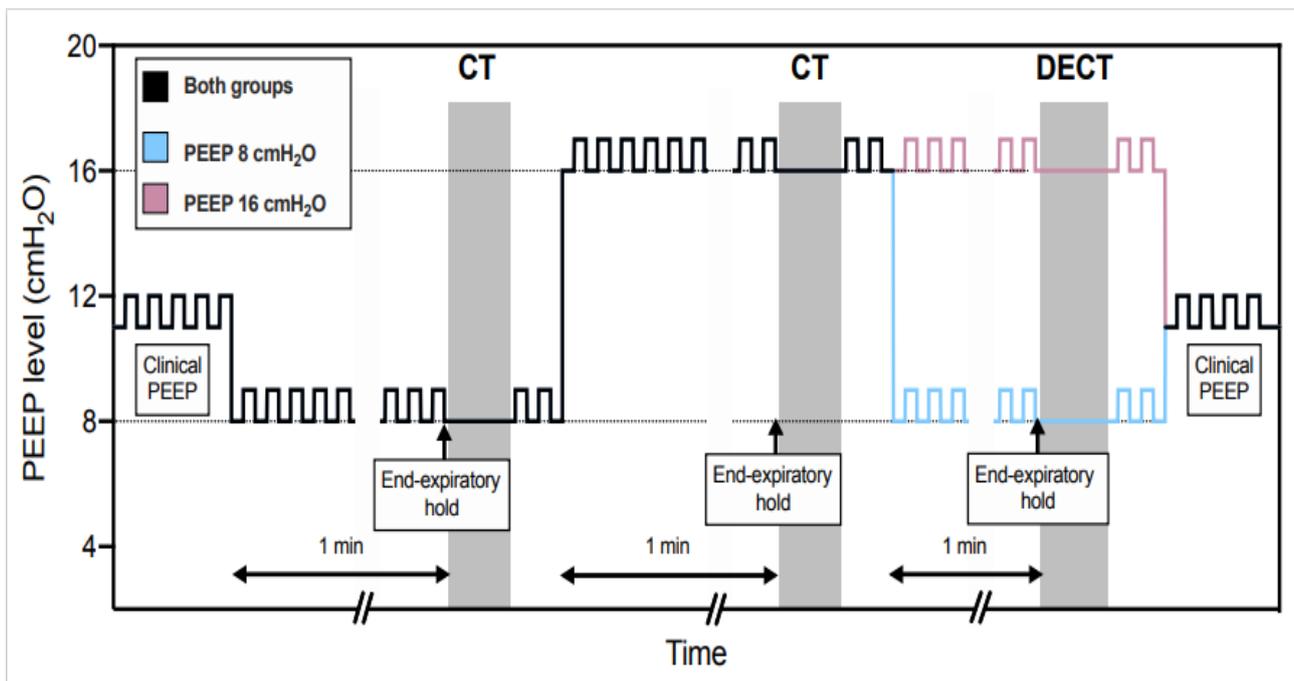
$$\begin{bmatrix} VNC_L \\ VNC_H \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} C_{S,L} & C_{A,L} \\ C_{S,H} & C_{A,H} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} f_S \\ 1 - f_S \end{bmatrix}$$

Il volume del sangue polmonare (PBV) è stato quindi calcolato come grandezza della differenza tra le intensità misurate e le intensità VNC, portando a zero valori negativi non fisici di  $\rho_I$ :

$$PBV = \begin{cases} \sqrt{(C_{x,L} - VNC_L)^2 + (C_{x,H} - VNC_H)^2} & \rho_I \geq 0 \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases}$$

### **Protocollo per acquisizione DECT**

La scansione del polmone con la tecnica DECT, è stata eseguita durante la pausa respiratoria di fine espirazione, utilizzando uno scanner Somatom Definition Flash a doppia sorgente (Siemens, Erlangen, Germania), con le seguenti impostazioni: 80 kVp e 140 kVp, con modulazione della dose e 89 mA e 76 mA di riferimento, rispettivamente. L'agente di contrasto (0,5 g di iodio / kg) è stato iniettato ad una velocità di infusione di 4 mL / s, seguito successivamente da 50 mL di soluzione salina. La scansione è stata attivata, monitorando il coinvolgimento del tronco polmonare (sensibilità, 100 HU), con un ritardo di 7 s, per consentire la distribuzione di iodio nei vasi polmonari ed è stata eseguita in direzione caudo-craniale, per ridurre al minimo gli artefatti a strisce nella cava superiore e nelle vene succlavie. Sono state acquisite immagini del polmone intero. Le immagini sono state ricostruite con spessore della fetta di 2 mm, con incremento di 1,5 mm e kernel D30f, con ricostruzioni separate a 80 e 140 kV.



L'immagine mostra il momento della scansione con la tecnica DECT, eseguita durante la pausa respiratoria di fine espirazione

## Protocollo per la densità dello iodio DECT e l'analisi della mappa di aerazione

Le segmentazioni del parenchima polmonare e dei vasi sono state ottenute utilizzando reti neurali convoluzionali multi-risoluzione, seguite da raffinamento manuale, se necessario. Le distribuzioni spaziali di aerazione e perfusione all'interno della compagine polmonare, sono state valutate mediante immagini virtuali non di contrasto (VNC) e immagini del volume del sangue polmonare (PBV), calcolate mediante un algoritmo di decomposizione a tre materiali.

Tre regioni di interesse (ROI) di uguale peso del tessuto polmonare sono state suddivise da due tagli planari lungo l'asse ventro-dorsale o craniocaudale. Il volume del polmone, il volume del gas

polmonare ( $V_{gas}$ ) e le analisi di aerazione, sono state calcolate in base all'immagine VNC, dividendo i compartimenti polmonari in iper-, normalmente, scarsamente e non aerati, in base alle soglie di attenuazione comunemente utilizzate negli studi per ARDS. Il volume di sangue polmonare (PBV) di ogni ROI e compartimento di aerazione è stato espresso come percentuale del PBV polmonare totale. Abbiamo definito un difetto di perfusione, come quei voxel polmonari in cui la densità di iodio era inferiore al limite di rilevazione della tecnica DECT. La massa polmonare delle regioni con difetti di perfusione, è stata calcolata in ciascun ROI e compartimento di aerazione, come percentuale del polmone totale.

## **Analisi Statistica**

I dati sono riportati come mediana (intervallo interquartile), se non diversamente specificato. Abbiamo confrontato i dati tra i gruppi con il test Mann–Whitney U o l'esatto test di Fisher, a seconda dei casi. I nostri endpoint co-primari erano la quantità di aerazione polmonare (percentuale del tessuto polmonare normalmente aerato) e l'entità del difetto di perfusione (percentuale della massa del tessuto polmonare con difetto di perfusione). Non è stato possibile ipotizzare un calcolo della dimensione del campione a priori, a causa della mancanza di dati sul COVID-19 e DECT quantitativa. In un'analisi post-hoc, abbiamo studiato le correlazioni tra le variabili chiave di DECT e parametri clinici, usando il Spearman's rho.

Tutte le analisi statistiche sono state eseguite in SPSS Statistics per Windows, versione 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Il significato è stato assunto in  $p < 0,05$ .

# Risultati :

## Introduzione:

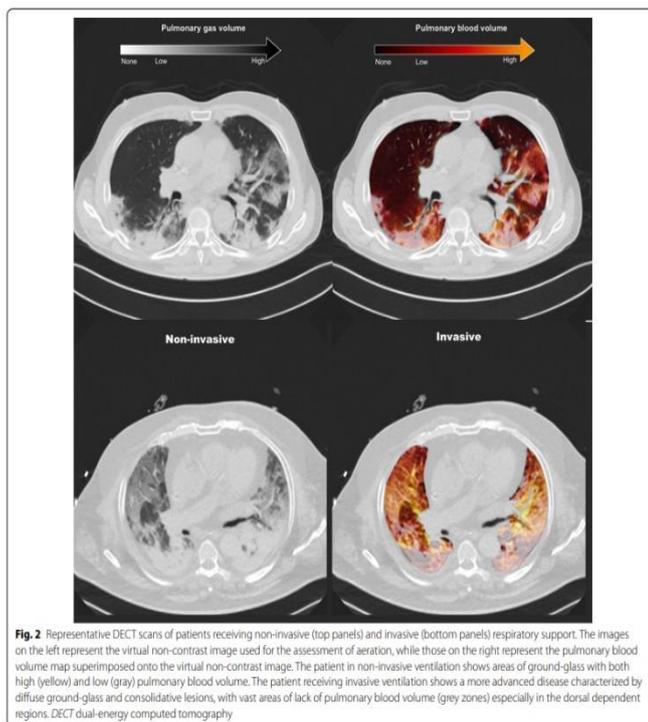
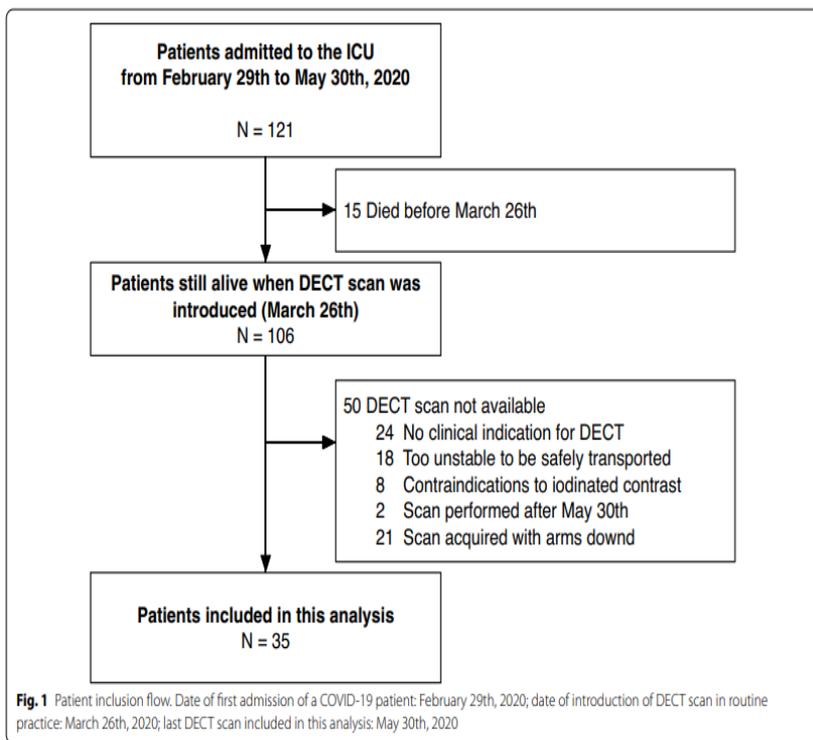
Un precedente studio di coorte retrospettivo, con obiettivo simile, è stato condotto nell'ospedale universitario di Genova, durante la fase di picco della prima ondata della pandemia di COVID-19 .

In questo studio erano stati presi in considerazione, Complessivamente, 121 malati critici COVID-19 che sono stati ammessi in terapia intensiva durante il periodo dello studio.

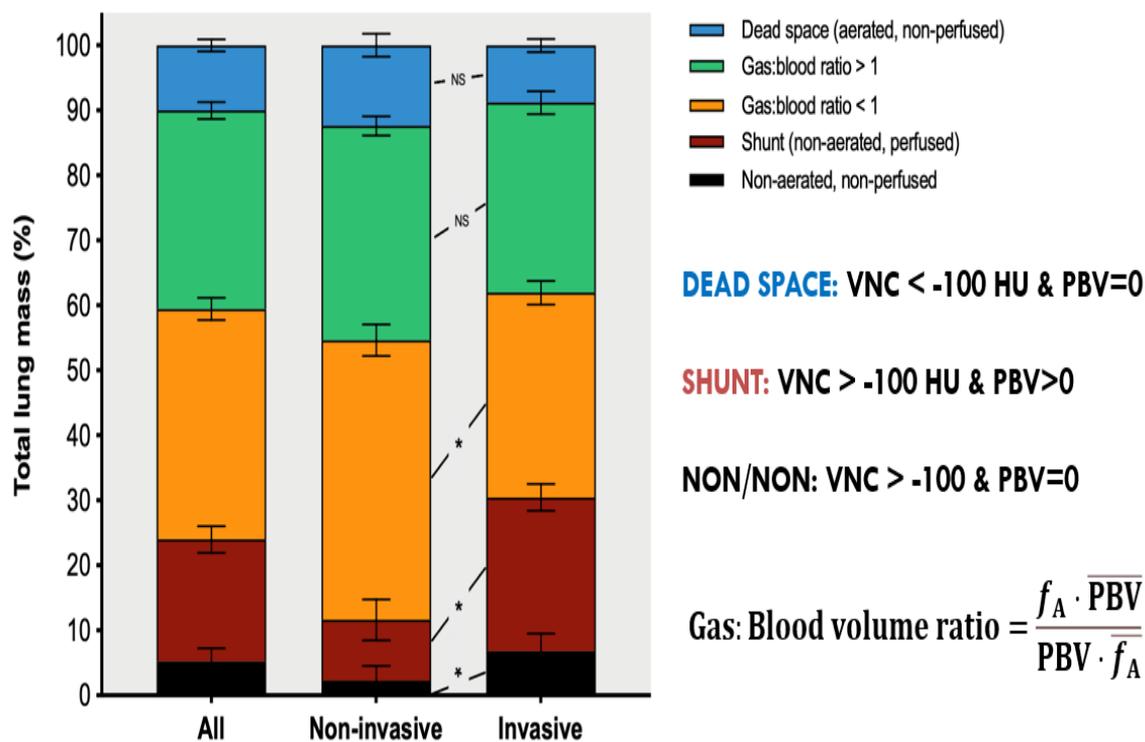
Trentacinque pazienti sono stati inclusi nello studio :

-il flusso di inclusione è riportato in Fig.1 .

- la distribuzioni dei gas polmonari e del volume di sangue in due pazienti rappresentativi sono riportate in Fig.2 .



Da questo precedente studio è scaturita questa distribuzione di volumi perfusione / ventilazione in rapporto al tipo di supporto ventilatorio.



BALL L. FOR THE GECOVID GROUP, CRIT CARE. 2021 21;25(1):214.  
 Distribuzione dei volumi perfusione/ventilazione nei pazienti studiati

Dopo approfondite indagini lo studio si è concluso definendo che :

Nei pazienti critici con grave polmonite COVID-19, la perdita di aerazione e il mismatch gas:volume sanguigno erano più alti nei pazienti che necessitavano di ventilazione meccanica invasiva rispetto a quelli che ricevevano un supporto respiratorio non invasivo.

inoltre La gravità dell'ipossiemia è stata spiegata dall'entità della perdita di aerazione e del mismatch gas:volume sanguigno.

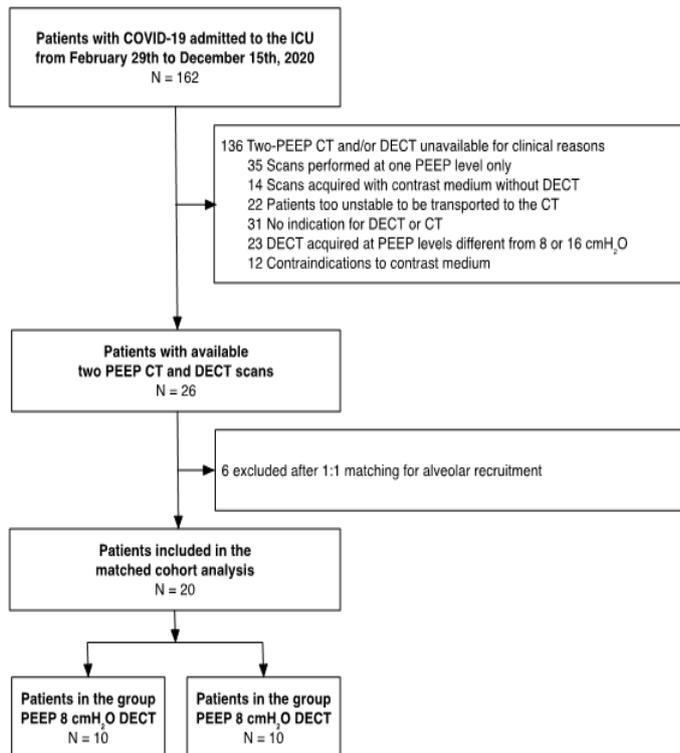
Nel presente studio non sono stati valutati gli effetti dei livelli di pressione positiva di fine espirazione (PEEP) sui volumi di perfusione e ventilazione polmonare. Alla luce di questo, si è reso interessante un'ulteriore approfondimento a riguardo, di cui tratta lo studio oggetto di tesi. (22)

## I risultati dello studio oggetti di tesi :

Lo studio oggetto di questa tesi ha ristretto il campo a 20 pazienti covid-19, durante la seconda ondata, secondo i seguenti criteri :

Complessivamente, 162 malati critici COVID-19 sono stati ammessi in terapia intensiva tra il 29 febbraio e il 15 dicembre 2020.

Di questi 162, solo 20 pazienti sono stati inclusi in questo studio.



**ONLY DECT SCANS  
PERFORMED WITH A TWO-  
PEEP NON-CONTRAST CT**

**ONLY DECT SCANS AT  
PEEP 8 OR 16...**

**... MATCHED 1:1 BASED ON  
ALVEOLAR RECRUITMENT**

**10 PATIENTS AT PEEP 8  
10 PATIENTS AT PEEP 16**

## Sono stati inclusi nello studio pazienti che :

- abbiano avuto diagnosi di covid-19 nel periodi tra il 29 febbraio e il 15 dicembre 2020.
- pazienti sottoposti a PEEP 8 o 16 cmh20 che abbiano eseguito scansioni DECT

Da questi criteri sono stati selezionati 10 pazienti a PEEP 8 cmh20 e 10 pazienti a PEEP 16 cmh20, i quali poi sono stati studiati con scansioni DECT.

**Le caratteristiche basali dei pazienti** al momento del ricovero in terapia intensiva e i parametri clinici il giorno del DECT sono riportati nella Tabella 1.

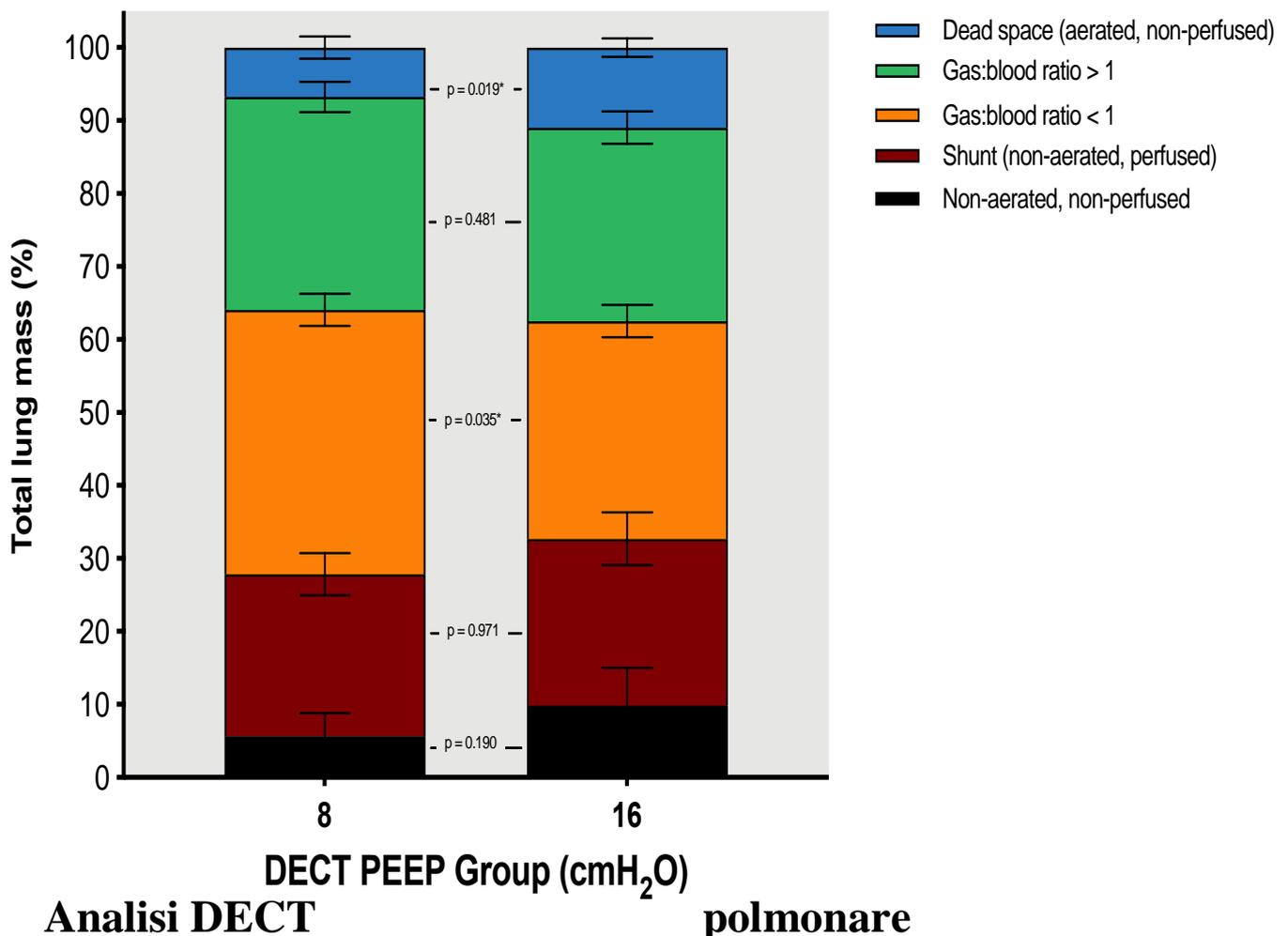
Group	Unmatched cohort			Cohort matched on alveolar recruitment		
	Lower PEEP (N=13)	Higher PEEP (N=13)	p	Lower PEEP (N=10)	Higher PEEP (N=10)	p
PEEP level during dual-energy scan (cmH <sub>2</sub> O)	8 [8 – 8]	16 [16 – 16]		8 [8 – 8]	16 [16 – 16]	
Alveolar recruitment from PEEP 8 to 16 cmH <sub>2</sub> O (%)	2.7 [-0.2 – 5.9]	4.3 [2.2 – 4.9]	0.362	3.6 [1.8 – 6.2]	4.2 [2.1 – 5.0]	0.912
<b>Clinical characteristics</b>						
Age (years)	58 [53 – 64]	64 [61 – 69]	0.044*	58 [53 – 64]	64 [61 – 67]	0.075
Sex (male), n (%)	12 (92.3)	10 (76.9)	0.593	9 (90)	8 (80)	>0.999
Weight (kg)	80 [75 – 85]	80 [70 – 85]	>0.999	80 [75 – 80]	82 [70 – 90]	0.684
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	27.5 [24.5 – 30.7]	26.2 [24.2 – 31.3]	0.840	27.0 [23.6 – 29.4]	25.5 [23.9 – 31.6]	0.739
Days elapsed from onset of symptoms to CT scan	23 [13 – 28]	25 [19 – 34]	0.503	24 [12 – 35]	23 [18 – 26]	0.853
Days elapsed from ICU admission to CT scan	4 [2 – 12]	8 [1 – 10]	0.880	4 [2 – 10]	8 [1 – 10]	0.739
<b>Comorbidities</b>						
Hypertension, n (%)	4 (30.8)	5 (38.5)	>0.999	3 (30)	4 (40)	>0.999
Diabetes, n (%)	1 (7.7)	3 (23.1)	0.593	0 (0)	2 (20)	0.474
Active smoker, n (%)	0 (0)	3 (23.1)	0.220	0 (0)	3 (30)	0.211
<b>Drugs received prior to or during ICU stay</b>						
Remdesivir, n (%)	2 (15.4)	3 (23.1)	>0.999	2 (20)	2 (20)	>0.999
Tocilizumab, n (%)	4 (30.8)	3 (23.1)	>0.999	3 (30)	3 (30)	>0.999
Methylprednisolone, n (%)	8 (61.5)	9 (69.2)	>0.999	7 (70)	8 (80)	>0.999
<b>Anticoagulation regimen</b>						
None, n (%)	0 (0)	0 (0)	0.983	0 (0)	0 (0)	0.919
Enoxaparin, prophylactic dose, n (%)	1 (7.7)	2 (15.4)		1 (10)	1 (10)	
Enoxaparin, therapeutic dose, n (%)	8 (61.5)	9 (69.2)		7 (70)	8 (80)	
Sodium heparin (continuous infusion), n (%)	4 (30.8)	2 (15.4)		2 (20)	1 (10)	
<b>Gas exchange</b>						
pH <sub>a</sub>	7.43 [7.37 – 7.48]	7.43 [7.37 – 7.48]	0.920	7.44 [7.41 – 7.48]	7.47 [7.37 – 7.49]	0.631
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	45 [40 – 56]	53 [47 – 59]	0.362	44 [40 – 56]	51 [47 – 55]	0.436
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	70 [65 – 96]	75 [56 – 98]	0.840	69 [62 – 96]	73 [56 – 98]	0.796
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg)	128 [97 – 155]	97 [75 – 136]	0.186	114 [96 – 155]	88 [75 – 136]	0.218

**Tabella 1 . Caratteristiche dei pazienti e parametri clinici il giorno della tomografia computerizzata a doppia energia.**

<b>Respiratory parameters†</b>						
Clinical PEEP level (cmH <sub>2</sub> O)	10 [10 – 12]	12 [10 – 12]	0.511	10 [10 – 14]	12 [10 – 13]	0.579
FiO <sub>2</sub> (%)	0.7 [0.6 – 0.8]	0.8 [0.7 – 0.9]	0.072	0.7 [0.7 – 0.8]	0.8 [0.8 – 0.9]	0.190
Respiratory rate ( <u>min<sup>-1</sup></u> )	18 [15 – 25]	24 [22 – 26]	0.081	21 [15 – 26]	25 [22 – 28]	0.315
Tidal volume per predicted body weight (ml/kg)	7.1 [6.2 – 7.8]	7.6 [6.4 – 7.8]	0.762	7.1 [6.2 – 8.1]	7.2 [6.1 – 7.7]	0.853
Driving pressure (cmH <sub>2</sub> O)	15 [11 – 16]	15 [13 – 17]	0.762	16 [11 – 21]	15 [13 – 17]	0.796
Plateau pressure (cmH <sub>2</sub> O)	25 [21 – 28]	26 [25 – 27]	0.479	28 [21 – 29]	27 [25 – 30]	>0.999
Compliance (ml/cmH <sub>2</sub> O)	36 [27 – 44]	31 [28 – 37]	0.448	33 [19 – 44]	32 [25 – 38]	0.853
<b>Hemodynamic parameters</b>						
Mean arterial pressure (mmHg)	83 [78 – 93]	91 [78 – 97]	0.614	81 [77 – 103]	90 [78 – 100]	0.579
Heart rate ( <u>min<sup>-1</sup></u> )	81 [70 – 90]	89 [83 – 100]	0.186	82 [62 – 90]	94 [83 – 103]	0.165

**Tabella 1:** \*Significativo p<0,05; I parametri clinici sono stati valutati a livello clinico di PEEP. Unità di terapia intensiva: unità di terapia intensiva; PEEP: pressione positiva di fine espirazione; CPAP: pressione positiva continua delle vie aeree; pHa: pH arterioso; PaCO<sub>2</sub>: pressione parziale arteriosa dell'anidride carbonica; PaO<sub>2</sub>: pressione parziale arteriosa dell'ossigeno; FiO<sub>2</sub>: frazione di ossigeno inspirato.

**I risultati ottenuti mediante scansioni DECT di questi 20 pazienti, hanno dimostrato questi volumi :**



Nelle scansioni effettuate a PEEP 16 cmh2o, confrontate con quelle effettuate a PEEP 8 cmH2O, abbiamo riscontrato maggiori volumi di spazio morto, nelle zone che radiologicamente si evidenziano a “vetro smerigliato”.

Inoltre nelle scansioni effettuate a PEEP 16 cmh2o, rispetto ai pazienti con PEEP 8 cmH2o, abbiamo riscontrato maggiori volumi nelle zone non areate-non perfuse e maggiori zone di shunt.

Spazio morto (areato-non perfuso): 10.96% (SD:4.06) vs 6.78% (SD: 4.81) P=0.019

Zone con rapporto V/Q >1 : 26.52% (SD:7.0) vs 29.16% (SD: 6.54) P=0.481

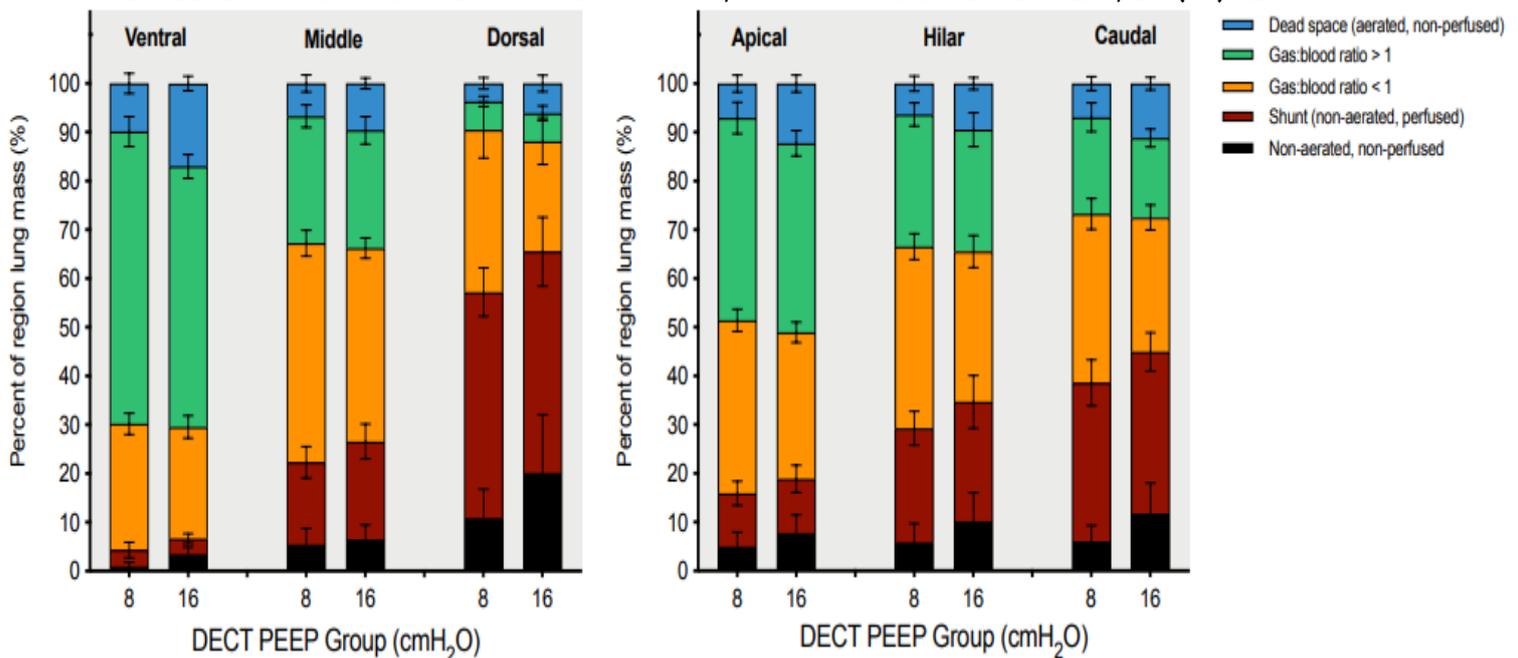
Zone con rapporto V/Q <1 : 29.82% (SD:7.07) vs 36.26% (SD: 6.98) P=0.035

Zone di shunt (non areato-perfuso): 22,83% (SD:11.48) vs 22.18% (SD: 9.11) P=0.971

Zone non areate-non perfuse : 9.87% (SD:7.16) vs 5.63% (SD:4.41) P=0.190

La differenza tra i due gruppi in termini di gas:blood ratio non è significativa , come si evince dagli istogrammi che analizzeremo in seguito , che valutano specificamente tutte le aree del polmone.

**TABLE 1. FOR THE GECOVID GROUP, CRIT CARE. 2021 21;25(1):214.**

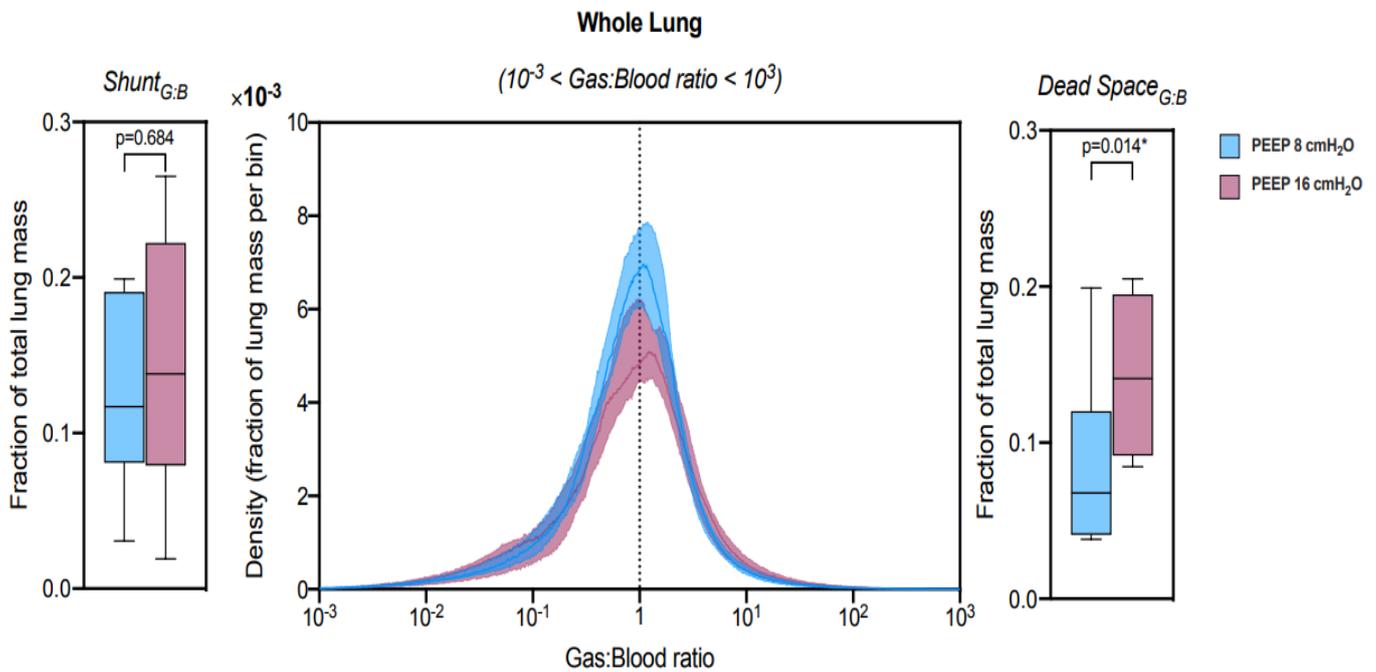


Sono state condotte anche analisi regionali su regioni di interesse (ROI), suddivise lungo l'asse dorsale-ventrale o l'asse cranico-caudale.

Il volume di sangue polmonare era distribuito lungo un gradiente ventrale-dorsale e uno apicale-caudale secondo gradiente gravitazionale

Il volume di gas era distribuito maggiormente secondo un gradiente dorsale-ventrale e caudale-apicale.

Analizzando più nello specifico alcuni istogrammi possiamo valutare le caratteristiche delle varie frazioni di polmone.



**BALL L. FOR THE GECOVID GROUP, CRIT CARE. 2021 21;25(1):214.**

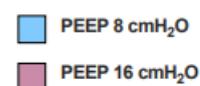
Nei due gruppi, la distribuzione del gas:blood ratio è simile.

Non presentano differenze significative per quanto riguarda gli spazi di shunt in tutto il volume polmonare.

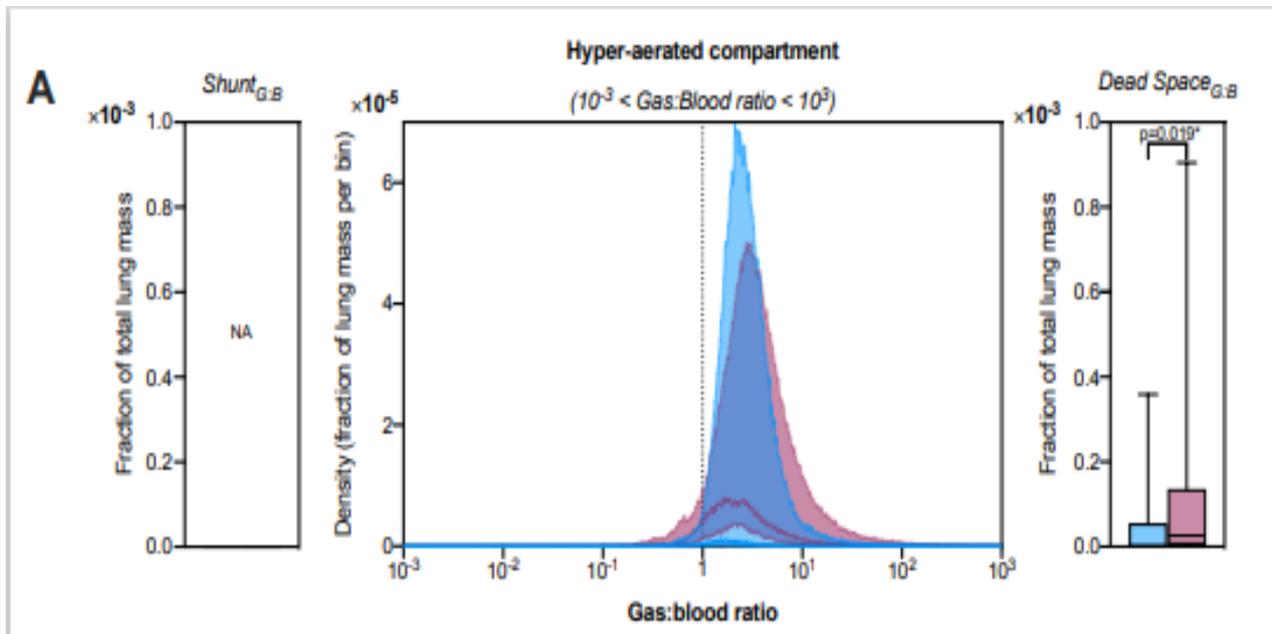
Esiste una differenza significativa ( $p=0.014$ ) in termini di spazio morto, che è maggiore nei pazienti ventilati con PEEP 16

Inoltre possiamo valutare specificamente ogni comparto:

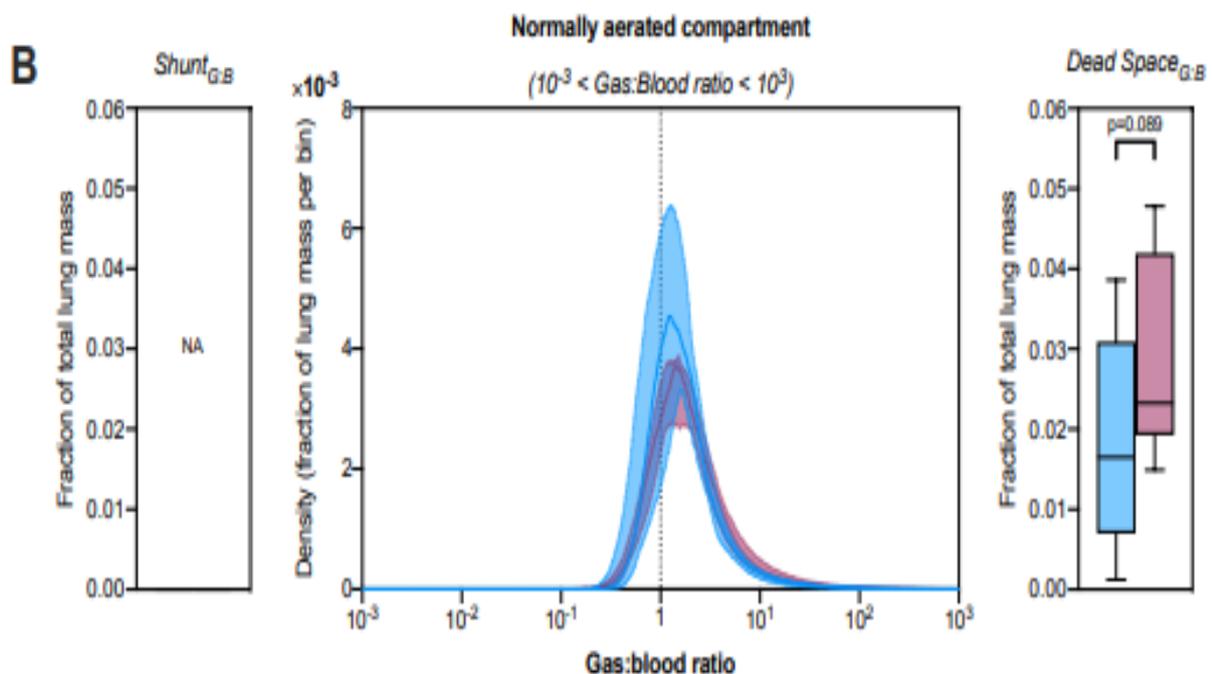
- iper areato
- normalmente areato
- scarsamente areato (ground glass zone)
- non areato



Nel comparto iper-areato ( fig A) non troviamo differenze nelle aree di shunt mentre c'è una differenza significativa in termini di spazio morto , sempre preponderante nel gruppo ventilato con PEEP 16

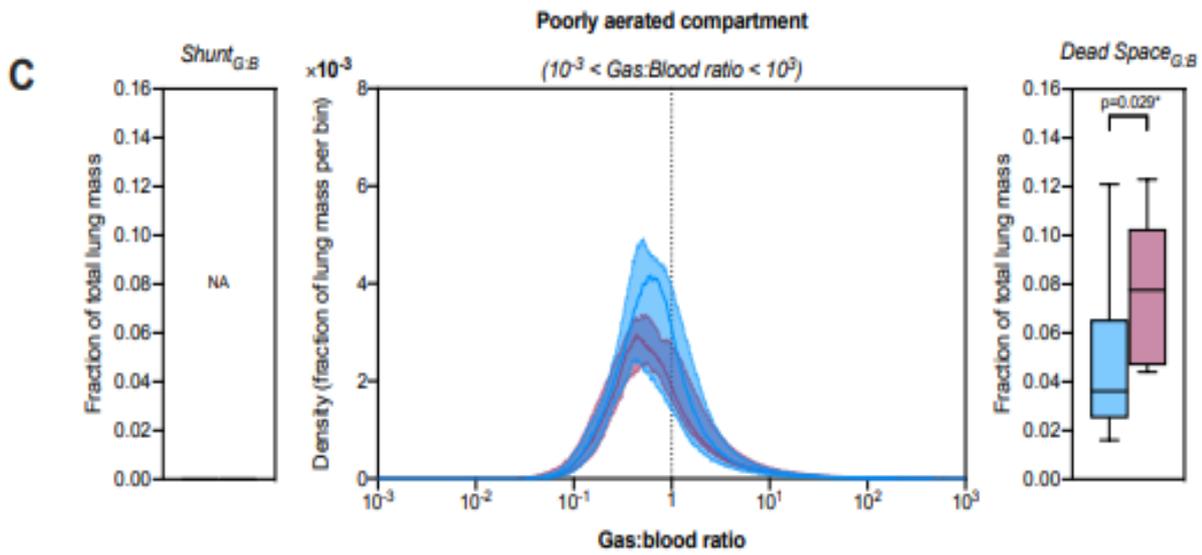


Il comparto normalmente areato (fig B) nei due gruppi di pazienti non presenta differenze nelle zone di shunt ma presenta significativa differenza in termini di aree di spazio morto (p=0.089) con

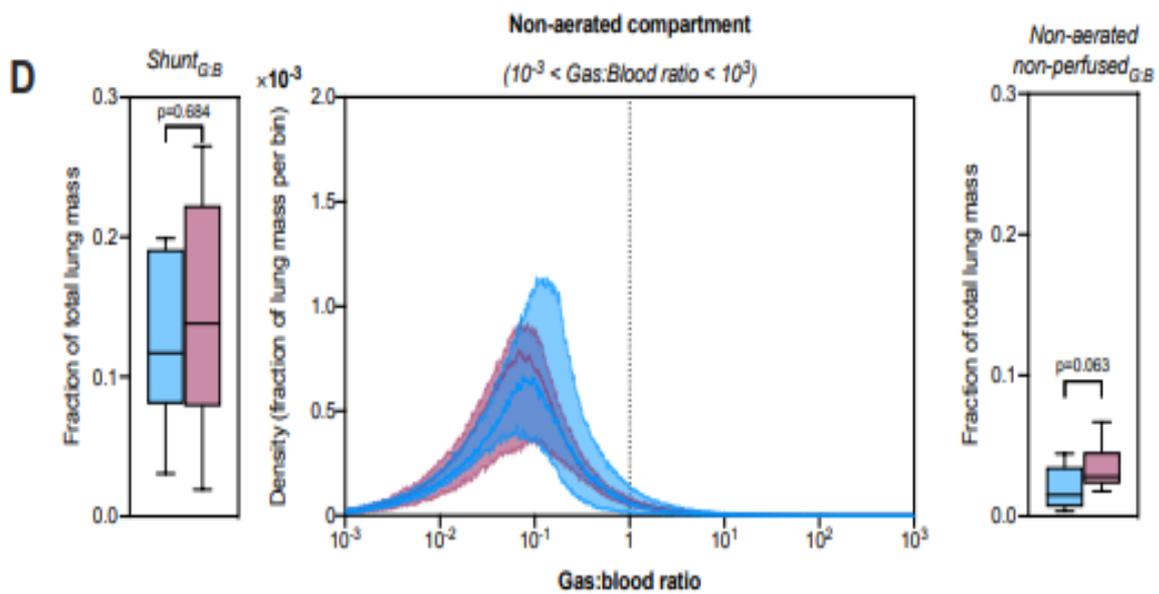


preponderanza nel gruppo ventilato a PEEP 16 cmh20

il comparto scarsamente areato (fig C) non presenta differenze nelle zone di shunt. Presenta una differenza significativa nei due gruppi in termini di spazio morto zone di



il comparto non areato (fig D) presenta differenze non significative ( $p=0.684$ ) nelle zone di shunt e differenze significative ( $p=0.063$ ) nelle zone non areate non perfuse, che sono preponderanti nei pazienti con PEEP 16 cmh<sub>2</sub>o



BALL L. FOR THE GECOVID GROUP, CRIT CARE. 2021 21;25(1):214.

## Conclusioni:

- Come si evince dai risultati dello studio, Nei pazienti covid-19 una PEEP più alta potrebbe aumentare gli spazi morti, nelle zone che radiologicamente si evidenziano a “vetro smerigliato”.
- Una seconda conclusione riguarda l’ipotesi di attribuire importanza alla tecnica DUAL ENERGY TC nello studio della fisiologia respiratoria di pazienti critici.

Infatti DECT può fornire informazioni anatomiche e funzionali, ad alta risoluzione, in una varietà di stati di malattia polmonare, basati su un singolo esame TC potenziato dal mezzo di contrasto, migliorando la diagnosi di malattie vascolari, parenchimali, oncologiche.

Il crescente riconoscimento di questi vantaggi e della disponibilità di TC DECT potrebbe introdurre l’uso preferenziale per la valutazione delle malattie polmonari. (14 – 15)

- Si rendono necessari studi multicentro con maggior numero di pazienti.

## BIBLIOGRAFIA e SITOGRAFIA :

- 1- Bernard D. Davis, Renato Dulbecco; Herman N. Eisen, Harold S. Ginsberg, et al., Microbiologia, Zanichelli, quarta edizione, cap 58.
- 2 – [www.salute.gov](http://www.salute.gov) ( ministero della salute )
- 3- Zhang J-J, Dong X, Cao Y-Y, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020;00:1–12.
- 4- Kenrie P Y Hui, Man-Chun Cheung, Ranawaka A P M Perera, Ka-Chun Ng, Christine H T Bui, John C W Ho, et al. Tropism, replication competence, and innate immune responses of the coronavirus SARS-CoV-2 in human respiratory tract and conjunctiva: an analysis in ex vivo and in-vitro cultures. *The Lancet*. Published online May 07, 2020. Doi:[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30193-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30193-4)
- 5- Hin Chu, Jasper Fuk-Woo Chan, Terrence Tsz-Tai Yuen, Huiping Shuai, Shuofeng Yuan, Yixin Wang, et al. Comparative tropism, replication kinetics, and cell damage profiling of SARS-CoV-2 and SARS-CoV with implications for clinical manifestations, transmissibility, and laboratory studies of COVID-19: an observational study. *The Lancet*. Published online April 21, 2020. Doi:[https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30004-5](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30004-5)
- 6- Maurizio Chiaranda et al. Urgenze ed emergenze. Piccinin, quarta edizione
- 7- Jason Phua, Li Weng, Lowell Ling, Moritoki Egi, Chae-Man Lim, Jigeeshu Vasishtha Divatia, et al. *The Lancet*. Published April 06, 2020. Doi: [https://doi.org/10.1016/S213-1600\(20\)30161-2](https://doi.org/10.1016/S213-1600(20)30161-2)
- 8- Manuale anestesia e rianimazione AIMS 2022
- 9- Manuale di monitoraggio grafico della ventilazione meccanica  
( 1° edizione - farelibri editore - 2015 – Enrico Bulleri, Cristian Fusi)
- 10- [msdmanuals.com](http://msdmanuals.com) (panoramica sulla ventilazione meccanica)
- 11- National library of medicine : PEEP / PMID: [28722933](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28722933/)
- 12- Pubmed: (Cambiamenti nello shunt, nella mancata corrispondenza ventilazione/perfusione e nell'aerazione polmonare con PEEP in pazienti con ARDS: uno studio prospettico interventistico a braccio singolo)
- 13- Ball et al. Crit Care (2021) 25:214 <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03610-9>
- 14- Pubmed : Lung distribution of gas and blood volume in critically ill COVID-19 patients: a quantitative  
dual-energy computed tomography study
- 15 - Tomografia computerizzata a doppia energia del polmone nei pazienti COVID-19: mancata corrispondenza dei difetti di perfusione e delle opacità polmonari [10.3390/diagnostics10110870](https://doi.org/10.3390/diagnostics10110870)

- 16 - Gerard SE, Herrmann J, Kaczka DW, Musch G, Fernandez-Bustamante A, Reinhardt JM. Multi-resolution convolutional neural networks for fully automated segmentation of acutely injured lungs in multiple species. *Med Image Anal* 2020; 60: 101592
- 17 - Liu X, Yu L, Primak AN, McCollough CH. Quantitative imaging of element composition and mass fraction using dual-energy CT: three-material decomposition. *Med Phys* 2009; 36: 1602–9
- 18 - Fuld MK, Halaweish AF, Haynes SE, Divekar AA, Guo J, Hoffman EA. Pulmonary perfused blood volume with dual-energy CT as surrogate for pulmonary perfusion assessed with dynamic multidetector CT. *Radiology* 2013; 267: 747–56
- 19- Protti A, Iapichino GE, Milesi M, et al. Validation of computed tomography for measuring lung weight. *Intensive Care Med Exp* 2014; 2: 31
- 20- Ball L, Brusasco C, Corradi F, et al. Lung hyperaeration assessment by computed tomography: correction of reconstruction-induced bias. *BMC Anesthesiol* 2016; 16: 67
- 21- "L'uso della pressione positiva di fine espirazione nella ventilazione meccanica"  
Pilar Acosta<sup>1</sup>, Edgardo Santisbona, Giuseppe Varon DOI: [10.1016/j.ccc.2006.12.012](https://doi.org/10.1016/j.ccc.2006.12.012)
- 22- "BALL L. FOR THE GECOVID GROUP, CRIT CARE. 2021 21;25(1):214"

## Ringraziamenti :

- In primo luogo vorrei ringraziare il mio relatore di Tesi, Il Professor Ball Lorenzo, Persona di incontro, che spesso mi ha ricevuto anche dopo lunghi turni di lavoro, a cui devo questo lavoro di Tesi ed alcuni caffè.
- Devo ringraziare soprattutto la mia famiglia, senza il loro sostegno e sacrificio non sarei arrivato a questo punto.  
Mater, Pater, Frate, Sissa, La Vitto e tutti gli zii e cugini che mi avranno visto due volte l'anno perché sempre chiuso in camera a cercare di studiare.
- Devo ringraziare tutti i miei amici di sempre, che hanno sopportato le mie assenze e mi hanno incoraggiato, anche quando non ci siamo visti per mesi.  
Mi guardo indietro e vedo amicizie che durano da 10/20 anni, senza crepe.  
Questo mi ha sempre infuso molta sicurezza e spero che a loro faccia lo stesso effetto.  
In particolare penso a Lorenz che si è sempre sorbito le mie lamentele e mi è sempre stato vicino da che io abbia memoria.  
Penso anche a Gian, che è distante per lavoro, ma ogni volta che ci ritroviamo abbiamo la riconferma che alcune amicizie dureranno per sempre.  
Non da meno quei 4/5 che sanno di essere chiamati in causa, e alcuni, che pensano di non esserlo in realtà lo sono.
- Devo ringraziare le persone che ho conosciuto all'interno di queste strane mura universitarie.  
A molti di loro scriverò personalmente i miei pensieri.
- Ringrazio tutte quelle persone, amici o conoscenti, che in questi anni hanno provato a capirmi.
- Stranamente ringrazio anche le persone che mi hanno fatto stare male e/o perdere tempo.  
In un modo o nell'altro mi hanno costretto a migliorare.
- Ringrazio il mio Maestro e i compagni di allenamento , grazie a tutti loro ho avuto modo di mettermi in gioco più volte e distrarmi dalle infinite sessioni d'esame.
- Ringrazio i compagni di cordata e di avventure, che ho incontrato in questa mia scadente carriera alpinistica alla quale spero di dare una grossa svolta con l'avvento dei weekend liberi (???).  
Ho molti progetti insieme ad alcuni sciamannati.
- Infine ringrazio il mio cane a cui ho ripetuto 6 anni di esami, forse anche lui potrebbe esercitare.

Anche adesso che sono finiti, Non sono sei anni facili da accettare per qualcuno che si è sempre sentito uno spirito libero, ma sono certo che saranno ripagati da questa appassionante professione che voglio iniziare al più presto con impegno e dedizione.

