



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA



**DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE**  
**CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA**

**“Modelli per la stima della ventilazione polmonare e della dose di inquinante inalato negli studi di esposizione ambientale”**

**Relatore: Prof.ssa Martina Vettoretti**

**Laureando: Mattia Borgato**

**ANNO ACCADEMICO 2023 – 2024**

**24 settembre 2024**



# Indice

<b>ABSTRACT .....</b>	<b>5</b>
<b>CAPITOLO 1: IL PROBLEMA DELLA STIMA DELLA DOSE DI INQUINANTE INALATO .....</b>	<b>7</b>
1.1 INTRODUZIONE .....	7
1.2 VENTILAZIONE POLMONARE .....	8
1.2.1 <i>FUNZIONALITÀ E PARAMETRI DELL'APPARATO RESPIRATORIO</i> .....	8
1.2.2 <i>COMPARTI ANATOMICI DELLA VENTILAZIONE POLMONARE</i> .....	9
1.2.3 <i>FATTORI CHE INFLUENZANO LA VENTILAZIONE POLMONARE</i> .....	10
1.3 DOSIMETRIA INALATORIA .....	11
1.3.1 <i>CALCOLO DELLA DOSE DI INQUINANTE INALATO [9]</i> .....	11
1.3.2 <i>TIPOLOGIE DI INQUINANTI E AREE A MAGGIOR RISCHIO [f] [g]</i> .....	13
<b>CAPITOLO 2: MODELLI PER LA STIMA DELLA VENTILAZIONE POLMONARE BASATI SULLA FREQUENZA CARDIACA .....</b>	<b>15</b>
2.1 MODELLO DI ZUURBIER ET AL. 2009 [1] .....	15
2.2 IMPORTANZA DEI TEST DI VALIDAZIONE ESTERNI .....	19
2.2.1 <i>MODELLO DI COZZA et al. 2015 [2]</i> .....	19
2.2.2 <i>MODELLO DI GUO et al. 2021 [3]</i> .....	21
2.3.1 <i>MODELLO DI CRUZ et al. 2020 [4]</i> .....	24
2.4 CONFRONTI E CONCLUSIONI SUI MODELLI.....	27
<b>CAPITOLO 3 – MODELLI MULTIVARIATI PER LA STIMA DELLA VENTILAZIONE POLMONARE ....</b>	<b>30</b>
3.1 MODELLO DI GREENWALD ET AL. 2016 [5] .....	30
3.2 MODELLO DI GREENWALD ET AL. 2019 [6] .....	35
3.2.1 <i>MIGLIOR MODELLO MULTIVARIATO</i> .....	36
3.2.2 <i>EFFETTI SINGOLI DEI PARAMETRI</i> .....	37
<b>CAPITOLO 4 – CONFRONTI, LIMITAZIONI E SFIDE PER IL FUTURO.....</b>	<b>40</b>
<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>42</b>
<b>SITOGRAFIA.....</b>	<b>43</b>



## ABSTRACT

L'obiettivo principale di questa tesi consiste nell'esamina e nella valutazione delle equazioni predittive per la ventilazione polmonare sviluppate nel corso degli anni, con un focus particolare sull'applicazione di tali modelli negli studi di esposizione ambientale per calcolare le dosi di inquinanti inalate.

L'analisi considera attentamente la variabilità individuale tra i soggetti di studio e le condizioni di applicabilità dei modelli predittivi. Dopo aver effettuato una rassegna dei fattori che influenzano l'esposizione, è stata condotta un'analisi approfondita dei parametri utilizzabili come predittori della ventilazione, tra cui la frequenza cardiaca, la frequenza respiratoria, l'età, il sesso e la capacità vitale forzata.

I modelli che utilizzano esclusivamente la frequenza cardiaca come predittore sono risultati affidabili e utili, ma non sufficienti per garantire stime precise in tutti i contesti. Questi modelli sono particolarmente vantaggiosi per studi su popolazioni omogenee o estese. D'altra parte, i modelli multivariati, che integrano la frequenza cardiaca con altri indicatori, hanno dimostrato una maggiore precisione. In particolare, è emerso che l'età e il sesso incidono significativamente sulla stima della ventilazione, mentre parametri come l'altezza e l'etnia hanno un'influenza trascurabile quando vengono inclusi indicatori della funzionalità polmonare, come la capacità vitale forzata.

Nonostante ciò, la gestione della variabilità interna tra i soggetti e della limitata disponibilità di parametri specifici rappresentano sfide tutt'ora considerevoli. La calibrazione dei modelli per adattarsi a diversi gruppi e contesti è una soluzione efficace ma onerosa, sottolineando la necessità di un approccio flessibile e personalizzato.

In conclusione, i modelli multivariati si sono dimostrati più accurati, sebbene le incertezze associate ai parametri utilizzati possono contribuire a un incremento delle percentuali di errore. Per studi estesi e meno specifici, i modelli basati unicamente sulla frequenza cardiaca offrono un buon compromesso tra affidabilità e semplicità di applicazione.



# CAPITOLO 1: IL PROBLEMA DELLA STIMA DELLA DOSE DI INQUINANTE INALATO

## 1.1 INTRODUZIONE

L'inquinamento atmosferico rappresenta una delle principali minacce per la sanità pubblica a livello globale, con effetti documentati su malattie respiratorie, cardiovascolari e sul benessere generale. Le emissioni di sostanze inquinanti derivanti da attività industriali, trasporti e altre fonti antropiche hanno portato a un deterioramento significativo della qualità dell'aria, con conseguenze dirette sulla salute umana e sugli ecosistemi.

Allo stesso tempo, l'attività fisica è universalmente considerata un pilastro essenziale per mantenere la salute e il benessere personale, aiutando a prevenire malattie croniche e migliorando la qualità della vita.

Tuttavia, l'aumento della concentrazione di inquinanti ha creato un contesto in cui svolgere esercizi fisici, sia all'aperto che al chiuso, comporta un'esposizione rilevante alle sostanze tossiche presenti nell'aria.

Questa dualità solleva interrogativi cruciali riguardo agli effetti combinati di attività fisica e inquinamento sulla salute respiratoria e cardiovascolare. Comprendere questa relazione è essenziale per sviluppare linee guida efficaci che bilancino i benefici di una con i rischi dell'altra.

Per farlo, è essenziale considerare in primo luogo i tempi di esposizione e le concentrazioni di inquinanti, senza però trascurare la ventilazione polmonare, un parametro cruciale per valutare i flussi d'aria nelle vie respiratorie. Ignorare questi fattori può portare a significativi errori nella stima della quantità totale di inquinanti inalati.

La crescente necessità di modelli predittivi accurati, capaci di stimare con precisione le dosi di inquinanti inalate, ha portato numerosi studi a identificare i parametri più adeguati a questo compito. Nelle prossime sezioni, verranno esaminati gli indicatori più influenti, a partire da un'analisi approfondita sulla ventilazione polmonare e sul calcolo operativo delle dosi di inquinanti. L'obiettivo sarà poi quello di esplorare i modelli predittivi della ventilazione polmonare proposti negli anni in letteratura, valutandone le implicazioni e le criticità.

## 1.2 VENTILAZIONE POLMONARE

### 1.2.1 FUNZIONALITÀ E PARAMETRI DELL'APPARATO RESPIRATORIO

La ventilazione polmonare è il processo attraverso il quale l'aria inspirata circola dall'ambiente esterno verso i polmoni e viceversa, permettendo lo scambio di gas che garantisce la sopravvivenza delle cellule. L'interscambio tra ossigeno  $O_2$  e anidride carbonica  $CO_2$  è fondamentale per preservare il metabolismo cellulare e conseguentemente l'omeostasi del corpo umano. L'efficienza di questo processo dipende strettamente dalle funzionalità polmonari che devono mantenere un equilibrio ottimale tra  $O_2$  e  $CO_2$  nel sangue, gestendo assorbimento del primo e corretta eliminazione del secondo. Tutto questo in risposta alle variazioni dell'intensità di attività a cui è sottoposto l'organismo e alle condizioni ambientali in cui lo stesso viene a trovarsi. [a]

L'attività polmonare è caratterizzata da diverse variabili, tra cui il volume corrente ( $V_T$ ), la frequenza respiratoria ( $f_B$ ), e la ventilazione minuto ( $V_E$ ), che descrivono i meccanismi alla base dell'apparato respiratorio e offrono ai ricercatori i parametri chiave per valutare l'introito d'aria negli studi di esposizione ambientale. [b]

Il  $V_T$  indica la quantità di aria inspirata o espirata durante un atto respiratorio normale, mentre la  $f_B$  rappresenta il numero di respiri che un soggetto effettua al minuto. La  $V_E$ , calcolabile come il prodotto tra  $V_T$  e  $f_B$ , rappresenta il volume totale di aria che entra ed esce dai polmoni in un minuto. Quest'ultimo parametro sarà fondamentale per il calcolo della dose di inquinante inalata e rappresenta il fulcro centrale di questa tesi. [b]

Oltre a essere fondamentali per valutare la deposizione dei fattori inquinanti, questi e altri parametri sono utili anche per diagnosticare eventuali disfunzioni respiratorie o malattie croniche del sistema respiratorio. I test di funzionalità polmonare includono ad esempio la misurazione della capacità vitale forzata (FVC), parametro che rappresenta la quantità massima di aria che può essere espirata con uno sforzo massimo dopo un'inspirazione completa. Condizioni come l'asma o la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) possono essere diagnosticate proprio a partire dalla valutazione di questi fattori. Un altro parametro fondamentale è il volume espiratorio forzato in un secondo ( $FEV_1$ ), che misura la quantità di aria espirata nel primo secondo di un'espirazione forzata. Questo valore fornisce indicazioni sulla resistenza delle vie aeree, sul tono muscolare delle strutture circostanti e sull'eventuale presenza di ostruzioni o secrezioni all'interno dei condotti respiratori. [c] [d] [e]

## 1.2.2 COMPARTI ANATOMICI DELLA VENTILAZIONE POLMONARE

La ventilazione polmonare si basa su una complessa architettura anatomica che include vari comparti, ognuno dei quali svolge un ruolo specifico nel processo di scambio gassoso. Per stabilire le dosi di inquinante, assorbite durante gli atti respiratori, è importante valutare quali componenti anatomiche influenzino maggiormente il volume totale d'aria inspirabile. Molte di queste strutture sono complesse da valutare all'interno di uno studio e spesso non esistono parametri specifici per caratterizzarle. Tuttavia, è utile comprendere come i vari componenti del sistema interagiscono tra loro e quali patologie o disfunzioni possano compromettere la raccolta dei dati.

Il muscolo principale che regola i movimenti respiratori è il diaframma, una struttura a cupola che divide l'ambiente toracico da quello addominale e che con la sua contrazione permette l'ingresso e la fuoriuscita dell'aria. Un movimento addominale prominente, durante l'attività respiratoria, indica una buona efficacia del muscolo, mentre un'escursione ridotta può indicarne una disfunzione. Con semplici test è possibile valutare il grado di contrazione o rilassamento del diaframma, il che può risultare utile negli studi per valutare i soggetti con un livello inferiore di ventilazione. [a]

Altri fattori da considerare sono la struttura della gabbia toracica e l'attività dei muscoli intercostali che contribuisce al movimento delle costole. L'espansione polmonare è guidata nel suo movimento dalla gabbia toracica, le cui dimensioni influenzano il volume totale d'aria respirabile. Questi aspetti sono racchiusi nel valore della capacità vitale forzata, ma in assenza di questo dato, possono essere rappresentati da indicatori fisici come l'altezza.

L'insieme delle vie aeree, come detto in precedenza, caratterizza i movimenti del flusso d'aria all'interno della cavità toracica: trachea, bronchi, bronchioli e alveoli ne costituiscono l'impalcatura base. La struttura di questi distretti anatomici non rappresenta tuttavia un parametro rilevante, in quanto non vi è una sostanziale eterogeneità al riguardo nei vari soggetti. L'unico caso da considerare con particolare attenzione è quello in cui sono presenti malfunzionamenti strutturali, come ostruzioni, restringimenti o una riduzione delle unità funzionali, che possono compromettere gravemente l'apporto di aria. [d]

L'ultimo aspetto anatomico da valutare è la caratterizzazione delle vie aeree superficiali. Faringe e laringe possono presentare infiammazioni, che non sono rare, ma ciò che risulta particolarmente interessante è la differenziazione tra la respirazione nasale e quella orale. Il tratto nasale è dotato di una serie di filtri e meccanismi che limitano l'ingresso di specifiche tipologie di particelle, con l'obiettivo di preservare le cavità interne. [d]

Tra queste strutture troviamo le vibrisse, i peli presenti nelle narici che ostacolano l'ingresso di particelle grossolane come polveri, pollini o spore fungine. Un altro elemento fondamentale è la mucosa nasale, un tessuto ricco di ghiandole mucipare che secernono muco, il quale intrappola particelle di medie dimensioni e vari microrganismi. Le cellule cigliate presenti sulla mucosa spingono poi il muco verso la gola, dove viene deglutito o espulso, rimuovendo così le particelle inalate. Inoltre, le conche nasali creano correnti d'aria turbolente che indirizzano le particelle verso la mucosa, aumentando la probabilità che queste vengano bloccate.

Esempi di queste particelle includono i particolati con dimensioni non inferiori a 2,5 micrometri, come le polveri sottili e alcune particelle di fumo. Particelle di dimensioni inferiori sono più difficili da bloccare, ma il lavoro svolto dalle cavità nasali riduce comunque la quantità di inquinanti inalati. Questo aspetto diventa particolarmente rilevante durante l'attività fisica, soprattutto quando la respirazione avviene prevalentemente attraverso la bocca anziché il naso, riducendo così l'efficacia della protezione fornita dalle cavità nasali. [d]

### 1.2.3 FATTORI CHE INFLUENZANO LA VENTILAZIONE POLMONARE

La ventilazione polmonare è influenzata da una vasta gamma di fattori, che includono elementi sia fisiologici che ambientali. Tra i fattori fisiologici, lo stato di salute generale emerge come il più rilevante, poiché la respirazione è una delle prime funzioni vitali a risentire di eventuali malfunzionamenti dell'organismo. Seguono l'età e il livello di attività fisica, che influenzano l'efficienza delle vie respiratorie, in particolare dei muscoli coinvolti nella respirazione. Infine, la presenza di patologie respiratorie gioca un ruolo determinante, condizionando in modo significativo la ventilazione polmonare.

Una variabile fondamentale è l'intensità dello sforzo a cui ci si sottopone. Ad esempio, in condizioni di esercizio fisico intenso, la ventilazione polmonare può aumentare significativamente per soddisfare le elevate richieste di ossigeno ( $O_2$ ) e per eliminare il diossido di carbonio ( $CO_2$ ) prodotto in eccesso.

Tra i fattori ambientali, l'esposizione agli inquinanti atmosferici ha un impatto significativo sulla ventilazione polmonare. Le sostanze tossiche possono causare infiammazioni nelle vie aeree, riducendo la capacità polmonare e alterando gli scambi gassosi. Altre condizioni ambientali, come l'altitudine elevata, influenzano la ventilazione aumentando la richiesta di ossigeno a causa della ridotta pressione parziale del gas nell'aria. [h]

Inoltre, lo stato emotivo e lo stato psicologico di un individuo possono alterare in modo imprevedibile le attività respiratorie. Stress, ansia e panico possono modificare il ritmo e la profondità della respirazione, portando a fenomeni come l'iperventilazione. Questa condizione, caratterizzata da un aumento della frequenza respiratoria, può causare una riduzione eccessiva di CO<sub>2</sub> nel sangue, con conseguenti sintomi come vertigini, senso di svenimento e confusione. Inoltre, l'alterazione dell'equilibrio acido-base del corpo dovuta alla diminuzione di CO<sub>2</sub> può aggravare ulteriormente i problemi respiratori e cardiovascolari. Queste condizioni sono difficilmente parametrizzabili ma sarà interessante osservare se avranno un'influenza significativa sulla V<sub>E</sub>.

### 1.3 DOSIMETRIA INALATORIA

#### 1.3.1 CALCOLO DELLA DOSE DI INQUINANTE INALATO [9]

L'inquinamento atmosferico ha effetti dannosi e imprevedibili sulla salute umana, rappresentando una grande sfida per la medicina del futuro. Per stabilire limiti di esposizione sicuri e sviluppare politiche efficaci per migliorare la qualità dell'aria, è essenziale investire maggiori risorse nella ricerca in questo campo. È fondamentale, dunque, prevedere anticipatamente i livelli di esposizione che le attività di vita quotidiana comporteranno, valutando con precisione la dose effettiva di inquinanti inalati.

Numerosi studi presenti in letteratura dimostrano che le persone sono costantemente esposte a fattori inquinanti e sostanze dannose, sia negli ambienti esterni, che in quelli interni dove si trascorre la maggior parte del tempo. L'impatto di questa esposizione sulla salute umana sta diventando sempre più preoccupante a livello sanitario. In particolare, l'esposizione prolungata o intensa a inquinanti atmosferici può causare problemi cardiovascolari, sia a breve che a lungo termine, difetti respiratori, malattie oncologiche e disturbi del sistema immunitario.

Per stimare la quantità di inquinante a cui si è esposti, è fondamentale considerare diversi parametri chiave, tra cui la concentrazione dell'inquinante nell'ambiente e la durata dell'esposizione a tale concentrazione.

Oltre a questi fattori, la dose di inquinante inalato è fortemente influenzata dalla ventilazione polmonare, spesso trascurata negli studi di esposizione ambientale a causa delle difficoltà tecniche e strumentali legate al suo monitoraggio. Queste problematiche sono talvolta amplificate dall'ingombro

della strumentazione stessa, che può causare disagio e stress ai soggetti coinvolti nello studio. La ventilazione polmonare può variare ampiamente in base alle diverse attività svolte da un individuo, influenzando in modo significativo la quantità di inquinante inalata in un determinato contesto.

Prima di esaminare i metodi proposti dalla letteratura per derivare la ventilazione polmonare attraverso fattori meno invasivi, è fondamentale valutare i parametri che influenzano a monte il calcolo delle dosi di inquinante.

Come riportato da Borghi et al. [9], l'equazione alla base del calcolo della dose di inquinante inalato è la seguente:

$$Pollutant_{inhalation} [\mu g] = Pollutant_{concentration} [\mu g/m^3] \times V_E [m^3/min] \times time [min]$$

In modo simile, per valutare la dose inalata ( $D$ ) in vari ambienti, con tempi di permanenza diversi ( $t_j$ ), si può far riferimento al tasso di inalazione ( $IR$ ) che valuta la velocità dell'aria inalata da una persona in un determinato periodo di tempo e la frequenza respiratoria ( $f_j$ ). Sommando i vari contributi si ottiene la potenziale dose respirata:

$$D = \sum_{j=1}^m (C_j \times t_j \times IR_j \times f_j)$$

dove  $C_j$  rappresenta la concentrazione di inquinante presente nell'ambiente  $j$ .

La stima della dose può considerare anche la quantità d'aria inalata attraverso il volume corrente  $V_T$  e la frequenza respiratoria  $f_B$  (il cui prodotto rappresenta la ventilazione minuto  $V_E$ ):

$$D = \sum_{j=1}^m (C_j \times t_j \times V_T \times f_{Bj})$$

Altri indicatori utili per esprimere la dose di inquinante inalato includono la massa corporea ( $BW$ ), che permette di ottenere un valore di dose relativo a un'unità di massa, e il chilometraggio ( $Km$ ) percorso mantenendo lo stesso livello di esposizione, particolarmente utile quando si valuta l'esposizione durante un tragitto o in funzione dei diversi mezzi di trasporto utilizzati:

$$D(\mu g/kg) = \frac{C_j \times V_E \times t}{BW} \qquad D(\mu g/km) = \frac{C_j \times V_E \times t}{km}$$

Oltre a queste equazioni, per il calcolo della dose inalata, esistono modelli più complessi come il Multiple-Path Particle Dosimetry (MPPD), un modello computazionale utilizzato per stimare e simulare la deposizione delle particelle all'interno del tratto respiratorio umano. Il modello utilizza diversi parametri, tra cui il diametro aerodinamico delle particelle, la loro densità, la velocità di sedimentazione e clearance (capacità di eliminazione della sostanza), la frequenza respiratoria, il volume corrente e la geometria del tratto respiratorio. Strutture fisiologiche simili presentano spesso distribuzioni simili di inquinanti nelle varie aree respiratorie, il che può risultare utile nella valutazione della dose in gruppi di soggetti con caratteristiche comuni.

### 1.3.2 TIPOLOGIE DI INQUINANTI E AREE A MAGGIOR RISCHIO [f] [g]

Le formule precedentemente menzionate dovranno essere adattate per ogni specifica tipologia di inquinante esaminato negli studi. È fondamentale procedere alla misurazione delle concentrazioni di ciascun inquinante nei diversi ambienti analizzati, per poterne poi confrontarne le differenze e valutarne gli effetti. Mappare la distribuzione degli agenti nelle aree di studio sarà essenziale per valutare con precisione l'esposizione dei soggetti, considerando che, durante le attività fisiche, potrebbero attraversare zone con diverse concentrazioni di inquinanti.

Una categoria rilevante di sostanze inquinanti sono i particolati fini (PM) che vengono classificati in base alla loro dimensione:

- PM 10: Particelle con un diametro aerodinamico inferiore a 10 micrometri. Possono penetrare nelle vie respiratorie superiori e nei bronchi.
- PM 2.5: Particelle fini con un diametro inferiore a 2.5 micrometri. Possono raggiungere gli alveoli polmonari e sono associate a gravi effetti sulla salute, come malattie respiratorie e cardiovascolari.
- PM 0.1: Particelle ultrafini con un diametro inferiore a 0.1 micrometri. Queste particelle possono indurre infiammazione e stress ossidativo nei polmoni e nel sistema circolatorio, causando potenzialmente danni sistemici a livello cardiovascolare e a livello di organi.

Le particelle fini (PM 2.5) costituiscono una delle componenti più dannose degli agenti inquinanti atmosferici, grazie alla loro capacità di penetrare in profondità nei polmoni e di raggiungere il flusso sanguigno. Queste particelle, derivanti principalmente dalla combustione di carburanti, sono particolarmente presenti nelle aree urbane ad alto traffico, nelle zone industriali e negli ambienti chiusi con scarsa ventilazione.

Tra gli agenti nocivi presenti nell'aria, rientrano anche diverse tipologie di gas:

- Ozono Troposferico (O<sub>3</sub>): Formato da reazioni chimiche tra ossidi di azoto (NO<sub>x</sub>) e composti organici volatili (COVs) alla luce solare. Può causare irritazione delle vie respiratorie e aggravare malattie respiratorie esistenti.
- Diossido di Azoto (NO<sub>2</sub>): Un gas prodotto dalla combustione di carburanti fossili. È noto per causare irritazione delle vie respiratorie e ridurre la funzione polmonare.
- Monossido di Carbonio (CO): Un gas incolore e inodore prodotto dalla combustione incompleta di combustibili. L'esposizione a livelli elevati può ridurre la capacità del sangue di trasportare ossigeno, causando problemi cardiovascolari e respiratori.
- Composti Organici Volatili (COVs): Una vasta categoria di sostanze chimiche che evaporano facilmente a temperatura ambiente. Possono includere solventi industriali, benzene, e formaldeide. Alcuni COVs sono cancerogeni e possono contribuire alla formazione di ozono troposferico.

Gas nocivi e particelle inquinanti sono presenti in molti degli ambienti che le persone frequentano quotidianamente, creando così una condizione di esposizione costante. Le aree urbane con traffico intenso rappresentano i luoghi a maggior rischio, poiché le emissioni aumentano significativamente le concentrazioni di ossidi di azoto, monossido di carbonio, composti organici volatili e particolato sia fine che grossolano. Questi inquinanti derivano principalmente dalla combustione dei carburanti nei veicoli, mentre il particolato grossolano si accumula nella polvere stradale.

Altre zone con elevate concentrazioni di inquinanti sono quelle vicine a impianti industriali o ad aree agricole, dove gli scarti vengono spesso rilasciati nell'ambiente. In questi contesti, si riscontrano particolati generati dai macchinari di produzione e sostanze tossiche come l'ammoniaca, derivante dall'uso di fertilizzanti, oltre a ossidi metallici prodotti dalle attività industriali.

Infine, gli ambienti chiusi come abitazioni, uffici e centri commerciali, sebbene meno esposti rispetto agli spazi aperti, possono comunque accumulare significative concentrazioni di inquinanti. Questo è dovuto principalmente alla scarsa ventilazione e all'uso di prodotti chimici per le attività di pulizia.

## CAPITOLO 2: MODELLI PER LA STIMA DELLA VENTILAZIONE POLMONARE BASATI SULLA FREQUENZA CARDIACA

Come descritto nella sezione 1.3.1, il calcolo della dose di inquinante inalato mediante l'equazione di Borghi et al. [9] necessita di conoscere la ventilazione minuto,  $V_E$ . Questo parametro può essere quantificato durante esperimenti in laboratorio mediante apposita strumentazione. Tuttavia, la ventilazione minuto risulta difficilmente misurabile in un contesto di vita quotidiana a causa dell'ingombro della strumentazione necessaria alla sua misura. Per questo motivo, diversi modelli matematici sono stati proposti per stimare il valore di  $V_E$  a partire da parametri più facilmente misurabili in modo non invasivo, come la frequenza cardiaca, oggi misurabile a tempo quasi continuo mediante sensori indossabili. In questo capitolo si effettuerà un'analisi dettagliata dei lavori più rilevanti che hanno contribuito al progresso in questo campo. Verranno esaminate le relazioni tra  $V_E$  e i vari parametri che possono influenzarla. In particolare, questo capitolo metterà in evidenza i modelli che utilizzano esclusivamente la frequenza cardiaca come predittore.

### 2.1 MODELLO DI ZUURBIER et al. 2009 [1]

Lo studio condotto da Zuurbier et al. rappresenta uno dei primi approcci moderni alla modellizzazione della relazione tra ventilazione polmonare e frequenza cardiaca. Le basi di questa ricerca risalgono al 1961, quando Astrand, Saltin e Rodahl pubblicarono lo studio "Cardiovascular and Respiratory Adjustments during Prolonged Exercise", aprendo la strada alla ricerca scientifica sulle interazioni tra questi parametri fisiologici. Questo campo di studio ha visto un'evoluzione cumulativa nel tempo, con contributi significativi di diversi ricercatori, tra cui Satoh et al. nel 1989 e Hart et al. nel 1998, che iniziarono a sviluppare modelli predittivi per stimare la ventilazione polmonare.

Zuurbier et al. hanno utilizzato i dati raccolti dallo studio TRAVEL (Transport Related Air Pollution, Variance in Commuting, Exposure, and Lung Function) del 2007/2008, in cui è stata monitorata la frequenza cardiaca di trentaquattro volontari durante l'uso di diversi mezzi di trasporto, tra cui auto, bus e bicicletta, per una durata di due ore ciascuno.

L'obiettivo dello studio era valutare gli effetti nocivi dell'inquinamento sulla salute delle persone in relazione alle modalità di spostamento. Tuttavia, per ottenere una valutazione completa era necessario raccogliere dati sulla ventilazione polmonare dei soggetti. A tal fine, gli stessi volontari sono stati

sottoposti a un test sub massimale su un cicloergometro, durante il quale  $V_E$  e HR sono state registrate simultaneamente. La ventilazione polmonare è stata misurata utilizzando uno pneumo-tacometro.

Per l'analisi, sono stati calcolati i valori medi al minuto della frequenza cardiaca e della ventilazione polmonare per ciascun partecipante. Per derivare le equazioni di regressione, si è scelto di utilizzare il logaritmo naturale della ventilazione anziché il valore lineare, poiché questo approccio riflette meglio la relazione curvilinea esistente tra le due variabili.

La correlazione tra la ventilazione minuto e la frequenza cardiaca è risultata molto elevata, con un valore medio di  $R^2$  pari a 0,90. Questo risultato attesta che la frequenza cardiaca è un indicatore estremamente affidabile della ventilazione polmonare, sottolineandone il ruolo fondamentale nella creazione di modelli predittivi accurati. Lo studio ha successivamente condotto un'analisi mediante modelli misti per esaminare l'influenza di altri parametri, come età, genere, altezza e indice di massa corporea, sulle pendenze e sulle intercette delle rette individuali. Sebbene si potesse prevedere un impatto significativo di questi fattori, è emerso che essi non influenzano in modo sostanziale il modello.

Tuttavia, è stato rilevato un effetto modificante del genere, con differenze rilevanti nelle intercette individuali tra i sessi, mentre le differenze nelle pendenze risultano più modeste. Come illustrato nei grafici di Figura 2.1, la ventilazione media nei soggetti femminili tende ad essere inferiore rispetto a quella dei soggetti maschili.

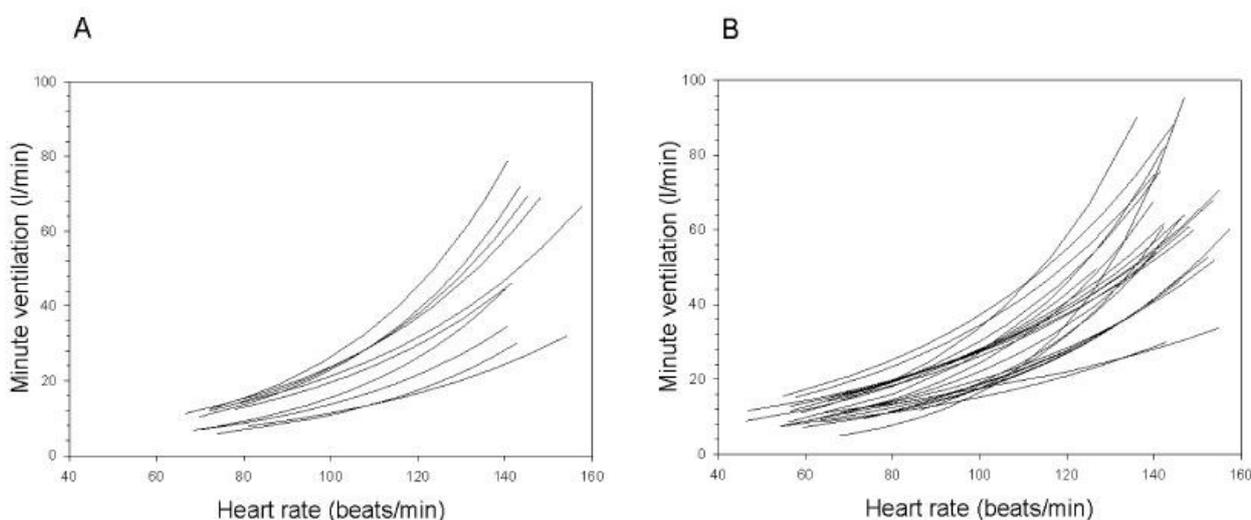


Figura 2.1 Linee di regressione tra frequenza cardiaca (battiti al minuto) e ventilazione minuto (litri al minuto). Grafico A formato da 10 soggetti donne e Grafico B formato da 24 soggetti uomini. Figura adattata da [1]

	Intercept#		Slope#		R <sup>2</sup>	
	Mean (SD)	Range	Mean (SD)	Range	Mean (SD)	Range
All (n = 34)	0.89 (0.60)	-0.97-1.69	0.022 (0.005)	0.012-0.038	0.90 (0.07)	0.62-0.97
Men (n = 24)	1.03 (0.63)	-0.97-1.69	0.021 (0.005)	0.012-0.038	0.90 (0.07)	0.62-0.97
Women (n = 10)	0.57 (0.36)	-0.01-1.07	0.023 (0.003)	0.019-0.027	0.89 (0.06)	0.80-0.96

Figura 2.2 Tabella contenente i coefficienti di regressione della relazione  $\ln(V_E)$ -HR, ottenuta durante i test sul cicloergometro. Figura adattata da [1]

L'equazione generale derivata dalla regressione risulta essere:

$$\ln V_E = 0.89 + 0.022 HR$$

dove i valori dei parametri sono stati calcolati utilizzando le medie dei soggetti studiati (Figura 2.2). L'uso di valori medi anziché individuali può comportare differenze significative rispetto ai valori reali di ventilazione. Come mostrano i grafici di Figura 2.3, i valori tendono a disperdersi notevolmente.

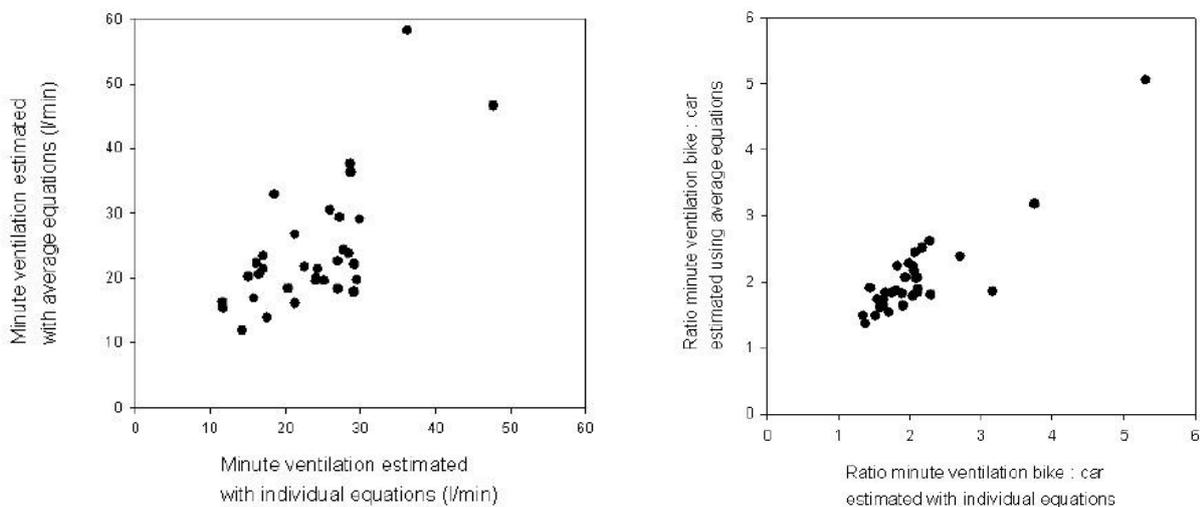


Figura 2.3 A sinistra il grafico di dispersione tra la ventilazione minuto calcolata con i coefficienti individuali contro la ventilazione minuto stimata dai modelli medi di popolazione. A destra il grafico di dispersione tra i rapporti di ventilazione minuto dei ciclisti con i passeggeri in auto, calcolati usando i coefficienti individuali contro quelli medi di popolazione. Figura adattata da [1].

Lo studio sottolinea che la relazione logaritmico-lineare utilizzata tra le variabili non è l'unica opzione in grado di fornire buoni risultati. Anche una regressione lineare può essere efficace, ma presenta alcune limitazioni: a basse frequenze cardiache, può produrre valori di ventilazione negativi, mentre ad alte frequenze cardiache fatica a seguire la crescita esponenziale della ventilazione.

Una possibile soluzione consiste nell'introdurre dei punti di rottura nelle equazioni: uno nel punto di compensazione della ventilazione (VCP) e uno nella soglia del lattato (LT), per meglio gestire le variazioni di pendenza dei grafici di regressione.

La valutazione dei rapporti di ventilazione minuto tra i diversi mezzi di trasporto evidenzia l'importanza di considerare questo parametro negli studi di esposizione ambientale. In media, la ventilazione durante l'uso della bicicletta è risultata essere 2.1 volte superiore rispetto a quella durante il trasporto in auto e 2.0 volte rispetto al trasporto in autobus. Tuttavia, per le donne, questi rapporti arrivano mediamente a 2.6, mentre per gli uomini si abbassano a 1.8.

In conclusione, lo studio di Zuurbier et al. conferma l'ottima correlazione tra ventilazione minuto e frequenza cardiaca, supportando le ipotesi avanzate nei primi studi. A livello individuale, persistono tuttavia notevoli discrepanze tra i valori predetti e quelli effettivamente misurati. Pertanto, l'equazione di regressione media si dimostra un buon indicatore per analisi di gruppo, come quelle relative a categorie di popolazione.

Per ottenere valori specifici per singoli individui, è preferibile utilizzare i coefficienti individuali, che riflettono in modo più preciso la relazione tra frequenza cardiaca e ventilazione polmonare.

Si sottolinea inoltre che l'uso del cicloergometro durante i test potrebbe influenzare l'applicazione dei modelli a diverse attività fisiche che coinvolgono gruppi muscolari e posizioni differenti. Qualora il contesto cambi, potrebbe essere necessario calibrare le equazioni per adattarle al nuovo tipo di attività.

In ultima istanza è fondamentale tenere presente che la frequenza cardiaca può variare in risposta a fattori diversi dall'esercizio fisico, come emozioni, consumo di caffeina, assunzione di droghe, momento della giornata e temperatura. Tuttavia, in questo studio, tali fattori hanno dimostrato di avere un impatto minimo rispetto al consumo di ossigeno e, pertanto, non ricoprono un ruolo significativo nell'analisi.

## 2.2 IMPORTANZA DEI TEST DI VALIDAZIONE ESTERNI

Una delle principali sfide nella ricerca di un'equazione predittiva per la ventilazione polmonare è garantire la sua applicabilità esterna. Per questo motivo, è cruciale testare e valutare il modello su sottogruppi che non sono stati utilizzati durante la sua costruzione. Gli studi esaminati nelle sottosezioni successive si sono posti l'obiettivo di validare i modelli proposti, riservando una parte dei campioni per verificare l'efficacia delle equazioni sviluppate e valutare così l'idoneità dei modelli per gruppi esterni.

### 2.2.1 MODELLO DI COZZA et al. 2015 [2]

Cozza e al. si posero come obiettivo proprio quello di applicare i modelli predittivi su un gruppo esterno, per valutare quanto la relazione tra frequenza cardiaca e ventilazione fosse accurata.

Il campione era composto da 60 uomini non fumatori, suddivisi in 17 lavoratori impiegati in un parco forestale (gruppo parco) e 43 addetti alla manutenzione di strade pubbliche (gruppo strade pubbliche), di cui 10 selezionati casualmente per formare il gruppo di test. Tutti i partecipanti sono stati sottoposti a un Test Cardiopolmonare da Sforzo (CPET) in laboratorio. Successivamente, sono state registrate le frequenze cardiache e monitorate le concentrazioni di particolato fine PM 2.5 nell'arco di una giornata tipo di ciascun lavoratore.

I valori di ventilazione e frequenza cardiaca ottenute dal CPET sono state analizzate utilizzando due approcci distinti. Nel primo metodo, sono state calcolate le equazioni di regressione individuali tra il logaritmo della ventilazione e la frequenza cardiaca, similmente allo studio precedente. Da queste equazioni, sono stati estratti i coefficienti medi di pendenza e intercetta, che sono stati poi utilizzati come parametri nella formula predittiva.

Nel secondo metodo, è stato impiegato un modello lineare misto che ha valutato l'influenza di variabili come età, altezza e BMI sulla relazione tra il logaritmo della ventilazione e la frequenza cardiaca.

Non sono stati riscontrati effetti significativi di queste variabili, pertanto queste variabili non sono state incluse come predittori nell'equazione finale. Tuttavia, i risultati hanno indicato che il secondo modello, che considera la variabilità individuale, si è dimostrato più efficace rispetto al primo.

Model 1	Intercept		Slope		R <sup>2</sup>	
	Mean (SD)	Range	Mean (SD)	Range	Mean (SD)	Range
Public street group (n = 33)	0.54 (0.95)	(-2.00 to 2.25)	0.025 (0.009)	(0.014-0.057)	0.94 (0.07)	(0.62-0.99)
Park group (n = 17)	0.40 (0.52)	(-0.82 to 1.06)	0.025 (0.004)	(0.019-0.041)	0.96 (0.04)	(0.85-0.99)
Model 2			Intercept (SE)		Slope (SE)	
Public street group (n = 33)			0.58 (0.16)		0.025 (0.002)	
Park group (n = 17)			0.51 (0.10)		0.025 (0.001)	

Figura 2.4 Risultati del modello di regressione della ventilazione minuto sulla frequenza cardiaca, ottenuti durante il test da sforzo cardiopolmonare nello Street Group e nel Park Group. Le equazioni sono state calcolate usando il logaritmo naturale della ventilazione minuto. Figura adattata da [2].

Prendendo i coefficienti del secondo modello (Figura 2.4), l'equazione predittiva risulta:

$$V_E = e^{0.58+0.025 HR}$$

Applicando l'equazione al gruppo di test, si ottengono stime di ventilazione con una differenza mediana di -2.4 l/min rispetto ai dati effettivamente misurati. Il modello tende quindi a sottostimare i valori reali, un aspetto che assume rilevanza soprattutto quando si considerano i calcoli delle dosi di inquinante inalato. Questo risultato deve essere considerato attentamente quando si valuta l'applicabilità di tali modelli negli studi di esposizione ambientale.

Groups	Heart RATE (bpm)	Ventilation (l/min)	Difference <sup>a</sup> (l/min)
Cardiopulmonary exercise test		Observed data	
Public street group (n = 33)	116.5 ± 28.6	30.1 (26.7-35.3)	-
Park group (n = 17)	116.0 ± 25.0	30.4 (28.1-33.0)	-
Test group (n = 10)	104.1 ± 29.2	28.0 (22.6-36.2)	-
Model 1		Estimated data	
Public street group (n = 33)	116.5 ± 28.6	26.3 (23.3-29.8)	1.7 (0.8 to 2.5)
Park group (n = 17)	116.0 ± 25.0	28.7 (26.2-31.4)	-1.8 (-2.3 to -0.9)
Test group (n = 10)	104.1 ± 29.2	21.1 (16.5-25.2)	-2.9 (-4.7 to -2.2)
Model 2		Estimated data	
Public street group (n = 33)	116.5 ± 28.6	27.2 (24.8-29.7)	0.5 (-0.2 to 1.4)
Park group (n = 17)	116.0 ± 25.0	28.6 (25.5-32.4)	0.2 (-0.2 to 1.2)
Test group (n = 10)	104.1 ± 29.2	21.7 (17.0-25.9)	-2.4 (-4.2 to -1.8)

Figura 2.5 Risultati di ventilazione ottenuti dal test da sforzo cardiopolmonare e stime della ventilazione attraverso i modelli di regressione. Figura adattata da [2].

Analizzando la dose di inquinante inalata, ricavata dai valori predetti, lo studio evidenzia nuovamente il ruolo cruciale della ventilazione in questo ambito. Nella tabella sono riportate le concentrazioni medie di PM 2.5 e le relative dosi.

Confrontando il rapporto tra la quantità di particolato inalato dai due gruppi, public street group e park group ( $524,3/375,3 \text{ mg} = 1,4$ ), con il rapporto tra le concentrazioni di inquinante ( $31,7/19,7 \text{ mg/m}^3 = 1,6$ ), emerge una discrepanza nelle proporzioni. Questa differenza può essere attribuita alle diverse ventilazioni polmonari a cui i gruppi sono soggetti durante le rispettive giornate lavorative.

PM <sub>2.5</sub>	Public street group (n = 33)	Park group (n = 17)	Test group (n = 10)
Concentration ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) <sup>a</sup>	31.7 (30.5–36.3)	19.7 (17.2–24.6)	29.8 (24.1–44.6)
Inhaled load ( $\mu\text{g}$ ) <sup>b</sup>	514.8 (398.8–650.4)	356.8 (219.0–440.8)	490.2 (323.3–587.4)
Inhaled load ( $\mu\text{g}$ ) <sup>c</sup>	524.3 (424.1–662.2)	375.3 (231.5–458.8)	497.7 (330.8–631.9)

Figura 2.6 Concentrazione ambientale di PM2.5 e carico inalato stimato per 24 ore utilizzando la ventilazione stimata. I valori sono espressi come mediana (intervallo di confidenza al 95%). Figura adattata da [2].

A differenza dello studio condotto da Zuurbier et al. [1], questo studio effettua un test concreto sull'applicabilità del modello a gruppi esterni, mettendo in luce la possibilità di sottostime non trascurabili della ventilazione polmonare. Anche se tali differenze tendono a ridursi nel calcolo della dose inalata, è cruciale tenerle in considerazione nelle applicazioni dei modelli.

## 2.2.2 MODELLO DI GUO et al. 2021 [3]

Un secondo studio che si focalizza sulla verifica delle equazioni predittive è quello condotto da Guo et al. nel 2021. Il setup sperimentale è molto simile a quello del precedente studio, includendo l'uso di un cicloergometro magnetico, dispositivi per la misurazione della frequenza cardiaca e una maschera facciale per calcolare la ventilazione e analizzare gli inquinanti inalati. La principale differenza rispetto allo studio precedente è il campione, composto da 80 giovani volontari cinesi, iscritti al college di Pechino e considerati in buone condizioni fisiche.

Per l'analisi statistica, sono state calcolate le rette di regressione tra la frequenza cardiaca e il logaritmo naturale della ventilazione. Successivamente, sono stati applicati modelli lineari misti, che, come nel Modello 2 dello studio precedente, considerano sia gli effetti fissi sia le variazioni individuali tra i partecipanti. Per valutare le performance delle equazioni, è stata utilizzata una cross-validazione con otto iterazioni. In ciascuna iterazione, 70 partecipanti sono stati assegnati al set di addestramento, mentre 10 sono stati destinati al test di validazione.

La cross-validazione offre numerosi vantaggi, tra cui l'ottimizzazione dell'uso dei campioni disponibili, massimizzando l'utilizzo dei dati e riducendo la variabilità associata alla suddivisione dei gruppi. Confrontando le prestazioni del modello attraverso più iterazioni, è possibile valutare con maggiore precisione i parametri che costituiranno le equazioni predittive, migliorando la capacità di adattamento a dati esterni.

Dai dati dei test cardiopolmonari sono state derivate le equazioni di regressione individuali, e sono stati stimati i valori medi per l'intercetta e la pendenza, pari rispettivamente a  $0.585 \pm 0.013$  e  $0.007 \pm 0.00002$ . Il valore di  $R^2$  ottenuto è di 0.84, confermando, come in altri studi, la buona correlazione tra ventilazione polmonare e frequenza cardiaca.

In Figura 2.7 sono rappresentate le rette di regressione individuali divise per sesso:

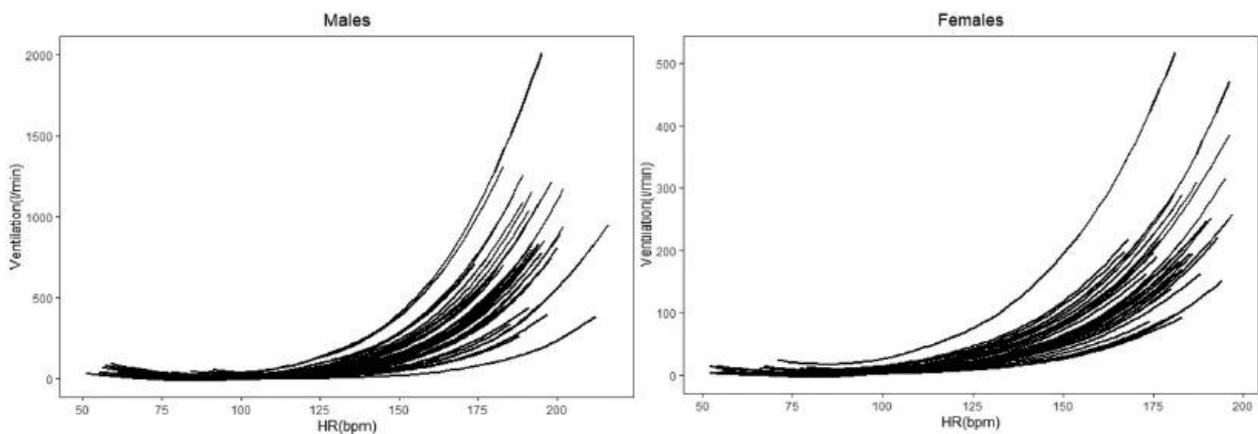


Figura 2.7 Linee di regressione individuali adattate della frequenza cardiaca (battiti per minuto) e della ventilazione (litri per minuto) suddivise per sesso. Figura adattata da [3].

I dati sono stati stratificati per sesso, età, BMI, livello di allenamento e intensità dell'attività fisica, al fine di valutare l'effetto di ciascun parametro sull'andamento delle rette di regressione. Le differenze legate al sesso si manifestano in una maggiore pendenza e una minore intercetta nei grafici di regressione per i partecipanti maschi rispetto alle partecipanti femmine. La pratica o meno di attività fisica, invece, non ha generato un impatto significativo, mentre il peso corporeo e l'intensità dell'attività fisica hanno dimostrato un'influenza rispettivamente sull'intercetta e sulla pendenza delle curve.

Rispetto allo studio di Cozza et al. [2], è stata riscontrata una minore differenza tra i valori predetti dalle equazioni e le misurazioni effettive sui gruppi di test, indipendentemente dal gruppo di test scelto. Le differenze tra  $V_E$  stimate e  $V_E$  misurate, così come tra  $V_E$  predette e  $V_E$  misurate, variano rispettivamente tra 0,0 - 1,4 L/min e 0,0 - 0,9 L/min.

Il modello di equazione predittiva:

$$V_E = e^{0.560+0.007 \cdot HR}$$

si è dimostrato solido e robusto in tutti i test, con un valore medio di  $R^2 = 0.78$  tra  $V_E$  osservata e  $V_E$  predetta. Tuttavia, una correlazione non ottimale è stata osservata nei gruppi esterni con attività fisica di bassa intensità, come evidenziato dai punti rossi in Figura 2.8.

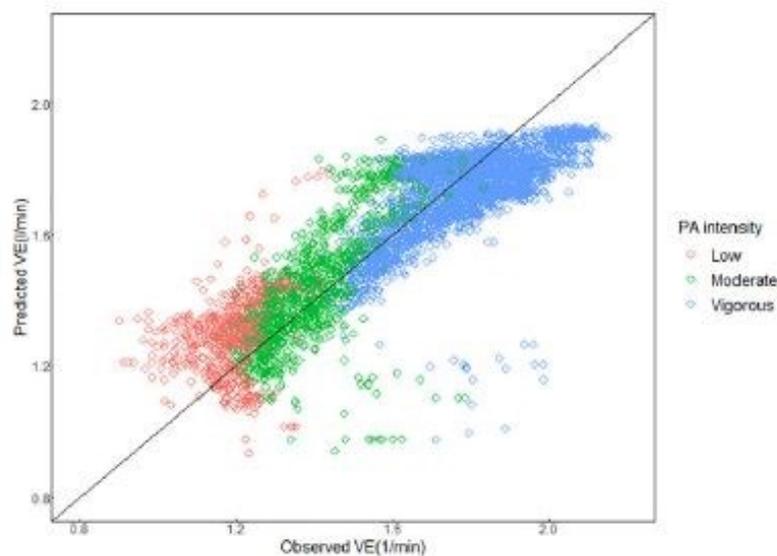


Figura 2.8 Risultati della cross-validazione a otto fold, evidenziati per diverse intensità di attività fisica. Nell'asse orizzontale si trovano le  $V_E$  misurate mentre in quello verticale le  $V_E$  predette. Figura adattata da [3].

Validare i modelli risulta quindi fondamentale per verificarne l'applicabilità su gruppi esterni, in particolare quando i soggetti presentano potenziali differenze fisiche. Lo studio di Guo et al. conclude che i valori predetti dall'equazione non si discostano in modo significativo da quelli effettivamente misurati nei gruppi esterni. Tuttavia, questa affermazione si basa su un campione di studenti con caratteristiche fisiche ed età simili. Qualora il modello venisse applicato a popolazioni più eterogenee, potrebbero emergere discrepanze più marcate.

## 2.3 VALUTAZIONE DELL' INTENSITA' DI SFORZO FISICO

La risposta dei modelli alle oscillazioni del ritmo cardiaco è fondamentale per valutarne l'efficacia e l'adattabilità a diversi tipi di sforzo fisico, offrendo così indicazioni preziose sulla loro efficienza. Lo studio di Cruz et al. ha testato le equazioni su due tipologie distinte di attività: un esercizio ad alta intensità con intervalli e uno a bassa intensità ma costante. Questo approccio ha permesso di verificare come i modelli rispondano a variazioni di ritmo ed intensità delle attività motorie, offrendo un quadro più completo sulla loro applicabilità.

### 2.3.1 MODELLO DI CRUZ et al. 2020 [4]

Lo studio effettuato da Cruz et al. nel 2020 in collaborazione con l'istituto universitario di San Paolo, Brasile ha coinvolto 18 uomini fisicamente attivi e ritenuti in buone condizioni di salute. I partecipanti hanno eseguito un test massimale incrementale su un cicloergometro meccanico Biotek 2100, con il test che veniva interrotto quando non erano più in grado di mantenere una frequenza di pedalata tra i 60 e 70 giri al minuto. Durante l'esercizio, sono stati monitorati parametri chiave come la frequenza cardiaca, la ventilazione polmonare e lo scambio di gas, per valutare la risposta fisiologica all'aumentare dello sforzo. Dopo aver tracciato i grafici della ventilazione polmonare in funzione della frequenza cardiaca e selezionato solo le curve con un coefficiente di determinazione ( $R^2$ ) superiore a 0.90, sono stati valutati due approcci di aggiustamento per sviluppare il modello: il primo utilizzava un aggiustamento di tipo quadratico, rappresentato dalla funzione  $F(x) = a + b_1 \cdot x + b_2 \cdot x^2$ , mentre il secondo impiegava un aggiustamento esponenziale, descritto dalla funzione  $F(x) = \exp(a + b_1 \cdot x)$ . In Figura 2.9 vengono tracciate le curve di regressione per entrambi gli approcci.

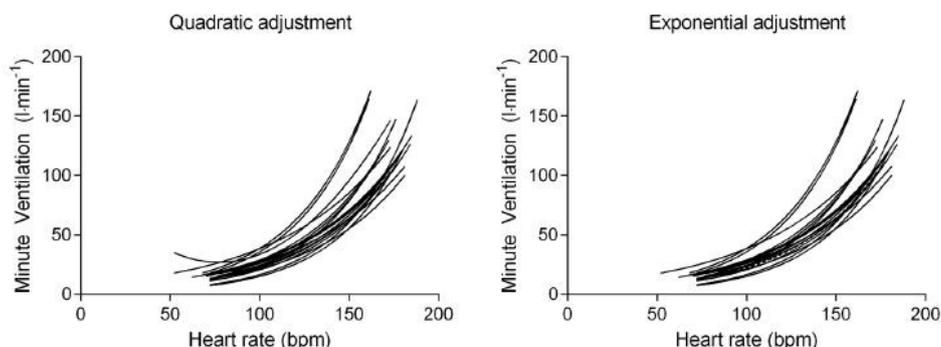


Figura 2.9 Stima delle curve basata sulla relazione tra la ventilazione polmonare e la frequenza cardiaca durante un test incrementale massimale. Figura adattata da [4].

Le equazioni sono state testate applicandole a due protocolli di resistenza eseguiti sullo stesso cicloergometro utilizzato per il test massimale. Il primo protocollo prevedeva un esercizio intervallato ad alta intensità, in cui i partecipanti pedalavano per un minuto a un'intensità corrispondente allo sforzo in cui si raggiungeva il massimo consumo di ossigeno, seguito da un minuto al 40% di tale intensità; questa sequenza è stata ripetuta per 10 volte. Il secondo protocollo consisteva in un esercizio continuo a intensità moderata, con una durata fissata per eguagliare il carico di lavoro complessivo del primo protocollo.

Lo studio ha effettuato un'analisi Bland-Altman per verificare la concordanza tra le stime della ventilazione e le misurazioni effettive. I risultati hanno mostrato un buon accordo tra le due, sia con gli aggiustamenti quadratici, che con quelli esponenziali.

Tuttavia, valutando i risultati dei protocolli, si è osservato che il modello quadratico tende a sottostimare leggermente il volume d'aria inalato durante l'esercizio continuo a bassa intensità. Al contrario, gli aggiustamenti esponenziali si sono dimostrati efficaci per entrambi i protocolli, con differenze minime rispetto ai valori misurati.

Successivamente, è stato applicato il modello di Zuurbier del 2009 [1] ai dati delle frequenze cardiache raccolte durante i protocolli di resistenza, per valutarne sia l'efficacia che l'applicabilità.

È stata poi applicata la tecnica statistica ANOVA con misure ripetute per confrontare le medie dei valori sia all'interno dei gruppi sia tra gruppi diversi. Non sono state riscontrate differenze significative tra gli aggiustamenti quadratici ed esponenziali; tuttavia, si è evidenziata una certa discrepanza tra le predizioni del modello di Zuurbier [1] e i valori misurati (Figura 2.10 e Figura 2.11).

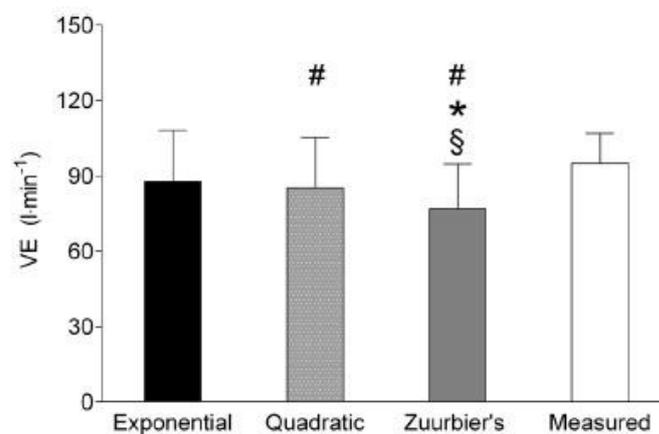


Figura 2.10 Ventilazione minuto stimata e misurata direttamente durante l'esercizio a intervalli ad alta intensità. Figura adattata da [4].

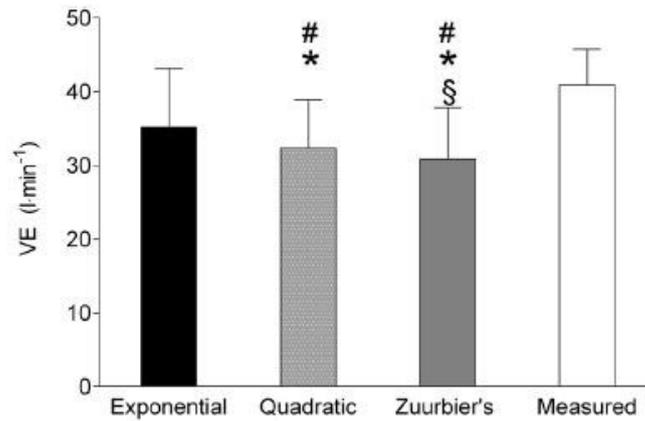


Figura 2.11 Ventilazione minuto stimata e misurata direttamente durante l'esercizio continuo a bassa intensità. Figura adattata da [4].

La differenza osservata può essere spiegata dal fatto che lo studio di Cruz include un numero maggiore di punti lungo l'intero spettro delle intensità degli esercizi. Questo approccio fornisce una valutazione più dettagliata e precisa dei protocolli in cui la frequenza cardiaca si avvicina ai limiti del suo intervallo, aumentando così l'affidabilità delle stime in condizioni di esercizio più estreme.

L'obiettivo principale dello studio di Zuurbier et al. [1] era analizzare le differenze di esposizione tra vari mezzi di trasporto, come auto, bus e bicicletta. Concentrandosi esclusivamente su questo ambito, le equazioni sviluppate potrebbero non essere adatte a prevedere la ventilazione in contesti che includono esercizi fisici e intensità diverse. Infatti, il modello del 2009 ha mostrato una significativa sottostima della ventilazione in entrambe le varianti degli esercizi di resistenza analizzati.

Lo studio di Cruz evidenzia importanti considerazioni sulle difficoltà che un modello predittivo deve affrontare nel gestire diversi livelli di sforzo fisico. È emerso che una valutazione superficiale delle frequenze cardiache durante la fase di costruzione del modello può generare differenze significative nelle stime di ventilazione, specialmente in condizioni di sforzo a intensità elevate o ridotte.

Il modello di Cruz, testato su un intervallo di carichi di lavoro crescenti, dai ritmi leggeri fino allo sforzo massimo, ha dimostrato di essere più efficace nell'applicazione a protocolli di resistenza.

## 2.4 CONFRONTI E CONCLUSIONI SUI MODELLI

La maggior parte degli studi in letteratura, inclusi quelli esaminati nelle sezioni precedenti, mostra coefficienti di regressione simili tra loro. Tuttavia, l'efficacia complessiva di ciascun modello risulta strettamente legata al contesto specifico in cui è stato sviluppato, evidenziando la necessità di adattamenti e calibrazioni per adeguarsi a scenari diversi o nuove applicazioni.

La tabella seguente riassume le equazioni di predizione dei modelli analizzati, affiancandovi i valori statistici relativi a età e BMI. Si osserva che un'età media più avanzata e un BMI più alto tendono ad aumentare la pendenza delle curve, indicando che, nei soggetti più giovani e con una minor quantità di massa corporea rispetto all'altezza, le ventilazioni elevate si raggiungono generalmente a frequenze cardiache più alte. Questo senza considerare il livello di allenamento dei soggetti, che potrebbe aumentare il BMI a causa di una maggiore massa muscolare, senza però avere un impatto negativo sulla ventilazione polmonare.

La frequenza cardiaca si è dimostrata in tutti gli studi un indicatore affidabile per la ventilazione polmonare, con valori di coefficiente di determinazione  $R^2$  statisticamente elevati.

<b>Studio di riferimento</b>	<b><math>R^2</math></b>	<b>Modello <math>V_E</math></b>	<b>Età soggetti (anni)</b>	<b>BMI (<math>Kg/m^2</math>)</b>
<i>Zuurbier et al. 2009 [1]</i>	0.90	$V_E = e^{0.89+0.022HR}$	Media: 42.0 Max: 55, Min: 23	Media: 24.9 Max: 30.8, Min: 19
<i>Cozza et al. 2015 [2]</i>	$0.95 \pm 0.01$	$V_E = e^{0.58+0.025HR}$	Street Group Media: 45.0 Park Group Media: 48.5	Street Group Media: 27.9 Park Group Media: 27.0
<i>Guo et al. 2021 [3]</i>	0.84	$V_E = e^{0.58+0.007HR}$	Media: 18.29 STD: 0.84	Mediana: 21.0 P <sub>25</sub> : 19.5, P <sub>75</sub> : 22.7
<i>Cruz et al. 2020 [4]</i>	$0.92 \pm 0.02$	$V_E = e^{1.16+0.021HR}$	Media: 27.8 STD: 5.4	Media: 23.0 STD: 1.6

Tra i vantaggi nell'uso della frequenza cardiaca come predittore, in sostituzione alla misura diretta della ventilazione, si annoverano:

- Rapporto costo-beneficio elevato: Riduzione delle spese sulla strumentazione per la misurazione della ventilazione polmonare.
- Possibilità di misurazioni in ambienti reali: Esecuzione delle rilevazioni in luoghi quotidianamente frequentati dalle persone, rendendo la valutazione più rappresentativa delle condizioni reali.
- Assenza di barriere fisiche: Nessun impedimento durante la respirazione, garantendo naturalezza durante l'attività fisica.

Tuttavia, è importante considerare vari aspetti che potrebbero limitare l'uso di questi modelli:

- Per ottenere valori specifici di ventilazione nei singoli soggetti, è consigliabile utilizzare i coefficienti individuali piuttosto che quelli del modello generale. In questi casi, dato che esiste spesso una significativa variabilità tra individui, è prudente optare per modelli che considerino maggiormente le caratteristiche specifiche del singolo. Tuttavia, per studi di gruppo o su ampie popolazioni, i modelli generali risultano più efficaci.
- Creare modelli basati su segmenti di popolazione troppo specifici può portare a errori quando questi vengono applicati ad altri contesti o a individui con caratteristiche fisiche diverse. In particolare, sviluppare un modello su un range limitato di frequenze cardiache potrebbe risultare problematico nel valutare esercizi ad alta o molto bassa intensità, come nell'applicazione del modello di Zuurbier [1] ai test di resistenza di Cruz [4].
- Limitare l'applicabilità delle equazioni a specifici intervalli di frequenze cardiache, in cui gli errori di stima risultano trascurabili, potrebbe rappresentare una soluzione efficace per gestire i domini di validità dei modelli. Lo studio di Cozza et al. ha prodotto dei grafici che illustrano la relazione tra HR e  $V_E$  durante il test cardiopolmonare, includendo delle bande di confidenza al 95% (Figura 2.12). Queste bande delineano l'intervallo entro cui ci si aspetta che ricada la maggior parte delle osservazioni, fornendo un'indicazione del grado di incertezza associato alla predizione.

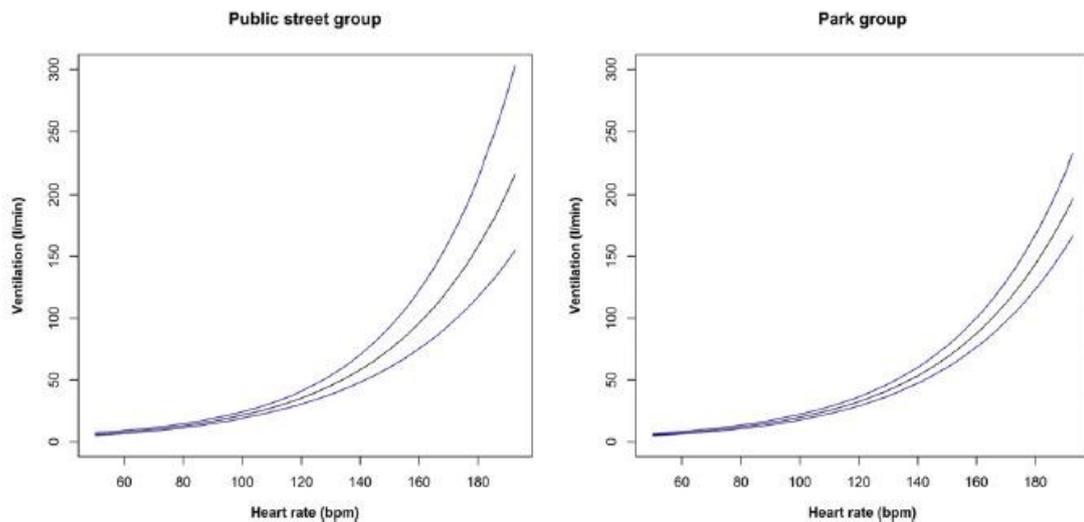


Figura 2.12 Grafici delle stime di ventilazione (con bande di confidenza al 95%) a partire dalle misurazioni della frequenza cardiaca ottenute dal test da sforzo cardiopolmonare per lo Street Group e il Park Group, ricavati dal modello misto. Figura adattata da [2].

Tralasciando la differenza tra i due gruppi, che conferma nuovamente l'intervariabilità tra i soggetti dello studio, il range di frequenze consigliato è quello inferiore ai 120 bpm, poiché il modello si dimostra particolarmente preciso a frequenze più basse.

- La sensibilità a fattori esterni è generalmente ritenuta poco influente negli studi esaminati, poiché la frequenza cardiaca è principalmente influenzata dal consumo di ossigeno, il quale ha un'alta correlazione con la ventilazione polmonare. Tuttavia, la frequenza cardiaca può essere influenzata da fattori come stress, temperatura, stato emotivo e assunzione di sostanze stimolanti, che potrebbero compromettere la precisione della misura qualora si manifestassero nei soggetti.

## CAPITOLO 3 – MODELLI MULTIVARIATI PER LA STIMA DELLA VENTILAZIONE POLMONARE

L'uso della frequenza cardiaca come unico predittore offre diversi vantaggi, come discusso in precedenza, ma focalizzandosi sui singoli individui possono emergere facilmente errori di stima. Gli studi di Greenwald et al. del 2016 e 2019 si sono concentrati su un'analisi più dettagliata delle variabili che influenzano la ventilazione polmonare, con l'obiettivo di ridurre le discrepanze legate alla variabilità individuale.

### 3.1 MODELLO DI GREENWALD et al. 2016 [5]

L'obiettivo dello studio di Greenwald et al. era la quantificazione della ventilazione polmonare attraverso dati di facile reperibilità all'interno di un laboratorio d'analisi, che non si limitassero però alla sola frequenza cardiaca.

La novità risiede innanzitutto nella normalizzazione della ventilazione per la FVC (Capacità Vitale Forzata), un valore facile da misurare e fortemente correlato al volume polmonare funzionale. La dipendenza della FVC da parametri come età, altezza, sesso e razza consente di valutare i dati in modo indipendente dalle caratteristiche individuali, offrendo indicazioni statistiche meno influenzate dal contesto specifico.

I dati sono stati raccolti da un campione di 15 adolescenti coinvolti in un progetto atletico extracurricolare di una scuola superiore ad Atlanta, Georgia. Il test consisteva in una corsa su tapis roulant, partendo da una camminata leggera fino a raggiungere uno sforzo fisico che portasse la frequenza cardiaca tra i 160 e 180 bpm.

Durante il test, sono state registrate la frequenza cardiaca e la frequenza respiratoria, la prima mediante elettrocardiogramma e la seconda tramite un sensore di espansione toracica. Un sensore di movimento è stato utilizzato per monitorare il vettore di moto dei soggetti, mentre il volume corrente d'aria è stato misurato utilizzando una maschera facciale aderente, riducendo al minimo l'ingombro. Prima e dopo il test, i parametri respiratori dei soggetti, come FVC e FEV1, sono stati rilevati con uno spirometro.

Dalle misurazioni sono stati sviluppati modelli lineari misti che includessero un effetto casuale per i singoli soggetti. Per la selezione dei modelli, sono state valutate tutte le possibili combinazioni dei

parametri ritenuti capaci di influenzare la ventilazione polmonare. Tra questi parametri figurano: la frequenza cardiaca (HR), la frequenza respiratoria ( $f_B$ ), il parametro di attività (ACT) legato ai vettori di movimento, l'indicatore di pendenza della HR chiamato "warm", l'età (age), il sesso (sex), l'indice di massa corporea (BMI), il rapporto tra FEV1 e FVC, e l'altezza (height). Per ogni possibile numero di covariate considerate, è stato scelto il modello migliore basandosi su tre criteri: l'errore percentuale calcolato tramite cross-validazione a cinque fold, l'indice statistico AIC (Akaike Information Criterion), che valuta la qualità del modello in relazione al numero di parametri utilizzati e al set di dati su cui è stato sviluppato, e il p-value, che misura la significatività statistica dei risultati ottenuti. Sono stati privilegiati i parametri più facilmente accessibili in un contesto di studio ambientale.

	model 1	model 2	model 3	model 4	model 5	model 6	model 7	model 8	model 9
	-3.859	-4.247	-3.782	-2.85	11.65	15.9	12.0	14.30	15.44
	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.0019	0.0559	0.0908	0.0489	0.343	0.479
HR	0.101	0.0595	0.0531	0.0414	0.0420	0.0420	0.0418	0.0418	0.0418
	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
$f_B$	-	0.226	0.229	0.227	0.229	0.228	0.227	0.227	0.227
		<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
ACT	-	-	0.490	1.29	1.23	1.24	1.26	1.26	1.26
			0.0805	0.0037	0.0055	0.0053	0.0046	0.0046	0.0046
warm	-	-	-	0.566	0.540	0.544	0.554	0.554	0.554
				0.0200	0.0264	0.0253	0.0231	0.0231	0.0233
age	-	-	-	-	-0.845	-0.813	-1.17	-1.20	-1.19
					0.0094	0.0156	0.0022	0.0045	0.0087
sex	-	-	-	-	-	-0.0273	1.09	1.14	1.09
						0.518	0.202	0.223	0.369
BMI	-	-	-	-	-	-	0.241	0.243	0.241
							0.154	0.171	0.202
FEV <sub>1</sub> /FVC	-	-	-	-	-	-	-	-2.28	-2.69
								0.861	0.8546
height	-	-	-	-	-	-	-	-	-0.00481
									0.938
AIC	1244.0	1136.8	1134.4	1130.0	1124.6	1128.7	1122.3	1115.3	1119.1
Percent error	11.3(36)%	8.1(29)%	8.3(29)%	8.5(28)%	9.5(26)%	8.8(27)%	8.9(28)%	10.4(29)%	10.3(33)%

Figura 3.1 Risultati dei modelli lineari misti generali, con indicazione dei predittori utilizzati in ciascun modello, le stime dei parametri, i valori p, i valori AIC e l'errore percentuale. La variabile dipendente in tutti i modelli è  $V_E / FVC$ . Per le stime dei parametri, la prima riga riporta la stima e la seconda riga il valore p.

L'errore percentuale è espresso come media (deviazione standard).

In Figura 3.1 sono mostrati i migliori modelli selezionati in base al numero di variabili incluse, valutati su intervalli temporali di 30 secondi.

Dai dati emerge che i diversi criteri di selezione dei modelli portano a scelte diverse riguardo ai predittori. L'aggiunta di parametri come ACT, warm, age, sex e BMI tende a ridurre il valore di AIC, suggerendo un miglioramento del modello secondo questo indice. Tuttavia, la loro inclusione peggiora le performance del modello secondo la cross-validazione. HR e  $f_B$  mostrano valori di p-value molto bassi in tutti i modelli, indicando una buona affidabilità di questi parametri.

Poiché la ventilazione è stata normalizzata per la FVC, indicatori come età, altezza e sesso, che influenzano significativamente la FVC, non risultano efficaci nella predizione della VE/FVC.

La frequenza respiratoria e il volume corrente si sono dimostrati sensibili all'indicatore di pendenza della frequenza cardiaca 'warm', ma dato che questo peggiorava le performance del modello, è stato escluso come predittore utile. Anche BMI e rapporto FEV1/FVC non apportano migliorie al modello, presentando oltretutto valori di p-value non significativi.

Contrariamente ai risultati, è logico supporre che indici legati allo stato fisico e alla salute polmonare dovrebbero avere un'influenza significativa sulla ventilazione, migliorandone piuttosto che peggiorandone la predizione. Tuttavia, questo risultato può essere spiegato dal fatto che lo studio è stato condotto su giovani adolescenti atletici, di età compresa tra 15 e 18 anni, i cui valori di BMI e FEV1/FVC rientrano largamente nella norma. In campioni che includono soggetti con livelli atletici variabili o potenziali problemi respiratori, ci si potrebbe aspettare che questi indicatori abbiano un'influenza maggiore.

Il modello consigliato dallo studio, per le migliori performance, è dunque quello che vede HR e fB come predittori:

$$\frac{V_E}{FVC} = -4.247 + 0.0595 \cdot HR + 0.226 \cdot f_B$$

Nel caso in cui la frequenza respiratoria non fosse disponibile, lo studio fornisce anche un modello dove la frequenza cardiaca è l'unica variabile:

$$\frac{V_E}{FVC} = -3.859 + 0.101 \cdot HR$$

L'errore percentuale medio del secondo modello ( $11,3 \pm 36\%$ ) è leggermente superiore a quello del primo ( $8,1 \pm 29\%$ ), ma va considerato che i parametri respiratori sono spesso più difficili da misurare rispetto alla frequenza cardiaca. Per allargare gli studi a popolazioni più ampie è allora conveniente cedere delle percentuali di precisione in cambio di un campione statistico più esteso.

Si osserva inoltre che, per livelli moderati di attività fisica, sia il volume corrente che la frequenza respiratoria aumentano in modo lineare con l'incremento della frequenza cardiaca. In questo scenario, il solo valore della HR può essere sufficiente per predire la ventilazione. Al contrario, durante attività più intense, si registra una stabilizzazione del volume corrente, rendendo l'aumento della frequenza respiratoria un fattore più rilevante.

Come si può osservare dai grafici che seguono (Figura 3.2), i risultati della cross-validazione mostrano come l'errore medio sia minore nel modello avente sia frequenza cardiaca che respiratoria come predittori.

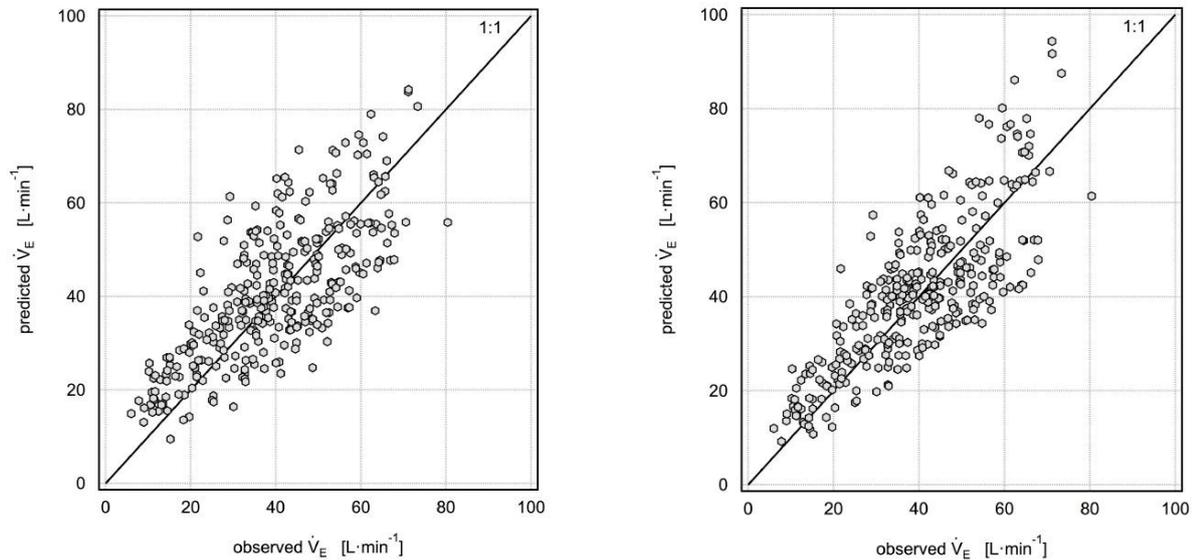


Figura 3.2 Risultati della cross-validazione a cinque segmenti per il modello  $V_E / FVC = -3.859 + 0.101 \cdot HR$  a sinistra, e per il modello  $V_E / FVC = -4.247 + 0.0595 \cdot HR + 0.226 \cdot f_B$ . Figura adattata da [5].

Per testare le equazioni, lo studio ha applicato i modelli a dati raccolti durante un allenamento sportivo nella scuola di Atlanta, con l'obiettivo di stimare la dose di inquinanti atmosferici inalati. In particolare, è stato analizzato un giorno di allenamento in cui una squadra di calcio e una di atletica leggera si stavano allenando simultaneamente su un campo all'aperto, con misurazioni del particolato (PM 2.5) eseguite ogni minuto. Sono stati confrontati un calciatore e uno sprinter, entrambi maschi di età, altezza e capacità polmonare simili.

Durante il periodo di esposizione, la concentrazione media di PM 2.5 è stata di  $3.9 \mu\text{g}/\text{m}^3$  per lo sprinter (esposto per 105 minuti) e di  $3.4 \mu\text{g}/\text{m}^3$  per il calciatore (esposto per 90 minuti). Nonostante le esposizioni simili, lo sprinter ha inalato  $4.3 \text{ m}^3$  di aria, rispetto ai  $3.4 \text{ m}^3$  del calciatore. Di conseguenza, la dose inalata di PM 2.5 è stata di  $16.6 \mu\text{g}$  ( $0.19 \mu\text{g}/\text{kg}$  di massa corporea) per lo sprinter e di  $12.3 \mu\text{g}$  ( $0.22 \mu\text{g}/\text{kg}$  di massa corporea) per il calciatore.

Questa differenza è dovuta principalmente all'intensità dell'attività fisica, che ha influenzato la ventilazione polmonare. Se i soggetti fossero rimasti a riposo durante il periodo di esposizione, la dose inalata sarebbe stata significativamente inferiore, rispettivamente  $5.0 \mu\text{g}$  per lo sprinter e  $4.8 \mu\text{g}$  per il calciatore, circa un terzo rispetto alla dose durante l'attività.

Le differenze nelle stime delle dosi usando il modello con la frequenza cardiaca come unico predittore sono risultate minime, con una stima leggermente inferiore (0.6%) per lo sprinter e leggermente superiore (2.4%) per il calciatore rispetto al modello completo.

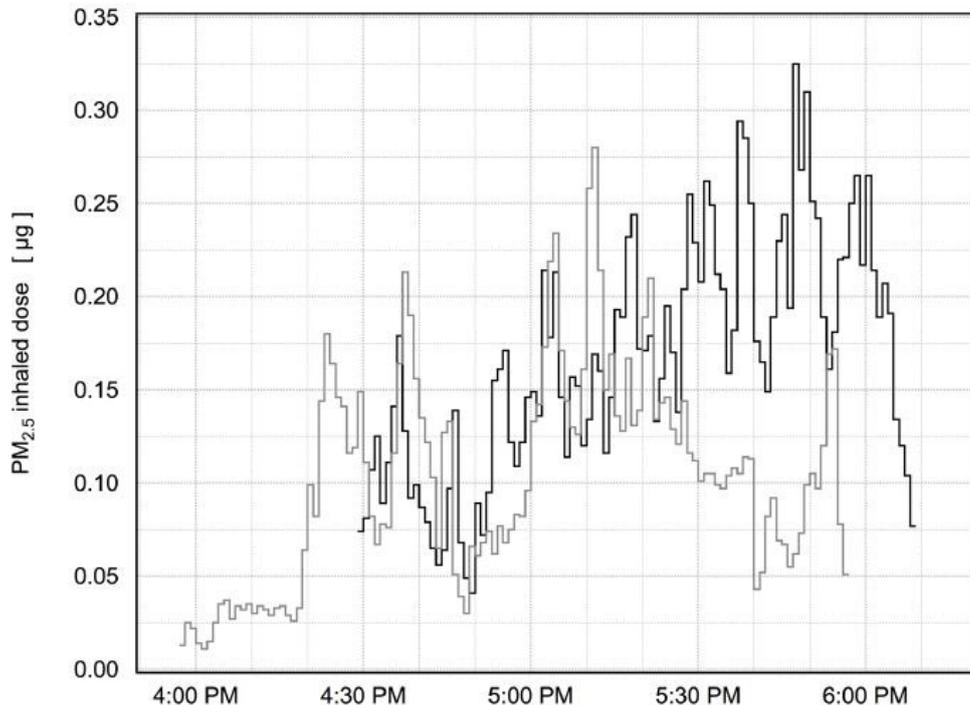


Figura 3.3 Dose di PM 2.5 inalato nel tempo per un corridore (linea nera) e un calciatore (linea grigia) durante la pratica post-scolastica. Figura adattata da [5].

La Figura 3.3 mostra gli andamenti della dose inalata durante la sessione di allenamento dei soggetti studiati. Le variazioni istantanee visibili nel grafico sono attribuibili ai cambiamenti nella concentrazione di particolato fine misurati, mentre le diverse altezze delle baseline sono dovute alle differenti intensità delle attività fisiche svolte.

Un ultimo aspetto che lo studio invita a considerare riguarda la predizione della FVC in assenza di misurazioni spirometriche. In tali circostanze, è possibile utilizzare formule predittive, come quelle proposte dallo studio NHANES III, che si basano su parametri quali età, sesso, altezza e razza per calcolare i coefficienti necessari alla stima della FVC.

Questi modelli consentono di ottenere una valutazione indicativa della funzione polmonare, ma possono purtroppo introdurre delle discrepanze nella predizione delle dosi inalate. Sono consigliate dunque, se disponibili, le misure esatte delle funzioni polmonari.

Esempio di formula di predizione di NHANES III generale:

$$FVC \text{ (litri)} = a \times \text{altezza (cm)} - b \times \text{età (anni)} - c$$

Coefficienti per uomo caucasico:

$$FVC = 0.0576 \times \text{altezza} - 0.026 \times \text{età} - 4.34$$

Coefficienti per uomo afroamericano:

$$FVC = 0.0566 \times \text{altezza} - 0.026 \times \text{età} - 3.45$$

In conclusione, questo studio ribadisce che un campione troppo omogeneo, come quello costituito da adolescenti tra i 15 e i 18 anni, può influire sull'efficacia reale dei parametri considerati, amplificandone o riducendone l'importanza. L'estensione della popolazione di studio è quindi essenziale per valutare correttamente l'effetto di covariate come età, altezza, BMI o livello atletico che in questo caso sono stati offuscati dalla limitata variabilità del campione.

Nel 2019, Roby Greenwald e collaboratori pubblicarono un ulteriore studio in cui la stessa analisi venne eseguita su un ampio dataset, composto da otto studi indipendenti, ciascuno dei quali contribuì con i propri dati. L'obiettivo rimase invariato rispetto allo studio del 2016: parametrizzare l'equazione per predire la ventilazione polmonare utilizzando fattori accessibili e facili da misurare, ma che allo stesso tempo riducessero l'intervariabilità legata ai singoli soggetti.

### 3.2 MODELLO DI GREENWALD et al. 2019 [6]

La disponibilità di un campione ampio e diversificato è stata a lungo una delle principali limitazioni per molti studi. Per superare questo ostacolo, Greenwald et al. hanno raccolto dati provenienti da otto studi indipendenti, assicurando un buon bilanciamento in termini di età, sesso, livello di allenamento fisico ed etnia dei partecipanti. Oltre a ciò, sono state incluse misurazioni effettuate in diverse condizioni: a riposo, da seduti, durante camminate, corse e percorsi in bicicletta.

Per sviluppare un modello che rispettasse i presupposti dello studio, sia in termini di fattibilità strumentale sia nella ricerca di indicatori validi, sono state considerate diverse variabili, tra cui la frequenza cardiaca, la frequenza respiratoria, l'età, il sesso, l'altezza e il peso, includendo eventuali termini di secondo ordine e trasformazioni logaritmiche.

Sono invece stati esclusi parametri come il volume corrente (VT), l'equivalente metabolico (METs) e il consumo di ossigeno (VO<sub>2</sub>), data la loro difficile misurabilità in un contesto ambulatoriale.

Una fonte di inter-variabilità per la ventilazione polmonare è il volume polmonare disponibile durante gli atti respiratori nei diversi soggetti. I due parametri che meglio caratterizzano questa funzione sono la capacità vitale forzata (FVC) e il volume espiratorio massimo in un secondo (FEV<sub>1</sub>). Tra i metodi testati nello studio, quello ritenuto più efficace prevede l'uso del logaritmo naturale del FVC, il quale, se non presente nei dati, può essere stimato da altri parametri fisici, come discusso nel sottocapitolo precedente.

Per ovviare alla diversa provenienza dei dati, il modello lineare misto ha introdotto delle correzioni per uniformare i valori dei parametri in base allo studio di origine. Inoltre, per ridurre ulteriormente le variazioni dovute alle caratteristiche individuali, è stato inserito un effetto randomico in grado di incorporare le divergenze legate all'intervariabilità. Il modello è stato testato utilizzando una procedura di cross-validation a dieci fold che ha permesso di garantire robustezza e affidabilità ai risultati.

### 3.2.1 MIGLIOR MODELLO MULTIVARIATO

Il modello più performante tra quelli testati è risultato essere quello con trasformazioni logaritmiche sia per la variabile dipendente che per quelle indipendenti. Tra i principali vantaggi di questo approccio si annoverano: l'assenza di necessità di includere termini di ordine superiore per le variabili indipendenti, l'impossibilità di generare valori negativi per la ventilazione polmonare, e la capacità di rendere impliciti i termini di interazione tra le variabili, semplificando così la complessità del modello.

Lo studio propone due modelli: uno che include la frequenza respiratoria e uno che la esclude, poiché questa variabile può risultare difficile da misurare in molte applicazioni pratiche.

$$V_E = e^{-9.59} HR^{2.39} age^{0.274} sex^{-0.204} FVC^{0.520}$$
$$V_E = e^{-8.57} HR^{1.72} f_B^{0.611} age^{0.298} sex^{-0.206} FVC^{0.614}$$

La frequenza cardiaca è espressa in battiti al minuto, la frequenza respiratoria in respiri al minuto, l'età in anni, mentre il sesso è codificato come 1 per i maschi e 2 per le femmine, e l'FVC è riportato in litri. I modelli presentano errori percentuali mediani di -0.664% e 1.20%, rispettivamente. L'intervallo interquartile (IQR) è di 45.4% per il primo modello e 37.9% per il secondo. Questi valori indicano la dispersione degli errori attorno alla mediana. Poiché gli IQR sono elevati, si evince che la varianza degli errori rimane considerevole.

### 3.2.2 EFFETTI SINGOLI DEI PARAMETRI

Lo studio esamina individualmente gli effetti delle variabili, valutando il loro contributo alle performance del modello e l'importanza che assumono nel caso in cui altri parametri siano assenti. Questo approccio permette di identificare quali variabili sono fondamentali per mantenere l'accuratezza predittiva del modello.

- FVC: Nel dataset di riferimento dello studio, il numero di soggetti con FVC misurata è significativamente inferiore rispetto a quelli con FVC stimata, poiché il dato non era disponibile per tutti. Questo riduce la potenza statistica dei modelli che includono la FVC misurata rispetto a quelli che utilizzano la FVC stimata. Nonostante ciò, si è osservato che risulta fondamentale considerare la FVC esatta, soprattutto nei soggetti con malattie respiratorie o particolarità genetiche, poiché queste condizioni e il parametro in sé influenzano notevolmente la ventilazione polmonare. Una stima accurata della FVC può prevenire sovrastime della  $V_E$  in individui con capacità polmonari ridotte e sottostime in quelli con FVC superiore alla norma. Tuttavia, il modello tende a sottostimare anche nei soggetti con capacità polmonari nella media.
- FEV<sub>1</sub>: In presenza di patologie ostruttive delle vie respiratorie, come l'asma o la broncocostrizione, si ipotizza che il FEV<sub>1</sub> possa avere un impatto significativo nella predizione della ventilazione polmonare, potenzialmente superiore al FVC. Tuttavia, l'inclusione del FEV<sub>1</sub> nel modello non migliora significativamente le sue prestazioni. Anche la sua eventuale sostituzione al posto del FVC non porta a differenze rilevanti. Lo studio conclude, quindi, che non è possibile stabilire con certezza quale dei due parametri sia più efficace nel migliorare la predittività del modello.

- **Età:** Modelli che includono l'età come predittore, ma non altezza, sesso o FVC, mostrano coefficienti esponenziali del valore di 0.45 (0.023) e 0.43 (0.024) nel caso sia inclusa anche la  $f_B$ . Sembra quindi che l'età giochi un ruolo significativo nel determinare la ventilazione polmonare. Tuttavia, un'analisi stratificata ha mostrato che l'influenza dell'età sulla ventilazione diminuisce con l'aumentare degli anni del soggetto, diventando quasi trascurabile per persone di età superiore ai 24 anni. Nonostante ciò, l'età continua a influenzare altre variabili del modello, come la frequenza cardiaca e la frequenza respiratoria, e pertanto rimane un parametro importante da considerare.
- **Altezza:** Nonostante l'altezza influenzi la capacità polmonare, il suo impatto sul calcolo della ventilazione polmonare risulta marginale se sono già presenti predittori come la frequenza cardiaca e la capacità vitale forzata. Per soggetti di statura più bassa, si osserva in media una frequenza cardiaca più alta e una FVC più bassa rispetto alla norma. Tuttavia, se la FVC non è inclusa nel modello, l'altezza diventa statisticamente rilevante, mostrando un effetto più pronunciato. Al contrario, l'inclusione dell'altezza non migliora significativamente le prestazioni del modello.
- **Sesso:** Lo studio ha esplorato l'effetto del sesso in diversi modi, riscontrando in ogni caso un contributo significativo, sebbene modesto, nella previsione della ventilazione polmonare. A parità di altri parametri, la  $V_E$  è mediamente inferiore del 13% nelle donne rispetto agli uomini (nell'esamina dei modelli si era osservato il contrario ma in quei casi vi era la variazione di più indicatori). Quando si stratifica per sesso, si osserva che variabili come la frequenza cardiaca e l'età rimangono stabili, mentre altri parametri come la frequenza respiratoria e la capacità vitale forzata mostrano differenze notevoli. In sintesi, il sesso si dimostra un valido predittore della  $V_E$  e il suo effetto risulta indipendente dalla FVC e dalla  $f_B$ .
- **Razza o Etnia:** Altri studi hanno evidenziato come le capacità polmonari possano variare significativamente tra popolazioni diverse, influenzate sia dall'ambiente di sviluppo sia da fattori genetici. Tuttavia, nello studio in questione, i campioni statistici non sono sufficientemente ampi per valutare l'effetto di questi parametri. I tentativi di stratificazione e validazione per razza o etnia suggeriscono che, in questo contesto specifico, tali variabili non mostrano un effetto indipendente.

In conclusione, lo studio di Greenwald et al. del 2019 ha raggiunto l'obiettivo di sviluppare un'equazione basata su molteplici parametri che riducesse la variabilità individuale, ma ha anche evidenziato alcuni limiti legati all'accuratezza di tali parametri. Come discusso, una stima errata della FVC può compromettere in modo significativo la predizione della ventilazione, e non è sempre chiaro quanto il peso dei vari indicatori influisca su ciascun soggetto.

Un'altra limitazione risiede nel fatto che le variazioni della  $V_E$  sono state attribuite esclusivamente a fattori legati all'attività fisica, trascurando altre variabili come stress, rumore o ansia, che possono anch'esse influenzare la ventilazione. Inoltre, si è confermato che l'età e il sesso rappresentano importanti predittori, mentre altezza e razza risultano avere un'influenza minore, indipendentemente dal loro impatto sulla FVC.

## CAPITOLO 4 – CONFRONTI, LIMITAZIONI E SFIDE PER IL FUTURO

L'analisi delle diverse tipologie di modelli conferma che non esiste una soluzione unica per la scelta delle equazioni predittive della ventilazione polmonare. Il contesto dello studio riveste un ruolo cruciale in questa valutazione, poiché, come evidenziato nel primo capitolo, i coefficienti variano in base alle caratteristiche fisiche e comportamentali dei soggetti.

Per studi su larga scala che mirano a valutare parametri ambientali, come quelli legati a contesti urbani o regionali, un modello basato esclusivamente sulla frequenza cardiaca risulta il più efficiente. Questo approccio semplifica la raccolta dei dati, eliminando la necessità di attrezzature da laboratorio complesse, pur mantenendo una buona affidabilità nella predizione.

In popolazioni omogenee, dove la variabilità individuale è limitata, i modelli a singola variabile possono essere utilizzati con successo. Al contrario, se lo studio si focalizza su gruppi eterogenei e/o richiede stime particolarmente accurate, la scelta ottimale ricade sull'utilizzo di coefficienti individuali o, come evidenziato nel terzo capitolo, sui modelli multi-variabili. Questi modelli, grazie all'inclusione di parametri come età, sesso e FVC, consentono di adattare le equazioni alle caratteristiche specifiche dei soggetti, garantendo una maggiore precisione nelle previsioni.

In molti casi, tuttavia, si è osservato che la disponibilità limitata di soggetti di studio limita la possibilità di sviluppare modelli applicabili su ampie popolazioni. Le differenze individuali tra i soggetti rimangono inoltre un ostacolo significativo, anche quando si utilizzano modelli avanzati come quello di Greenwald. Una possibile soluzione consiste nello stabilire dei domini di validità per i modelli, indicando chiaramente a quali categorie di persone possano essere applicati o in quale range di frequenze cardiache garantiscano errori trascurabili.

Un'altra strada percorribile è la calibrazione dell'equazione in base al gruppo target delle misurazioni. In questo caso, si rendono necessari test preliminari che permettano di adattare il modello alle diverse circostanze in cui potrebbe essere applicato. Questa opzione, tuttavia, comporta una continua modifica del modello, allontanandosi così dall'obiettivo di sviluppare un'unica equazione applicabile a tutta la popolazione.

Altre problematiche che studi futuri potrebbero affrontare riguardano la gestione delle patologie respiratorie, che influenzano significativamente le stime di ventilazione. L'utilizzo della sola FVC non sempre offre un quadro completo di tali condizioni. Sarebbe più indicato considerare parametri

come il rapporto FEV1/FVC o il PEF (Flusso Espiratorio di Picco), che forniscono una valutazione più precisa delle ostruzioni respiratorie.

Tuttavia, questi parametri non sono sempre disponibili e spesso richiedono attrezzature specializzate. Una soluzione possibile potrebbe essere l'introduzione di indicatori correttivi che, in presenza di patologie come l'asma o ostruzioni delle vie aeree, adattino le stime di ventilazione in base alla gravità della condizione clinica. In questo caso, si potrebbe fare riferimento alle schede mediche dei soggetti, senza necessariamente analizzare in dettaglio i parametri respiratori, contribuendo comunque a evitare sovrastime della ventilazione in persone con problemi respiratori.

Un esempio di questo tipo di parametro potrebbe essere un Indice di Salute Respiratoria (ISR), che ridimensioni la ventilazione in base alla condizione delle vie respiratorie del soggetto. Il modello risultante potrebbe essere rappresentato dalla formula:

$$V_E^* = V_E \cdot ISR^k$$

dove  $k$  è un coefficiente ipotizzato negativo, che regola la riduzione della ventilazione proporzionalmente allo stato di salute. I valori di  $k$  dovrebbero essere schedati in base alle diverse tipologie di disfunzioni respiratorie.

I punti ancora aperti su questi temi sono numerosi, poiché la variabilità individuale presenta molteplici sfaccettature che ostacolano lo sviluppo di un modello universalmente applicabile. Nonostante ciò, parametri come la frequenza cardiaca si dimostrano estremamente affidabili, e il loro utilizzo offre vantaggi significativi nell'estendere le valutazioni delle dosi di inquinanti inalati a porzioni più ampie della popolazione. La calibrazione dei modelli attraverso l'applicazione di coefficienti individuali rimane la soluzione più accurata per ottenere dati precisi, anche se questa procedura richiede maggiori risorse e tempistiche più ampie.

## BIBLIOGRAFIA

1. Moniek Zuurbier, Gerard Hoek, Peter van den Hazel, Bert Brunekreef.  
*'Minute Ventilation of cyclists, car and bus passengers: an experimental study'*  
Environmental Health (27 October 2009), 8:48.
2. Izabela Campos Cozza, Dirce Maria Trevisan Zanetta, Frederico Leon Arrabal Fernandes, Francisco Marcelo Monteiro da Rocha, Paulo Afonso de Andre, Maria Lúcia Bueno Garcia, Renato Batista Paceli, Gustavo Faibischew Prado, Mario Terra-Filho, Paulo Hilário do Nascimento Saldiva, Ubiratan de Paula Santos.  
*'An approach to using heart rate monitoring to estimate the ventilation and load of air pollution exposure'*  
Science of the Total Environment 520 (2015) 160-167.
3. Qian Guo, Yuchen Zhao, Jing Shao, Suzhen Cao, Qirong Wang, Wei Wu, Xiaoli Duan.  
*'Using heart rate to estimate the minute ventilation and inhaled load of air pollutants'*  
Science of the Total Environment 763 (2021) 143011.
4. Ramon Cruz, Danilo L. Alves, Eduardo Rumenig, Renata Gonçalves, Edson Degaki, Leonardo Pasqua, Sarah Koch, Adriano E. Lima-Silva, Michael S. Koehle, Romulo Bertuzzi.  
*'Estimation of minute ventilation by heart rate for field exercise studies'*  
Scientific Reports 10:1423 (2020).
5. Roby Greenwald, Matthew J. Hayat, Jerusha Barton, Anastasia Lopukhin.  
*'A Novel Method for Quantifying the Inhaled Dose of Air Pollutants Based on Heart Rate, Breathing Rate and Forced Vital Capacity'*  
PLOS ONE 11 (1): e0147578 (2016).
6. Roby Greenwald, Matthew J. Hayat, Evi Dons, Luisa Giles, Rodrigo Villar, Djordje G. Jakovljevic, Nicholas Good.  
*'Estimating minute ventilation and air pollution inhaled dose using heart rate, breath frequency, age, sex and forced vital capacity: A pooled-data analysis'*  
PLOS ONE 14 (7): e0218673 (2019).
7. C.A. Ramos, J.F. Reis, T. Almeida, F. Alves, H.T. Wolterbeek, S.M. Almeida  
*'Estimating the inhaled dose of pollutants during indoor physical activity'*  
Science of the Total Environment 527-528 (2015) 111-118.
8. Evi Dons, Michelle Laeremans, Juan Pablo Orjuela, Ione Avila-Palencia, Glòria Carrasco-Turigas, Tom Cole-Hunter, Esther Anaya-Boig, Arnout Standaert, Patrick De Boever, Tim S Nawrot, Thomas Götschi, Audrey de Nazelle, Mark J Nieuwenhuijsen, and Luc Int Panis  
*'Wearable sensors for personal monitoring and estimation of inhaled traffic-related air pollution: evaluation of methods' (2017)*  
Environmental Science & Technology, American Chemical Society (12 Jan 2017).

9. Francesca Borghi, Andrea Spinazzè, Simone Mandaglio, Giacomo Fanti, Davide Campagnolo, Sabrina Rovelli, Marta Keller, Andrea Cattaneo, Domenico Maria Cavallo  
'*Estimation of the Inhaled Dose of Pollutants in Different Micro-Environments: A Systematic Review of the Literature*'  
Toxics 2021, 9, 140.

## SITOGRAFIA

- a. Polmoni: Anatomia e Funzioni.  
<https://medicinaonline.co/2017/03/07/polmoni-anatomia-e-funzioni-in-sintesi>
- b. Ventilazione Polmonare e Alveolare.  
[https://anemosformazione.it/onewebmedia/03\\_Ventilazione\\_e\\_scambi\\_gassosi.pdf](https://anemosformazione.it/onewebmedia/03_Ventilazione_e_scambi_gassosi.pdf)
- c. Prove di funzionalità respiratorie.  
<https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/malattie-polmonari/prove-di-funzionalit%C3%A0-respiratoria/esami-della-funzionalit%C3%A0-respiratoria-muscolare>
- d. Flusso d'aria e Volumi Polmonari.  
<https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/malattie-polmonari/prove-di-funzionalit%C3%A0-respiratoria/flusso-d-aria-volumi-polmonari-e-curva-flusso-volume>
- e. Parametri della Spirometria, capacità, volumi, rapporti e flussi  
<https://medicinaonline.co/2016/12/23/parametri-della-spirometria-capacita-volumi-rapporti-e-flussi/>
- f. Inquinanti Atmosferici.  
<https://www.arpa.veneto.it/temi-ambientali/aria/qualita-dellaria/metodologia/approfondimenti/inquinanti-atmosferica>
- g. Inquinamento atmosferico nell'UE: fatti e cifre.  
<https://www.consilium.europa.eu/it/infographics/air-pollution-in-the-eu/#pollutants>
- h. Patologie correlate all'inquinamento atmosferico.  
<https://www.msmanuals.com/it/professionale/malattie-polmonari/malattie-polmonari-ambientali-e-occupazionali/patologie-correlate-all-inquinamento-atmosferico>