

# UNA SPERANZA PER L'ASSISTENZA VENTILATORIA DEL NEONATO PREMATURO

La percentuale dei bambini che nascono prematuri, in particolare prima della trentaquattresima settimana di gestazione, è pari al 5.3% secondo il Vermont Oxford Network, database che raccoglie le casistiche di più di 1000 terapie intensive neonatali in tutto il mondo. Di questi bambini, circa l'1.2% rientra nella categoria *Very Low Birth Weight* (VLBW), comprendente i neonati con peso alla nascita inferiore a 1500 g o età gestazionale tra le 22 e le 29 settimane. Quasi la totalità dei neonati VLBW necessita di assistenza respiratoria, in quanto affetto da patologie polmonari, quali la Sindrome Neonatale da Distress Respiratorio (NRDS), a causa dell'incompleto sviluppo delle strutture del polmone e, in particolare, dell'assenza di surfattante [1].

Negli ultimi 40 anni, la mortalità dei neonati prematuri è considerevolmente diminuita grazie ai progressi nel trattamento delle malattie respiratorie e all'introduzione di nuove terapie farmacologiche, come la somministrazione di surfattante esogeno, e nuove tecniche di supporto alla ventilazione, quali la ventilazione ad alta frequenza e oscillatoria. Purtroppo, nonostante la diminuzione del tasso di mortalità, che resta comunque superiore al 25% per i bambini nati prima della 28<sup>a</sup> settimana di gestazione, rimane alta la percentuale di neonati che, in seguito a prolungati trattamenti di ventilazione meccanica a gas, sviluppano patologie croniche polmonari. Tra queste, la *displasia broncopolmonare* affligge circa l'85% dei neonati nella categoria VLBW [2]. Le tecniche di ventilazione meccanica convenzionale (CMV) possono essere, infatti, associate a elevate pressioni transpolmonari e sovradistensione alveolare, elementi che possono peggiorare, o addirittura indurre, il danno polmonare. Di conseguenza sono necessari metodi innovativi che supportino gli scambi ventilatori e, al contempo, tutelino le strutture e le funzioni polmonari.

**Paola Bagnoli e Maria Laura Costantino - Laboratorio di Meccanica delle Strutture Biologiche, Dipartimento di Chimica, Materiali e Ingegneria Chimica "Giulio Natta", Politecnico di Milano.**

In quest'ambito di ricerca, la Ventilazione Liquida (LV), tecnica di assistenza respiratoria ancora in fase di studio sperimentale, è proposta dai ricercatori come una valida alternativa alla CMV. La LV è basata sull'utilizzo di liquidi organici perfluorurati, i cosiddetti perfluorocarburi (PFC), come vettore per i gas respiratori. Le proprietà chimico-fisiche dei PFC, che consistono in un'elevata capacità di disciogliere ossigeno e anidride carbonica oltre a una bassa tensione superficiale, fanno di questi liquidi un eccellente medium respiratorio per il trattamento dell'insufficienza respiratoria neonatale [3].

Il PFC insufflato negli alveoli sostituisce l'interfaccia gas-liquido con un'interfaccia liquido-liquido, caratterizzata da

una minore tensione superficiale. Ciò favorisce il miglioramento del rapporto ventilazione-perfusione e l'aumento della compliance polmonare; di conseguenza, diminuisce la pressione necessaria per insufflare il volume corrente atto a garantire l'adeguata ossigenazione e rimozione di anidride carbonica dal sangue del neonato, con conseguente riduzione del rischio di danni polmonari.

Nel corso degli anni sono state sviluppate due differenti tecniche di LV: la Ventilazione Liquida Parziale (PLV) durante la quale i polmoni, dopo essere stati riempiti con PFC liquido, sono ventilati con gas usando un ventilatore meccanico convenzionale, e la Ventilazione Liquida Totale (TLV), durante la quale i polmoni sono completamente riempiti di PFC e ventilati con un volume corrente di PFC liquido usando un ventilatore apposito. La PLV è più facilmente attuabile nella pratica clinica, poiché non vi è la necessità di un dispositivo specifico per effettuarla e la modalità di ventilazione è minimamente diversa da quella della CMV. D'altro canto, vari esperimenti scientifici hanno dimostrato i numerosi vantaggi presentati dalla TLV: riempimento polmonare più omogeneo, miglior reclutamento alveolare, aumento della compliance polmonare e prevenzione delle atelettasie anche nei neonati prematuri con surfattante carente o del tutto assente [3, 4]. La distribuzione omogenea del liquido nei polmoni durante la TLV riduce la tendenza, presente invece nella PLV, a sovradistendere le regioni anteriori del polmone (non-dipendenti) nei pazienti in posizione supina; inoltre, il lavaggio polmonare è significativamente più efficace durante la TLV, consentendo l'eliminazione di detriti quali meconio o essudati in pazienti affetti da sindrome da distress respiratorio [3].

L'insieme di tutti questi aspetti positivi fa sì che la TLV possa essere considerata come promettente trattamento alternativo dell'insufficienza respiratoria acuta

nei neonati prematuri. Ciononostante, vari aspetti devono ancora essere chiariti ed esaminati in dettaglio prima che la TLV possa effettuare la transizione dall'esperienza di laboratorio alla pratica clinica. Tra questi aspetti, un elemento fondamentale è la messa a punto di una macchina per attuare la TLV (ventilatore liquido) affidabile dal punto di vista meccanico, fluidodinamico e del controllo, di semplice utilizzo per l'operatore e in grado di sostenere gli scambi gassosi in un soggetto con danno polmonare.

A partire dal 1970, alcuni gruppi di ricerca internazionali hanno proposto vari progetti di ventilatori per TLV basati su differenti schemi funzionali ma tutti comunque volti a realizzare due funzioni principali: la ventilazione e il condizionamento del PFC (ossigenazione, rimozione dell'anidride carbonica e termostatazione). La strategia ventilatoria più utilizzata in questi dispositivi è la ventilazione controllata in volume. Per la sicurezza del trattamento dovrebbe, però, essere prevista anche una limitazione della pressione nelle vie aeree, in quanto pressioni inspiratorie elevate possono indurre barotrauma, mentre pressioni espiratorie eccessivamente negative possono causare il collasso di trachea e bronchi. La limitazione dei livelli di pressione pericolosi può essere certamente realizzata tramite un sistema di controllo retroazionato agente sui parametri del ventilatore (es. Tidal Volume TV, Frequenza Respiratoria FR, rapporto tra tempo di Inspirazione e di Espirazione I:E), ma non si deve dimenticare la stretta correlazione esistente tra la variazione di tali parametri e l'efficienza degli scambi gassosi. Per superare questi limiti, è necessario adottare un approccio innovativo, sviluppando un ventilatore per applicazioni neonatali capace di eseguire un trattamento di TLV secondo una strategia ventilatoria protettiva per i polmoni. Disporre di un ventilatore non-volume-trico, quindi sensibile al post-carico, cioè

alla resistenza offerta dalle vie aeree del paziente, permetterebbe di modificare la forma d'onda di portata erogata dal dispositivo e il tracciato di pressione nelle vie aeree, consentendo sia un'impostazione più semplice dei parametri ventilatori sia il mantenimento di adeguati scambi gassosi. In quest'ambito si colloca la linea di ricerca della Sezione Life Support Systems del Laboratorio di Meccanica delle Strutture Biologiche (LaBS), afferente al Dipartimento di Chimica, Materiali e Ingegneria Chimica "Giulio Natta" del Politecnico di Milano, i cui ricercatori studiano la TLV fin dal 1995. In questi anni sono stati sviluppati modelli matematici, finalizzati alla descrizione della meccanica respiratoria e dei fenomeni di trasporto nei sistemi artificiali e biologici, e studi sperimentali e computazionali del comportamento biomeccanico delle vie aeree durante trattamenti di TLV [5]. In particolare, dal 2001, questo gruppo di ricerca ha proposto alla comunità scientifica internazionale tre prototipi di ventilatore liquido per applicazioni neonatali. L'ultimo dispositivo è stato sviluppato nel corso di un progetto finanziato nel 2010 dal Ministero Italiano dell'Università e della Ricerca (FIRB Futuro in Ricerca "Sviluppo di un nuovo dispositivo per la ventilazione liquida neonatale e valutazione degli effetti biologici e biomeccanici indotti sul sistema respiratorio", grant n. RBFR081BZQ) che aveva come obiettivo la progettazione di un prototipo di ventilatore liquido per la TLV neonatale, denominato "Pro-Li-Ve", e la valutazione dell'interazione biomeccanica con il sistema respiratorio, tramite modelli computazionali meccanici e fluidodinamici.

Il Pro-Li-Ve, dispositivo modulare costituito da strati paralleli di membrane siliconiche semipermeabili ai gas respiratori, integra la funzione pompante e quella ossigenante in un unico sistema compatto, limitando notevolmente il volume di riempimento del circuito di ventilazione, offrendo quindi vantaggi in termini di semplicità di regolazione e riduzione dei costi.

Durante la fase di pompaggio, il gas entrante nel Pro-Li-Ve mette in pressione le membrane, consentendo l'iniezione del tidal volume desiderato che viene in-

sufflato nei polmoni del paziente (fase di inspirazione).

Durante la fase espiratoria, il riempimento del dispositivo con il liquido espirato dal neonato avviene, invece, passivamente grazie anche alla presenza di un battente idraulico tra il paziente e dispositivo.

Gli studi sul ventilatore sono stati affiancati da studi modellistici computazionali (Fig. 1) i cui risultati hanno permesso di valutare l'effetto della terapia ventilatoria sulle vie aeree del paziente e ottimizzare, di conseguenza, i parametri del ventilatore.

Dopo aver superato i test in vitro atti a confermarne l'affidabilità, il prototipo di ventilatore è stato utilizzato per effettuare una campagna sperimentale in vivo su animale. Il protocollo sperimentale, conforme alle linee guida della Comunità Europea (2010/63/EU) per il trattamento e il benessere degli animali da laboratorio, è stato approvato dal comitato etico dell'Università degli Studi di Milano, sede dei laboratori dove sono stati eseguiti i test in vivo.

Le prove hanno dimostrato che il Pro-Li-Ve è in grado di effettuare la ventilazione liquida totale in animali di peso corporeo paragonabile a quello dei neonati VLBW, sostenendo la funzione respiratoria per le 6 ore previste dal protocollo sperimentale e garantendo un'ottima ossigenazione del sangue, buona distensione alveolare e il rispetto delle strutture polmonari, come evidenziato dagli esami istologici (Fig. 2).

I risultati degli studi finora condotti

sono, quindi, promettenti e la fase successiva dovrebbe prevedere la transizione dalla ricerca di base a quella applicata: il prototipo di laboratorio ad oggi progettato necessita tuttavia di un'attività di sviluppo congiunto con l'impresa per raggiungere il livello di industrializzazione necessario affinché il Pro-Li-Ve possa essere impiegato per gli studi pre-clinici.

## Bibliografia

- [1] Rodriguez RJ, Martin RJ, Fanaroff AA. Respiratory distress syndrome and its management. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. 7th. St. Louis, MO: Mosby, p. 1001-1011, 2002.
- [2] Schraufnagel, D. Breathing in America: Diseases, Progress, and Hope. American Thoracic Society, p. 197-205, 2010.
- [3] Foley DS, Hirschl RB. Liquid ventilation. In: Mac Intyre NR, Branson RD. Mechanical ventilation. W.B. Saunders Company. Chapter 27, p. 433-453, 2001.
- [4] Hirschl RB, Tooley R, Parent A, Johnson K, Bartlett RH. Evaluation of gas exchange, pulmonary compliance, and lung injury during total and partial liquid ventilation in the acute respiratory distress syndrome. Crit. Care Med., 24, p. 1001-1008, 1996.
- [5] Bagnoli P, Acocella F, Di Giancamillo M, Fumero R, Costantino ML. Finite element analysis of the mechanical behavior of preterm lamb tracheal bifurcation during total liquid ventilation. Journal of Biomechanics, 46, p. 462-469, 2013.