

ALMA MATER STUDIORUM · UNIVERSITÀ DI
BOLOGNA

SCUOLA DI SCIENZE
Corso di Laurea Magistrale in Fisica

STUDIO DI FATTIBILITÀ DI UN
DISPOSITIVO MEDICO DI
EMERGENZA PER L'IPOTERMIA
CEREBRALE IN PAZIENTI
TRAUMATIZZATI

Relatore:

Prof. Romano Zannoli

Correlatore:

Dott. Ivan Corazza

Presentata da:

Francesca
Caporusso

Sessione II
Anno Accademico 2012-2013

Indice

Abstract	1
1 Capitolo 1	3
1.1 Cenni di anatomia	3
1.2 Fisiopatologia dell'Ipotermia terapeutica	6
1.3 Meccanismo di funzionamento	8
2 Capitolo 2	9
2.1 Modelli teorici	10
2.2 Sistema Cervello - Vasi cerebrali	10
2.3 Sistema Carotide - Parete esterna della carotide	13
2.4 Sistema Parete esterna della carotide - Superficie del collo	16
3 Capitolo 3	21
3.1 Simulazioni in laboratorio	21
3.1.1 Sistema Cervello-Vasi cerebrali	21
3.1.2 Sistema Carotide-Parete esterna della carotide	26
3.2 Dispositivi di raffreddamento	29
3.2.1 Sistema Parete esterna della carotide-Superficie del collo	33
4 Capitolo 4	35
4.1 Discussione	35
4.1.1 Sistema Cervello-Vasi cerebrali	35
4.1.2 Sistema Carotide-Parete esterna della carotide	36
4.1.3 Sistema Carotide-Parete esterna della carotide	37

Bibliografia

39

Elenco delle figure

1.1	Distribuzione di arterie e vene nel cervello	4
1.2	Decorso e rami di carotide interna e arteria vertebrale	5
2.1	Schema del raffreddamento della testa	11
2.2	Grafico dell'andamento della temperatura in funzione del tempo	12
2.3	Schema del raffreddamento per convezione della carotide	13
2.4	schema del raffreddamento del collo	16
2.5	Raffreddamento di una CCA per conduzione	19
3.1	Schema del raffreddamento della testa	21
3.2	Schema del circuito di amplificazione dei termistori	22
3.3	Foto del termostato Julabo PC/4	23
3.4	Foto della bottiglia inserita nel contenitore isolante in polistirolo	23
3.5	Foto della prima simulazione	24
3.6	Modello teorico Vs simulazione	25
3.7	Foto delle carotidi	26
3.8	Schema del simulatore cardiovascolare	27
3.9	Andamento della temperatura nel tubo di lattice	27
3.10	Andamento della temperatura nell'esofago di pollo	28
3.11	Schema della cella di Peltier	29
3.12	Schema della cella di Peltier polarizzata direttamente	30
3.13	Schema della cella di Peltier polarizzata inversamente	30
3.14	Schema dell'isolamento di una cella di Peltier	32
3.15	Raffreddamento dell'acqua Vs curva teorica	34

Abstract

Le lesioni cerebrali, come quelle prodotte da un trauma cranico o da un attacco ischemico, sono in grado di generare danni permanenti e richiedono trattamenti immediati e a lungo termine. Tra questi, il raffreddamento del cervello, con un abbassamento di temperatura di 1 o 2°C, produce un effetto neuroprotettivo importante: l'ipotermia cerebrale, infatti, inibisce il rilascio di aminoacidi neuroeccitatori (ad esempio, aspartato e glutammina), interrompendo così gli effetti a cascata di risposta infiammatoria. L'effetto neuroprotettivo è più efficace se il raffreddamento viene effettuato precocemente, nella fase post-traumatica. Attualmente, il raffreddamento può essere effettuato durante la fase di ospedalizzazione del paziente e solo in rari casi nei momenti immediatamente successivi al trauma, sul luogo dell'incidente, mediante l'utilizzo di ghiaccio. Tale soluzione è ostacolata dall'applicazione dei collari cervicali di immobilizzazione del collo ed è fortemente condizionata dagli effetti a breve termine del ghiaccio che fonde e perde efficacia in poco tempo.

In questo lavoro di tesi è stata effettuata un'analisi di fattibilità di un dispositivo che, alle tecnologie per l'immobilizzazione cervicale, associ l'induzione terapeutica controllata e prolungata di una lieve ipotermia cerebrale (2-3°C), tramite raffreddamento transcutaneo del sangue che scorre attraverso le arterie carotidee.

Il lavoro è stato suddiviso in due fasi:

- realizzazione dei modelli teorici semplificati per descrivere il fenomeno in esame (raffreddamento tessuti del collo, raffreddamento del sangue che scorre nelle arterie carotidee e vertebrali, raffreddamento del tessuto

cerebrale irrorato);

- verifica dei modelli teorici mediante test in vitro.

Mediante i modelli numerici, sono state calcolate le temperature e i tempi necessari per produrre un raffreddamento di almeno 3°C. Considerando lo scambio di calore attraverso il collo, i vasi sanguigni e i tessuti cerebrali è stato calcolato un tempo minimo di circa 50 minuti per produrre il ΔT richiesto, con l'applicazione all'esterno del collo di un dispositivo che mantenga la temperatura a 5°C.

Per la verifica in vitro è stata utilizzata una carotide di lattice ed una in tessuto biologico (esofago di pollo). Tali vasi sono stati immersi in un contenitore isolato contenente acqua (per simulare i tessuti del collo) e connessi ad un sistema di simulazione circolatoria. Mantenendo costante la temperatura dell'acqua circolante mediante un termostato, sono stati misurati gli abbassamenti di temperatura all'interno del vaso in funzione della temperatura esterna applicata. In fase preliminare, il raffreddamento dei tessuti è stato realizzato mediante l'utilizzo di una cella di Peltier.

La verifica in vitro dei modelli ha evidenziato un abbassamento della temperatura reale di circa 2°C. Seppure il valore sia inferiore a quello ipotizzato, può ritenersi già efficace in ambito clinico e può sicuramente essere migliorato mediante l'ottimizzazione del sistema di raffreddamento.

Capitolo 1

1.1 Cenni di anatomia

Il Sistema Nervoso è un insieme di organi in grado di elaborare risposte coordinate di tipo volontario e non, in seguito alla ricezione e al riconoscimento di stimoli provenienti dall'esterno e dall'interno dell'organismo. Può essere schematicamente suddiviso in una parte periferica (*Sistema nervoso periferico*), costituita da *gangli nervosi* e *nervi*, e da una parte centrale (*Sistema nervoso centrale*), formata da *midollo spinale* ed *encefalo*.

L'encefalo è l'organo più importante del Sistema Nervoso Centrale. È composto di: *diencefalo* (che insieme al *telencefalo* forma il cervello vero e proprio), *tronco encefalico* e *cervelletto*, e in un essere umano ha un peso che varia tra gli 1.2 e gli 1.5 Kg.

La vascolarizzazione di diencefalo e telencefalo è data dalle arterie vertebrali e dalle carotidi interne. Questi due tronchi arteriosi, pari e simmetrici, convergendo fra di loro e collegandosi alla base dell'encefalo ne irrorano le diverse parti (*Fig.1.1*).

L'*arteria carotide interna* si origina nella *carotide comune*, penetra nel cranio e percorre il canale carotico scavato nella piramide dell'osso temporale.

Nella cavità cranica, la carotide termina con quattro rami divergenti: *arteria cerebrale anteriore*, *arteria cerebrale media*, *arteria coroidea anteriore* e *arteria comunicante posteriore*. La prima e l'ultima fanno parte del *Poligono di Willis*, che distribuisce il sangue in maniera uniforme a tutto l'encefalo, tramite un continuo conguaglio di pressione fra carotidi interne e arterie

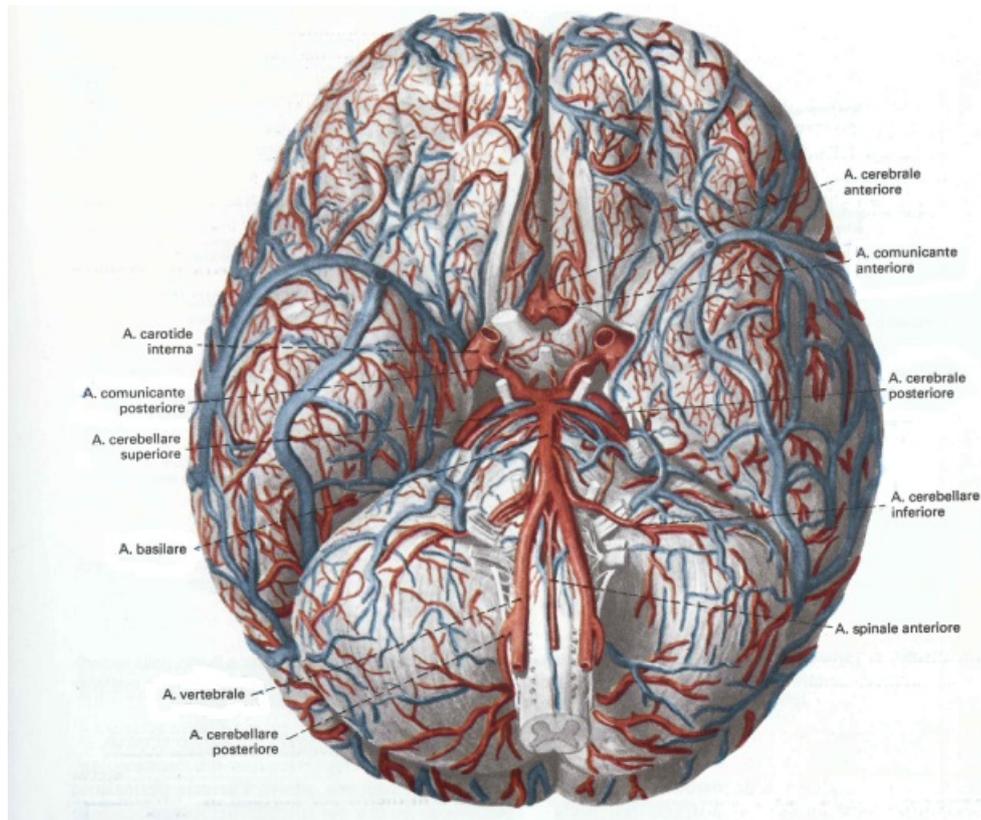


Figura 1.1: Distribuzione delle arterie e delle vene sulla faccia inferiore dell'encefalo: nella parte centrale della superficie encefalica si trova il poligono arterioso (di Willis) che si costituisce per anastomosi di vasi originati dalle arterie vertebrali e dalle arterie carotidi interne.

vertebrali.

Le carotidi comuni sono i principali vasi arteriosi per l'irrorazione di testa e collo. Entrambe risalgono nel collo fino al di sopra della laringe, dove si separano in *arteria carotide esterna* (che irrorata la parte esterna di testa, viso e collo) e *arteria carotide interna*. Quest'ultima distribuisce il sangue negli organi che si trovano all'interno della scatola cranica (*Fig. 1.2*).

L'*arteria vertebrale* ha la sua origine dalla prima porzione dell'arteria succlavia, si immette nel canale trasversario della 6^a vertebra cervicale, raggiunge l'atlante ed entra nella cavità cranica attraverso il grande forame occipitale. Si dirige in alto e in avanti, circondando il midollo allungato per raggiungerne la faccia ventrale. Qui i vasi dei due lati si uniscono, per formare l'*arteria basilare*.

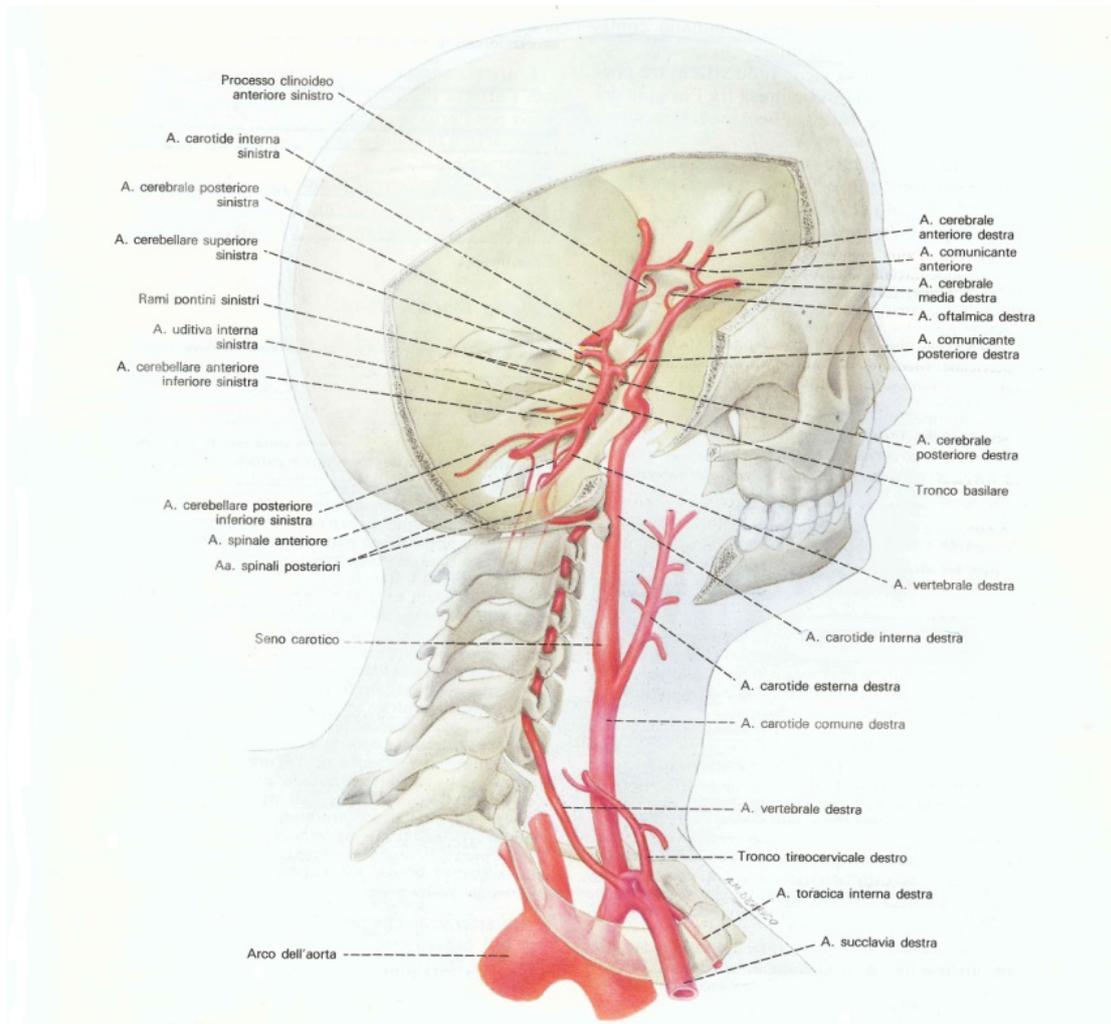


Figura 1.2: Decorso e rami delle arterie carotide interna e vertebrale, nel collo e nella cavità cranica. Il soggetto è osservato da dietro e dall'alto. Le arterie, insieme con le formazioni scheletriche, sono state ricostruite nella loro reale e reciproca disposizione spaziale; l'ampia resezione del cranio mette in luce il circolo arterioso di Willis.

I *rami collaterali* dell'arteria vertebrale si dividono in *cervicali* e *intracranici*. A loro volta, i rami cervicali si suddividono in *arterie spinali*, che vascolarizzano lo speco vertebrale, le meningi e il midollo spinale nel tratto cervicale, e in *rami muscolari*, che irrorano i muscoli prevertebrali, spino-dorsali e intertrasversari. Gli intracranici sono suddivisi in *rami meningei*, *arteria spinale posteriore*, *arteria spinale anteriore* e *arteria cerebellare inferiore posteriore*[1].

La scatola cranica ha la funzione di proteggere gli organi che sono al suo interno, per permettere che si comportino in maniera adeguata. Se però si subisce un trauma (arresto cardiaco, trauma cranico, attacco ischemico, ecc.), si possono verificare una serie di alterazioni che impediscono il corretto funzionamento del sistema protettivo. Tali alterazioni portano ad un'inflammatione dei tessuti, che a sua volta provoca un edema vasogenico. Ciò fa sì che la pressione intracranica aumenti drasticamente, fino a provocare l'apoptosi cellulare, e ad aumentare la produzione di radicali liberi. Inoltre, si può avere la rottura della membrana cellulare, e della barriera emato-encefalica. Se non curato in tempo, il trauma porta inevitabilmente alla morte del paziente.

1.2 Fisiopatologia dell'Ipotermia terapeutica

L'*ipotermia terapeutica* (*Therapeutic Hypothermia*, TH) è una diminuzione forzata della temperatura corporea, solitamente fra i 35 °C e i 32 °C. In generale, si classifica la TH in quattro categorie:

- Lieve (fra 35.9 e 34 °C);
- Moderata (fra 33.9 e 32 °C);
- Medio-alta (fra 31.9 e 30 °C);
- Alta (< 30 °C)[2].

Studi precedenti hanno tuttavia evidenziato che un abbassamento della temperatura al di sotto dei 32 °C può provocare effetti collaterali anche significativi, come le aritmie cardiache e le coagulopatie[3][4]. Durante la fase immediatamente post-traumatica, con il paziente ancora lontano da una struttura ospedaliera che consentirebbe il corretto monitoraggio delle sue funzioni vitali, la somministrazione di una lieve ipotermia terapeutica ($\Delta T \sim 3^\circ\text{C}$) è sicuramente la soluzione clinica ottimale.

L'utilizzo della TH è finalizzato all'attenuazione di danni secondari in seguito a traumi cerebrali. Attualmente, infatti, viene applicata in terapia

intensiva a pazienti con lesioni neurologiche acute (arresto cardiaco con fibrillazione ventricolare o tachicardia ventricolare, trauma cranico, attacco ischemico, emorragia sub-aracnoidea, ecc.).

Il primo effetto è quello di diminuire il metabolismo cerebrale: alcune ricerche hanno evidenziato, tramite misure con il 2-deossiglucosio e spettroscopia NMR, che per ogni °C in meno, si ha una diminuzione del consumo di glucosio e ossigeno nel cervello del 6-7%[5][6].

La TH inibisce l'attivazione della *Caspasi* (l'enzima che rende possibile l'apoptosi cellulare), proteggendo l'integrità delle pareti cellulari e diminuendo il malfunzionamento dei mitocondri[7][8]. Inoltre, limita i danni provocati da un eccesso di acido glutammico, che innesca una cascata eccitotossica che può portare al danneggiamento e alla morte cellulare[9].

Una lesione cerebrale avvia inevitabilmente una risposta infiammatoria, che determina un rilascio, da parte delle cellule endoteliali e gliali, di *interleuchine*, che promuovono la *diapedesi leucocitaria* attraverso i vasi sanguigni[10][11].

Questo processo aumenta l'infiammazione, che a sua volta provoca un edema vasogenico. Contemporaneamente, l'edema citotossico sviluppa un danno da radicali liberi, una perdita dell'omeostasi, e la stessa risposta infiammatoria. Tutti questi eventi paralleli aumentano drasticamente la pressione intracranica (ICP). Una lieve ipotermia può ridurre le complicazioni dovute ad un'eccessiva ICP, preserva la membrana cellulare e riduce la rottura della barriera emato-encefalica[12][13].

Infine, i tessuti danneggiati hanno una temperatura più elevata rispetto ai tessuti sani, proprio a causa dell'attivazione dei meccanismi citati, e si può arrivare fino a un aumento di 2 °C nelle zone soggette a infiammazione[14][15]. La causa è l'edema, che blocca il drenaggio del sangue, e quindi impedisce la dissipazione di calore[16][17]. La TH arresta i processi di deterioramento e permette la dissipazione di tale calore accumulato.

1.3 Meccanismo di funzionamento

Studi precedenti su modelli animali suggeriscono che ogni ritardo nell'applicazione della TH diminuisce o annulla l'effetto benefico della terapia. Pur non essendo disponibili dati da prove cliniche che confermino la dipendenza del trattamento dal tempo negli umani, è ragionevole ritenere che l'ipotermia debba iniziare prima possibile dopo il trauma[18]. Considerando che i tempi che intercorrono tra il primo soccorso del paziente e l'ingresso dello stesso in terapia intensiva è dell'ordine delle 2 ore, è logico considerare che il decremento di temperatura considerato ($\sim 3^{\circ}\text{C}$) avvenga al massimo in quel lasso di tempo.

Il procedimento prevede tre fasi:

1. Induzione;
2. Mantenimento;
3. Riscaldamento.

Esistono diversi metodi per indurre l'ipotermia nei pazienti, ma in questo studio ci soffermeremo sul raffreddamento della superficie del collo, poiché è quello che meglio si presta ad un trattamento di emergenza.

Il principio è quello di creare un gradiente di temperatura tra la pelle e i vasi che trasportano il sangue.

Finora sono stati utilizzati collari con confezioni di ghiaccio istantaneo, o coperte raffreddanti.

Il tasso di raffreddamento con il ghiaccio istantaneo è di $1^{\circ}\text{C}/\text{h}$ [2], e viene solitamente posizionato attorno al collo, alla testa, all'inguine e sotto le ascelle. I problemi fondamentali di questo tipo di approccio sono l'impossibilità di controllare le temperature applicate, il loro abbassamento troppo lento, il bisogno frequente di cambiare il ghiaccio nella fase di mantenimento, e la difficoltà nel controllare la velocità di riscaldamento finale del paziente.

In questo lavoro si è effettuato uno studio volto a risolvere questi problemi.

Capitolo 2

L'ipotermia cerebrale viene utilizzata per limitare i danni conseguenti ad una lesione cerebrale.

Nella pratica clinica attuale, i tempi di raffreddamento sono piuttosto lunghi: utilizzando metodi tradizionali quali cateteri intravascolari, raffreddamento intranasale, e immersione del paziente in acqua fredda, si riescono ad ottenere risultati accettabili, da un punto di vista terapeutico, in tempi che, però, superano anche le 24 ore[19].

L'obiettivo di questo lavoro è quindi lo studio di fattibilità di un dispositivo, da utilizzare in emergenza, che permetta un abbassamento più rapido della temperatura intracranica, mediante raffreddamento non invasivo delle carotidi e delle arterie vertebrali attraverso la superficie del collo.

Lo studio di fattibilità è stato suddiviso in tre differenti fasi:

- Valutazione teorica dei tempi di raffreddamento e delle temperature necessarie per ridurre la temperatura del sangue all'interno dei vasi cerebrali di almeno 3°C;
- Verifica in vitro dei modelli teorici;
- Progettazione e verifica preliminare di un sistema di raffreddamento adeguato, applicabile al collo del soggetto traumatizzato e che consenta il controllo della temperatura.

2.1 Modelli teorici

L'obiettivo è quello di raffreddare la temperatura del cervello di 3°C , attraverso il raffreddamento del sangue che scorre nelle arteriole cerebrali. Per poter calcolare le temperature e i tempi necessari per raggiungere tale obiettivo attraverso il raffreddamento delle carotidi attraverso il collo del paziente, sono stati modellizzati gli scambi di calore in tre differenti sottosistemi secondo una logica a "ritroso":

- *Cervello-vasi cerebrali*: per calcolare la temperatura che deve avere il sangue all'interno dei vasi (T_i) per produrre il raffreddamento della massa cerebrale di 3°C in un tempo "ragionevole".
- *Carotide-Parete esterna della carotide*: Per ricavare la temperatura T_w da applicare all'esterno della parete della singola carotide per raffreddare il sangue che scorre al suo interno fino a T_i .
- *Parete esterna della carotide-Superficie del collo*: per valutare la temperatura del dispositivo esterno al fine di generare, sulla parete carotidea, una T_e pari a T_w .

Per semplicità, sia nei modelli che nelle simulazioni in laboratorio, si è considerato l'apporto di una singola carotide, e si è trascurato quello delle arterie vertebrali.

2.2 Sistema Cervello - Vasi cerebrali

Nel primo step è stato calcolato in quanto tempo il cervello umano, supponendo che si trovi inizialmente a $T_0 = 37^{\circ}\text{C}$, diminuisce la sua temperatura, fino a raggiungere 34°C .

Poiché l'irrorazione attraverso i capillari è diffusa su tutta la massa cerebrale, si è considerato uno scambio termico per conduzione attraverso il mescolamento diretto tra sangue e tessuto cerebrale. Per ottenere i tempi necessari, è stata utilizzata l'equazione di Newton per il raffreddamento:

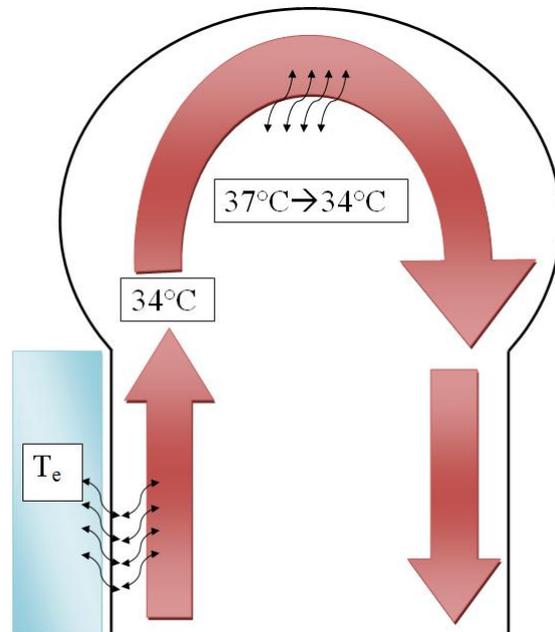


Figura 2.1: Schema del raffreddamento della testa: 1) scambio di calore tra dispositivo esterno e tessuti del collo fino alla parete della carotide; 2) raffreddamento del sangue che scorre all'interno della carotide e arriva alle arteriole; 3) perdita di calore da parte della massa cerebrale a causa della temperatura del sangue nelle arteriole.

$$T = (T_0 - T_i) \cdot e^{(-F/m) \cdot t} \quad (2.1)$$

dove F è il flusso del sangue attraverso le arteriole, m la massa del cervello, T_0 la temperatura iniziale (37°C), T_i la temperatura da raggiungere (34°C).

Utilizzando Matlab è stato quindi calcolato il tempo t necessario a raggiungere la temperatura desiderata. Di seguito è riportato il codice:

```
clc;
clear all;
close all;
```

```
M=1.5;
T0=37;
Ti=34;
```

```
F=(800/60)*1000/(10^6);  
t=[0:0.01:60*15];  
  
T=Ti+(T0-Ti)*exp(-(F*(T0-Ti)/((T0-Ti)*M))*t);  
  
figure();  
plot(t,T,'r','linewidth',3);  
title('grafico sistema Cervello-Arterie cerebrali');  
xlabel('Tempo (s)');  
ylabel('Temperatura (°C)');  
legend('dT = 3°C');  
hold on  
grid
```

I risultati ottenuti sono mostrati in figura 2.2:

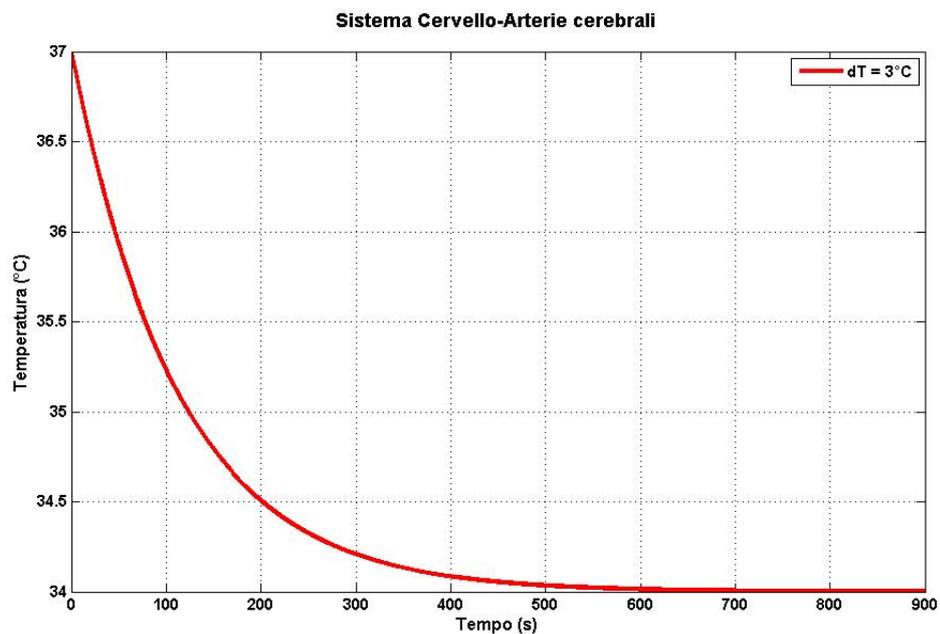


Figura 2.2: Grafico dell'andamento della temperatura in funzione del tempo.

Dal grafico si nota come, per arrivare a 34°C , occorra un tempo di circa 600 secondi. Ciò significa che il sistema dev'essere sottoposto ad una variazione di 3°C per circa 10 minuti.

2.3 Sistema Carotide - Parete esterna della carotide

Lo scambio del calore tra sangue che scorre nella carotide e parete esterna del vaso avviene sia per conduzione che per *convezione termica*: il sangue che scorre ad una certa T_1 in un vaso ad una T_w inferiore subisce una diminuzione progressiva della temperatura man mano che si avvicina alla fine del condotto. La quantità di calore scambiato dipende quindi non solo dalla geometria del sistema e dai materiali interposti ma anche dalla velocità di scorrimento del fluido all'interno del condotto.

Poiché la lunghezza della carotide è di circa 20 cm ma la lunghezza del collo utile per l'applicazione di un collare non supera i 15 cm, per tutte le simulazioni e le successive verifiche in vitro, si è scelto di utilizzare una arteria lunga 15 cm.

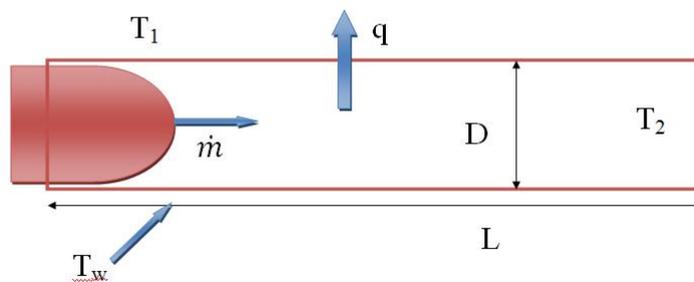


Figura 2.3: schema del raffreddamento per convezione della carotide. Il sangue, attraversando il vaso, subisce una diminuzione della temperatura (dovuta a T_w) da T_1 a T_2 .

É quindi possibile calcolare la temperatura che deve avere la parete della carotide per determinare una differenza di 3°C tra il sangue in ingresso e quello in uscita dall'arteria.

$$\dot{m} \cdot c_p \cdot \Delta T = h_L \cdot A_i \cdot \Delta T_{LM} \quad (2.2)$$

$$\dot{m} \cdot c_p \cdot (T_2 - T_1) = h_L \cdot A_i \cdot (T_w - T_m) \quad (2.3)$$

\dot{m} = flusso massico, calcolato utilizzando il flusso e la densità del sangue:

$$\dot{m} = \rho \cdot F \quad (2.4)$$

ρ = densità del sangue;

F = flusso del sangue;

c_p = calore specifico a pressione costante;

h_L = il coefficiente di scambio termico convettivo, che dipende dal tipo di flusso presente all'interno del vaso e quindi dal numero di Nusselt:

$$h_L = \frac{k \cdot Nu}{2r_i} \quad (2.5)$$

Nu = Numero di Nusselt, dipende dal numero di Prandtl e dal numero di Reynolds. La formula per calcolarlo è diversa se siamo in presenza di un flusso turbolento o laminare:

$$Nu = 1.86 \cdot (Re \cdot Pr \cdot 2r_i/L)^{1/3} \quad (2.6)$$

Pr = numero di Prandtl:

$$Pr = (c_p \cdot \mu)/k \quad (2.7)$$

Re = numero di Reynolds, si calcola per determinare se il flusso è turbolento ($Re > 10^4$), o laminare ($Re < 2200$):

$$Re = \frac{\dot{m} \cdot 2r_i}{\mu \cdot \pi \cdot 2r_i} \quad (2.8)$$

A_i = area di scambio, ottenuta con la lunghezza e la larghezza dell'arteria carotide comune;

T_1 = temperatura del sangue in ingresso;

T_2 = temperatura del sangue in uscita;

T_m = temperatura media;

T_w = temperatura che la parete dovrà avere per determinare l'abbassamento della temperatura desiderato:

$$T_w = \frac{(\dot{m} \cdot c_p \cdot \Delta T) + (h_L \cdot A_i \cdot T_m)}{h_L \cdot A_i} \quad (2.9)$$

In tabella sono riportati i valori delle grandezze citate sopra:

Densità (kg/m ³) ρ	1060
Flusso sanguigno (m ³ /s) F	4,20·10 ⁻⁶
Flusso massico (kg/s) \dot{m}	4,452·10 ⁻³
Calore specifico a pressione costante (J/(kg°C)) c_p	3955
Temperatura sangue in ingresso (°C) T_1	37
Temperatura sangue in uscita (°C) T_2	34
Temperatura esterna da trovare (°C) T_w	19
Temperatura media (°C) T_m	35,5
Coefficiente di convezione (W/(m² · °C)) h_L	1,36·10 ³
Lunghezza condotto (m)[20] L	0,15
Raggio interno (m)[20] r_i	2,50·10 ⁻³
Area superficie interna (m²) A_i	2,36·10 ⁻³
Viscosità sangue (Kg/m·s) μ	3·10 ⁻³
Velocità del sangue (m/s) v	2,14·10 ⁻¹
Conducibilità termica (W/m °C)[21] k	5,70·10 ⁻¹
Numero di Reynolds Re	3,78·10 ²
Numero di Prandtl Pr	20,8
Numero di Nusselt Nu[22]	11,9

Tabella 2.1: dati utilizzati per il calcolo della temperatura della parete della carotide. I termini in grassetto sono stati calcolati.

Dai calcoli effettuati, risulta che l'abbassamento di 3°C si ottiene con una temperatura di parete T_w di 19°C.

2.4 Sistema Parete esterna della carotide - Superficie del collo

Lo scambio di calore tra sistema esterno di raffreddamento e parete della carotide avviene per conduzione attraverso i tessuti muscolari presenti nel collo. Conoscendo la temperatura T_w da applicare alla parete della carotide, è stato calcolata la temperatura da applicare all'esterno e il tempo necessario per raggiungere T_w conoscendo la geometria del sistema e le caratteristiche termiche dei tessuti interposti. Per semplicità, la parete della carotide è stata considerata piana. Inoltre, è stata fatta una considerazione importante per quanto riguarda il tessuto biologico: pur essendo vascolarizzato, in caso di abbassamento di temperatura, esso subisce una vasocostrizione che rende trascurabile il calore dissipato attraverso i vasi che lo irrorano. Quindi è stato sufficiente considerare il coefficiente di conduzione termica k ($0.25 \text{ W/m } ^\circ\text{C}$) del tessuto biologico, senza creare eventuali termini di correzione[21].

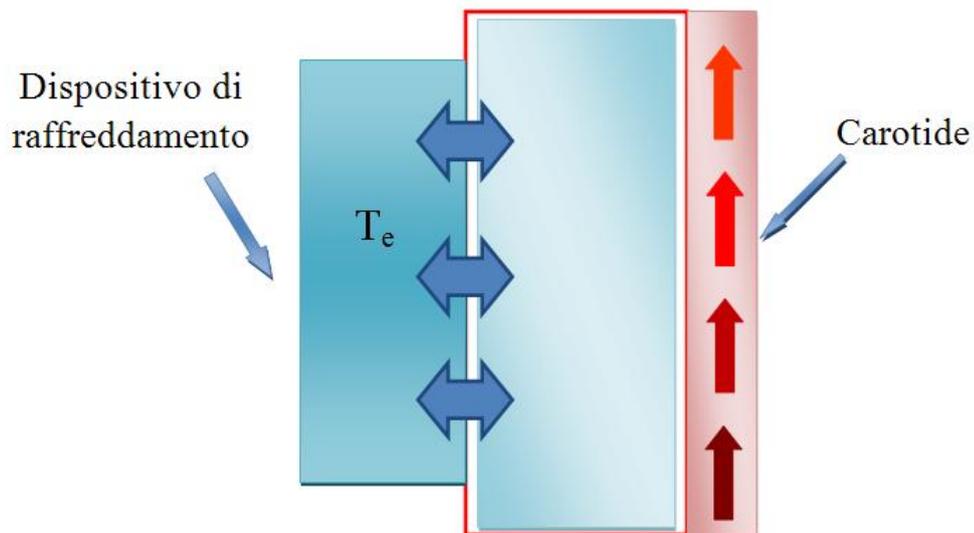


Figura 2.4: schema del raffreddamento del collo. All'esterno viene applicato un abbassamento di temperatura forzato, che determina una vasocostrizione dei tessuti adiacenti.

2.4 Sistema Parete esterna della carotide - Superficie del collo 17

Nella tabella 2.2, sono riportate le distanze tra l'Arteria Carotide Comune (CCA) e la pelle[23].

Distanze tra CCA e pelle (cm)		
	Sinistra	Destra
Margine superiore della cartilagine tiroidea	1.57±0.33	1.63±0.34
Cartilagine cricoide	1.58±0.34	1.80±0.35
Secondo anello tracheale	1.68±0.37	1.82±0.37

Tabella 2.2: valori delle distanze tra CCA e pelle da punti differenti del collo.

Per creare il modello di conduzione, è stata utilizzata nuovamente l'equazione del raffreddamento di Newton, e implementato il codice con Matlab.

$$T = (T_0 - T_i) \cdot e^{-(q/Q) \cdot t} \quad (2.10)$$

In questo caso, l'esponente è dato da:

$$q = (k/L) \cdot A_i \cdot (T_w - T_0) \quad (2.11)$$

$$Q = m_c \cdot c_p \cdot (T_w - T_0) \quad (2.12)$$

dove m_c è la massa della porzione di tessuto considerato, calcolata utilizzando le dimensioni della CCA ($L \cdot r_i$), la distanza tra la CCA e la superficie del collo, e la densità dei tessuti considerati.

Di seguito è riportato il codice utilizzato:

```
clc;
clear all;
close all;

m=0.165;      %massa del tessuto considerato (Kg)
cp=3472;     %calore specifico a pressione costante medio
             %del corpo umano (J/Kg °C)
Tp=18.98;    %Temperatura della parete della carotide (°C)
k=0.25;     %Conducibilità termica del tessuto (W/m °C)
```

```

L=0.02;          %Distanza tra carotide e superficie del collo (m)
x=0.15;         %Lunghezza del collo (m)
y=0.08;         %Diametro della CA (m)
T0=37;         %Temperatura iniziale (°C)

Ti=10;          %Temperatura applicata al collo (°C)
q=((k/L)*x*y)*(Tp-T0); %Calore scambiato nell'unità di tempo (J/s)
Q=m*cp*(Tp-T0); % Calore scambiato (J)
t=[0:0.1:60*300]; %Tempo (s)
T=Ti+(T0-Ti)*exp(-(q/Q)*t); %Equazione di raffreddamento di Newton

figure(1);
plot(t,T,'LineWidth',3);
title('Raffreddamento per conduzione');
xlabel('Tempo (s)');
ylabel('Temperatura (°C)');
hold on

Ti=5;           %Temperatura applicata al collo (°C)
t=[0:0.1:60*300];
T=Ti+(T0-Ti)*exp(-(q/Q)*t);

plot(t,T,'g','LineWidth',3);
title('Raffreddamento per conduzione');
xlabel('Tempo (s)');
ylabel('Temperatura (°C)');
hold on

Ti=0;           %Temperatura applicata al collo (°C)
t=[0:0.1:60*300];
T=Ti+(T0-Ti)*exp(-(q/Q)*t);

plot(t,T,'r','LineWidth',3);
title('Raffreddamento per conduzione');
xlabel('Tempo (s)');
ylabel('Temperatura (°C)');
legend('T = 10°C', 'T = 5°C', 'T = 0°C');
hold on
grid

```

2.4 Sistema Parete esterna della carotide - Superficie del collo 19

Nel programma, è stato fatto variare T_i in modo da avere tre curve che descrivessero l'andamento del raffreddamento applicando 10, 5 o 0°C.

Il grafico 2.5 riporta le curve risultanti.

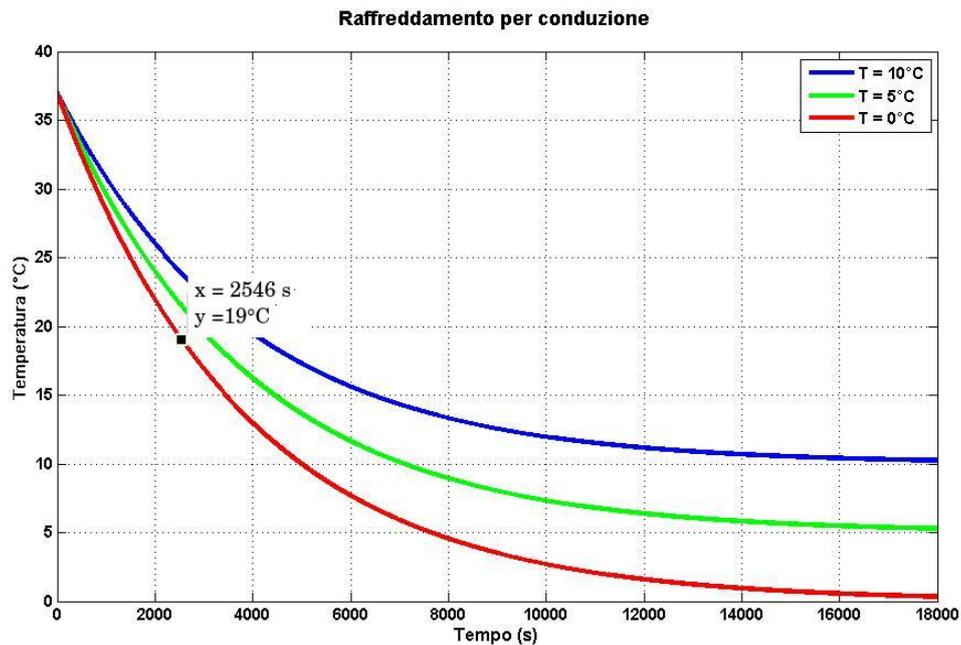


Figura 2.5: Grafico dell'andamento della temperatura in funzione del tempo . Le tre curve indicano tre diverse situazioni: temperatura esterna 10°C (curva blu), 5°C (curva verde) e 0°C (curva rossa).

Osservando il grafico, si nota che i tempi si accorciano notevolmente se si diminuisce la temperatura esterna. In particolare, applicando una temperatura di 5°C, si arriva a 19 °C in circa 3160 secondi (circa 53 minuti) mentre, applicando all'esterno una temperatura di 0°C si ottiene lo stesso raffreddamento in un tempo pari a 2547 secondi (circa 43 minuti).

Capitolo 3

3.1 Simulazioni in laboratorio

Una volta realizzati i modelli teorici, è stato necessario verificare in laboratorio il comportamento delle arterie sottoposte a raffreddamento forzato, realizzando, in modo analogo, tre sotto-modelli distinti.

3.1.1 Sistema Cervello-Vasi cerebrali

Il sistema di raffreddamento della testa è stato schematizzato come mostrato in figura 3.1:

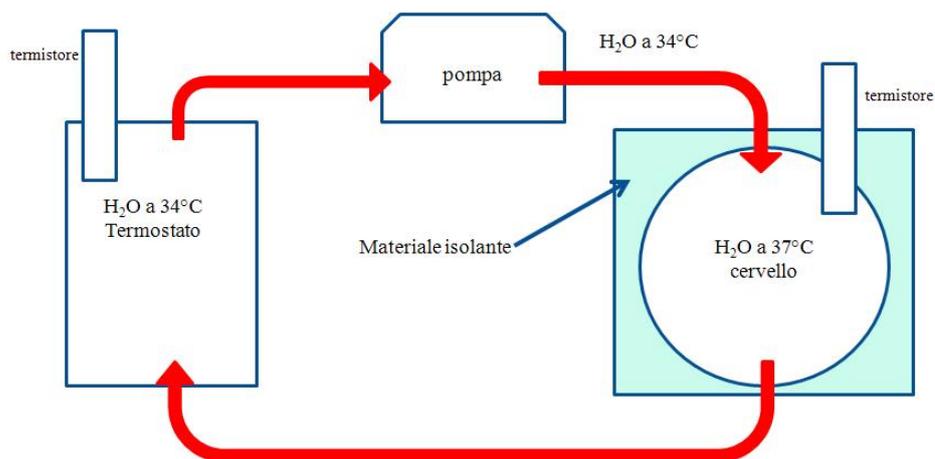


Figura 3.1: Schema del raffreddamento della testa.

La simulazione è stata fatta considerando una bottiglia di vetro, con capacità pari a 500 ml, dei tubi con diametro 0,5 cm e una pompa *Master-*

flex Pump Controller con un flusso medio di 2,8 ml/s. Per monitorare la temperatura, sono stati utilizzati due termistori, appositamente realizzati ed opportunamente tarati per la simulazione (fig. 3.2), e un termostato a immersione *Julabo PC/4* (fig. 3.3), che ha mantenuto costante la temperatura in ingresso per tutta la durata della prova.

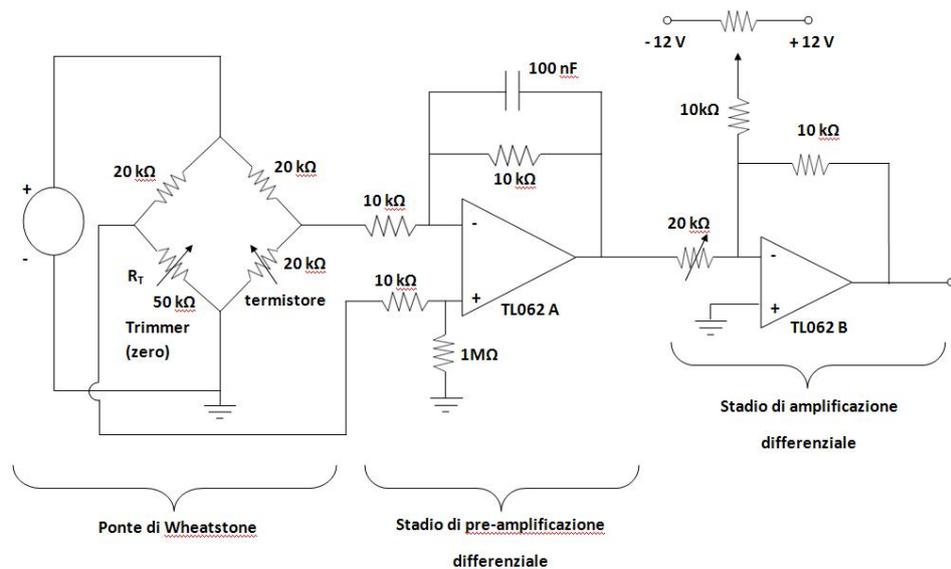


Figura 3.2: Schema del circuito di amplificazione dei termistori.

La bottiglia è stata inserita in un contenitore in polistirolo riempito con materiale isolante, in modo da limitare il più possibile la dispersione di calore (fig. 3.4).

Successivamente, è stata riempita con acqua a 37°C ed è stata chiusa con un tappo di silicone a cui sono stati precedentemente applicati dei tubi per lo scorrimento del liquido in ingresso e in uscita, e uno dei due termistori per misurare la temperatura.

Infine, i tubi sono stati collegati alla pompa meccanica che preleva acqua dal contenitore termostato, e la immette nella bottiglia (fig. 3.5).

Una volta collegati i tubi, è stata effettuata una serie di misure: poiché la pompa è in grado di generare un flusso massimo di 2,8 ml/s ed è stato considerato l'apporto di un singolo vaso, è stato ricalcolato il tempo neces-



Figura 3.3: Foto del termostato Julabo PC/4.



Figura 3.4: Foto della bottiglia inserita nel contenitore isolante in polistirolo.

sario per raffreddare il contenuto della bottiglia. Infatti, nel modello teorico, il flusso e la massa considerati erano 13,3 ml/s e 1,5 kg. Nell'esperimento, invece, è stata considerata una massa di 0,5 Kg.

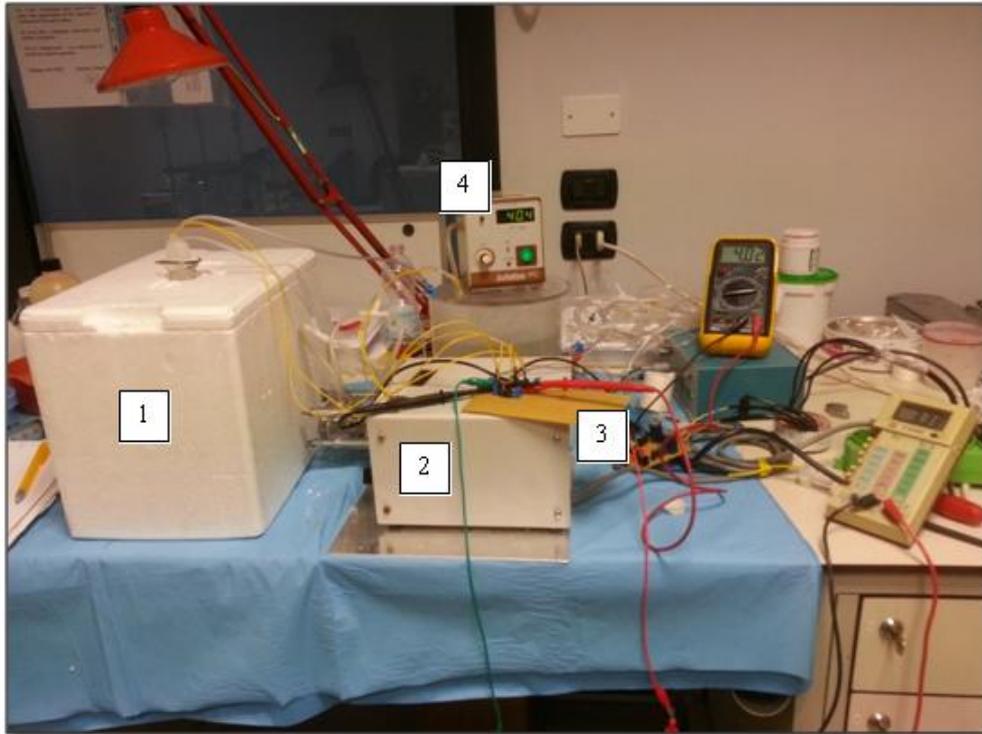


Figura 3.5: Foto della simulazione. Da sinistra: 1) il contenitore in polistirolo con all'interno la bottiglia contenente acqua a 37°C, 2) la pompa meccanica, 3) il circuito dei termistori, 4) il termostato.

Sono state effettuate due diverse simulazioni mantenendo costanti i parametri iniziali.

Nella tabella 3.1 sono riportati i valori misurati.

I valori sperimentali sono poi stati riportati in un grafico e comparati con quelli teorici (fig.3.6).

Il grafico mostra come la curva teorica si accosti abbastanza bene ai valori sperimentali ($\max \Delta T < 0,5^\circ\text{C}$). È anzi possibile notare che la temperatura sperimentale raggiunge più rapidamente i 34°C rispetto a quella teorica, riducendo il tempo di raffreddamento di circa 150 secondi (prima simulazione).

Tempo ± 1 s	T ($^{\circ}$ C) Simulazione 1	T($^{\circ}$ C) Simulazione 2
0	$37,0 \pm 0,1$	$37,1 \pm 0,1$
30	$36,8 \pm 0,1$	$37,1 \pm 0,1$
60	$36,4 \pm 0,1$	$36,9 \pm 0,1$
90	$36,0 \pm 0,1$	$36,5 \pm 0,1$
120	$35,7 \pm 0,1$	$35,7 \pm 0,1$
150	$35,4 \pm 0,1$	$35,3 \pm 0,1$
180	$35,2 \pm 0,1$	$35,1 \pm 0,1$
210	$35,0 \pm 0,1$	$34,9 \pm 0,1$
240	$34,8 \pm 0,1$	$34,8 \pm 0,1$
270	$34,6 \pm 0,1$	$34,6 \pm 0,1$
300	$34,4 \pm 0,1$	$34,5 \pm 0,1$
330	$34,3 \pm 0,1$	$34,4 \pm 0,1$
360	$34,2 \pm 0,1$	$34,3 \pm 0,1$
390	$34,1 \pm 0,1$	$34,3 \pm 0,1$
420	$34,0 \pm 0,1$	$34,2 \pm 0,1$
450	$34,0 \pm 0,1$	$34,1 \pm 0,1$
480	$34,0 \pm 0,1$	$34,1 \pm 0,1$

Tabella 3.1: Misura delle simulazioni effettuate in laboratorio.

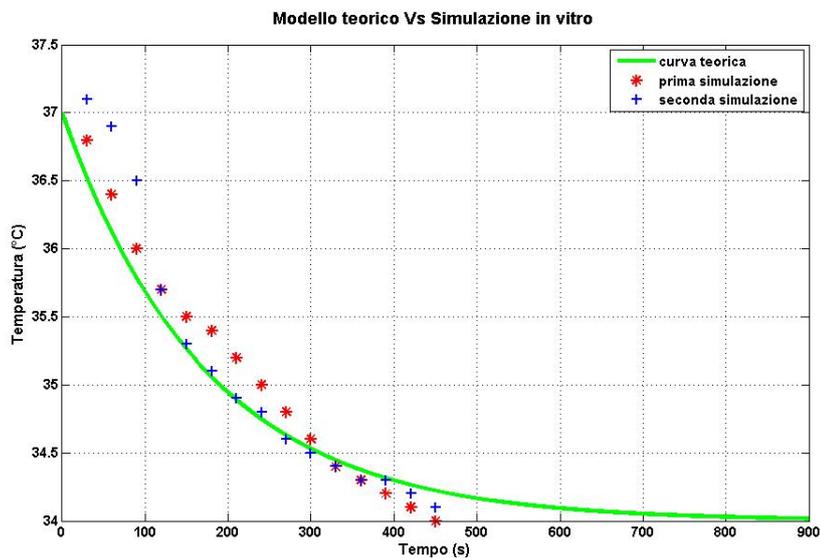


Figura 3.6: Grafico dell'andamento della temperatura in funzione del tempo. La curva blu rappresenta il modello teorico, gli asterischi rosa e le croci verdi sono, rispettivamente, la prima e la seconda simulazione.

3.1.2 Sistema Carotide-Parete esterna della carotide

La carotide umana è stata simulata in due modi diversi (fig.3.7):

- Tubo di lattice realizzato ad hoc lungo $15,0\pm 0,5$ cm, con diametro di $0,50\pm 0,05$ cm (secondo il modello precedentemente sviluppato);
- Esofago di pollo di lunghezza $14,0\pm 0,5$ cm, con diametro di $0,60\pm 0,05$ cm.



Figura 3.7: foto dell'esofago di pollo (in alto), e del tubo di lattice (in basso), utilizzati per le simulazioni della carotide in laboratorio.

I tubi sono stati inseriti all'interno di un simulatore dell'apparato cardiovascolare. Il ventricolo pompa l'acqua a una temperatura di $37,0\pm 0,1^{\circ}\text{C}$ (mantenuta costante grazie al termostato *Julabo PC/4*), nella carotide mediante la valvola aortica, che ritorna poi all'atrio sinistro tramite il sistema di tubi che simulano i capillari e il ritorno venoso (fig. 3.8). Nei test, abbiamo considerato un flusso medio di 4,2 ml/s.

Ciascun tubo, posto all'interno di un contenitore isolato, è stato immerso in acqua a temperature differenti per simulare i tessuti del collo circostante la carotide. Le temperature a monte e a valle all'interno della carotide sono state misurate mediante i termistori precedentemente utilizzati.

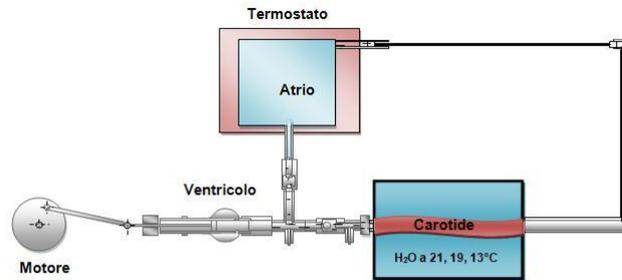


Figura 3.8: Schema del simulatore cardiovascolare.

Di seguito, sono riportate le temperature misurate utilizzando tessuto sintetico (lattice, fig.3.9), e tessuto animale (esofago di pollo, fig. 3.10)

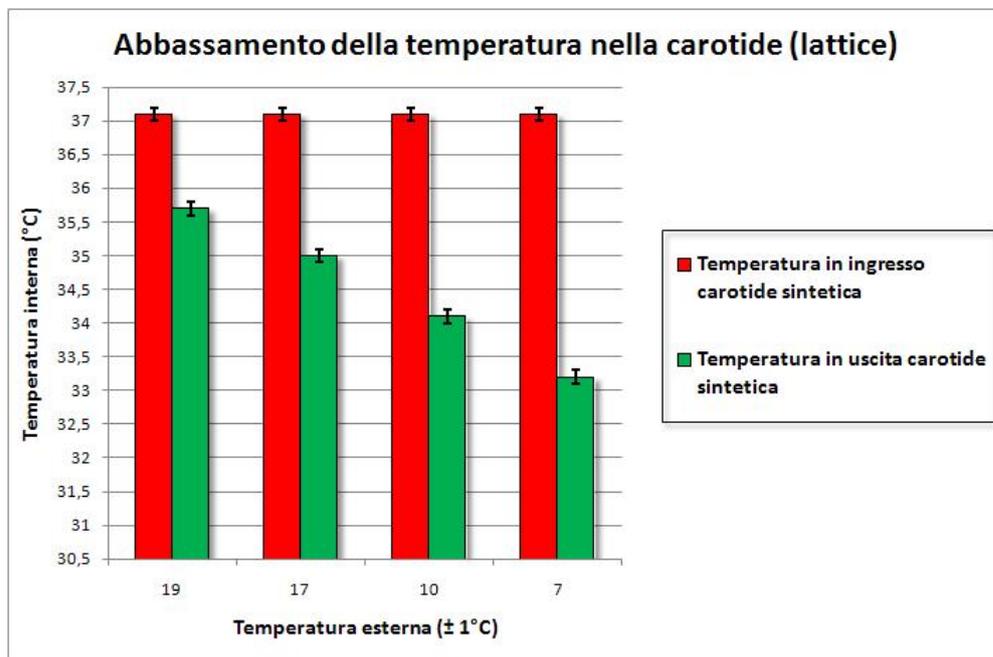


Figura 3.9: Andamento della temperatura nel tubo di lattice.

Osservando i due grafici, si può notare che la variazione di temperatura è, seppur di poco, maggiore nella carotide sintetica. In generale, a 17°C si

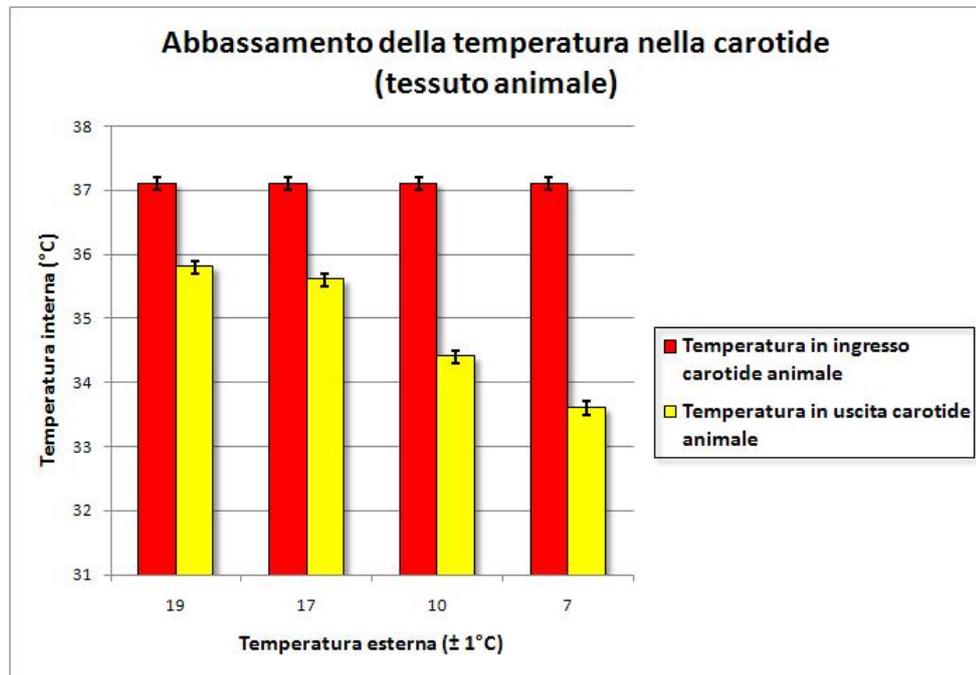


Figura 3.10: Andamento della temperatura nell'esofago di pollo.

ottiene un abbassamento di temperatura di $\sim 2^{\circ}\text{C}$ nella carotide di pollo, e il decremento prefissato di 3°C viene raggiunto a 7°C esterni.

Come si evidenzia nella tabella 3.2, la differenza tra tessuto sintetico e tessuto animale è di $0,3^{\circ}\text{C}$.

T esterna (°C)	T interna in uscita (lattice) (°C)	T interna in uscita (animale) (°C)	ΔT lattice (°C)	ΔT animale (°C)
19 ± 1	$35,7 \pm 0,1$	$35,8 \pm 0,1$	1,4	1,3
17 ± 1	$35,0 \pm 0,1$	$35,1 \pm 0,1$	2,1	2,0
10 ± 1	$34,1 \pm 0,1$	$34,4 \pm 0,1$	3,0	2,7
7 ± 1	$33,2 \pm 0,1$	$33,6 \pm 0,1$	3,9	3,5

Tabella 3.2: Dati sulla diminuzione di temperatura all'interno di tessuto sintetico e tessuto animale. La temperatura in ingresso è di $37,1 \pm 0,1^{\circ}\text{C}$

3.2 Dispositivi di raffreddamento

La terza parte della sperimentazione prevedeva la necessità di raffreddare il tessuto del collo circostante la carotide, in modo da portare la temperatura della parete del vaso ai valori desiderati.

Per fare questo, è stato necessario trovare un dispositivo di raffreddamento adeguato.

Per la realizzazione del dispositivo, in fase preliminare, si è utilizzata una *cella di Peltier*.

Cella di Peltier

La cella di Peltier sfrutta il principio della *giunzione PN*, anche se differisce dalla struttura classica, sia strutturalmente che funzionalmente. Infatti, la cella è composta dall'unione di due componenti di silicio a differente tipo di drogaggio, anziché da un unico blocco di silicio drogato positivamente da un lato (con elementi trivalenti) e negativamente dall'altro (con elementi pentavalenti). Proprio per tale motivo, la cella non ha una zona di svuotamento, quindi conduce da entrambi i lati. Inoltre, tra i due strati di silicio viene interposta una lamina termicamente conduttiva (di metallo), che determina una connessione elettrica tra P e N.

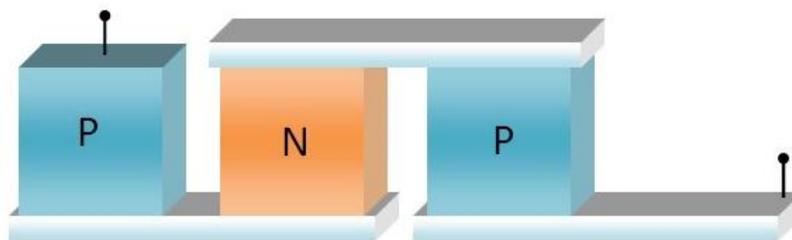


Figura 3.11: Schema della cella di Peltier.

Applicando una differenza di potenziale agli estremi liberi della cella che sia positiva su P, e negativa su N, la superficie esterna si raffredda, mentre la lamina di metallo tra i due strati si scalda.

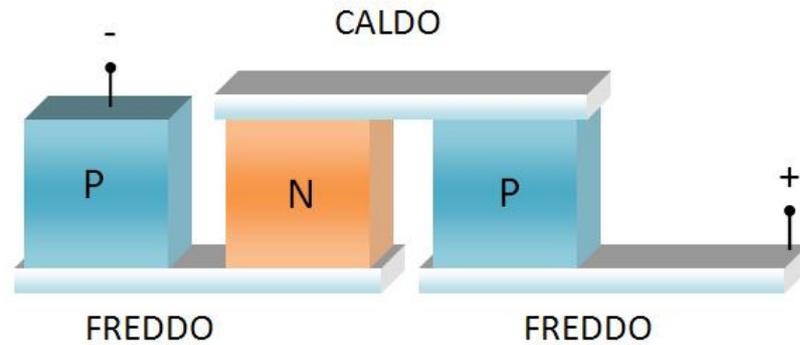


Figura 3.12: Schema della cella di Peltier polarizzata direttamente.

Invertendo la polarità, avviene l'opposto: si scaldano le superfici esterne e la zona metallica si raffredda.

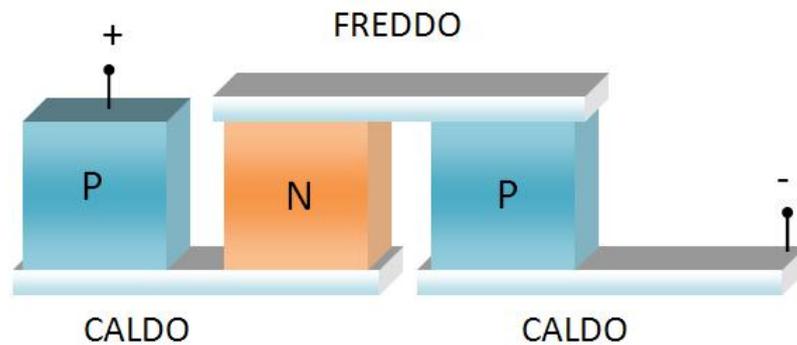


Figura 3.13: Schema della cella di Peltier polarizzata inversamente.

In generale, il semiconduttore a drogaggio N, che ha un alto numero di elettroni liberi, si scalda dal lato da cui entra la corrente, e si raffredda da quello da cui la corrente esce, mentre il semiconduttore a drogaggio P fa l'esatto contrario.

Di fatto, una cella consiste in due saldature tra semiconduttori a diverso drogaggio. Quando le saldature sono alla stessa temperatura, la differenza di potenziale tra P e N viene compensata da quella dovuta alla saldatura tra semiconduttore N e P. Se però viene scaldata solo una saldatura, si verifica uno scompenso e una delle due differenze di potenziale predomina, provocando agli estremi una vera e propria tensione elettrica (*effetto Seebeck*). Nel caso dell'effetto Peltier, una maggiore densità di elettroni in uno dei due tipi di semiconduttore provoca un aumento della temperatura.

Per ottenere l'efficienza massima possibile, occorre rispettare alcune regole:

- Separare il più possibile l'ambiente su cui si affaccia il lato freddo da quello in cui il dissipatore irradia il calore estratto dalla cella.
- Isolare il bordo della cella con una guarnizione che non trasmetta il calore, dal dissipatore alla lamina del lato freddo. In particolare, bisogna utilizzare un materiale che resista alle alte temperature (es: polistirolo non espanso) senza deformarsi eccessivamente.
- Appoggiare al lato freddo, interponendo la pasta termoconduttiva, una piastra di metallo ad alta conduttività termica dalla superficie grande almeno quanto lo spazio da raffreddare.
- Infine, se l'isolante è di uno spessore maggiore rispetto alla cella, per avere una lamina fredda, occorre inserire uno spessore di metallo, anch'esso ad alta conducibilità termica (ad es.: rame).

Per quanto riguarda la placca metallica, la soluzione migliore è l'alluminio non trattato: la resistenza termica è di poco maggiore del rame, è meno costoso e meno pesante, e soprattutto non produce ossidi pericolosi. Bisogna però accertarsi di non utilizzare l'alluminio anodizzato, poiché il trattamento ne riduce la conducibilità termica.

Infine, occorre fare un'ultima considerazione: per dissipare il calore si utilizza solitamente un radiatore di rame o alluminio, che aderisca bene alla cella, utilizzando la pasta termoconduttiva. Poiché, però, spesso questo non è

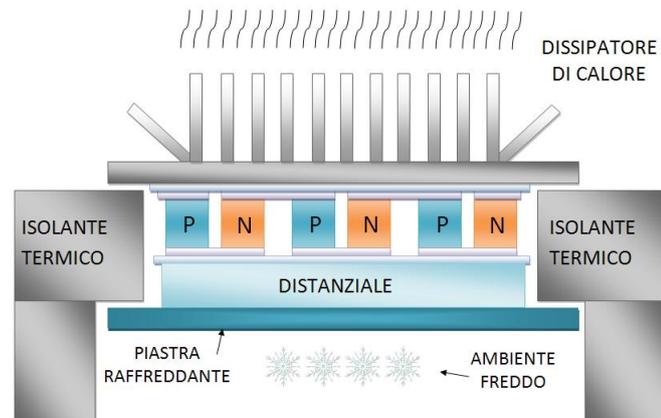


Figura 3.14: Schema dell'isolamento di una cella di Peltier. Quando lo spessore dell'isolante è maggiore di quello della cella bisogna interporre tra il lato freddo e la piastra raffreddante un parallelepipedo di rame o alluminio.

sufficiente ad ottenere dei risultati soddisfacenti, al radiatore viene associato un sistema di raffreddamento supplementare, che può essere:

- A ventilazione forzata: viene applicata una ventola assiale o tangenziale che forza la circolazione dell'aria tra le alette.
- Liquido: sulla superficie del radiatore viene fatta passare dell'acqua o un altro liquido refrigerante (es.: glicole etilenico)[24].

Nel nostro caso, abbiamo preferito utilizzare il primo metodo, in quanto per uno studio preliminare era più semplice da realizzare.

In tabella 3.3 sono inserite le caratteristiche tecniche della cella utilizzata.

Abbiamo misurato la temperatura di equilibrio raggiunta dalla cella (con una alimentazione di 12V) a contatto diretto con un volume d'acqua pari a quello dei tessuti da raffreddare (v. modello teorico). Poiché la temperatura della cella non è uniforme (minore al centro e maggiore in periferia), sono state misurate le due temperature e calcolato il valore medio, che è risultato essere di $(0\pm 1)^{\circ}\text{C}$.

Area attiva	40 x 40 mm
Capacità massima di raffreddamento	82,1 W
Corrente massima	8,4 A
Differenza di temperatura massima	+72 K
Larghezza area attiva	40 mm
Lunghezza area attiva	40 mm
Spessore area attiva	3,8 mm
Tensione massima	15,7 V

Tabella 3.3: Caratteristiche tecniche della Cella di Peltier utilizzata in laboratorio.

3.2.1 Sistema Parete esterna della carotide-Superficie del collo

Una volta individuato il dispositivo adeguato, lo abbiamo utilizzato sul nostro sistema.

Poiché i tessuti umani sono costituiti per il 70% di acqua, si è utilizzata quest'ultima per effettuare la simulazione.

Per realizzare la vasca contenente l'acqua, è stato utilizzato un contenitore di polistirolo, di dimensioni $(15,0 \pm 0,1 \cdot 9,0 \pm 0,1 \cdot 8,0 \pm 0,1 \text{ cm})$, riempito di acqua a $37,0^\circ\text{C}$ ($\pm 0,1$) per una profondità di $2,0 \pm 0,1 \text{ cm}$ (distanza tra la carotide e la superficie del collo), in modo da ottenere un volume di $240 \pm 12 \text{ cm}^3$.

Poiché secondo il modello teorico, per raggiungere una temperatura di $18,98^\circ\text{C}$ sulla parete di una carotide lunga 15 cm in circa 40 minuti è necessario applicare una temperatura esterna di 0°C , in questa fase preliminare si è scelto di non modificare il circuito di alimentazione della cella di Peltier, ma di utilizzarla così come descritto nel paragrafo precedente.

Dopo aver sistemato i termometri all'estremità del tubo, vi è stato applicato il dispositivo. I risultati sono riportati nel grafico 3.15.

Dopo una fase iniziale di circa 2000 secondi, in cui la temperatura misurata durante la simulazione scende più rapidamente di quella ipotizzata dal modello teorico, l'andamento delle due curve tende a sovrapporsi.

La temperatura richiesta di 19°C viene raggiunta dopo circa 2400 secondi (40 minuti).

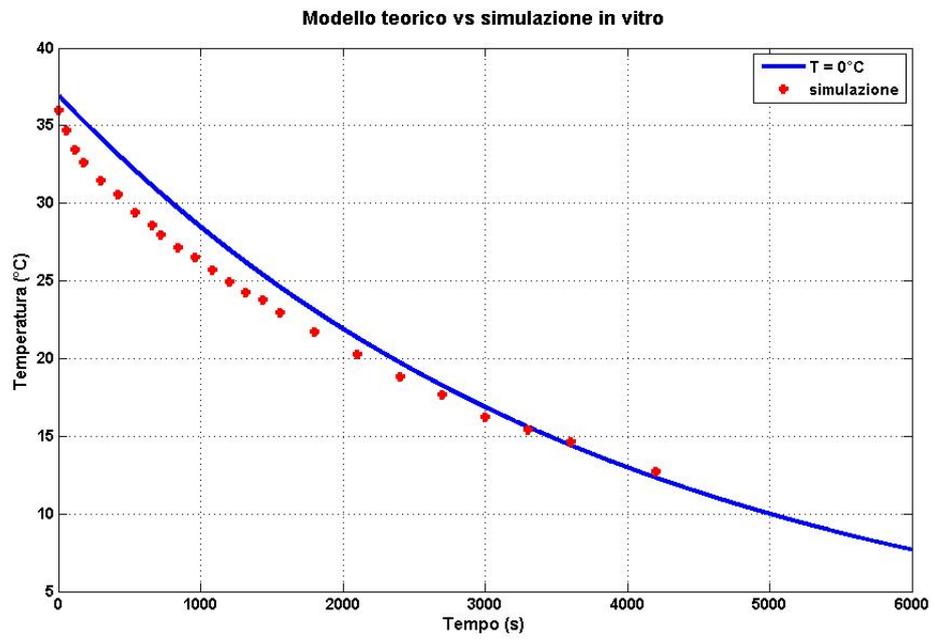


Figura 3.15: Grafico del raffreddamento dell'acqua all'interno del contenitore di polistirolo Vs curva teorica di raffreddamento a 0°C.

Capitolo 4

4.1 Discussione

Le lesioni dovute a traumi cerebrali possono produrre danni anche a lungo termine. L'ipotermia cerebrale è molto utile per ridurre le risposte infiammatorie che derivano da tali lesioni.

L'obiettivo di questo studio era di verificare la possibilità di ottenere una riduzione di temperatura cerebrale significativa (circa 3°C) in un paziente traumatizzato, utilizzando un dispositivo portatile, senza ovviamente danneggiare ulteriormente i tessuti cerebrali.

Poiché il raffreddamento attraverso la calotta cranica è poco efficiente, abbiamo deciso di raffreddare i tessuti cerebrali attraverso una riduzione di temperatura del sangue che attraversa le carotidi e le arterie vertebrali.

In questo studio preliminare, abbiamo preso in considerazione lo scambio termico attraverso una singola carotide.

Per fare ciò, abbiamo diviso il problema in tre sottosistemi, elaborando i modelli teorici, e verificandoli successivamente in vitro.

4.1.1 Sistema Cervello-Vasi cerebrali

Il cervello umano è estremamente complesso e di difficile modellizzazione. Poiché però è molto vascolarizzato, abbiamo semplificato il modello, assimilando la testa ad un contenitore colmo d'acqua, e assumendo che lo scambio

di calore tra sangue e tessuti cerebrali avvenga per mescolamento anziché per trasmissione attraverso le pareti dei capillari.

Inoltre, il flusso sanguigno, anziché essere considerato pulsatile, è stato ipotizzato costante e pari al flusso medio.

Il modello teorico e la sperimentazione in vitro concordano e dimostrano che è possibile ottenere un abbassamento della temperatura cerebrale di 3°C in un tempo di circa 600 secondi (vedi grafico 3.6).

4.1.2 Sistema Carotide-Parete esterna della carotide

Nel secondo sistema, abbiamo calcolato la temperatura che la parete della carotide deve avere per ottenere una riduzione di 3°C . Nel modello, sono state fatte alcune approssimazioni: abbiamo considerato infinitesimo lo spessore della parete della carotide e il flusso sanguigno è stato considerato continuo, anziché pulsatile.

Nella sperimentazione in vitro, abbiamo utilizzato sia un tubo di lattice di $15,0\pm 0,5$ cm, sia un esofago di pollo (per simulare un tessuto biologico) di $14,0\pm 0,5$ cm.

Secondo il modello teorico, per ottenere il ΔT desiderato, la temperatura della parete della carotide di 15 cm sarebbe dovuta essere di circa 19°C .

Simulando tale condizione, però, si è ottenuto un raffreddamento a valle della carotide di $\sim 1,5^{\circ}\text{C}$ ($1,4\pm 0,1^{\circ}\text{C}$ per la carotide di lattice e $1,3\pm 0,1^{\circ}\text{C}$ per l'esofago di pollo). La temperatura in ingresso è stata mantenuta costante, così come quella esterna alle carotidi, quindi probabilmente il modello è stato approssimato al punto da determinare tali incongruenze con i test effettuati. Ripetendo le misure a 17, 10 e 7°C , abbiamo potuto osservare un maggior decremento della temperatura (3,9 per la carotide sintetica, $3,5^{\circ}\text{C}$ per quella animale nell'ultima misura).

Dunque, nonostante le discrepanze tra modello teorico e test in vitro, le ulteriori prove a temperature più basse dimostrano che è sufficiente una temperatura poco minore per ottenere i risultati ipotizzati nel modello.

Il maggior abbassamento di temperatura, in tutte le condizioni di raffreddamento, è stato ottenuto con la carotide sintetica in lattice, probabilmente

più conduttiva dell'esofago di pollo.

4.1.3 Sistema Carotide-Parete esterna della carotide

L'ultimo modello descrive il raffreddamento per conduzione del tessuto circostante la carotide per raggiungere sulla parete la temperatura verificata efficace nel precedente sistema.

Per raffreddare l'acqua che simulava il tessuto è stata utilizzata una cella di Peltier. Poiché si è scelto, in questa fase preliminare, di non modificare il circuito di alimentazione della cella, e avendo verificato che questa raggiunge una temperatura di equilibrio di 0°C in condizioni di carico, il modello teorico è stato modificato imponendo una temperatura esterna di 0°C (minore di 5°C).

I dati sperimentali sono compatibili con quelli elaborati dal modello teorico che quindi risulta accurato e applicabile anche in condizioni diverse (ad es. applicando una temperatura esterna di 5°C , come da modello originario).

È quindi possibile raffreddare i tessuti esterni alla carotide in un tempo accettabile. La possibilità in futuro di strutturare al meglio il dispositivo di alimentazione della cella di Peltier potrà sicuramente portare ad una modulazione corretta della temperatura in un tempo ragionevole.

Combinando fra loro i tre sottomodelli, si vede come è possibile raffreddare i tessuti cerebrali in un tempo totale minore di 60 minuti, compatibile con le ipotesi a questo lavoro di tesi.

Nonostante il modello teorico sia stato semplificato e si discosti in alcuni casi dai risultati ottenuti in vitro, i risultati della sperimentazione possono ritenersi positivi.

Sicuramente, combinando il raffreddamento di entrambe le carotidi e delle arterie cerebrali sarà possibile raggiungere temperature cerebrali inferiori e tempi di lavoro più brevi di quelli ottenuti in questa sperimentazione.

Ulteriori miglioramenti sono in fase di studio e presuppongono l'utilizzo di più celle di Peltier opportunamente condizionate e combinate con un si-

stema di raffreddamento veloce (ad esempio un collare con ghiaccio secco). In questo modo è possibile intervenire immediatamente sul malato anche in condizioni di lontananza dall'ambulanza e proseguire con un raffreddamento più specifico una volta che il soggetto è stato portato sul mezzo di soccorso fino al trasferimento in ospedale, senza interruzione della terapia e con l'ottimizzazione della procedura.

Una volta ottimizzato il dispositivo di raffreddamento, sarà possibile sperimentarlo in vivo su soggetti volontari sani mediante l'ausilio di una risonanza magnetica nucleare che consenta la misura accurata della temperatura dei tessuti cerebrali.

Bibliografia

- [1] **Balboni GC et al.** *Anatomia umana*: Edi - Ermes, 1993, terza edizione.
- [2] **Polderman KH e Herold I.** *Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: practical considerations, side effects, and cooling methods*, Crit. Care Med.; 2009; 37; p. 1101-1120
- [3] **Benson DW, Williams GR Jr., Spencer FC, Yates AJ.** *The use of hypothermia after cardiac arrest*, Anesth Analg.; 1959; 38; p. 423-428.
- [4] **Williams GR Jr., Spencer FC.** *The clinical use of hypothermia following cardiac arrest*, Ann Surg.; 1958; 148; p. 462-468.
- [5] **Erlich MP, McCulloch JN, Zhang N, et al.** *Effect of hypothermia on cerebral blood flow and metabolism in the pig*, Ann Thorac Surg.; 2002; 73; p. 191-197.
- [6] **Erecinska M, Thoresen M, Silver IA.** *Effects of hypothermia on energy metabolism in Mammalian central nervous system*, J Cereb Blood Flow Metab.; 2003; 23; p. 513-530.
- [7] **Povlishock JT, Buki A, Koizumi H, Stone J, Okonkwo DO.** *Initiating mechanisms involved in the pathobiology of traumatically induced axonal injury and interventions targeted at blunting their progression*, Acta Neurochir Suppl.; 1999; 73; p. 15-20.
- [8] **Lecker RR, Constantini S.** *Experimental models in focal cerebral ischemia: are we there yet?*, Neurosurgery; 2001; 83; p. 1128-1135.

- [9] **Siesjo BK, Bengtsson F, Grampp W, Theander S.** *Calcium, excitotoxins, and neuronal death in the brain*, Ann N Y Acad Sci.; 1989; 568; p. 234-251.
- [10] **Asensio VC, Campbell IL.** *Chemokines in CNS: plurifunctional mediators in diverse states*, Trend Neurosci.; 1999; 22; p. 504-512.
- [11] **Morganti-Kossmann MC, Rancan M, Stahel PF, Kossmann T.** *Inflammatory response in acute traumatic brain injury: a double-edged sword*, Curr Opin Crit Care; 2002; 8; p. 101-105.
- [12] **Smith SL, Hall ED.** *Mild pre- and posttraumatic hypothermia attenuates blood brain barrier damage following controlled cortical impact injury in the rat*, J Neurotrauma; 1996; 13; p. 1-9.
- [13] **Jurkovich GJ, Pitt RM, Curreri PW, Granger DN.** *Hypothermia prevents increased capillary permeability following ischemia-reperfusion injury*, J Surg Res.; 1988; 44; p. 514-521.
- [14] **Henker RA, Brown SD, Marion DW.** *Comparison of brain temperature with bladder and rectal temperatures in adults with severe head injury*, Neurosurgery; 1998; 42; p. 1071-1075.
- [15] **Rumana CS, Gopinath SP, Uzura M, Valadka AB, Robertson CS.** *Brain temperature exceeds systemic temperature in head-injured patients*, Crit Care Med; 1998; 26 p. 562-567.
- [16] **Hayashi N, Hirayama T, Udagawa A, Daimon W, Ohata M.** *Systemic management of cerebral edema based on a new concept in severe head injury patients*, Acta Neurochir Suppl.; 1994; 60 p. 541-543.
- [17] **Piepgras A, Elste V, Frietsch T, Schmiedek P, Reith W, Schilling L.** *Effect of moderate hypothermia on experimental severe subarachnoid hemorrhage, as evaluated by apparent diffusion changes*, Neurosurgery; 2001; 48; p. 1128-1135.
- [18] **Holzer M.** *Targeted temperature management for comatose survivors of cardiac arrest*, N Engl J Med; 2010; 363; p. 1256-1264.

-
- [19] **Rivera-Lara L, Zhang J, Muehlschlagel S.** *Therapeutic Hypothermia for Acute Neurological Injuries*, The American Society for Experimental NeuroTherapeutics; 2012; 9; p. 73-86.
- [20] **Krejza J et al.** *Carotid Artery Diameter in Men and Women and the Relation to Body and Neck Size*, Stroke; 2006; p. 1103-1105.
- [21] **Holmes Kenneth R.** <http://users.ece.utexas.edu/~valvano/research/Thermal.pdf>, 24 Gennaio 2013.
- [22] **Ing. Magnani L.** http://www-3.unipv.it/ingegneria/copisteria_virtuale/magnani/termofluido/1%20-%20convezione.pdf *Termofluidodinamica applicata - convezione*, 1 marzo 2010.
- [23] **Qin Xiao-hui, Zhang Hong e Mi Wei-Dong** *Anatomic relationship of the internal jugular vein and the common carotid artery in Chinese people*, Chin Med J; 2010; p. 3226-3230.
- [24] **Scullino D** *Conoscere le celle di Peltier*, Sandit libri.