



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Università degli Studi di Padova

Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino

SCUOLA DI DOTTORATO DI RICERCA IN :
Medicina dello sviluppo e scienze della
programmazione

INDIRIZZO: Malattie rare

CICLO: XXIII

DALLE NOTE ALLA TERAPIA INTENSIVA PEDIATRICA:
POSSIBILE RUOLO DELLA MUSICA COME TERAPIA
NON FARMACOLOGICA NELLA TERAPIA INTENSIVA
PEDIATRICA DEL NOSTRO DIPARTIMENTO.

Direttore della Scuola : Ch.mo Prof. Giuseppe Basso

Coordinatore d'indirizzo: Ch.mo Prof. Giorgio Perilongo

Supervisore :Ch.mo Dott. Andrea Pettenazzo

Dottorando : Dott.ssa Valentina Stritoni

RIASSUNTO

Ipotesi di Lavoro

In letteratura vi sono poche evidenze e spesso discordanti circa il ruolo della musica nel miglioramento del benessere dei pazienti ricoverati in reparti di terapia intensiva, soprattutto in età pediatrica. Tali studi si concentrano in particolare sull'età neonatale, mentre, per quanto riguarda il bambino, i lavori risultano essere rari e limitati alla valutazione di pochi outcomes.

In questo studio ci siamo proposti di indagare se la musica, in un setting come la Terapia Intensiva Pediatrica del nostro Dipartimento, possa contribuire, nei nostri piccoli pazienti, alla riduzione dello stress legato al ricovero e al miglioramento dello stato neurologico, endocrino, emodinamico e respiratorio, con un miglior adattamento alla ventilazione meccanica.

Materiali e Metodi

Nel periodo compreso tra marzo e dicembre 2012 abbiamo arruolato 20 pazienti con differenti patologie e differenti gradi di sedazione. Ad essi, dopo una prima fase di osservazione di 30', abbiamo fatto ascoltare i primi due movimenti della VI sinfonia di Beethoven, la "Pastorale", per un periodo di 45 min, utilizzando delle apposite cuffie auricolari e regolando il volume secondo le indicazioni della American Academy of Pediatrics (<50 db).

Le variabili che siamo andati a confrontare tra la fase senza musica e la fase di ascolto della musica sono state molteplici. Da un punto di vista

neurologico è stato eseguito un monitoraggio elettroencefalografico continuo, con l'esecuzione di un'analisi qualitativa, quantitativa e delle mappe spettrali. Sono state eseguite valutazioni con gli scores per la sedazione (Comfort Behavior Scale) ed il dolore (FLACC). L'aspetto endocrinologico è stato indagato attraverso il dosaggio della cortisolemia salivare e plasmatica pre e post-musica. Da un punto di vista emodinamico è stato eseguito un monitoraggio in più tempi della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa sistolica e diastolica, con rilievo della diuresi e della saturazione venosa mista. Il quadro respiratorio è stato valutato attraverso monitoraggio dell'andamento della saturazione di ossigeno, della frequenza respiratoria e del valore di pCO₂ tra la fase pre-ascolto e la fase post-ascolto della musica, senza che i parametri ventilatori venissero cambiati.

Risultati

L'analisi qualitativa dell'EEG ha evidenziato in quasi tutti i pazienti vigili un passaggio di fase verso il sonno/sonnolenza (12/16), con un approfondimento del sonno in quei pazienti che già si trovavano in tale fase (4/4). Inoltre, per mezzo delle mappe spettrali e dall'analisi quantitativa delle tracce EEG, abbiamo evidenziato le possibili aree di attivazione cerebrale che subiscono maggiori variazioni in corso di musica e l'attivazione anche delle regioni frontali deputate alla "gestione" delle emozioni. Il confronto tra i rilievi eseguiti per le scale della sedazione e del dolore, compilati da due operatori indipendenti, ha evidenziato in tutti i casi una riduzione dei valori tra prima e dopo l'ascolto della musica che si è rivelata statisticamente significativa sia per la FLACC (Prob>|z|=0.0003 p-value) che per la Comfort Scale (Prob>|z|=0.0014 p-value). Il confronto tra i dosaggi della cortisolemia eseguiti prima e dopo l'ascolto della musica, ha

mostrato una riduzione dei valori nella quasi totalità dei casi (16/18 a livello plasmatico, 13/14 a livello salivare). Per quanto riguarda i parametri vitali, le analisi statistiche eseguite hanno evidenziato una evoluzione degli outcomes, in relazione al tempo, significativa per la frequenza cardiaca ($p=0.03$), per la pressione media arteriosa ($p=0.064$), per la pressione diastolica ($p=0.028$) e per la frequenza respiratoria ($p=0,086$). Facendo un confronto delle medie prima e dopo l'introduzione della musica si è visto inoltre che esse diminuiscono significativamente nel caso della frequenza cardiaca ($p=0.016$). Per quanto riguarda la CO₂ e la SatO₂ venosa mista, si è evidenziato un miglioramento dei valori in seguito all'ascolto della musica, con un effetto importante per la CO₂ (la media dei valori è scesa da 48,5 a 42 mmHg). Anche le analisi che hanno riguardato la diuresi sono risultate statisticamente significative dopo l'introduzione della musica ($\text{Prob}>|z|=0.001$ p-value).

Conclusioni

Quasi tutte le variabili che siamo andati ad indagare hanno mostrato un marcato miglioramento in corso di musica, con un beneficio che è stato evidenziato a livello neurologico, analgosedativo, endocrino, emodinamico e respiratorio. Un dato di sicuro interesse che abbiamo rilevato nel corso del nostro studio, grazie all'analisi delle mappe spettrali e ai dati dell'EEG quantitativo, è che la sedazione sembra non impedire l'acquisizione dello stimolo musicale e che la musica sia in grado di attivare le aree corticali anteriori implicate nella percezione delle emozioni.

ABSTRACT

Working Hypothesis

In the literature there are few and often conflicting evidence about the role of music in improving the comfort of patients admitted to intensive care units, especially in children. These studies are focused in particular on neonatal age, while, as regards as the child, studies are rare and limited to the assessment of a few outcomes. This study aimed to investigate whether music, in a setting such as the Pediatric Intensive Care Unit of our Department, could help in reducing the stress related to hospitalization of our young patients and improving their neurological status, endocrine and hemodynamic status, with a better adaptation, for instance, to mechanical ventilation.

Materials and Methods

In the period between March and December 2012, we enrolled 20 patients admitted to the Pediatric Intensive Care of the Department of Pediatrics of the University Hospital of Padua, with different pathologies and different degrees of sedation. After a first phase of 30 minutes observation we exposed the children to the first two movements of the 6th Symphony of Beethoven, the "Pastoral", for a period of 45 min, using special headsets and adjusting the volume according to the indications of the American Academy of Pediatrics (<50 db). Different variables were compared during the two phases: continuous electroencephalographic monitoring was performed followed by qualitative, quantitative and spectral maps analysis;

sedation was assessed using Comfort Behavior Scale and FLACC scale was utilized for pain evaluation; plasma and salivary cortisol level was measured as an endocrinological marker of stress; heart rate, systolic and diastolic blood pressure, mixed venous oxi-hemoglobin saturation, urine output were recorded as indices of hemodynamic status; continuous transcutaneous arterial oxygen saturation, arterial pCO₂ levels from emogasanalysis samples and respiratory rate were measured in the two phases without any changes in mechanical ventilation settings.

Results

The qualitative analysis of EEG showed a transition phase toward drowsiness/sleep in 12 out of 16 patients, with a depth of sleep in patients who were already in that state (4/4) . Moreover, by means of spectral maps and quantitative analysis of the EEG recordings, we highlighted possible areas of brain activation that underwent major changes during music listening and the activation of the frontal regions devoted to the "management" of emotions. The comparison between the sedation and pain evaluation scales obtained by independent operators showed in all cases a reduction of the values obtained before and during music listening that was statistically significant for both the FLACC (Prob> | z | = 0.0003 p-value) and the Comfort Scale (Prob> | z | = p-value 0.0014). The comparison of cortisol levels obtained before and after music listening has shown a reduction of the values in almost all cases (16/18 in the plasma, 13/14 level in salivary). As regards as the vital parameters, the statistical analysis performed showed an evolution of outcomes, in relation to time, significant for the heart rate (p = 0.03), for the average arterial pressure (p = 0.0064), for diastolic blood pressure (p = 0.028) and for the respiratory rate (p = 0.086). PaCO₂ and mixed venous O₂ saturation improved after listening to the

music, with a significant effect for PaCO₂ (the average value fell from 48.5 to 42 mm Hg). Also urine output significantly improved during music listening (Prob> | z | p-value = 0.001).

Conclusions

Almost all of the variables investigated in the present study showed a marked improvement in the course of music, with a benefit that was highlighted at neurological level, sedation and pain level, endocrine, hemodynamic and respiratory systems. From the analysis of spectral maps and quantitative EEG data it has been shown that sedation does not seem to prevent the acquisition of the musical stimulus and that music is capable of activate the anterior cortical areas involved in the perception of emotions.

INDICE

CAPITOLO 1: premesse

CAPITOLO 2: introduzione

CAPITOLO 3: scopo dello studio

CAPITOLO 4: materiali e metodi

CAPITOLO 5: popolazione

CAPITOLO 6: disegno dello studio

CAPITOLO 7: risultati

CAPITOLO 8: discussione e conclusioni

CAPITOLO 9: bibliografia

CAPITOLO 1

PREMESSE

Il lavoro che andremo ad analizzare è uno studio clinico-sperimentale. In particolare tutto nasce dall'osservazione-riflessione che nella Terapia Intensiva Pediatrica del Dipartimento dove mi trovo a svolgere la mia attività clinica sono ricoverati pazienti affetti da diverse patologie e con una fascia di età ampia (dall'età neonatale ai 18 anni) accomunati dal fatto che, per la gravità della loro condizione morbosa, sono costretti a ricevere cure intensive in un ambiente in cui il benessere del bambino “in senso lato” (non strettamente medico) può scivolare in secondo piano rispetto alle procedure che si rendono necessarie per salvargli la vita. Quando i nostri piccoli pazienti ricoverati iniziano un percorso di graduale miglioramento verso la fase di “guarigione” sono più suscettibili agli stimoli esterni. Ci siamo accorti che i bimbi a cui i genitori facevano ascoltare dei brani musicali, già sentiti a casa, durante il periodo di ascolto presentavano un miglioramento dei parametri vitali e apparivano più rilassati. Pertanto, dopo accurata revisione della letteratura, abbiamo appreso che ci sono numerosi lavori che indagano in maniera più o meno oggettivabile il miglioramento del confort e la riduzione della percezione del dolore nei pazienti adulti e nei neonati pretermine che ascoltano musica. I lavori che riguardano la popolazione pediatrica sono pochissimi e con scarsissime evidenze soprattutto per quello che riguarda l'area critica.

Ci siamo quindi proposti di andare ad indagare quali vantaggi poteva indurre l'ascolto della musica all'interno di un reparto critico come la Terapia Intensiva Pediatrica del nostro Dipartimento. In particolare abbiamo voluto indagare se la musica possa contribuire, come mezzo non

farmacologico, a migliorare il benessere dei bambini ricoverati. Dove per benessere intendiamo non solo la riduzione dello stress, valutabile mediante l'utilizzo di scale del dolore e della sedazione, ma anche il miglioramento dello stato neuroendocrino, emodinamico e respiratorio inteso, per esempio, come miglior adattamento alla ventilazione meccanica.

Il primo passo è stata la scelta della musica. La musica come strumento terapeutico è stata proposta già più di duemila anni fa e nel contesto di culture differenti. La scelta del brano musicale da far ascoltare ai nostri pazienti non poteva essere lasciata al caso, desideravamo un brano che potesse essere ascoltato da tutta la popolazione arruolabile senza limiti di età o di situazioni culturali e che potesse adattarsi in una situazione come quella del nostro reparto. Ci siamo pertanto rivolti alla presidentessa della Federazione Italiana di Musicoterapeuti e fondatrice della Pedagogia Musicale e della musicoterapia umanistica, Dott.ssa Giulia Cremaschi Trovesi. Con il suo aiuto abbiamo scelto un brano musicale che avesse le seguenti caratteristiche: musica classica ripetuta più volte secondo tempi definiti per l'ascolto in modo da abituare il piccolo alla percezione della melodia. La scelta alla fine è ricaduta sulla VI sinfonia di L.V. Beethoven "Pastorale" e precisamente i primi due movimenti ("allegro ma non troppo" e "andante molto mosso") eseguiti da L. Stokowski con la Philadelphia Orchestra, tratti dal film Fantasia della Disney (1940). Abbiamo scelto di far ascoltare la musica per 45 minuti anche in base alla necessità di avere un periodo che permettesse di valutare adeguatamente eventuali variazioni dei parametri presi in esame. Questa tempistica permetteva inoltre di ottenere una registrazione EEG abbastanza lunga dalla quale potessero emergere eventuali variazioni elettroencefalografiche.

La popolazione arruolata in questo studio è composta da pazienti ricoverati nella nostra terapia intensiva pediatrica nel periodo che intercorre tra marzo e dicembre 2012 con terapia sedativa e/o antidolorifica in atto. Sono stati

arruolati complessivamente 20 bambini.

Previo ottenimento del consenso informato da parte dei genitori abbiamo sottoposto ogni bambino arruolato al protocollo di studio di cui segue. Complessivamente lo studio durava circa tre ore così suddivise: i primi 30 minuti senza musica, poi 45 minuti con musica, altri 45 minuti senza musica ed infine 45 minuti con musica. Tutti i bambini venivano sottoposti a monitoraggio elettroencefalografico continuo della durata complessiva di tre ore.

Il disegno di studio prevedeva inoltre che:

- 1) Tutti i bambini arruolati, secondo le caratteristiche cliniche di cui sopra, avessero in atto terapia sedativa e/o analgesica;
- 2) Prima di iniziare lo studio un medico ed un infermiere in maniera assolutamente indipendente attribuissero un valore del grado di sedazione e della analgesia mediante l'utilizzo della Confort Behavioral scale e scala Flacc. La stessa valutazione con le stesse modalità veniva ripetuta al termine dell'ascolto dei primi 45 minuti di musica;
- 3) Al momento dell'inizio dello studio veniva effettuato un prelievo per il dosaggio del cortisolo plasmatico e per valutazione emogas analitica. Gli stessi prelievi venivano ripetuti al termine dell'ascolto dei primi 45 minuti di musica;
- 4) Ad ogni bambino veniva applicato un tampone a livello del cavo orale che imbevendosi di saliva permette il dosaggio del cortisolo salivare. Anche questa valutazione viene fatta all'inizio e al termine dell'ascolto della musica;
- 5) Per tutta la durata dello studio venivano registrati i parametri vitali ogni 15 minuti su un apposita scheda dedicata;
- 6) Veniva monitorato l'andamento della diuresi;
- 7) Infine per tutto il periodo dello studio, quindi per un totale di tre ore è

stata eseguita una registrazione elettroencefalografica continua per documentare in maniera più esaustiva possibile eventuali variazioni del tracciato EEG indotte dalla musica. Per la durata del “secondo ciclo” ovvero i secondi 45 minuti senza musica e con musica è stato monitorato esclusivamente il tracciato EEG e non le altre variabili di cui sopra. Il tracciato EEG è stato analizzato ottenendo: una valutazione qualitativa (per la descrizione dell’attività elettrica cerebrale e riconoscimento degli stati di vigilanza), una rappresentazione grafica degli spettri di potenza delle bande, un’analisi quantitativa delle potenze assolute e relative.

- 8) Tutti i risultati ottenuti dalle variabili analizzate sono stati oggetto di rielaborazione statistica.

Con questo studio abbiamo preso in considerazione uno spettro di variabili molto ampio con la finalità di andare ad indagare con la maggior completezza possibile gli effetti della musica sui vari apparati nei bambini ricoverati all’interno di una terapia intensiva. In particolare alcune tra le variabili prese in esame come l’elettroencefalogramma e il dosaggio del cortisolo salivare non erano mai state usate nei lavori pubblicati in letteratura ma neanche all’interno di un ambiente intensivo con queste finalità. Inoltre in letteratura, ribadiamo, ci sono pochissimi studi che indagano l’effetto della musica in area critica e non esiste nessun lavoro, fino ad ora, che studi gli effetti della musica in maniera così ampia come il nostro che abbraccia aspetti neurologici, endocrinologici, emodinamici e respiratori.

CAPITOLO 2

INTRODUZIONE

La funzione della musica nel rendere più confortevole la degenza dei malati in ambito ospedaliero è stato ed è tutt'ora oggetto di numerosi studi.

Gli effetti benefici della musica, nel miglioramento del benessere di chi l'ascolta, sono stati descritti in numerosi contesti nel corso dei secoli e nelle varie culture. Bisogna aggiungere che la musica esisteva ancora prima che ne rimanesse una traccia storica. La parola *musica* deriva dalla parola greca *moysa*, "musa". L'idea occidentale di musica è quindi generalmente collegata alle muse, in questo senso alludeva ad ogni scienza ed arte che risveglia l'idea di cosa perfetta, gradevole e ben ordinata. Datare con certezza la "nascita" della musica dipende anche dal tipo di musica che vogliamo prendere in considerazione. Nel caso del nostro lavoro ci interessa analizzare la musica come supporto ad un soggetto malato o che comunque desidera trovare in essa un qualche beneficio, ovvero la musica come strumento per promuovere salute e benessere.

Questo emerge nella Bibbia che riporta che David suonava l'arpa per portare sollievo al Re Saul quando questi era turbato (I Samuel 16; 14-23). Concentrandoci poi in particolare sulla musica e gli ambienti di degenza ospedaliera emerge quanto segue. In un articolo del 1789 intitolato "Music Physically Considered" pubblicato nel *Columbian Magazine* veniva riportato che lo stato emozionale è in grado di influenzare il benessere di una persona e che la musica potrebbe essere usata come un mezzo terapeutico per la sua capacità di suscitare emozioni (1).

Dal 1929, negli ospedali della Duke University nel North Carolina, per migliorare la degenza dei pazienti ricoverati la musica viene diffusa

attraverso delle radio appositamente installate nelle sale operatorie e di ricovero.

Al Saint Agnes Hospital di Baltimora i malati nei reparti di terapia intensiva degli adulti ascoltano musica classica. Il Dr Raymond Bahr, primario dell'unità coronarica di questo ospedale, sostiene infatti che “mezz'ora di musica produce lo stesso effetto di 10 mg di Valium” (2).

Così anche negli ultimi decenni vari studi hanno cercato di evidenziare gli effetti benefici della musica nell'alleviare i sintomi in differenti condizioni cliniche e psicologiche.

La musicoterapia è una “nuova scienza”, utilizzata primariamente come mezzo per agire sullo stato emozionale, attraverso il controllo dello stress.

Uno dei maggiori effetti della musica descritti in letteratura è il cosiddetto “effetto Mozart”, che consiste nel riscontro di un temporaneo incremento delle abilità cognitive subito dopo l'ascolto della sonata K 448. Tale scoperta si deve ai fisici Gordon Shaw e Frances Rauscher che nel 1993 sulla rivista scientifica Nature pubblicarono il seguente lavoro (3). Essi suddivisero 84 studenti in 3 gruppi che furono sottoposti all'ascolto di 3 musiche differenti per dieci minuti: il primo gruppo ascoltò musica easy-listening, il secondo una sinfonia di Mozart (Sonata per due pianoforti in D maggiore) , il terzo non ascoltò alcuna musica ma solo silenzio. Subito dopo l'ascolto i 3 gruppi furono sottoposti allo Stanford-Binet, una prova di ragionamento spaziale tratto da un test di intelligenza riconosciuto a livello internazionale. I risultati evidenziarono che il gruppo che aveva ascoltato Mozart prima del test, ottenne un punteggio mediamente superiore rispetto agli altri. Tale effetto aveva però una durata di soli 15 minuti dopo l'ascolto: ecco perché si parlò di effetto Mozart come causa determinante nei processi di apprendimento, come se l'ascolto di questa sonata di Mozart potesse avere un ruolo nel migliorare temporaneamente le abilità spazio-

temporali e logico-matematiche attraverso la stimolazione di determinate aree corticali.

L'applicazione in ambito medico della musica si deve ad Alfred Tomatis, medico parigino del XX secolo che dedicò la sua vita, come riferito da Don Campbell nel suo libro "L'effetto Mozart" (2), a pazienti con difetti dell'udito, e difficoltà vocali e di apprendimento. Lui considerava la musica come un elemento in grado di influenzare l'organismo modificando lo stato fisico, emotivo e mentale.

Fu uno dei primi che cercò di dimostrare l'utilità del cosiddetto effetto Mozart in medicina: egli sosteneva, attraverso i suoi studi, che i prematuri esposti alla musica di Mozart o alla voce della mamma presentavano una curva di accrescimento migliore rispetto ai prematuri non sottoposti ad alcuno stimolo sonoro (Don Campbell, L'effetto Mozart, 1997).

Come riportato da Laura Avers, (Department of Child Life Children's Hospital of Michigan, Wayne State University, Detroit, MI) in un articolo pubblicato su *Clinical Pediatrics* nel settembre 2007 (4), la musicoterapia è stata però sempre considerata come una specie di medicina alternativa o comunque come un'entità facente parte di terapie complementari. In realtà la musicoterapia è definita dall'American Music Therapy Association (AMTA) come una vera e propria professione sanitaria che utilizza la musica per supportare bisogni fisici, emozionali, cognitivi e sociali di individui di ogni età.

Ora nel 21° secolo il termine musicoterapia ha finalmente assunto un ruolo di primaria importanza ed è ormai ritenuta una delle tecniche non farmacologiche in grado di migliorare la degenza ospedaliera dei pazienti, anche se mancano dati certi in merito in letteratura soprattutto per quello che riguarda l'ambito pediatrico.

Ma quale ruolo terapeutico può avere la musica in ambito medico e che prospettive di applicazione? E in che modo agisce a livello del nostro organismo?

Numerosi studi si sono soffermati sul possibile ruolo della musica nell'indurre sollievo dal dolore. Molti lavori (5) hanno analizzato i possibili effetti neurologici della musica. La musica pare agire attraverso i seguenti meccanismi principali (Bush, 1995):

- dalle orecchie viene trasmessa al cervello e in particolare al sistema limbico deputato a regolare le risposte emotive di dolore e piacere influenzando così processi involontari come la frequenza cardiaca e la pressione sanguigna;
- è in grado attivare un flusso di ricordi immagazzinati in tutto il corpo calloso potenziando il richiamo di associazione;
- ha un effetto sulla componente sensoriale del dolore attraverso contro-stimolazione delle fibre afferenti;
- può stimolare la secrezione di endorfine endogene.

Secondo la “Gate Control Theory”, la teoria considerata oggi come la più valida nella spiegazione della natura del dolore, uno stimolo non farmacologico come appunto l'ascolto della musica può indurre “distrazione” dal dolore e quindi modularlo a livello delle vie corticali discendenti e inibirlo su quelle periferiche (6-7-8). Melzack e Wall spiegano gli aspetti multidimensionali del dolore, comprendendo sia quelli fisiologici sia quelli cognitivi ed emotivi. Il maggior contributo della loro teoria è la definizione dell'importante ruolo svolto dalle vie nervose discendenti dai centri cerebrali superiori (situate nel mesencefalo e nel sistema limbico) al midollo spinale. Le strutture più importanti del sistema limbico controllano, attraverso una sorta di apertura/chiusura del cancello

sensoriale, nel midollo spinale, l'informazione nocicettiva afferente, che qui converge dalla periferia. Dal sistema limbico, che ha anche un ruolo nel gestire le emozioni, parte quindi una modulazione ed inibizione endogena del dolore.

Il sistema inibitorio del dolore utilizza i peptidi oppioidi e agisce per le vie discendenti sulle afferenze al midollo spinale (Figura 1).

Secondo la Gate control theory, l'attività nocicettiva può quindi essere modificata da segnali provenienti da altre afferenze di natura non nocicettiva (T.M. Jessell, D.D. Kelly, op. cit.)(9). Il meccanismo di modulazione del dolore funziona tramite l'attività spontanea di interneuroni inibitori, di norma riducenti l'intensità del dolore. Tali interneuroni inibitori sono attivati da afferenze mieliniche non nocicettive, mentre essi stessi sono inibiti dai recettori amielinici.

Oltre a questa modalità, il dolore può essere controllato anche da meccanismi centrali, con le vie discendenti deputate al controllo della nocicezione.

La scoperta che il cervello contiene peptidi oppioidi endogeni ad azione analgesica, quali le encefaline, le endorfine, le preoppiomelanocortine (POMC) e le dinorfine, potrebbe essere la prova che il cervello modula il dolore tramite le vie discendenti, servendosi dei peptidi oppioidi. La morfina e i peptidi oppioidi si legano a sottoclassi diverse di recettori per gli oppioidi, identificate sulla base delle loro proprietà di legame con i vari ligandi.

Abbiamo tre principali classi di recettori per gli oppioidi: μ , δ e κ . Gli alcaloidi oppioidi, come la morfina, sono potenti agonisti dei μ . Le encefaline endogene agiscono sia sui recettori μ che su quelli δ e la dinorfina è agonista dei κ . I tre tipi di recettori sono ampiamente diffusi nel cervello, suggerendo così che i sistemi oppioidi endogeni, oltre che nella modulazione del dolore, siano coinvolti anche in altre funzioni.

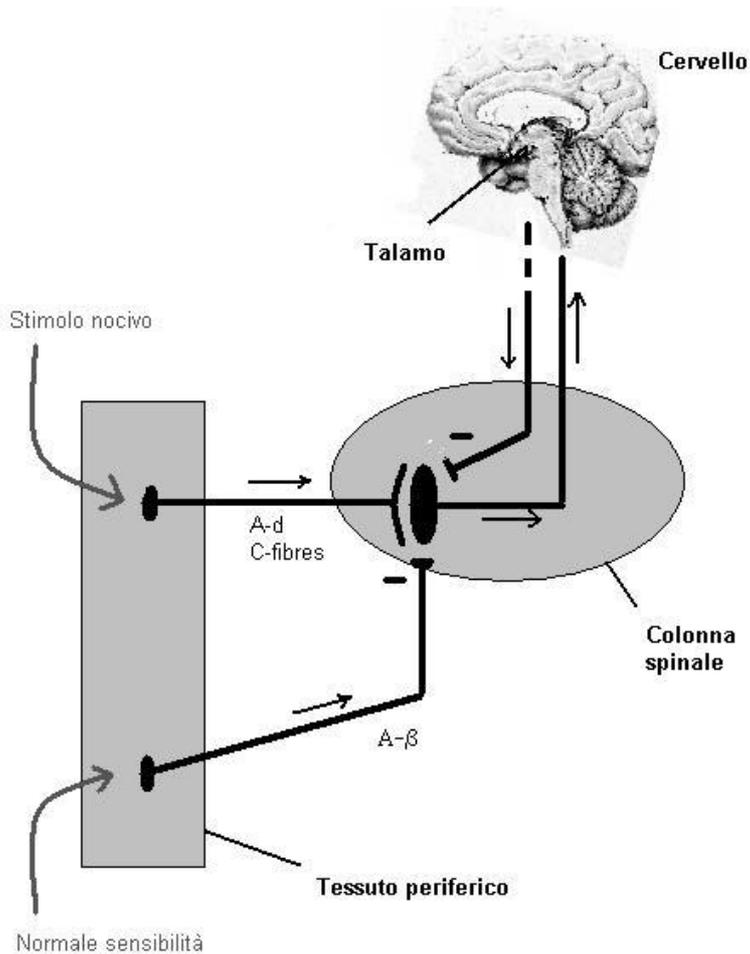


Figura 1: Gate control theory

Lo scienziato Avram Goldstein, neuroimmunologo e professore di farmacologia a Standford in California, fu uno degli scopritori delle endorfine verso la fine degli anni 70. In uno dei suoi esperimenti nel 1979 egli somministrò il naloxone, una sostanza bloccante degli effetti delle endorfine, a dei giovani che ascoltavano la loro musica preferita, constatando che nella maggior parte di essi l'eccitazione derivante dall'ascolto si annullava.

Ipotizzò pertanto che «i brividi da musica» fossero il risultato del rilascio di endorfine da parte della ghiandola pituitaria, per effetto dell'attività elettrica che si diffonde alle zone cerebrali collegate ai centri limbici e a quelli del controllo autonomo.

Nel 1996, il «Journal of the American Medical Association» ha pubblicato i risultati di uno studio sulla musica ascoltata come strumento terapeutico eseguito ad Austin, in Texas, in cui si è scoperto che metà delle puerpere che ascoltavano musica durante il parto non avevano bisogno di terapia analgica (2).

Secondo tali assunti, la stimolazione musicale sembrerebbe aumentare il rilascio di endorfine endogene, diminuendo pertanto il bisogno di farmaci analgesici e costituendo inoltre una valida distrazione dal dolore e dall'ansia.

In una Cochrane del 2010, “Music for pain relief”, Cepeda (Pharmaceutical Research and Development, Titusville, NJ, USA) e collaboratori hanno analizzato l'effetto analgesico della musica nel diminuire il dolore acuto, cronico e da tumore (10). Hanno evidenziato come vi sia ancora poca chiarezza circa il possibile ruolo della musica come terapia non farmacologica, che comporterebbe peraltro potenziali vantaggi come i bassi costi, la facilità di somministrazione e il beneficio. Questa review sistematica ha incluso 51 studi che hanno riguardato 3663 soggetti. Gli autori della review hanno trovato che la musica è stata in grado di ridurre il dolore e il fabbisogno di farmaci analgesici come gli oppioidi (morfina in particolare). Gli autori concludono la suddetta review dicendo che la rilevanza clinica della musica nell'indurre sollievo dal dolore è poco chiara e che sono necessari ulteriori studi. Ancor meno evidenze in letteratura sono presenti per quanto riguarda l'area critica, in particolare perché in quest'ambito si sono svolti pochi studi sistematici.

In una recente Cochrane del 2010, “Music interventions for mechanically ventilated patients”, Bradt e collaboratori (The Arts and Quality of Life Research Center, Boyer College of Music and Dance, Temple University, Philadelphia) hanno esaminato gli effetti della musica in termini di riduzione dell’ansietà e di modificazioni delle risposte fisiologiche nei pazienti adulti ventilati meccanicamente (11).

La ventilazione meccanica causa di per sé aumento del distress e dell’ansietà nei pazienti intubati e questo li espone ad un maggior rischio di complicazioni. Gli effetti collaterali dell’analgesia e della sedazione inoltre possono portare ad un prolungamento della ventilazione meccanica, e, conseguentemente, ad un prolungamento dell’ospedalizzazione con incremento dei costi di ricovero. Proprio per tali motivi, gli interventi non-farmacologici, come appunto la musica, dovrebbero essere presi in considerazione nella gestione dell’ansietà e dello stress. Questa review ha incluso 8 trials controllati randomizzati con un totale di 213 partecipanti. I dati analizzati suggeriscono che l’ascolto della musica in pazienti ventilati meccanicamente può portare effetti positivi in termini di riduzione della frequenza cardiaca e respiratoria e di diminuzione dello stato di ansietà. Non sono stati riscontrate evidenze circa l’effetto sulla pressione sanguigna e la saturazione di ossigeno. Tuttavia solo un piccolo numero di trials ha preso in esame tali outcomes. Nello svolgimento di tali studi sarebbe inoltre auspicabile coinvolgere la figura di un musicoterapeuta che valuti l’adeguatezza della musica scelta.

In età pediatrica le evidenze risultano essere ancor minori vista la scarsità degli studi in merito.

Le maggiori attenzioni circa il possibile ruolo della musica nell'indurre un miglioramento della degenza in ambiente intensivo riguardano l'età neonatale, con particolare riferimento al prematuro estremo.

In un articolo del 2010 pubblicato su *Pediatrics* (Lubetzky et al), "Effect of Music by Mozart on Energy Expenditure in Growing Preterm Infants" (12), gli autori hanno evidenziato come l'ascolto di Mozart per circa 30 minuti in neonati sani pretermine, riduca significativamente il loro consumo energetico (misurato con calorimetria) aumentando di conseguenza l'incremento ponderale, dando quindi ulteriore validità scientifica agli studi sull'effetto Mozart nel prematuro eseguiti da Tomatis.

Gli stessi benefici erano stati evidenziati in una meta-analisi del 2002, "A meta-analysis of the efficacy of music therapy for premature infants" (*J. Pediatr. Nurs.*) di Standley JM (13).

Più di recente vari studi hanno cercato di dimostrare l'effetto analgesico della musica.

In un altro lavoro del 2006, "The therapeutic effects of music in children following cardiac surgery", gli autori (Thamine et al.) si sono proposti di investigare l'effetto della musica nei bambini in una terapia intensiva cardiocirurgica in fase postoperatoria. Un effetto benefico della musica veniva riscontrato per quanto riguarda la riduzione della frequenza cardiaca e respiratoria e la riduzione del dolore valutato mediante l'ausilio di scale per il dolore (14).

In un articolo del 2011 pubblicato su *Pediatric Anesthesia*, "School-aged children's experiences of postoperative music medicine on pain, distress, and anxiety" (Nilsson S. et al.), si è evidenziato come in una popolazione di bambini tra i 7 e i 16 anni sottoposti a interventi chirurgici minori, l'ascolto della musica in fase postoperatoria riduca l'utilizzo di morfina (15).

CAPITOLO 3

SCOPO DEL LAVORO

Con questo studio ci siamo proposti di indagare quali vantaggi poteva indurre l'ascolto della musica, all'interno di un reparto critico come la Terapia Intensiva Pediatrica del Dipartimento di Salute e Benessere della donna e del bambino dell' Azienda Ospedaliera di Padova, su una popolazione pediatrica. In particolare abbiamo investigato su come la musica possa contribuire, come terapia non farmacologica, a migliorare il benessere dei nostri piccoli pazienti. Dove per benessere intendiamo non solo la riduzione dello stress, valutabile mediante l'utilizzo di scale del dolore e della sedazione, ma anche il miglioramento dello stato neuroendocrino, emodinamico e respiratorio, inteso come miglior adattamento alla ventilazione meccanica.

CAPITOLO 4

MATERIALI E METODI

I materiali e metodi di cui ci siamo serviti per svolgere questo studio sono:

- 1) Musica: “Pastorale” di Beethoven, primi due movimenti, “Allegro ma non troppo” e “Andante molto mosso”, secondo l’esecuzione di Leopold Stokowski con la Philadelphia Orchestra, tratto dal film di animazione della Disney del 1940 “Fantasia”;
- 2) Supporto per l’ascolto della musica fornito da cuffie e lettore MP3 dedicato;
- 3) Scala per la misurazione del grado di sedazione: Comfort Behavioral Scale/ BIS;
- 4) Scala per la misurazione del grado di dolore: FLACC;
- 5) Prelievo per il dosaggio del cortisolo plasmatico
- 6) Prelievo per dosaggio del cortisolo salivare ;
- 7) Prelievo per esecuzione di analisi emogasanalitica: in particolare per quello che riguarda i valori di saturazione venosa mista (SVO2) e pCO2;
- 8) Registrazione dei parametri vitali ogni 15 minuti, su apposite schede dedicate. I parametri vitali presi in considerazione sono: frequenza cardiaca (FC), frequenza respiratoria (FR), pressione arteriosa (PA), saturazione di ossigeno (Sat O2);
- 9) Monitoraggio dell’andamento della diuresi;
- 10) Registrazione elettroencefalografica (EEG) continua per tutto il periodo dello studio per documentare eventuali variazioni del tracciato EEG indotte dalla musica. In particolare del tracciato EEG sono stati rielaborati i dati ottenendo: una valutazione qualitativa

(che permette la descrizione dell'attività elettrica cerebrale e riconoscimento degli stati di vigilanza), valutazione con rappresentazione grafica degli spettri di potenza delle bande ed infine analisi quantitativa delle potenze assolute e relative;

- 11) Rielaborazione statistica di tutte le variabili prese in considerazione.

Andando ad analizzare in dettaglio le variabili prese in considerazione e le modalità con cui sono state indagate emerge quanto segue:

1) MUSICA

La scelta della musica è stato il primo passo per dare inizio al nostro lavoro. Non volevamo che la selezione del brano musicale fosse casuale pertanto ci siamo rivolti a Giulia Cremaschi Trovesi, presidentessa della Federazione Italiana dei Musicoterapeuti (FIM), fondatrice della Pedagogia Musicale e della Musicoterapia Umanistica dell'A.P.M.M. (Associazione Pedagogia Musicale e Musicoterapia in Italia).

La dott.ssa Cremaschi Trovesi, preso atto delle finalità dello studio e dell'ambiente in cui ci saremo trovati a lavorare, ci ha guidato nella scelta del brano musicale. Noi desideravamo un brano che potesse essere ascoltato da tutta la popolazione arruolabile senza limiti di età o di situazioni culturali e che potesse adattarsi in una situazione come quella del nostro reparto. Pertanto con il suo aiuto abbiamo scelto un brano musicale che avesse le seguenti caratteristiche: musica classica ripetuta più volte secondo tempi definiti per l'ascolto in modo da abituare il piccolo alla percezione della melodia.

I brani che ci ha proposto sono stati i seguenti:

- “Piccola serenata notturna”, W. A. Mozart
- “La Primavera” dalle “Quattro Stagioni”, A. Vivaldi
- “Wiegenlied”, F. Schubert
- “Ninna nanna”, J. Brahms
- “Sinfonia dei giocattoli”, F. J. Haydn
- “Notebook for Anna Magdalena”, J S Bach
- “Jimbo’s Lullaby”, C. Debussy
- “The snow is dancing”, C. Debussy
- “Il Cavaliere Selvaggio”, R. Shumann
- “Pastorale”, primi due movimenti della “VI sinfonia”, L. V. Beethoven, da “Fantasia” (Leopold Stokowski)

I brani proposti erano comunque relativamente numerosi e tutti molto belli. Per la scelta finale abbiamo deciso di far ascoltare tutti questi brani ad una bambina di 4 anni (visto che doveva essere una musica per bambini ci sembrava giusto che fosse una bambina a sceglierla), che ha scelto quello che le piaceva di più, cioè i primi due movimenti, “Allegro ma non troppo” e “Andante molto mosso”, della VI sinfonia di Beethoven, la “Pastorale”, nella riproposizione di Leopold Stokowski con la Philadelphia Orchestra contenuta nel capolavoro della Disney del 1940 “Fantasia”. Questi due movimenti sono stati fatti ascoltare per un tempo complessivo di massimo 45 minuti, permettendo così ai nostri piccoli pazienti di abituarsi all’ascolto del brano stesso. La scelta di questa tempistica è stata dettata, anche, dalla necessità di avere un periodo di tempo che permettesse di valutare adeguatamente eventuali variazioni dei parametri presi in esame. Inoltre questa tempistica ha permesso ai colleghi del servizio di elettrofisiologia di avere un tracciato EEG abbastanza lungo da consentire l’analisi di eventuali variazioni elettroencefalografiche. Il volume a cui abbiamo fatto ascoltare

la musica era conforme alle norme indicate dall'American Accademy of Pediatrics, ovvero inferiore a 50 dB.

2) SUPPORTI PER L'ASCOLTO DELLA MUSICA

Decidere come far ascoltare il brano musicale che abbiamo scelto alla popolazione arruolata non è stato così scontato. Come è noto la musica si può ascoltare in diversi modi, ma noi dovevamo trovarne uno che si adattasse al meglio alla realtà del nostro reparto. Pertanto, in accordo con la Dott.ssa Giulia Cremaschi Trovesi, abbiamo fatto ricadere la scelta su delle cuffie dedicate servendoci come supporto di un lettore MP3 che permetteva la riproduzione continua del brano per il tempo scelto. Le cuffie utilizzate per lo studio sono un modello della Sony modello "Stereo Headphones MDR-XB300" molto confortevole che permetteva di adattarsi alla configurazione-dimensioni della testa dei nostri piccoli pazienti nonostante le diverse età. Il supporto MP3 che abbiamo utilizzato è: lettore Sony MP3 "Digital Music Player NWZ-B162".

3) SCALE PER LA MISURAZIONE DELLA SEDAZIONE: COMFORT BEHAVIORAL SCALE

In un ambiente come quello della Terapia Intensiva Pediatrica una buona analgesia ed una buona sedazione sono presupposti fondamentali per ridurre lo stress fisico ed emozionale del paziente, permettendo così l'ottimizzazione nell'esecuzione delle varie terapie-procedure invasive che si rendono necessarie per la cura dei nostri piccoli pazienti. Se da una parte un inaccurato controllo del dolore peggiora lo stress psicologico e fisico, dall'altra un'oversedazione può portare a molti effetti collaterali e complicazioni, come una più lunga ospedalizzazione con un periodo più prolungato di necessità di assistenza ventilatoria meccanica. (16).

Un continuo monitoraggio della sedazione è necessario pertanto per un corretto dosaggio dei farmaci sedativi in accordo con le reali necessità dei pazienti.

Nella nostra TIPED vi è un monitoraggio abbastanza accurato della sedazione che si attua con la registrazione degli score di sedazione tra i parametri vitali nella diaria infermieristica giornaliera con frequenza bioraria.

Vari score sono stati validati per valutare la somministrazione di una adeguata sedoanalgesia.

La Comfort Scale rappresenta un adeguato strumento di valutazione del distress nei bambini ventilati meccanicamente. E' costituita da otto items, ciascuno dei quali è definito da cinque livelli. Valuta non solo il livello di coscienza ma anche altri parametri quali il tono muscolare, l'espressione del viso, la situazione psicologica. E' una scala completa per la valutazione del comfort del grado di distress del paziente critico.

Recentemente nel nostro reparto è stata adottato nella pratica clinica quotidiana la Comfort Behavioral Scale (CBS) (Figura 2), introdotta nel 1996, ove i parametri pressione arteriosa e frequenza cardiaca sono stati esclusi, poiché spesso dipendenti dalla patologia del paziente e dalla terapia in atto.

Le scale per la misurazione della sedazione vengono compilate da personale medico e/o infermieristico e forniscono una valutazione puntuale

del grado di sedazione del paziente: sono pertanto valutazioni soggettive.

<i>CBS</i>	<i>Punteggio</i>
<i>Stato di veglia:</i> <i>sonno profondo o sedazione profonda</i> <i>sonno leggero o sedazione leggera</i> <i>sonno normale</i> <i>vigile e reattivo</i> <i>iperattivo</i>	 1 2 3 4 5
<i>Grado di agitazione:</i> <i>calmo</i> <i>leggermente ansioso</i> <i>ansioso</i> <i>molto ansioso</i> <i>panico</i>	 1 2 3 4 5
<i>Attività respiratoria:</i> <i>assenza di attività respiratoria spontanea e atto della tosse</i> <i>atti respiratori spontanei</i> <i>tosse occasionale o resistenza alla ventilazione</i> <i>respirazione attiva contro il ventilatore</i> <i>strenua resistenza alla ventilazione, tosse, senso di soffocamento, conati</i>	 1 2 3 4 5
<i>Movimenti fisici:</i> <i>assenza di movimenti</i> <i>movimenti leggeri occasionali</i> <i>movimenti leggeri frequenti</i> <i>movimenti vigorosi solo alle estremità</i> <i>movimenti vigorosi alle estremità, tronco e al capo</i>	 1 2 3 4 5
<i>Tono muscolare:</i> <i>atonico</i> <i>ipotonico</i> <i>tono normale</i> <i>ipertonìa, flessione delle dita, mani e piedi</i> <i>rigidità muscolare estrema e flessione delle dita</i>	 1 2 3 4 5
<i>Mimica facciale:</i> <i>muscoli facciali del tutto rilassati</i> <i>tono normale dei muscoli facciali, assenza di tensione</i> <i>tensione evidente in alcuni muscoli facciali</i> <i>tensione evidente in tutti i muscoli facciali</i> <i>muscoli facciali contorti con grimaces</i>	 1 2 3 4 5

Valori (punteggio calcolato dopo due minuti di osservazione)

6-12: sedazione profonda

13-20: sedazione ottimale

21-30: sedazione inadeguata

Fig. 2: COMFORT BEHAVIORAL SCALE (CBS)

Un altro strumento utilizzato per valutare lo stato di analgo-sedazione è il BIS, o bispectral index, che fornisce dei dati numerici derivanti dall'analisi algoritmica dell'elettroencefalogramma ed elettromiografia mediante applicazione di un elettrodo dedicato in regione frontale. In pratica il BIS è in grado di misurare l'effetto ipnotico dei farmaci anestetici e sedativi sul cervello. È molto utilizzato nel corso degli interventi dagli anestesisti al fine di impedire l'awareness del paziente in corso di anestesia. In terapia intensiva viene utilizzato soprattutto nei pazienti curarizzati come metodica per valutare l'adeguatezza dello stato di sedazione. Il Bispectral Index (BIS) pertanto è un derivato EEG che presenta numerosi vantaggi di applicabilità ed efficacia:

- è efficace nella definizione del livello ottimale di sedazione;
- è una metodica oggettiva;
- la sua applicazione è semplice;
- non richiede la diretta interazione con il paziente, dal momento che non prevede né la stimolazione fisica né l'interazione verbale con il paziente.

Approvato dalla FDA (Food and Drug Administration) nel 1996, consiste in, previo posizionamento di un apposito elettrodo dedicato a livello della regione frontale, una rielaborazione algoritmica del segnale elettroencefalografico ed elettromiografico che produce come risultato uno score tra 0 e 100 ove lo zero corrisponde all'isoelettrico e 100 al paziente sveglio con occhi aperti. In generale vengono indicati come valori di riferimento i seguenti:

- 80 = sedazione inadeguata;
- 61-80 = sedazione moderata;
- 41-60 = sedazione profonda;
- < 40 = oversedazione.

Nel nostro studio abbiamo utilizzato la Comfort Behavioral Scale per tutti pazienti. Prima di iniziare ogni registrazione un medico ed un infermiere in maniera assolutamente indipendente e senza condizionarsi a vicenda attribuivano un valore del grado di sedazione utilizzando la Comfort behavioral scale. Il BIS è stato utilizzato nel caso di pazienti curarizzati in cui la terapia in atto non permetteva un'adeguata valutazione della mimica facciale e del tono muscolare pertanto si doveva ricorrere a un'altra misurazione del grado di sedazione, in questi casi il BIS ci è sembrata la metodica più adeguata. La stessa valutazione del grado di sedazione con le stesse modalità veniva ripetuta dopo l'ascolto dei primi 45 minuti di musica.

4) SCALE PER LA MISURAZIONE DEL DOLORE: FLAAC

Le scale per la misurazione del dolore sono degli strumenti fondamentali per aumentare la capacità di medici e infermieri di quantificare l'intensità del dolore dei pazienti e quindi trattarlo adeguatamente. Uno degli obiettivi del nostro lavoro come pediatri è fornire delle cure adeguate in base alla patologia in atto senza trascurare di trattare il dolore.

Se il paziente è in grado di esprimere verbalmente l'intensità del dolore da lui percepito, si ha il "gold standard" della misurazione del dolore nel senso che siamo di fronte ad una valutazione oggettiva da parte dello stesso paziente. Un esempio in questo senso sono la scala di Wong-Baker e, nei bambini un po' più grandi in grado di correlare l'intensità del dolore ad un numero, la scala numerica. Non tutti i pazienti, però, sono in grado di esprimere una valutazione del dolore percepito, o perché sono sedati o perché affetti da patologie con un quadro clinico molto compromesso o perché non hanno un'età adeguata per esprimere verbalmente delle valutazioni sul grado di dolore. Per questo c'è il rischio che il dolore venga sottostimato e inadeguatamente trattato.

Quando si considerano pazienti che non possono esprimersi verbalmente, si devono utilizzare scale di misurazione di tipo comportamentale, con le quali l'osservatore valuta alcuni comportamenti del paziente (che si associano in maniera affidabile alla presenza o assenza di dolore) e assegna loro un punteggio.

Una di queste scale comportamentali, la Scala FLACC (Fig. 3), che valuta cinque elementi:

- 1) **Face**: espressione del volto;
- 2) **Legs**: movimenti delle gambe;
- 3) **Activity**: posizione del corpo;
- 4) **Cry**: presenza di pianto o lamenti;
- 5) **Consolability**: necessità e possibilità di rassicurare e tranquillizzare il paziente.

Face, Legs, Activity, Cry, Consolability (FLACC) Behavioral Scale ^a			
Item	Score		
	0	1	2
Face	No particular expression or smile	Occasional grimace, frown, withdrawn or disinterested	Frequent to constant frown, clenched jaw, quivering chin
Legs	Normal position or relaxed	Uneasy, restless, or tense	Kicking, or legs drawn up
Activity	Lying quietly, normal position, moves easily	Squirming, shifting back and forth, or tense	Arched, rigid, or jerking
Cry	No cry	Moans, whimpers, or occasional complaint	Crying steadily, screams or sobs, frequent complaints
Consolability	Content, relaxed	Reassured by occasional touching, hugging, or being talked to; distractible	Difficult to console or comfort

Fig. 3: FLACC

A ciascuno di questi elementi viene attribuito un valore da 0 a 2, con range complessivo compreso tra 0 e 10.

L'uso della FLACC inizialmente era validato solo in pazienti incapaci di parlare e affetti da patologie dolorose acute, mentre poche valutazioni erano state effettuate con essa in pazienti critici sottoposti a trattamenti intensivi.

Nel nostro lavoro ci è sembrato utile affiancare la FLACC alla Comfort Behavior Scale, che seppur in uso routinario nel nostro reparto, è più orientata alla valutazione del grado di sedazione.

Abbiamo scelto la FLACC perché ci è sembrata la scala più adeguata per la tipologia di popolazione che afferisce al nostro Reparto: bambini dall'età

neonatale ai 18 anni con svariati tipi di patologie.

Recenti studi evidenziano infatti (17) che i punteggi ottenuti con la FLACC hanno una buona correlazione con quelli della Comfort nella valutazione del grado di benessere del paziente. Ma il dato più importante è che la FLACC può essere considerata uno strumento fondamentale nella valutazione del grado di dolore anche in un setting di terapia intensiva: in uno studio di Voepel del 2010 infatti si è evidenziato come in pazienti intubati sottoposti a procedure dolorose i valori della FLACC si riducevano in modo statisticamente significativo dopo la somministrazione dell'analgésico (17). Purtroppo i dati disponibili circa l'uso della FLACC in un ambito come quello della terapia intensiva sono limitati all'età adulta trascurando come spesso succede l'età pediatrica. Nel nostro studio anche la FLAAC è stata utilizzata con le stesse metodiche di cui sopra per le scale di valutazione della sedazione. Per cui nello stesso momento in cui il medico ed infermiere indipendentemente si apprestavano a dare il punteggio relativo alla CBS davano anche il punteggio FLAAC.

5) PRELIEVO PER CORTISOLO PLASMATICO

Il cortisolo viene spesso riferito come l'ormone dello stress. Lo stress può essere causato da un'alterazione del sistema nervoso autonomo dovuto a vari eventi, psicologici, fisici, mentali ed anche emozionali.

Un ambiente come quello della terapia intensiva è ansiogeno di per sé: se prendiamo in considerazione il solo il ricovero in terapia intensiva, senza valutare le terapie e le cure, questo espone i piccoli pazienti a livelli di rumorosità potenzialmente dannosi (Farina M., 99) e li allontana dagli affetti e dagli ambienti familiari. La degenza presso un reparto come il nostro è poco "fisiologica" e mette in contatto i bambini con un ambiente estremamente aggressivo dove il rumore rappresenta per caratteristiche di intensità e continuità, un elemento estremamente disturbante. I livelli di

rumorosità nelle terapie intensive infatti sono spesso più alti rispetto ai limiti raccomandati dall'Environmental Protection Agency americana che prevederebbe limiti medi di 45 dB durante il giorno e 35 dB nella notte. In un lavoro di Meyer del 1994 fu evidenziato come i rumori presenti in una terapia intensiva pediatrica fossero più alti di quelli consigliati e fossero pertanto la causa del completo sovvertimento dei ritmi circadiani dei pazienti ricoverati (19). L'attenzione al rumore come stimolo esterno non è da sottovalutare (Fig. 4). Infatti rumori fastidiosi e molesti possono alterare il sonno e portare ad anomala produzione ormonale (36-65 dB), rumori disturbanti sono capaci di portare danno psichico e neurovegetativo (66-85 dB), rumori forti possono procurare deficit uditivi e danni a livello auricolare (85-115 dB).

<i>Livello pressione acustica [dB(A)]</i>	<i>Caratteristica del danno uditivo</i>
0 – 35	Rumore che non arreca né fastidio né danno (fruscio delle foglie, una conversazione educata). Effetti possibili: calma
36 – 65	Rumore fastidioso e molesto, che può disturbare il sonno e il riposo (voce umana). Effetti possibili: sensazione di disagio
66 – 85	Rumore che disturba ed affatica, capace di provocare danno psichico e neurovegetativo e in alcuni casi uditivo (teatro, televisore, telefono radio, una strada tranquilla). Effetti possibili: sensazione di disagio
86 – 115	Rumore che produce danno psichico e neurovegetativo, che determina effetti specifici a livello auricolare e che può indurre malattia psicosomatica. (automobile, trattore, circolazione media, treno, orchestra sinfonica, sirena, moto) Effetti possibili: pericolo di sordità temporanea.
116 – 130	Rumore pericoloso: prevalgono gli effetti specifici su quelli psichici e quelli neurovegetativi (martello pneumatico, musica pop, campane, auto da corsa).
oltre 130	Rumore molto pericoloso: impossibile da sopportare senza adeguata protezione. Insorgenza immediata o comunque molto rapida del danno (aereo a reazione, fonderia) Effetti possibili: gravi disturbi dell'udito

Fig. 4: Scala di lesività del rumore di Cosa e Nicol

Evrard e Schayes in un recente lavoro del 2011 hanno elencato le conseguenze negative del rumore, inteso come un suono od insieme di suoni che si verifica al di fuori di qualsiasi armonia regolare, in un ambiente come quello della terapia intensiva. Il rumore così inteso si configura come un fenomeno fisico associato ad una percezione negativa che arreca fastidio all'individuo (20).

Ma quali sono gli effetti del rumore sull'individuo?

- Incremento degli ormoni dello stress (adrenalina, noradrenalina, cortisolo) per attivazione del sistema simpatico che comporta aumento della pressione e della frequenza cardiaca da un punto di vista cardiovascolare e aumento della frequenza degli atti respiratori da un punto di vista respiratorio;
- L'esposizione a suoni superiori a 60 dB (conversazione normale) provoca un'attivazione continua del sistema neuroendocrino, con produzione di ormoni quali il cortisolo e l'adrenalina;
- Rallentamento a livello del transito nel sistema digestivo con comparsa di crampi, spasmi e aumento dell'acidità gastrica, fattore promuovente le ulcere gastriche;
- Riduzione delle capacità immunitarie del paziente;

In un ambiente come quello della terapia intensiva le conseguenze all'esposizione al rumore possono essere molteplici: incremento della durata della degenza, maggior consumo di farmaci per la sedazione e la gestione del dolore, degenza più traumatica, completo sovvertimento del ritmo sonno-veglia, aumentato rischio di infezioni, ect.

Durante il sonno il sistema nervoso di una persona con stato di coscienza integro reagisce ai rumori allo stesso modo di una persona sveglia. Ogni suono è elaborato dal sistema uditivo e dal cervello che sviluppa le risposte adattative. Pertanto quando un rumore ci disturba nel corso della notte, la

secrezione degli ormoni dello stress aumenta come quando si è svegli. Il nostro corpo non si abitua ai rumori notturni e la reattività cardiovascolare persiste.

Sempre in questo lavoro di Evrard e Schayes del 2011 viene sottolineata l'importanza che potrebbero avere a questo proposito, per migliorare la degenza dei pazienti nelle unità di terapia intensiva, non solo le azioni di contenimento nei confronti delle varie fonti di rumore, come ad esempio la riduzione notturna del volume degli allarmi, ma anche l'implementazione di tecniche non farmacologiche come appunto l'utilizzazione della musica, al fine di cercare di isolare il paziente dalla routine imposta dall'ambiente intensivo.

Come riportato da Laura Avers nel suo articolo pubblicato su *Clinical Pediatrics* nel settembre 2007, lo stress produce un'alterazione del sistema nervoso autonomico con un incremento, da un punto di vista ormonale, della produzione di glucocorticoidi, in particolare del cortisolo, un ormone steroideo prodotto dalla zona fascicolata della corteccia surrenalica. E' un ormone fondamentale per la risposta allo stress nell'attivazione del sistema nervoso autonomico. Stimola la gluconeogenesi ed ha un ruolo anche nella risposta immunitaria alle infezioni (4). Il sistema responsabile della secrezione del cortisolo a livello surrenalico è l'asse ipotalamo-ipofisario, composto dall'ipotalamo e dalla porzione anteriore della ghiandola pituitaria. I neuroni ipotalamici secernono un peptide noto con il nome di CRF, Corticotropin-Releasing Factor, nel circolo portale della porzione anteriore dell'ipofisi, stimolando a questo livello la secrezione di ACTH (ormone adrenocorticotropo). Tale ormone stimola poi la corteccia surrenalica a secernere glucocorticoidi. Il CRF viene inoltre secreto a livello delle regioni del sistema limbico coinvolto nelle risposte emozionali alle situazioni avverse. Tra i glucocorticoidi è appunto incluso il cortisolo.

Fisiologicamente la secrezione di tale ormone segue un ritmo circadiano, presentando un valore più elevato al mattino (h 8:00), al momento del risveglio, per poi raggiungere il valore più basso la sera (h 23:00) prima di andare a dormire. Queste considerazioni, alla luce di quanto scritto in precedenza, non valgono però per i pazienti della terapia intensiva, dove vi è una totale disregolazione neuroendocrina con mancanza di un normale ritmo-sonno veglia.

La regolazione ipotalamica del cortisolo influenza in modo determinante la presenza dello steroide in circolo e ne fa un ormone stress dipendente.

Svariati studi hanno evidenziato alti livelli plasmatici e salivari di cortisolo in individui adulti soggetti a varie condizioni stressanti. Seppur il cortisolo sia un ormone fondamentale nella risposta allo stress, livelli cronicamente elevati di tale ormone finiscono col divenire anche dannosi. In particolare, elevati livelli di questo ormone sono stati associati ad una soppressione della risposta immunitaria, quella mediata dai linfociti T e dalle cellule NK che sembrano possedere recettori per i glucocorticoidi.

Vari lavori hanno evidenziato come lo stress ed una elevata cortisolemia riducano la produzione di IgA. Ridotti livelli di IgA a fronte di un aumento di cortisolo si sono riscontrati anche in studenti sottoposti ad esami (Evans et al, 1994) (21) per cui sotto stress. Allo stesso modo, anche una situazione acuta stressante altera i livelli di IgA e di cortisolo salivari, come evidenziato da degli studi su allenatori di calcio nel corso delle partite o sui controllori del traffico aereo nel corso del loro lavoro (Kugler et al, 1996) (22).

Le immunoglobuline A, anticorpi responsabili dell'immunità a livello mucosale, sono fondamentali nel combattere le infezioni contro i virus a livello del tratto respiratorio superiore, del tratto gastrointestinale e genitourinario. Ogni deficit nella produzione di IgA a questo livello esita in un' aumentata suscettibilità a contrarre infezioni.

Una review di West's del 2002 ha riportato i risultati di una serie di studi che hanno evidenziato come il livello di IgA si alzasse in seguito all'ascolto di musica (23).

Anche se l'esatto meccanismo attraverso il quale l'aumento dei livelli di cortisolo riduca la produzione delle IgA non è ancora noto, risulta comunque fondamentale ridurre lo stress soprattutto in quelle condizioni di cronicità in cui tali effetti risultano ancor più dannosi, come appunto la degenza in un reparto di terapia intensiva.

Da tali considerazioni emerge come il sistema nervoso, con l'asse ipotalamo-ipofisario, ed il sistema neuroendocrino, debbano essere considerati come parte di un sistema complesso e dinamico volto continuamente al mantenimento di un bilanciamento omeostatico. McEwen (1998) ha definito tale capacità col termine di "allostasi". Un'attivazione cronica e continua di tale sistema porta ad un'incapacità dell'organismo di reagire a nuove situazioni stressanti (24).

La musicoterapia recentemente ha assunto un ruolo sempre più importante come terapia non farmacologica in grado di ridurre lo stress. Vari studi negli anni passati si sono concentrati sul possibile ruolo della musica nel ridurre lo stress e nell'incrementare la risposta immunitaria, attraverso il dosaggio delle IgA, in condizioni di stress ed in presenza di musica (25-26-27-28-29-30-31)

In uno studio condotto presso l'Università statale del Michigan (Bartlet et al., 1993), i ricercatori affermarono che ascoltare musica per soli quindici minuti può accrescere i livelli di interleukina-1 nel sangue dal 12,5 al 14%. Le interleukine sono una famiglia di proteine associate alla produzione di sangue e piastrine, alla stimolazione linfocitaria e alla protezione delle cellule da virus dell'HIV, malattie tumorali e altre malattie. Nel corso della ricerca si chiedeva alle persone sottoposte all'esperimento di scegliere musica appartenente a una di queste quattro categorie - New Age (brani

scelti di David Lantz, Eric Tíngsan e Nancy Runibel), jazz dolce (Kenny G.), classica (Mozart) ed impressionista (Ravel) e poi ascoltarla, mentre leggevano alcune riviste. I soggetti arruolati in tale studio hanno presentato una diminuzione fino al 25 % dei livelli di cortisolo (32).

Per tutti i motivi sopraelencati la musica dovrebbe essere considerata un valore aggiunto alle terapie standard, in particolare alle terapie farmacologiche tradizionali. Partendo da questi presupposti nel nostro studio siamo andati ad indagare i livelli di cortisolo nei nostri piccoli pazienti prima e dopo l'ascolto del brano musicale da noi scelto. Questo perché volevamo verificare l'ipotesi che l'ascolto della musica potesse ridurre i livelli di stress anche in un ambiente come la Terapia Intensiva Pediatrica. In particolare abbiamo voluto abbinare al metodo plasmatico classico di dosaggio del cortisolo, anche il dosaggio del cortisolo salivare. Per quanto riguarda il dosaggio plasmatico, il cortisolo circola nel plasma in diverse maniere:

- forma libera;
- forma legata, con legame ad alta affinità a proteine “specifiche”, come la globulina CBG (Corticosteroid Binding Protein);
- forma legata, ma con legame più debole rispetto al precedente, a proteine “non specifiche”, come l'albumina (che è in grado di legarsi a tutti gli steroidi).

La frazione libera rappresenta circa il 3% della concentrazione totale del cortisolo plasmatico, ma è considerata la più importante in quanto quella biologicamente attiva.

Nel nostro lavoro il cortisolo plasmatico è stato dosato mediante prelievo ematico, eseguito a tempi determinati di cui scriveremo dopo, con metodo immunometrico. Vogliamo sottolineare che il prelievo ematico nei nostri pazienti non costituisce uno stress aggiunto dato che tutti hanno già

posizionato una linea arteriosa e/o un catetere venoso centrale per garantire adeguati monitoraggi di cui abbisognano. Abbiamo pertanto deciso di dosare il cortisolo plasmatico prima e dopo l'ascolto del brano musicale per valutare se c'erano variazioni del valore. In particolare speravamo di riscontrare una riduzione dei valori di cortisolo tra quelli registrati prima e quelli dopo l'ascolto del brano musicale, come poi è stato. È vero che fare due prelievi per il dosaggio del cortisolo salivare così ravvicinati non rispettava la curva circadiana dello stesso, ma a noi interessava appunto vedere se c'era una certa variabilità. Senza contare, per le ragioni illustrate più sopra, che purtroppo i pazienti ricoverati in terapia intensiva non presentano il regolare ritmo circadiano di secrezione del cortisolo. Inoltre volevamo un metodo validato e di facile esecuzione da affiancare alla misurazione del cortisolo salivare per le ragioni di cui seguono al paragrafo sottostante.

6) *DOSAGGIO DEL CORTISOLO SALIVARE*

Abbiamo anche, vista la non invasività della procedura, voluto introdurre nello studio la misurazione del cortisolo salivare. Questa è metodica ancora non nota al nostro Dipartimento che sicuramente nei prossimi anni assumerà un ruolo molto importante nella valutazione del grado di stress soprattutto nei bambini sottoposti a procedure invasive.

La saliva è un mezzo eccellente per la misurazione degli ormoni steroidei in quanto è un ultrafiltrato "naturale" del sangue: gli steroidi in essa contenuti sono non legati alle proteine di trasporto (1-10% circa del totale, a seconda dello steroide) quindi diffondono liberamente nella saliva attraverso l'epitelio ghiandolare, grazie al peso molecolare relativamente basso (< 400 Da) ed alla scarsa polarità che caratterizza queste molecole. Pertanto si può considerare che la concentrazione degli ormoni steroidei nella saliva rifletta

quella della quota libera sierica, biologicamente attiva, e che tali concentrazioni siano molto più basse di quelle sieriche totali.

In particolare per quanto riguarda il cortisolo, la sua concentrazione salivare correla significativamente con la quota libera sierica. Pertanto servendoci della collaborazione dei colleghi di endocrinologia abbiamo introdotto questa nuova metodica. Abbiamo pertanto applicato a livello della cavità orale un tampone dedicato. Questo contiene acido citrico per stimolare la salivazione e dopo essere stato imbibito di saliva se conservato in frigo a 4°C risulta stabile per una settimana, tempo entro il quale veniva centrifugato e dosato presso il laboratorio radioimmunologico di Fisiopatologia Surrenalica della nostra Azienda Ospedaliera grazie alla gentile collaborazione dei colleghi dell'endocrinologia, in particolare della Prof.ssa Scaroni e del tecnico di laboratorio Sergio Ferasin. Ancora una volta siamo andati a misurare i valori di cortisolo salivare prima e subito dopo l'ascolto del brano musicale da noi scelto.

Indubbi sono i vantaggi di tale esame, che, oltre a dosare, come già scritto, la frazione biologicamente attiva del cortisolo, risulta essere non invasivo e facilmente ripetibile e pertanto adatto all'età pediatrica.

Un limite nell'utilizzo di tale tampone salivare era il rischio di non ottenere un campione ben imbibito di saliva e quindi non idoneo per l'esecuzione del dosaggio del cortisolo. Un altro rischio di tale metodica di raccolta era quella della contaminazione ematica: piccole tracce di sangue a livello del tampone potrebbero infatti alterare il valore del cortisolo salivare con valori che diverrebbero pertanto sovrapponibili a quelli plasmatici.

Per tali ragioni abbiamo deciso di affiancare anche una metodica più validata come appunto il dosaggio del cortisolo plasmatico. Senza contare che il dosaggio del cortisolo salivare è una nuova introduzione nella pratica laboratoristica per cui non esistono ancora dei valori di riferimento validati per l'età pediatrica. Bisogna dire che nel nostro studio il valore che a noi

interessava non era un numero assoluto, ma riscontrare una diminuzione dei valori di cortisolo salivare tra prima e dopo aver ascoltato la musica il che stava ad indicare un diminuzione dello stress a cui era sottoposto il bambino.

7) *VALUATZIONE EMOGASANALITICA DELLA SATUIRAZIONE VENOSA MISTA E DELLA pco2.*

Dal momento che tutti i nostri piccoli pazienti avevano in sede, come già detto più sopra, un accesso arterioso e/o un accesso venoso centrale eseguire dei prelievi per delle valutazioni che si potevano ricavare dall'emogas non costituiva un stress aggiunto. Inoltre abbiamo sempre cercato, nei limiti, di non fare prelevi emogasanalitici oltre a quelli che si potevano inserire nel percorso di cura. Per cui tutti i risultati che ottenevamo venivano condivisi coi medici di guardia che avevano in cura il bambino in quel momento.

Se un bambino aveva già in sede un catetere venoso centrale correttamente posizionato allora si eseguiva un emogas venoso prima e dopo l'ascolto della musica per verificare se i livelli di saturazione venoso mista diminuivano dopo il nostro intervento. Questo nell'ipotesi che se aumentava il benessere del bambino durante l'ascolto del brano musicale i livelli di saturazione venosa mista sarebbero dovuti diminuire.

Veniva inoltre eseguito un prelievo emogasanalitico arterioso, se l'arteria era in sede, per valutare, sempre prima e dopo l'ascolto del brano musicale, un'eventuale riduzione dei valori di pCO₂ all'emogas a parità di supporto ventilatorio.

8) *MONITORAGGIO DEI PARAMETRI VITALI*

Tutti i pazienti che vengono ricoverati in una terapia intensiva sono sottoposti ad un monitoraggio continuo dei parametri vitali. Questo sia per la criticità delle condizioni che li conducono ad un ricovero in questi reparti sia per permettere al personale medico ed infermieristico di mantenere alto il livello di allerta per qualsiasi cambiamento che può sottintendere la modifica di uno di questi. Questo avviene anche nella terapia intensiva pediatrica del nostro dipartimento. I parametri vitali che sono usualmente monitorati nel nostro reparto in maniera continua tali da renderli visibili su monitor all'interno delle stanze ed in guardiola medica sono:

- Frequenza cardiaca;
- Frequenza respiratoria;
- Saturazione di ossigeno tramite pulsiossimetria;
- Pressione arteriosa (sistolica, diastolica e media) battito a battito se è in sede una linea arteriosa altrimenti tramite misurazione con bracciale della pressione secondo un tempo stabilito da caso a caso seguendo le disposizioni mediche.
- End tidal CO₂ (ETCO₂): questa misurazione purtroppo non viene eseguita di routine, ma solo in alcuni casi. Per cui questi valori non sono disponibili per tutti i pazienti ricoverati.

Con il nostro studio volevamo anche indagare se l'ascolto della musica comportava una modifica dei parametri vitali per cui siamo andati registrare i valori di FC, FR, PA e Sat O₂ su un apposito modulo dedicato con una frequenza di 15 minuti sia durante il periodo di ascolto della musica sia in quello senza musica. Eventuali registrazioni dell'ETCO₂ sono state eseguite in quei pazienti che ne avevano il monitoraggio continuo. Trattandosi, però, di un numero esiguo non abbiamo fatto rientrare questo valore nell'analisi statistica.

9) *MONITORAGGIO DELLA DIURESIS*

Il monitoraggio della diuresi è un altro dei valori che sono molto importanti nella valutazione del paziente critico. Per tale motivo quasi tutti i bambini ricoverati nel nostro reparto hanno in sede un catetere vescicale per permettere un adeguato monitoraggio della diuresi, ma anche perché la terapia sedativa-analgescica che hanno in atto non consente un regolare svuotamento della vescica. In alcuni casi, in particolare bambini che sono usciti dalla fase più critica e che magari necessitano di un monitoraggio semintensivo, la diuresi viene monitorata solo con il peso dei pannolini visto che in questi casi il catetere vescicale è già stato rimosso per evitare l'insorgere di eventuali complicanze causate dallo stesso. I valori della diuresi vengono registrati sulla diaria infermieristica giornaliera su una colonna dedicata così come i parametri vitali.

Ci siamo accorti che i bambini che venivano arruolati nel nostro studio, indipendentemente dalla patologia di base, presentavano un incremento della diuresi subito dopo la fase di ascolto della musica. Pertanto anche questo dato è stato preso in considerazione nel nostro lavoro.

10) *ELETTROENCEFALOGRAMMA*

In letteratura studi riguardanti le modificazioni dell'attività elettrica cerebrale, indagata mediante metodica elettroencefalografica, durante l'ascolto di brani musicali sono pochi in generale e praticamente assenti se riferiti ad un contesto come quello della terapia intensiva pediatrica.

Fin dai tempi della pubblicazione su Nature nel 1993 dell'articolo di Shaw e Rauscher (University of Wisconsin, Oshkosh, USA) sull'effetto Mozart (3), vari lavori hanno cercato riscontri sull'effettiva possibilità che la musica potesse avere degli effetti, nel periodo immediatamente successivo al suo ascolto, su alcune abilità cognitive, in particolare logico-matematiche.

Lo stesso gruppo di autori in un articolo del 1997 confermarono il miglioramento delle performance in prove di ragionamento spazio-temporale in un gruppo di bambini dopo che hanno preso parte a lezioni di pianoforte, con una durata di tale effetto di almeno un giorno dall'ultima lezione (33). Questi dati suggeriscono che l'addestramento musicale produca modificazioni nella struttura dei circuiti neuronali sottostanti anche a lungo termine, con l'interessamento di regioni corticali che non coincidono con le aree uditive primarie. Sarebbe stato interessante se queste variazioni fossero state studiate con l'elettroencefalogramma.

La maggior parte degli studi presenti in letteratura che hanno utilizzato l'EEG come metodica per indagare le possibili modificazioni del tracciato indotte dalla musica si sono concentrati su pazienti epilettici.

Nel 1998 Hughes e collaboratori dell'Università dell'Illinois Medical Center di Chicago, in un articolo, "The Mozart Effect on epileptiform activity", osservarono nei tracciati EEG la riduzione delle scariche epilettiformi in 23 pazienti epilettici su 29 dopo l'ascolto della sonata K448. La mappa spettrale cerebrale durante l'ascolto della musica mostrava una riduzione delle attività theta e alfa a livello delle aree centrali, mentre l'attività delta aumentava soprattutto a livello frontale, evidenziando come la corteccia presentasse una precisa organizzazione dell'attività elettrica nel corso dell'ascolto di Mozart (34).

Lo stesso gruppo di lavoro nel 1999 in uno studio pubblicato su Clin. Electroencephalogr. ("Is there a chronic change of the Mozart effect on epileptiform activity? A case study") descrisse una marcata riduzione delle crisi in un paziente con Sindrome di Lennox Gastaut in seguito all'ascolto della sonata K448 di Mozart per 10 minuti ogni ora in fase di veglia (35).

Nel 2001 John Jenkins del Royal College of Physicians in un lavoro pubblicato sul Journal of the Royal Society of Medicine, evidenziò che i pazienti epilettici che ascoltavano Mozart per 10 minuti al giorno

miglioravano considerevolmente le loro abilità visuo-spaziali come tagliare un foglio di carta o ripiegarlo secondo linee e angoli predeterminati (36).

In un articolo di Turner, pubblicato su *Epilepsy and Behavior* nel 2004, veniva evidenziata la riduzione delle scariche epilettiformi interictali in alcuni bambini con epilessia rolandica (con spikes centrotemporali) dopo l'ascolto della sonata K448 di Mozart (37).

Nel 2010 Lin e collaboratori, in un lavoro pubblicato su *Epilepsy Research*, hanno misurato, tramite registrazione EEG in continuo, l'impatto della Sonata di Mozart per due pianoforti in Re maggiore, K 448, su 58 bambini epilettici evidenziando come il numero di scariche epilettiformi si riducesse nell'81% dei bambini nel corso dell'ascolto e nel 76% anche al termine della musica, con un beneficio maggiore soprattutto nei pazienti con foci epilettiformi centro-temporali (38).

Lo stesso gruppo di autori in un lavoro del 2011 pubblicato su *Epilepsy and Behavior* riscontrava che la stessa sonata per due pianoforti K 448 era in grado di ridurre le scariche elettriche in bambini epilettici, soprattutto se non portatori di ritardo mentale e affetti da forma idiopatica, anche nel lungo termine (39). Hanno reclutato 18 bambini con epilessia controllata farmacologicamente e hanno monitorato l'andamento delle crisi prima e dopo l'ascolto (8 minuti al giorno prima di andare a letto) della sonata K 448 per tre diversi intervalli temporali, mantenendo inalterato il trattamento farmacologico in atto. Tutti i pazienti epilettici, tranne quelli con crisi a partenza occipitale, hanno evidenziato una riduzione in percentuale delle scariche epilettiche direttamente proporzionale alla durata della musicoterapia: 53,2, 64,4 e 71,8% rispettivamente per 1, 2 e 6 mesi.

Escludendo i pazienti epilettici, gli studi presenti in letteratura che prendono in esame l'effetto della musica in termini di variazioni del tracciato elettroencefalografico sono ancora pochi.

In un lavoro condotto a Miami, Florida, nel 1998 Field et al. hanno investigato l'effetto della musica sul livello di stress e sulle variazioni dell'EEG in adolescenti depressi (40). Partendo da precedenti studi presenti in letteratura che correlavano le emozioni positive ad una maggiore attivazione frontale sinistra e quelle negative ad una maggiore attivazione frontale destra, che in pazienti depressi adulti si è vista divenire cronica, hanno indagato l'effetto della musica in un gruppo di adolescenti depressi. Nel corso dell'ascolto si notava all'EEG un'attenuazione del tracciato a livello frontale destro, a cui da un punto di vista ormonale corrispondeva una riduzione del cortisolo salivare.

Schmidt and Trainor (2001) hanno ampliato tale concetto evidenziando come la valenza positiva o negativa di un brano musicale poteva essere valutato dalla variazione del tracciato EEG: pezzi musicali gioiosi e positivi erano associati ad un incremento dell'attività frontale sinistra, mentre pezzi angoscianti e tristi di quella destra. Se lo stimolo emotivo aumentava, si assisteva ad un'attivazione di tutta la regione frontale (41).

In un studio del 2010, a cura di Morgan KA et al. pubblicato su *Psychiatry Res.*, venivano confrontate le differenze nell'EEG quantitativo (qEEG) in due condizioni (42): con occhi chiusi a riposo e con occhi chiusi ascoltando musica in 15 soggetti che avevano presentato un episodio psicotico acuto. I risultati hanno evidenziato una significativa riduzione delle onde δ , α e β nel gruppo che ascoltava musica rispetto a quello di controllo.

In riferimento a quanto abbiamo scritto sopra circa l'attivazione delle aree frontali destre e sinistre all'EEG in funzione di reazioni positive o negative evocate dall'ascolto, in un lavoro di Altenmüller E. et al, pubblicato nel 2002 su *Neuropsychologia*, gli autori hanno evidenziato come i patterns di attivazione cerebrale in corso di musica in 16 studenti destrimani

evidenziavano un'attivazione diffusa delle aree fronto-temporali bilateralmente, ma con un effetto di lateralizzazione legato alle emozioni (43). Emozioni positive erano accompagnate da un incremento dell'attivazione temporale sinistra quelle negative da un pattern più bilaterale con una prevalenza della corteccia fronto-temporale destra. Non si sono riscontrate differenze in relazione al tipo di musica ascoltata, dato che suggerisce come i patterns di attivazione cerebrale siano più determinati dalle loro valenze affettivo-emozionali più che da differenze nelle strutture dei brani. Tali dati sono concordanti con il modello di specializzazione emisferica, legata alle emozioni positive e negative, proposta da Heilman, *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, nel 1997 (44).

In un lavoro del 2005 (Nardi B. et al.) pubblicato su "Rivista di Psichiatria", gli autori si sono proposti di verificare, mediante EEG-C (elettroencefalografia computerizzata), le modificazioni bioelettriche cerebrali in non musicisti (NM) e musicisti (M) a riposo psicosensoriale (RPS) e durante l'ascolto attento di un brano monostrumentale (ASC) (45). I soggetti NM e soggetti M, passando da una condizione di RPS all'ASC attento di un brano musicale non di repertorio, presentavano differenti pattern di attivazione bioelettrica, espressioni di una diversa modalità di elaborazione centrale delle informazioni sonore. In particolare, i NM hanno presentato un'attivazione diffusa dell'arousal (individuata dall'incremento dell'attività beta diffuso su tutto l'ambito, esteso sia alle aree prefrontali sia a quelle parieto-occipitali) e un'attivazione selettiva della banda gamma, deputata all'elaborazione centrale delle informazioni, solo nelle aree temporo-centrali destre, importanti nella percezione melodica. I M hanno presentato, invece, attivazioni specifiche della banda gamma in corrispondenza delle aree dell'emisfero sinistro competenti nella

elaborazione logico-analitica del linguaggio musicale.

Infine, pur all'interno di pattern di un gruppo sufficientemente omogenei, sono emerse differenze individuali legate a fattori formativi culturali, al vissuto soggettivo e alle aspettative. All'interno dei gruppi sopra considerati, ciascun soggetto ha, infatti, mostrato un profilo di attivazione EEG peculiare. Scrive Nardi che tali caratteristiche individuali, già note ai primi elettroencefalografisti che descrissero i pattern bioelettrici come qualcosa di primitivamente "non normalizzabile" all'interno di una gaussiana, costituiscono anch'essi un'espressione dell'organizzazione di significato personale, unica e irripetibile in ciascun individuo, che fa da cornice di riferimento alle attivazioni emozionali e alle correlate trame narrative, attraverso le quali l'assimilazione dell'esperienza e l'elaborazione dei processi senso-percettivi entrano a far parte della coerenza interna e del senso di sé. Per dimostrare che musicisti e non musicisti, quando ascoltano un brano sonoro, utilizzano modalità differenti di attivazione cerebrale, in rapporto verosimilmente a strategie di elaborazione legate alle competenze possedute, Nardi e collaboratori si sono avvalsi non solo della registrazione EEG-C, ma anche della analisi degli spettri di potenza ottenuti al fine di approfondire le modalità di elaborazione degli stimoli sonori nei singoli soggetti e in entrambi i gruppi (Fig. 5).

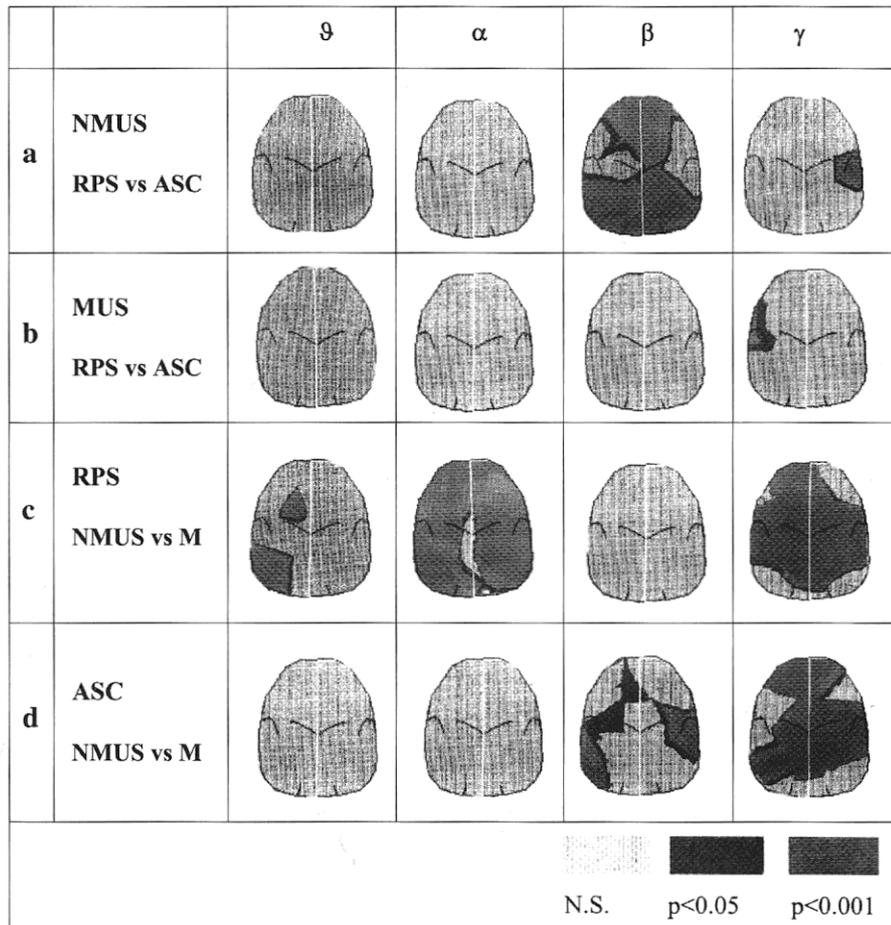


Fig. 5: Mappe spettrali assolute EEG in non musicisti (NM) e musicisti (M) ottenute durante registrazione EEG-C a riposo psicosensoriale (RPS) e durante l'ascolto di un brano musicale (ASC) nelle bande di frequenza theta (4.0-7.5 Hz), alfa (8.0-11.5 Hz), beta (12.0-29.5 Hz) e gamma (30.0-50.0 Hz). La banda delta (0.5-3.5 Hz) non è stata riportata in quanto non ha mostrato risultati statisticamente significativi.

Confrontando i valori ottenuti tra la condizione di riposo psicosensoriale (RPS) e l'ascolto del brano musicale proposto (ASC), i soggetti non in possesso di specifiche competenze musicali hanno mostrato nella banda gamma un aumento di attività solo nelle aree fronto-temporo-parietali di destra; ampiamente più evidenti sono state invece le variazioni significative nella banda beta, con un aumento diffuso di attività durante la prova di ascolto in entrambi gli emisferi, dalle aree frontali a quelle parieto-occipitali. Nessun cambiamento statisticamente significativo dell'attività

bioelettrica è stato, invece, osservato nelle bande di frequenza inferiori a quella beta.

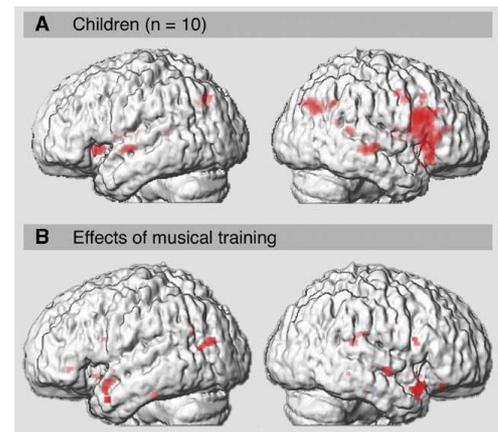
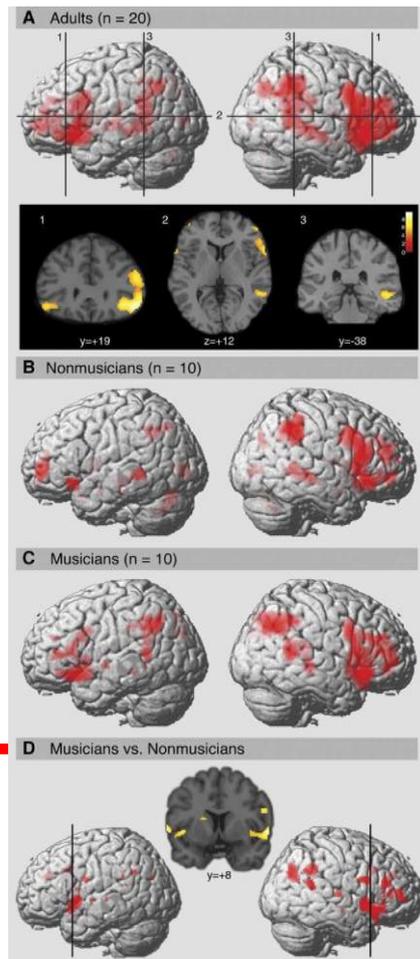
Viceversa, per quanto riguarda i soggetti in possesso di specifiche competenze musicali, dal confronto tra RPS e ASC è stato osservato un aumento statisticamente significativo dell'attività nella banda gamma concentrato nelle regioni fronto-temporali dell'emisfero sinistro durante l'ASC. Le modificazioni dell'attività bioelettrica nelle altre bande di frequenza (beta, alfa, theta e delta) non sono risultate statisticamente significative.

Operando un confronto tra i due gruppi NM e M, in condizioni di RPS si è evidenziato che i M hanno presentato, rispetto ai NM, una minore attività della banda gamma su tutto l'ambito, in senso antero-posteriore, sia nell'emisfero destro sia nell'emisfero sinistro. Un'altra marcata minore attività è stata osservata nella banda alfa, a esclusione delle aree posteriori al vertice; infine, nella banda theta, è stata riscontrata una riduzione significativa solo nelle aree frontali e temporo-parieto-occipitali dell'emisfero sinistro. Continuando il confronto tra i due gruppi, NM e M, durante la prova di ASC, i M hanno presentato un decremento statisticamente significativo dell'attività gamma diffuso in entrambi gli emisferi; nella banda beta un decremento significativo è stato osservato solo nelle aree centro-temporali destre e in quelle temporo-parieto-occipitali sinistre, mentre nessuna variazione significativa è emersa nelle altre bande di frequenza.

L'EEG non è il solo strumento che è stato utilizzato per indagare gli effetti dell'ascolto della musica a livello cerebrale. Interessanti sono gli studi che hanno utilizzato altri esami strumentali, come la risonanza magnetica funzionale e la SPET, per valutare quali aree cerebrali fossero

maggiormente coinvolte ed interessate nella processazione dello stimolo musicale.

In un lavoro di Koelsch e collaboratori (Medical Center and Harvard Medical School, Boston), pubblicato su *Neuroimage* nel 2005, è stata studiata la neuroanatomia funzionale della percezione musicale attraverso l'utilizzo della risonanza magnetica funzionale (46). Tre differenti gruppi di soggetti sono stati analizzati per esaminare gli aspetti dello sviluppo e gli effetti del training musicale: ragazzi di 10 anni con vari gradi di abilità musicali, adulti non musicisti e adulti musicisti. I soggetti ascoltavano sequenze musicali che terminavano con accordi da un punto di vista sintattico-musicale regolari o irregolari. Negli adulti gli accordi irregolari attivavano il giro frontale inferiore, la corteccia frontolaterale orbitale, l'insula anteriore, la corteccia premotoria ventrolaterale, le aree anteriore e posteriore del giro temporale superiore, il solco temporale superiore e il giro sopramarginale. Queste strutture presumibilmente formano differenti network che mediano aspetti cognitivi di processazione musicale (come l'acquisizione della sintassi musicale e della melodia, ma anche la loro memorizzazione) e probabilmente aspetti emotivi legati a tale processo. Nell'emisfero destro, il pattern di attivazione è risultato essere simile in adulti e bambini. Nell'emisfero sinistro gli adulti hanno evidenziato una maggior attivazione a livello delle aree prefrontali, nel giro sovramarginale e nelle aree temporali rispetto ai bambini. Sia nei bambini che negli adulti il training musicale era correlato con una maggior attivazione della regione frontale e della porzione anteriore del giro temporale superiore (Fig. 6).



ELSEVIER

NeuroImage
www.elsevier.com/locate/ynimg
NeuroImage 25 (2005) 1068–1076

Adults and children processing music: An fMRI study

Stefan Koelsch,^{a,b,*} Thomas Fritz,^b Katrin Schulze,^b David Alsop,^a and Gottfried Schlaug^{a,*}

^aMusic and Neuroimaging Laboratory, Department of Neurology, Beth Israel Deaconess Medical Center and Harvard Medical School, Boston, MA 02215, USA
^bMax Planck Institute for Human Cognitive and Brain Sciences, Leipzig, Germany

Received 8 July 2004; revised 25 October 2004; accepted 6 December 2004
Available online 2 March 2005

Fig. 6: Aree di attivazione in seguito a stimolo musicale indagate attraverso l'utilizzo della risonanza magnetica funzionale Koelsch

Molto si è incominciato a capire in questo campo da quando negli ultimi anni si sono andate affinando tutte queste tecniche di indagine neurofunzionale (RMNf, magnetoencefalografia, EEG e potenziali evento correlati ecc.), anche se molte nozioni per la comprensione di come lavora il nostro cervello in relazione all'evento musicale devono essere ancora studiate.

Proviamo, in base a quanto riportato anche sopra, a descrivere quali aree cerebrali sono principalmente coinvolte nella processazione dello stimolo musicale, avvalendoci anche della descrizione riportata in un lavoro di Panizon F., pubblicato su Medico e Bambino del 2008 (47).

Ascoltando la musica vengono attivate dapprima le aree della corteccia uditiva, con l'area uditiva primaria e le relative aree associative (Fig. 7). La corteccia uditiva è localizzata a livello della circonvoluzione temporale superiore, sulla parete inferiore del solco laterale (aree 41 e 42 di Brodmann).

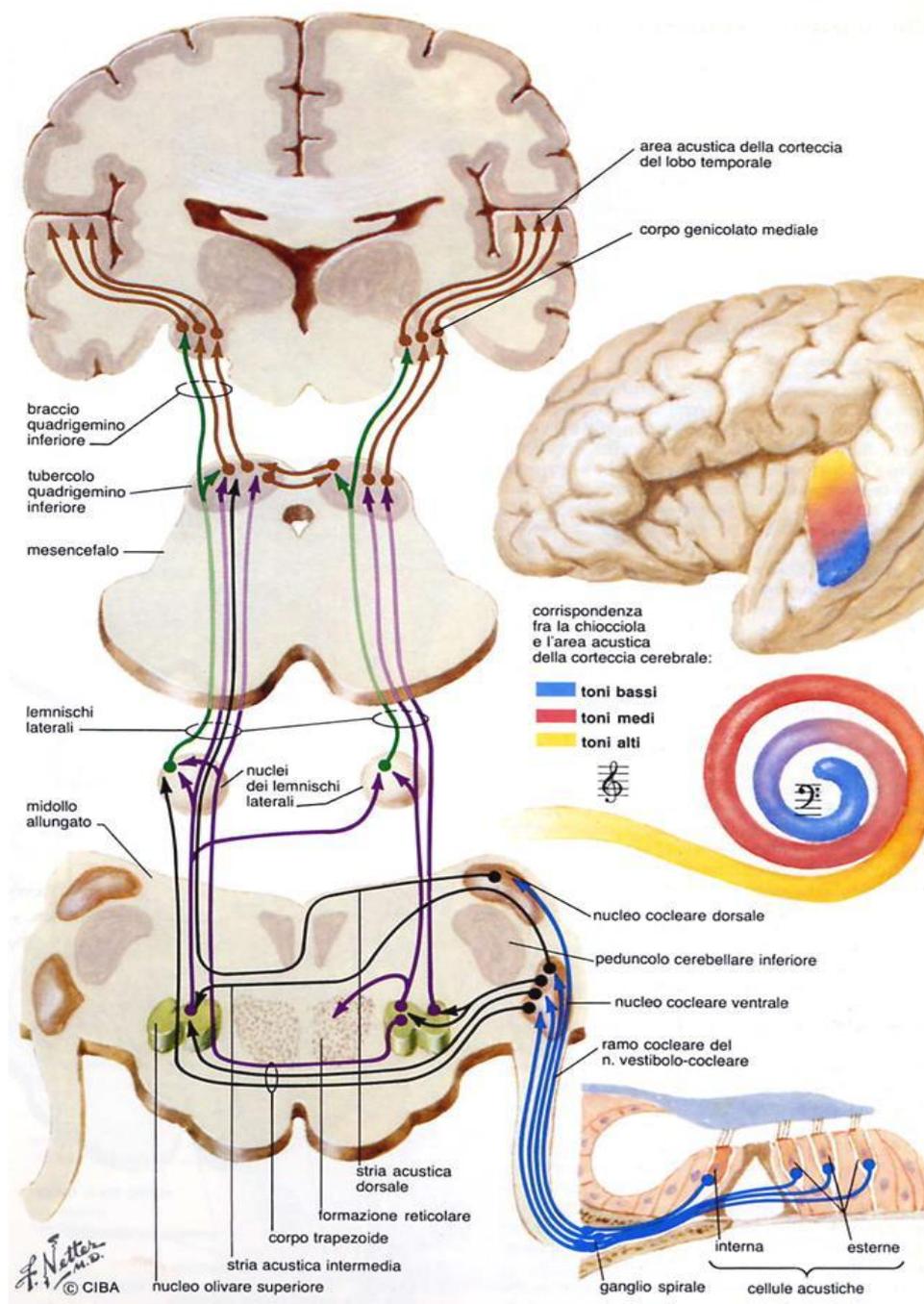


Fig. 7: Decorso delle vie acustiche

Subito dietro alla piccola area uditiva primaria, nel pavimento del solco laterale e sulla superficie esterna del lobo temporale (parte posteriore dell'area 22 di Brodmann), è collocata la parte associativa della corteccia uditiva. Nell'emisfero dominante, usualmente il sinistro, quest'area viene indicata come area di Wernicke e le è attribuito un ruolo fondamentale nella decodificazione del linguaggio parlato. E per il linguaggio musicale?

Per il linguaggio musicale le cose sono un po' meno chiare e certamente meno ben studiate. Si può dire, tuttavia, con ragionevole certezza, che per la musica non c'è niente che assomigli alla specializzazione emisferica stretta che si ha per il linguaggio parlato e che entrambi gli emisferi giocano un ruolo significativo nella decodifica del linguaggio musicale.

In ogni modo, anche basandoci sugli studi che abbiamo riportato sopra, il coinvolgimento delle due aree associative, destra e sinistra, è diverso a seconda del tipo di musica (familiare o sconosciuta, facile o difficile) e del tipo dell'ascolto (ingenuo, esperto, passivo, attivo, di apprendimento).

In linea di massima si suppone che sia l'emisfero destro quello che, in un primo momento riconosce e capta la melodia nel suo complesso ovvero le caratteristiche più generali del tempo e della linea melodica. E poi l'emisfero sinistro che esegue un'analisi più precisa.

La musica che ci è familiare attiva principalmente le aree corticali non uditive di sinistra (in particolare quelle parietali e centrali); quella non familiare, o comunque la musica nuova e difficile, attiva le aree corticali non uditive di destra (in particolare prefrontali e parietali); e possiamo dire anche che i musicisti, o comunque coloro che praticano "attivamente" la musica, sviluppano capacità cognitive e motorie evocate dalla musica che sono superiori a quelle degli ascoltatori "passivi".

Nelle immagini successive di PET (Tomografia ad Emissione di Positroni) di un "principiante" e di un "musicista" si vede come nell'ascoltatore inesperto l'ascolto della musica attivi prevalentemente la parte destra del

cervello, quella più intuitiva, mentre nei musicisti quella sinistra, più razionale (Fig. 8).

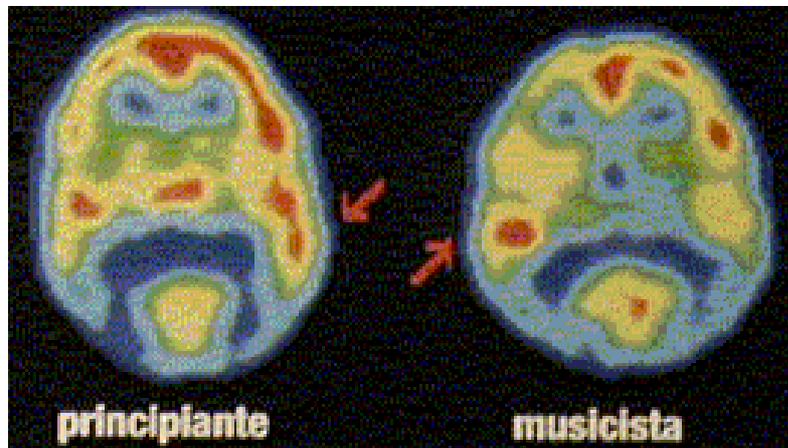


Fig. 8: immagini PET che evidenziano l'elaborazione dello stimolo musicale in un principiante e in un musicista.

Nell'immagine successiva vengono invece evidenziate alla PET le aree di attivazione in seguito a differenti stimoli uditivi, come la musica ed il linguaggio parlato (Fig. 9).

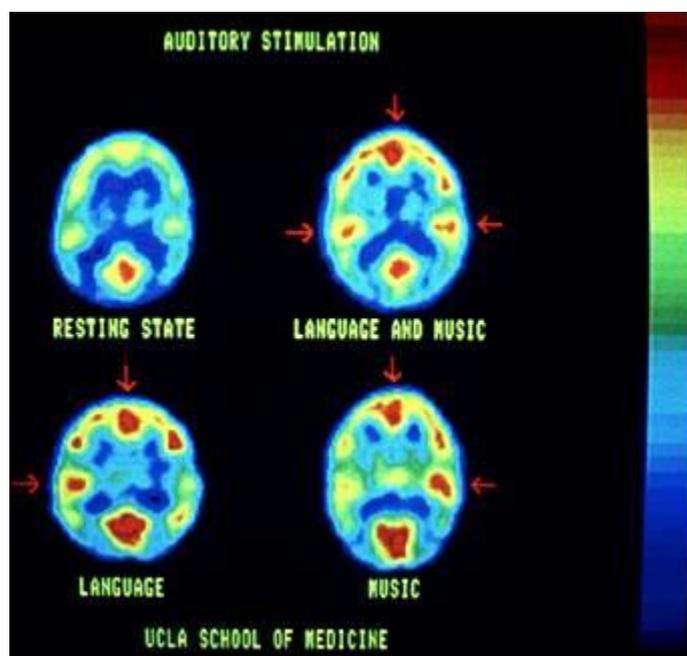


Fig. 9: attivazione delle aree cerebrali alla PET sotto differenti stimoli uditivi (linguaggio parlato e musica).

Un importante effetto della musica è quello “emozionale” che coinvolge il sistema limbico (Fig. 10).

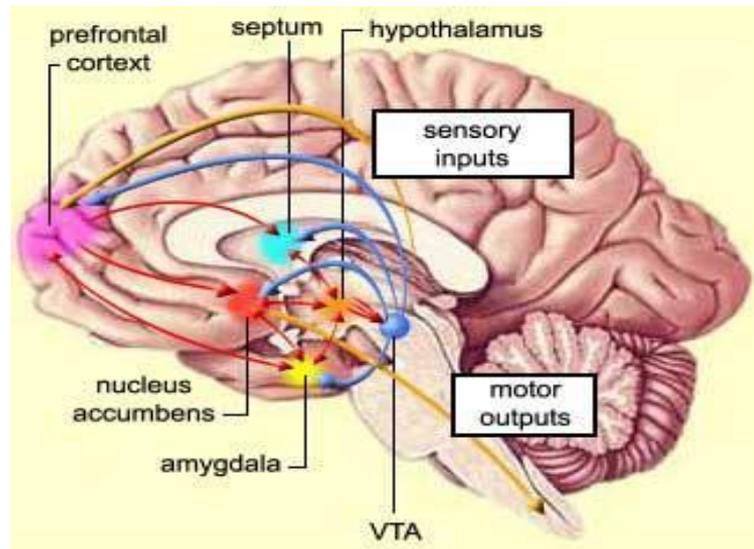


Fig. 10: Sistema Limbico

Secondo quanto riportato sempre sul lavoro di Panizon, è proprio l'interessamento del sistema limbico (Fig.11), con successiva attivazione delle aree frontali, a dare una connotazione emotiva ai brani musicali con la concomitante modificazione delle funzioni vitali:

- il coinvolgimento dell'ipotalamo porta a variazione delle funzioni neurovegetative (tramite il nervo vago) e dell'equilibrio ormonale tramite l'asse ipotalamo-ipofisario;
- l'amigdala e l'ippocampo hanno effetti sul comportamento, mediando emozioni negative o positive suscitate dall'ascolto;
- l'effetto analgesico oppioido simile delle endorfine sembra essere mediato dal nucleo accumbens e dal grigio periacqueduttale.

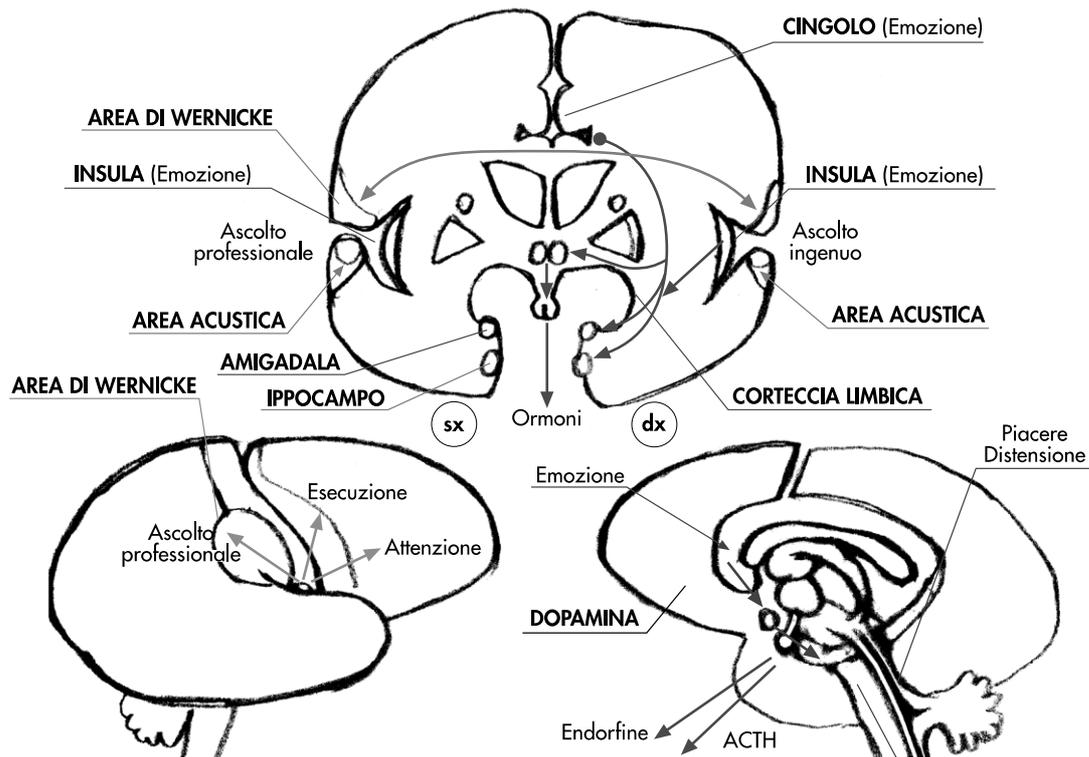


Fig.11: Principali aree corticali coinvolte nell'elaborazione dello stimolo musicale. Si noti l'interessamento della corteccia limbica con propagazione a livello delle aree frontali (effetto emozionale).

Blood e Zatorre nel 2001 hanno utilizzato la PET per misurare i cambiamenti nel flusso cerebrale in un gruppo di partecipanti che ascoltavano della musica che loro sapevano avrebbe potuto suscitare sensazioni piacevoli all'ascolto. Gli autori hanno evidenziato come all'aumentare di tali sensazioni piacevoli si modificasse il flusso cerebrale sanguigno a livello di regioni cerebrali come l'amigdala, la corteccia orbitofrontale, lo striato ventrale, il mesencefalo, il nucleo accumbens e la corteccia prefrontale mediale ventrale. Molte di tali aree sono solitamente coinvolte in altre situazioni che inducono piacere ed entrano a far parte del sistema limbico.

In base a quanto emerge dalla letteratura e anche incuriositi dal fatto che non ci siano studi che indagano in età pediatrica la correlazione tra EEG e musica abbiamo deciso di avvalerci dell'EEG come metodica per andare a studiare la correlazione tra l'ascolto della musica e ed eventuali variazioni all'EEG.

Il nostro studio è stato condotto con la collaborazione del Servizio di Neurofisiologia Clinica del nostro Dipartimento. L'apparecchiatura utilizzata è stata il NeMus 2 – 700 ICU della ditta EBNeuro di Firenze (Fig.12). Tale apparecchiatura risponde alle esigenze specifiche di due particolari ambienti: la terapia intensiva e l'ambiente intraoperatorio. E' in grado infatti di registrare EEG, videoEEG, potenziali evocati e monitoraggi integrati EEG-PE, prevedendo l'uso di un applicativo dedicato espressamente alla terapia intensiva, ICU.NET. Inoltre tale sistema può essere configurato anche per applicazioni che non prevedono il monitoraggio continuo come è stato nel nostro caso specifico.



Figura 12: Nemus 2

Ciascun soggetto è stato sottoposto a registrazione EEG-C mediante NeMus, con uscita analogica a 16 canali (range: 1-64 Hz). L'apparecchiatura consente la quantificazione dell'EEG attraverso tecniche di analisi spettrale, di misure di ampiezza, latenza e frequenza e trend quantitativi (Cerebral Function Monitoring, Burst Suppression, Trend Spettrali e Spectral Density Array), sia in fase di review del tracciato che durante la sua acquisizione.

La registrazione EEG-C è stata ottenuta mediante 8 elettrodi (F1, F2, T3, C3, C4, T4, O1, O2), posizionati sullo scalpo secondo il sistema internazionale "10-20", equamente distribuiti secondo i criteri standard (Fig 13). I segnali EEG sono stati registrati con montaggio in referenza media preselezionata dall'apparecchiatura in dotazione.

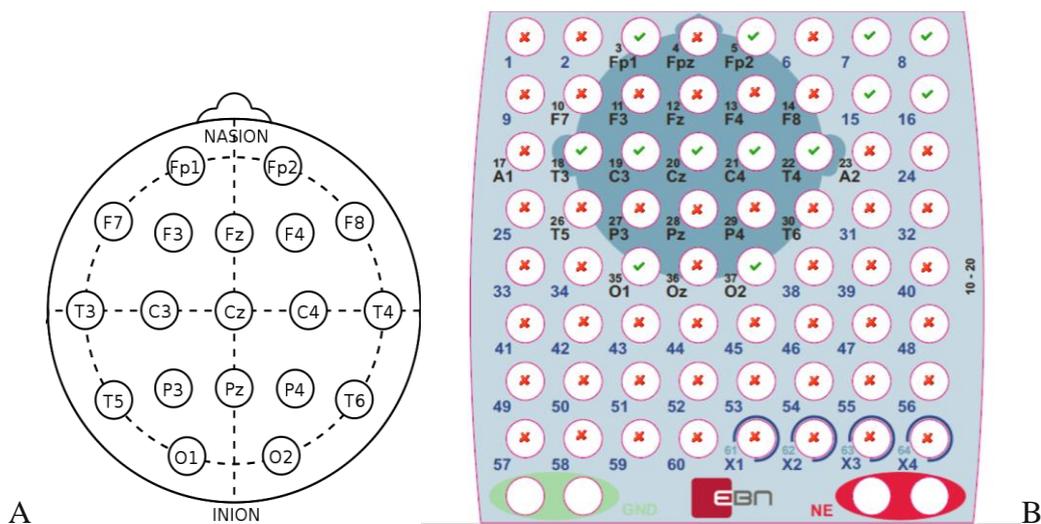


Figura 13: A: Sistema internazionale "10-20": Tale sistema è così definito perché gli elettrodi sono posti a una distanza compresa tra il 10% e il 20% dell'intera lunghezza di linee ideali tracciate da precisi punti di repere, che sono l'"inion" (prominenza alla base dell'osso occipitale) e il "nasion" (attaccatura superiore del naso) per la linea mediana anteroposteriore e i punti preauricolari per la linea coronale latero-laterale. B: Testina EEG con siglate le derivazioni utilizzate nel nostro studio.

L'analisi computerizzata di un tracciato EEG, sviluppatasi nell'ambito delle tecnologie informatiche, fa riferimento a principi teorici basati su sistemi

matematici ed utilizza metodologie di calcolo appartenenti al dominio delle frequenze. Il segnale EEG viene analizzato non in relazione ad uno spettro istantaneo, riferito al dominio del tempo, ma ad uno spettro più ampio, riferito ad un'epoca (intervallo di tempo definito). Il calcolo degli spettri di potenza è stato riferito a degli intervalli di tempo ("epoche") impostati dall'operatore (2"). Oltre alla durata delle epoche, sono stati fissati il campo delle frequenze da analizzare e i limiti di frequenza delle bande impostate, in accordo con i criteri standard.

Tale spettro risulta quindi una funzione continua del dominio delle frequenze e può venire descritto tramite un numero discreto di bande di frequenza, ciascuna con un'energia spettrale di banda, costituita da diversi parametri, espressi in numero assoluto o in percentuale:

- potere assoluto (Abs) di ciascuna banda per le frequenze delta (0,5-3 Hz), teta (3,5-7,5 Hz), alfa (8-13,5) e beta (14-30 Hz);
- potere relativo (Rel), di ogni banda rispetto al totale.

Il programma permette poi di identificare altre misure di analisi spettrali quali:

- 1) Spectral Edge Frequency (SEF): questo parametro, molto usato nella valutazione della profondità dell'anestesia in situazioni di monitoraggio, descrive l'EEG tramite un valore numerico che rappresenta la frequenza sotto la quale è contenuto il P % della potenza totale per la traccia selezionata; normalmente la percentuale di potenza associata al SEF è il 90 o 95%;
- 2) Main Dominant Frequency (MDF): rappresenta la frequenza dominante del tracciato;
- 3) Burst Suppression Ratio (BSR): misura la percentuale di soppressione del tracciato una volta identificata una soglia di voltaggio.

La finestra “Mappe Spettrali” presenta invece la distribuzione bidimensionale sullo scalpo di “parametri spettrali” (potenza e/o ampiezza) riferiti a predeterminate bande di frequenza.

Per esempio una mappa può rappresentare la distribuzione della “Potenza” nella banda di frequenza “Alfa”.

La distribuzione di un determinato parametro è presentata su una bitmap bidimensionale o tridimensionale, utilizzando una scala di colori (Palette) opportunamente dimensionata; definendone la variabilità tra un valore superiore ed uno inferiore oppure tra il massimo e il minimo valore (di ampiezza e potenza) valutato per il parametro in esame (AUTOSCALE).

Nel nostro caso abbiamo utilizzato l’energia spettrale in bande, in particolare il potere assoluto e relativo delle frequenze alfa, theta, delta e beta e le mappe spettrali calcolate sulla potenza della bande di frequenza.

L’analisi qualitativa e quantitativa dei ritmi presuppongono una conoscenza dei ritmi di cui è costituito il tracciato EEG. Il ritmo alfa è un ritmo di base a occhi chiusi, a rappresentazione prevalentemente posteriore, la cui frequenza aumenta nel corso degli anni diventando definitiva (10 c/sec.) intorno ai 10 anni. Rappresenta l’attività di fondo della veglia tranquilla. Caratteristica fondamentale di tale ritmo è la sua scomparsa all’apertura degli occhi, meccanismo neurofisiologico definito “reazione di arresto”.

L’attività beta è un ritmo dominante nei soggetti adulti ad occhi aperti, ma anche in stati di allerta e di sonno REM.

I ritmi delta e theta rivestono una grande rilevanza nell’infanzia così come negli stati di sonnolenza e di sonno in età adulta, condizioni nelle quali rappresentano l’attività dominante.

11) *ANALISI STATISTICA*

Con l'analisi statistica eseguita da personale specializzato in materia siamo andati ad indagare se l'ascolto della musica comportava realmente un migliore benessere e le significatività delle variazioni nei parametri presi in esame per i piccoli pazienti arruolati nel nostro studio. Sono state prese in considerazione le seguenti variabili per ogni bambino:

- Cortisolo plasmatico;
- Cortisolo salivare;
- Saturazione venosa mista;
- pCO₂;
- Parametri vitali: FC, FR, PA, SatO₂;
- Diuresi;
- Tracciato EE;

Abbiamo quindi sottoposto tutte queste variabili ad indagine statistica come segue dettagliatamente nel paragrafo dedicato. In particolare sono state applicate delle accortezze per ciascuna variabile sia nella scelta del test statistico da applicare sia per quello che riguarda la numerosità del campione preso in esame.

CAPITOLO 5

POPOLAZIONE

La popolazione arruolata nel nostro studio è composta da bambini ricoverati presso la terapia intensiva pediatrica del nostro Dipartimento nel periodo che intercorre tra marzo e dicembre 2012, che presentavano terapia sedativa e/o antidolorifica in atto.

Sono state escluse le seguenti categorie di pazienti:

- Neonati: perché in questa categoria di bambini l'attività elettrica cerebrale presenta delle caratteristiche specifiche nettamente differenti rispetto all'attività elettrica cerebrale dei lattanti con età superiore ai 4 mesi;
- pazienti ricoverati per trauma cranico;
- pazienti con sordità bilaterale trasmissiva e/o neurosensoriale;
- pazienti sottoposti ad intervento neurochirurgico e che venivano ricoverati in TIPED per monitoraggio postoperatorio;
- pazienti ricoverati per stato di male o crisi convulsive subentranti;
- pazienti con importanti sanguinamenti a livello del cavo orale: post-adenotonsillectomia, gravi discoagulopatie, mucositi in pazienti oncologici, traumi buccali, traumi facciali, etc;
- bambini che presentavano uno stato di morte cerebrale certa o presunta tale;
- tutti quei bambini che presentavano delle condizioni cliniche così critiche da far sospettare un imminente pericolo di vita.

In base a tali criteri nel nostro studio abbiamo arruolato una popolazione di 20 bambini. La popolazione è risultata essere molto eterogenea per

patologie di ricovero e per età, compresa tra 1 mese e 21 giorni fino a 7 anni e 11 mesi (media aritmetica: 1 anno e 4 mesi; mediana: 9 mesi).

Tutti i pazienti arruolati avevano in corso una terapia in infusione continua o quantomeno ad orari fissi con un sedativo e/o un antidolorifico:

- undici, di cui due curarizzati, con midazolam e fentanest;
- quattro con fentanest, midazolam e clonidina;
- uno con fentanest, midazolam e ketamina;
- uno con midazolam e morfina;
- uno con fentanest
- uno con morfina
- uno con gabapentin e tramadolo (per dolore neuropatico da vincristina).

Su 20 pazienti, 18 erano intubati, mentre 2 erano stati estubati da meno di 48 ore.

I nostri piccoli pazienti erano ricoverati in seguito a varie patologie:

- 3 per monitoraggio postintervento correttivo di cardiopatia congenita;
- 4 per la fase postoperatoria di intervento chirurgico (rimozione di ascesso retrofaringeo, escissione di massa tumorale al cavo orale, correzione di recidiva di ernia diaframmatica, intervento urologico di reimpianto ureterale bilaterale);
- 3 per bronchioliti severe;
- 1 per infezione polmonare in bambino con ipertensione polmonare primitiva;
- 1 per infezione polmonare in bambino con sdr della scimitarra;

- 2 per necessità di assistenza meccanica cardiaca con Berlin Heart per cardiopatia congenita;
- 1 per monitoraggio postintervento correttivo di perforazione intestinale (paziente con pregresso trapianto di fegato);
- 1 in seguito a splenectomia in Sindrome di Kasabach Merrit (con piccolo focolaio emorragico a livello del pavimento del quarto ventricolo);
- 1 per emangioendotelioma epatico (in terapia chemioterapica con vincristina), con idrocefalo postemorragico e valvola di Ommaya in sede;
- 3 per shock settico di cui uno era un bambino affetto da leucemia linfatica acuta.

I nostri piccoli pazienti erano accumulati tutti dal fatto di avere uno stato di coscienza più o meno sovrapponibile e comunque non gravemente alterato dalle terapie analgosedative in atto. Non bisogna sottovalutare che la percezione dello stimolo uditivo varia chiaramente in funzione dello stato di coscienza del paziente, dato direttamente correlato al grado di sedazione, e con eventuali “danni” a carico del sistema uditivo che possono essere conseguenza dell’utilizzo di alcuni farmaci ototossici nel corso del ricovero.

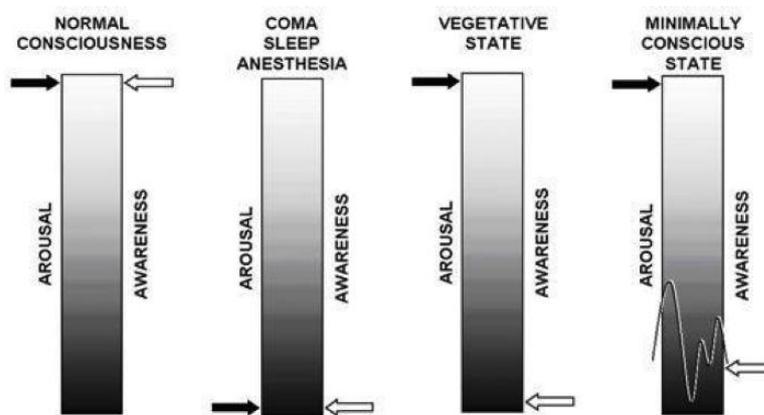
A questo punto diventa importante definire cosa si intende per coscienza.

La coscienza non è altro che il mantenimento da parte dell’individuo della percezione di sé e dell’ambiente circostante con cui è in grado di interagire, unendo presenza di vigilanza e consapevolezza.

Il coma viceversa consiste nell’assenza di questa consapevolezza in cui manca un contatto con il mondo esterno. Tale stato non è responsivo per definizione agli stimoli esterni. Esso pertanto combina l’assenza di apertura

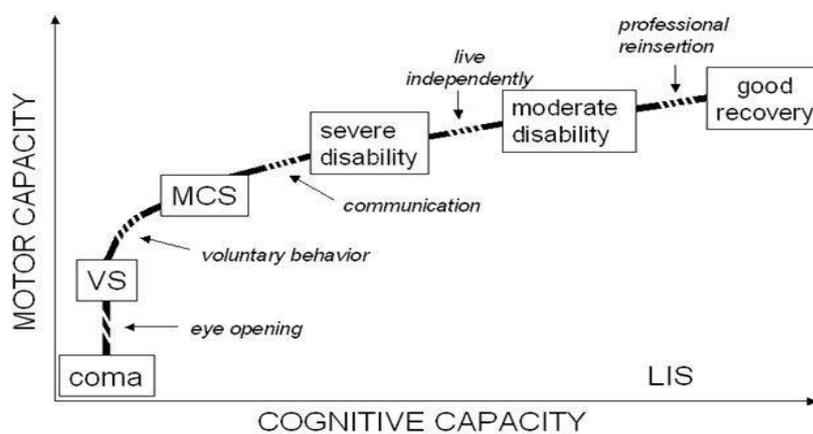
degli occhi, l'incapacità di parlare spontaneamente o in maniera provocata, la mancanza di risposta motoria agli stimoli.

In questo senso il coma si differenzia dagli stadi successivi (Fig.14; 15), cioè lo stato vegetativo e stato di minima coscienza, che corrispondono il primo, alla presenza di risveglio in assenza di coscienza, il secondo, alla presenza di risveglio con minima coscienza.



Laureys, Owen and Schiff, Lancet Neurology, 2005

Fig. 14: Grado di vigilanza e consapevolezza nei differenti stati di coscienza



Laureys et al., Current Opinion in Neurology, 2005

Fig. 15: Fasi di ripresa delle capacità motorie e cognitive in seguito a coma

Noi abbiamo cercato di arruolare una popolazione moderatamente sedata o che si trovasse almeno in scalo di sedazione e dai quali potessimo attenderci delle modificazioni delle funzioni vitali in seguito all'ascolto della musica.

Complessivamente la nostra popolazione era così composta secondo la tabella seguente (Tab. 1):

PZ	D. N.	Data Registrazione	Patologia di base	Ventilazione	Terapia analgesica e/o sedativa in corso
G.F. .	08.08.10	13.03.12 h. 19 (≈1 a 7 m)	ascesso retrofaringeo S/P rimozione chirurgica	VM (SIMV + Pass) 16/4 +6 X18, 29%	FNT 2,5 mck/kg/h; MDZ 0,3 mg/kg/h; Cloralio 50 mg/kg un'ora prima SNG
P.B.	14.07.11	14.03.12 h. 21 (8 m)	Cardiopatìa congenita – pregressi interventi CCH – pregressa trombosi dei seni venosi	VM (SIMV + Pass) 24/4 +6 X30, 30%	MDZ 0,06 mg/kg/h; Morfina 15 mcg/kg/h
A. S.	31.01.12	21.03.12 h 18 (1 m 21 g)	Cardiopatìa congenita S/P intervento CCH	VM (SIMV + Pass): 20/4 + 7 x 20, 42%	FNT 1,5 mcg/kg/h
D.F. .G.	03.10.11	24.03.12 h 22 (4 m 21 g)	Cardiopatìa congenita Ipertensione polmonare Sdr Down	VM (BIPAP) 24/4 x 35 75%	FNT 1,4 mcg/kg/h; MDZ 0,28mg/kg/h; Vecuronio 0,2 mg/k/h
A.A. .	27.06.11	29.03.2012 11:30 (9 m 2 g)	Recidiva di ernia diaframmatica	VM (SIMV + Pass) 21/5 + 5 x 25, 61%	FNT 2 mcg/kg/h; MDZ 0,2 mg/kg/h
L. F.	09.01.10	29.03.12 13.00 (≈2 a 3 m)	Trapianto di fegato per AVB Perforazione intestinale S/P intervento chirurgico correttivo	RS aa	Sospesa morfina in i.c. tre ore prima Dose di paracetamolo (15 mg/kg) 90 m prima
D.P. .M.	18.04.10	05.04.12 h 14 (≈2 a)	Shock settico Encefalopatìa epilettogena da pregressa encefalite da herpes virus	RS aa	Sospesa da poche ore la sedazione con MDZ e FNT; Mantiene PCM
K. D.A. .	22.08.11	06.04.12 h 22 (7 m 15 g)	Bronchiolite	VM (BIPAP) 23/3 + 6 x 31 40%	MDZ 0,2 mg/kg/h; FNT 2 mcg/kg/h; Vecuronio 0,1 mg/kg/h

G.J.	04.06.04	12.04.12 h 11 (≈7 a 10 m)	Assistenza in Berlin Heart (FC 118 bpm) Insuff. renale in emofiltrazione Cardiopatia congenita Progressi interventi CCH	VM (SIMV + Pass) 21/4 + 12 x 18, 25%	Sedazione appena scalata: MDZ da 0,2 a 0,1mg/kg/h; FNT da 2 a 1 mcg/kg/h
B.A.	28.01.12	15.04.12 h 23 (2 m 15 g)	S/P rimozione tumore cavo orale	VM (SIMV+Pass) 16/4 +6 x 14 25%	MDZ 0,16 mg/kg/h FNT 2 mcg/kg/h
K.K. .G.	24.08.11	08.05.12 h 11 (8 m 14 g)	Bronchiolite Cardiopatia congenita S/P CCH, PM a 100 bpm	VM (SIMV + Pass) 15/5 + 8 x 20 23%	Ketamina 9mcg/kg/min; MDZ 0,15mg/kg/h; FNT 1,4mcg/kg/h
O.R.	10.01.11	22.05.12 h 10:30 (≈1 a 4 m)	Sepsi in miocardiopatia in accertamento	VM (c PAP + Pass) PEEP 5; Pass +4; 50%	MDZ 0,16mg/kg/h; FNT 1,24 mcg/kg/h; Clonidina 1 mcg/kg/h
M. B.C.	01.03.12	27.05.12 00:00 (4 m 26 g)	emangioendotelioma epatico con idrocefalo - Ommaya in sede - in terapia CT con vincristina	VM: (SIMV) 16/3 + 3 x 12; 28%	Gabapentin per dolore neuropatico Paracetamolo a orari fissi
D.S. .S.	02.07.06	11.06.12 07:00 (≈6 a)	Kasabach Merrit syndrome - splenectomia - recente emorragia del pavimento del IV ventricolo - bulbo	VM: (SIMV) 16/4 x 7 + 2 22%	FNT 1 mck/kg/h; Clonidina 1 mcg/kg/h; MDZ 0,1 mg/kg/h
B. M.	22.03.11	15.06.12 11:00 (≈1 a 3 m)	Assistenza con Berlin Heart (80 bpm) Cardiopatia congenita S/P interventi cardiocirurgici	VM (SIMV): 14/4 + 4 x 8 40%	MDZ 0,04 mg/kg/h; FNT 0,33 mcg/kg/h
N.E.	23.10.04	10.10.12 (7 a 11m)	Recidiva leucemia linfatica acuta, S/P trapianto midollo (2), GVVH intestinale, insufficienza renale	VM: (SIMV+Pass) 17/5+9x6 FiO2 25%	Clonidina 2,4 mcg/Kg/h, MDZ 0,19 mg/Kg/h, FNT 1,3 mcg/Kg/h
F.F.	21.06.10	17.10.12 (2 a 4 m)	Reimpianto ureterale bilaterale per malformazione	V.M. (BIPAP): 13/5+x10 FiO2 21%	MDZ 0,2 mg/Kg/h, FNT 2 mcg/Kg/h
M. C.	15.06.12	07.11.12 (5 m)	Sdr della scimitarra, S/P atresia esofagea ed intestinale, nefrocalcinosi, epatopatia col estatica	V.M. (cPAP): Peep 6+6 FiO2 32%	MDZ 0,04 mg/Kg/h, NT 0,4 mcg/Kg/h
O. M.J	17.01.11	23.11.12 (1 a 11 m)	Insuf respiratoria in ipertensione polmonare primitiva	V.M. (SIMV+Pass): 18/8+6x20 35%	Clonidina 2mcg/Kg/h, FNT 3 mcg/kg/h, MDZ 0,3 mg/kg/h
D. P. N.	31.08.12	28.11.12 (3 m)	Bronchiolite	V.M. (SIMV+Pass) 22/5+1 1x15 40%	MDZ 0,15 mg/Kg/h, FNT 1,5 mcg/Kg/h.

Tab. 1: Popolazione arruolata (MDZ: midazolam; FNT: fentanest; VM: ventilazione meccanica.)

CAPITOLO 6

DISEGNO DELLO STUDIO

L'intervento è consistito nel far ascoltare ai nostri piccoli pazienti 45 minuti di musica valutando le modificazioni delle funzioni vitali ed elettroencefalografiche che intercorrevano tra la fase pre-musica e la fase di ascolto.

Come detto sopra, abbiamo scelto i primi due movimenti, "Allegro ma non troppo" e "Andante molto mosso", della VI sinfonia di Beethoven, la "Pastorale", nella versione di Leopold Stokowski con la Philadelphia Orchestra, tratto dal capolavoro della Disney del 1940 "Fantasia".

Essendo la durata dei due movimenti rispettivamente di 4':40" e 6':23", per una durata complessiva di 11' e 3", essi sono stati messi in modalità di rotazione continua per 4 volte, per un tempo complessivo di circa 45 minuti mediante supporto MP3.

Abbiamo utilizzato un lettore Sony MP3 "Digital Music Player NWZ-B162", con cuffie Sony modello "Stereo Headphones MDR-XB300" appoggiate alle orecchie dei piccoli pazienti, come già detto.

Facendo riferimento alle raccomandazioni dell'American Academy of Pediatrics (1997), basate sulle indicazioni dell'US Environmental Protection Agency, il volume degli altoparlanti è stato impostato in modo da non superare i 50 dB. Tale livello di volume sull'MP3 è stato determinato preliminarmente attraverso l'utilizzo di un fonometro, atto a misurare il livello di pressione acustica in decibel.

Ogni registrazione è stata preceduta dall'acquisizione di un consenso scritto da parte dei genitori sull'esecuzione dello studio di cui qui sotto.

Cari genitori,

con la presente vogliamo proporvi uno studio che stiamo facendo nei bambini che sono ricoverati presso la Terapia Intensiva Pediatrica del nostro Dipartimento il cui titolo è:

“Dalle note alla TIPED: possibile ruolo della musica come terapia non farmacologica nella terapia intensiva pediatrica del nostro Dipartimento”

Stiamo arruolando una popolazione di bambini per valutare se facendo loro ascoltare della musica classica attraverso delle cuffie appositamente dedicate possa diminuire il fabbisogno di terapia antidolorifica e/o sedativa nel periodo in cui i nostri piccoli pazienti ascoltano la musica, al fine di dimostrare che la musica può essere uno strumento utile anche all'interno di un reparto così complesso come il nostro per migliorare il benessere soggettivo dei nostri piccoli pazienti, ma anche per diminuire il fabbisogno di terapia analgosedativa e i giorni di degenza in TIPed.

Vi chiediamo, pertanto, l'autorizzazione a fare ascoltare la musica anche al vostro bambino. Per essere arruolato nello studio al vostro bambino faremo quanto segue:

- 1) Dopo aver registrato i parametri vitali del piccolo con un primo monitoraggio di 30 min in assenza di musica, appoggeremo delle cuffie per l'ascolto della musica facendogli ascoltare in rotazione i primi due movimenti della VI sinfonia di Beethoven tratti dal film di animazione della Disney “Fantasia” per 45 min; seguiranno altri 30 min senza musica e a seguire un altro ciclo di 45 minuti uguale al precedente, in maniera tale che per ogni piccolo paziente si possa valutare se il periodo in cui ha ascoltato la musica è stato più confortevole rispetto a quello in cui non la ha ascoltata;
- 2) Verrà effettuata la misurazione del cortisolo salivare e plasmatico (un ormone del “benessere”) prima e subito dopo l'ascolto della musica;
- 3) Posizioneremo gli elettrodi per la registrazione EEG per valutare come si modificano le onde che registrano l'attività cerebrale nel periodo in cui il bambino ascolta la musica rispetto a quello in cui non la ascolta;
- 4) Verranno misurati la diuresi e la ventilazione con rilievo delle modificazioni dell'emogasanalisi pre e post-musica;
- 5) Del personale medico ed infermieristico appositamente dedicato registrerà i parametri vitali su un modulo dedicato e lo score di benessere con delle scale valutative del dolore e della sedazione del vostro bambino nel periodo di osservazione; verranno inoltre segnati eventuali boli supplementari di terapia antidolorifica e/o necessità di somministrare farmaci aggiuntivi rispetto a quelli in uso all'inizio dello studio.

Il volume della musica nelle cuffiette verrà mantenuto in modo da non superare i 50 db, secondo le indicazioni dell' American Academy of Pediatrics.

Se siete favorevoli e volete contribuire al nostro studio vi chiediamo di apporre una firma negli spazi sotto dedicati. Restiamo a disposizione per ogni ulteriore chiarimento e per soddisfare qualsiasi vostra domanda riguardante lo studio.

Grazie per la collaborazione

Dott.ssa V. Stritoni

Dott. A. Mazza

Acconsentiamo che nostro figlio prenda parte allo studio di cui sopra

Firma della mamma o di chi ne fa le veci:

Firma del papà o di chi ne fa le veci:

Una volta ottenuto il consenso, vi è stata una fase di monitoraggio precedente l'ascolto della musica della durata di 30 minuti in cui al tempo denominato -30 veniva eseguito quanto segue:

- due operatori (un medico ed un infermiere) in maniera indipendente tra loro, dopo aver osservato il piccolo per circa due minuti, assegnavano il valore corrispondente per la scala Comfort Behavioral e per la scala FLACC; se il paziente era estubato veniva eseguita solo la valutazione FLACC, mentre se era curarizzato si procedeva all'applicazione del BIS per la valutazione del grado di sedazione. Le valutazioni dei primi due operatori venivano consegnate, senza che venissero confrontate, ad un terzo operatore;
- un prelievo di sangue (se disponibile arterioso, altrimenti venoso) per valutare l'emogasanalisi (con rilievo del valore di CO₂ e, se disponibile un catetere venoso centrale, della Saturazione venosa mista) e il valore di cortisolo plasmatico di partenza;
- veniva posizionato il tampone di cortisolo salivare (tra l'arcata dentaria e la guancia) e tenuto in sede per circa 2-3 minuti o almeno fino a quando risultava ben imbevuto di saliva;
- veniva avviata la registrazione elettroencefalografica (EEG) riportando la patologia del bambino e il grado di sedazione in corso nello spazio dedicato alle annotazioni del Nemus;
- venivano rilevati, tramite monitor, i parametri vitali: frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, saturazione di ossigeno, pressione sistolica e diastolica (quest'ultima se disponibile un'arteria per il monitoraggio invasivo della pressione), rispettivamente -30, -15 e 0 minuti prima dell'inizio della musica;
- veniva eseguito monitoraggio della diuresi nell'ora immediatamente precedente l'ascolto della musica mediante verifica del quantitativo

di urina presente nell'urometro o nel pannolino.

Al termine di questa prima fase, chiamiamola, di controllo, veniva iniziata la fase di monitoraggio in corso di musica, della durata di circa 45 minuti.

Venivano appoggiate le cuffie alle orecchie del piccolo dopo aver controllato il volume secondo le indicazioni sovrascritte e veniva intrapresa questa seconda fase di monitoraggio in cui:

- continuava il rilevamento dei parametri vitali ogni 15 minuti, ai tempi +15,+30 e +45 dall'inizio della musica;
- veniva proseguito il monitoraggio della diuresi del bambino in urometro;
- si proseguiva il monitoraggio EEG;
- dopo 45 minuti dall'inizio della musica i due operatori, sempre in maniera indipendente l'uno dall'altro, assegnavano un altro valore di Comfort e FLACC; se il paziente era estubato veniva eseguita solo la valutazione FLACC, mentre se era curarizzato si procedeva all'applicazione del BIS per la valutazione del grado di sedazione; il terzo operatore anche in questo caso raccoglieva i valori assegnati;
- al termine dello studio veniva inoltre eseguito un nuovo prelievo di sangue per valutare l'emogasanalisi (per i valori della CO₂ e, se disponibile un accesso venoso centrale, della Sat O₂ venosa mista) e il dosaggio del cortisolo plasmatico;
- infine al termine dell'ascolto della musica veniva applicato un altro tampone orale per un nuovo dosaggio del cortisolo salivare.

Per quanto riguarda in particolare i pazienti intubati, se il primo emogas lo consentiva, non venivano eseguite modifiche sul ventilatore, al fine di valutare con un secondo controllo emogasanalitico al termine dell'ascolto

quanto la musica potesse intervenire in un miglioramento dell'adattamento alla ventilazione.

Se l'emogas richiedeva delle modifiche alla ventilazione, la registrazione non veniva più eseguita ma rimandata temporaneamente a quando il paziente avesse presentato dei valori di equilibrio acido-base più stabili in seguito alle modifiche ventilatorie apportate.

Vista la necessità di documentare nella maniera più esaustiva possibile a livello elettroencefalografico l'eventuale variazione del tracciato indotta dalla musica, dopo i primi 10 pazienti registrati nelle modalità sovradescritte, si è deciso in accordo con i colleghi del Servizio di Neurofisiologia Clinica del nostro Dipartimento, Dr.ssa Boniver, Dr.ssa Vecchi, Dr.ssa Cappellari e Dr.ssa Nosadini, di proseguire lo studio eseguendo nei pazienti successivi un secondo ciclo uguale per durata (30 minuti senza musica e 45 minuti con musica) monitorando unicamente il tracciato elettroencefalografico e non gli altri parametri di cui sopra. Questo per permettere una registrazione elettroencefalografica più lunga che permettesse di rilevare le variazioni del tracciato stesso con e senza musica, ma anche per vedere se queste variazioni presentavano una certa variabilità.

L'analisi dei dati raccolti all'EEG è stata effettuata attraverso:

- 1) Valutazione qualitativa delle registrazioni da parte di due lettori di EEG in maniera indipendente per la descrizione dell'attività elettrica cerebrale e riconoscimento degli stati di vigilanza; solo successivamente si è avuto un confronto tra i due lettori degli stessi tracciati.
- 2) Valutazione tramite rappresentazione grafica degli spettri di potenza delle bande di frequenza: β (15-30 Hz), α (9-14 Hz), θ (4-8 Hz) e δ (1-3 Hz).
- 3) Analisi quantitativa in tutti i pazienti delle potenze assolute e relative:

- delle bande di frequenza β , α , θ e δ per tutti i canali di acquisizione, senza e con musica;
- delle bande di frequenza β , α , θ e δ per tutti i canali di acquisizione dell'emisfero dx e per tutti quelli dell'emisfero sx, senza e con musica;
- delle bande di frequenza β , α , θ e δ per ogni canale di acquisizione, senza e con musica.

CAPITOLO 7

RISULTATI

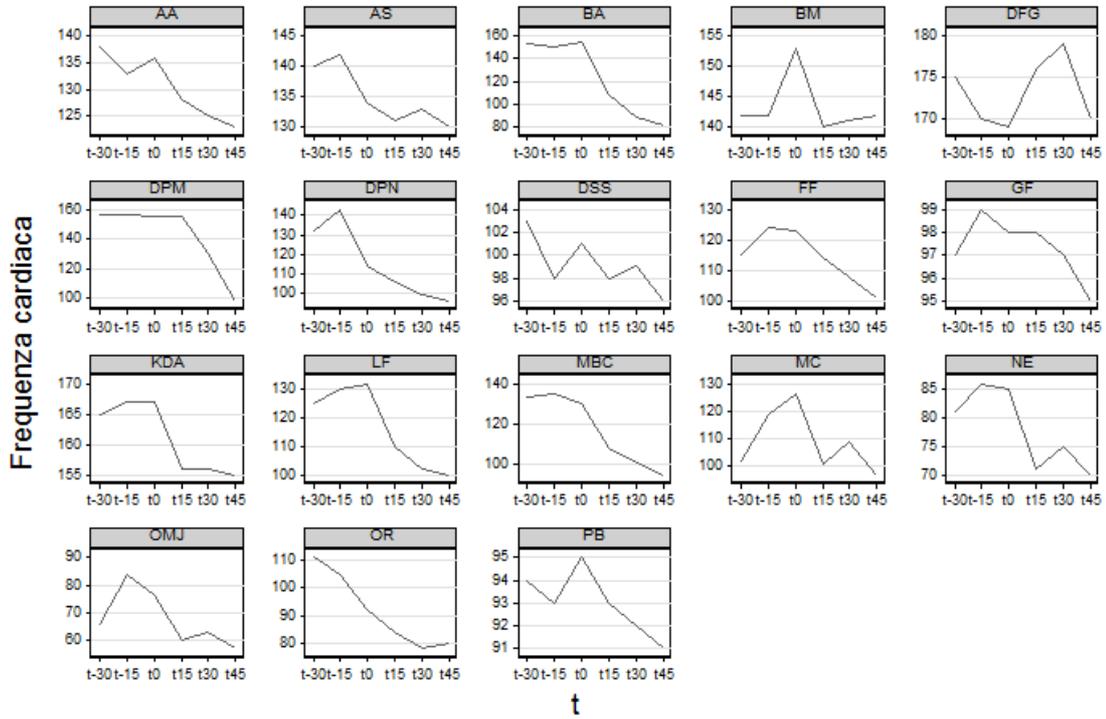
SISTEMA CARDIOVASCOLARE

		Frequenza cardiaca					Pressione arteriosa sisto-diastolica e media					
				+1	+3	+45	-30'	-15'	0	+15'	+30'	+45'
				5	0	'						
PZ	30	15	0									
A.A.	138	13	13	12	12	123	77/36	74/35	77/37	77/38	73/36	72/35
		3	6	8	5		(50)	(48)	(50)	(51)	(48)	(47)
A.S.	140	14	13	13	13	130	62/41	62/40	61/23	59/26	64/24	60/23
		2	4	1	3		(48)	(47)	(36)	(37)	(37)	(35)
B.A.	153	15	15	10		88	90/39	91/34	90/31	85/27	73/26	72/25
		1	5	8		81	(56)	(53)	(51)	(46)	(42)	(41)
B.M.	142	14	15	14	14	142	81/52	81/51	84/44	80/50	82/47	77/52
		2	3	0	1		(62)	(61)	(57)	(60)	(59)	(60)
D.F.G	175	17	16	17	17	170	75/52	77/48	78/47	67/54	59/48	59/47
		0	9	6	9		(60)	(58)	(57)	(58)	(52)	(51)
D.P.	157	15	15	15	13	98	117/56	120/5	123/60	120/55	115/45	96/40
M.		7	6	5	0		(76)	6	(81)	(77)	(68)	(59)
								(77)				
D.S.S.	1. 103	98	10	98	99	96	137/62	145/6	143/64	137/58	139/63	144/6
			1				(87)	2	(90)	(84)	(88)	2
								(90)				(89)
G.F.	97	99	98	98	97	95	78/40	79/40	79/39	79/40	79/39	78/38
							(53)	(53)	(52)	(53)	(52)	(51)
G.J.	118	11	11	11	11	118	114/55	115/5	116/59	107/48	104/44	96/40
		8	8	8	8		(75)	5	(78)	(68)	(64)	(59)
								(75)				
K.D.	165	16	16	15	15	155	102/50	100/4	102/51	102/48	102/49	101/4
A.		7	7	6	6		(67)	9	(68)	(66)	(67)	7
								(66)				(65)

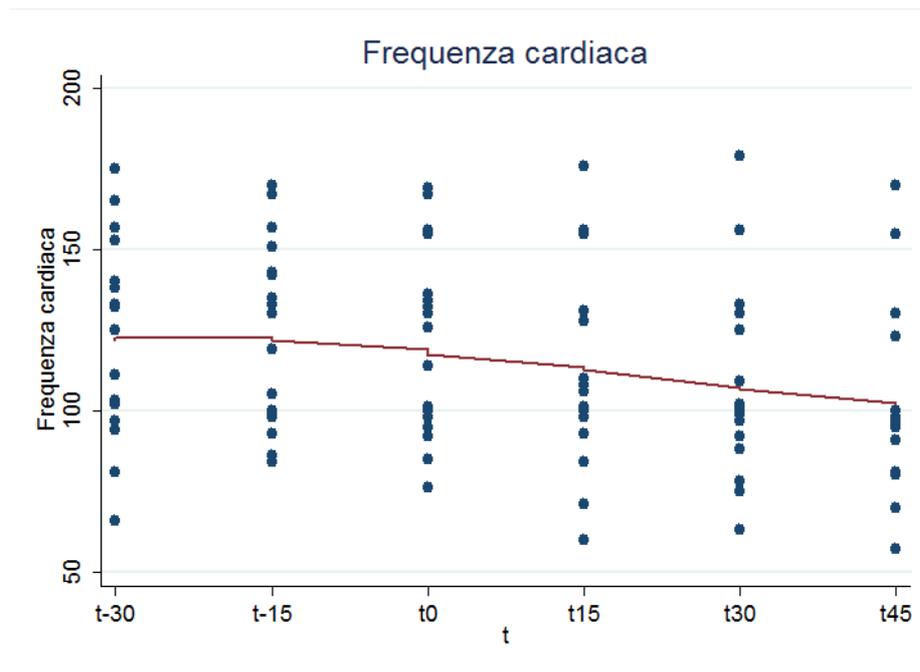
K.K. G.	102	10 0	10 0	10 0	10 0	100	98/70 (79)	71/51 (58)	71/46 (54)	76/51 (59)	78/53 (61)	76/52 (60)
L.F.	125	13 0	13 2	11 0	10 2	100	108/68 (81)	105/6 7 (80)	104/66 (79)	103/67 (79)	102/65 (77)	100/6 2 (75)
M.B. C.	133	13 5	13 0	10 8	10 1	95	87/46 (60)	84/45 (58)	82/41 (55)	78/37 (51)	77/35 (49)	77/34 (48)
O.R.	111	10 5	92	84	78	80	122/56 (78)	117/5 3 (74)	118/48 (71)	121/44 (70)	116/48 (71)	111/4 6 (68)
P.B. .	94	93	95	93	92	91	/	/	/	/	/	/
F.F.	115	12 4	12 3	11 4	10 8	101	74/60 (65)	90/59 (69)	91/56 (68)	82/51 (61)	78/45 (56)	74/43 (53)
N.E.	81	86	85	71	75	70	139/10 1 (114)	135/9 8 (110)	145/10 7 (119)	140/10 2 (115)	145/10 6 (119)	130/9 7 (108)
M.C.	102	11 9	12 6	10 1	10 9	97	87/56 (66)	69/38 (48)	89/55 (66)	85/49 (61)	76/44 (55)	66/35 (45)
O.M.J .	66	84	76	60	63	57	117/56 (76)	116/5 8 (77)	114/58 (76)	109/51 (70)	109/48 (68)	110/5 1 (71)
D.P.N .	132	14 3	11 4	10 6	99	96	124/57 (79)	129/6 1 (84)	114/50 (71)	125/54 (78)	118/50 (73)	128/5 6 (80)

Tab. 2: Andamento della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa prima (-30', -15' e al tempo 0) e durante l'ascolto della musica (+15', +30', +45').

La Serie Storica Individuale della Frequenza Cardiaca

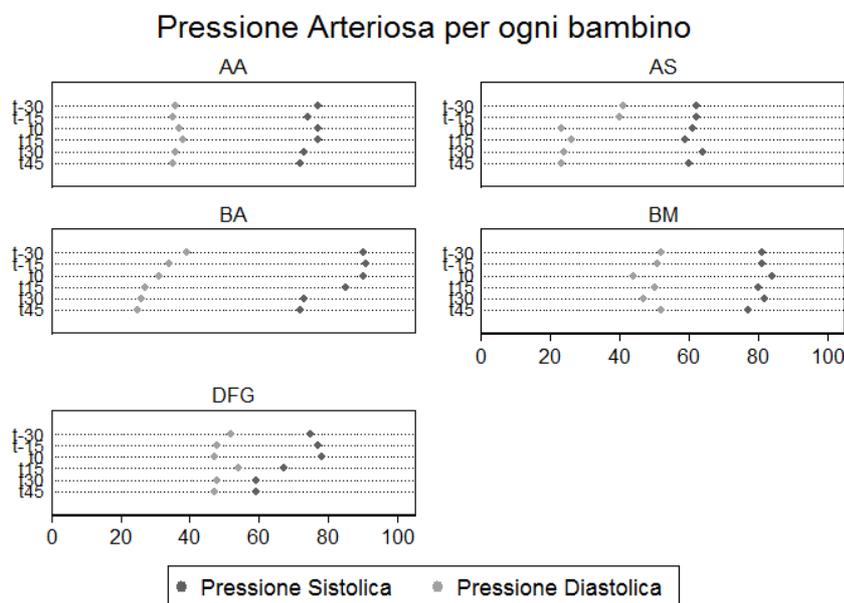


Tab. 3: Serie storica della frequenza cardiaca per ogni paziente prima e in corso di musica.

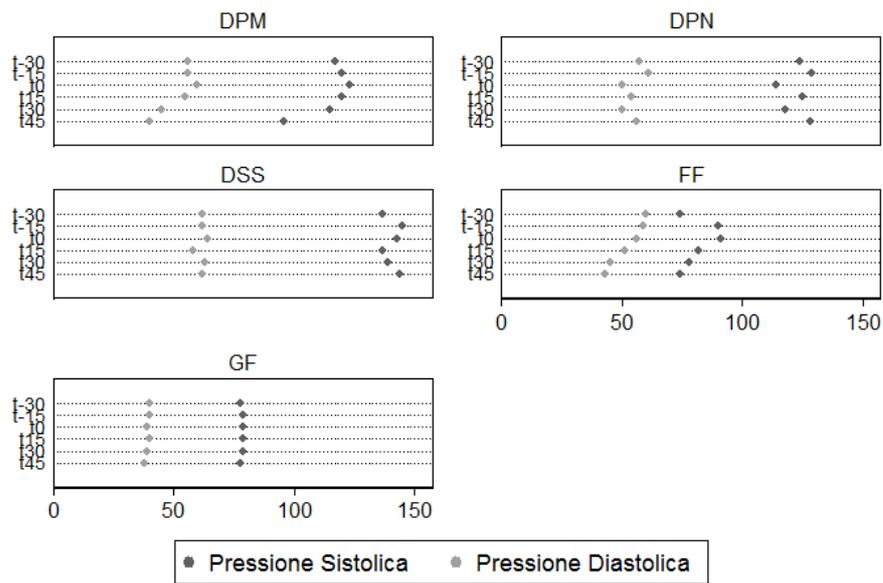


Tab. 4: Andamento medio dei valori di frequenza cardiaca dei vari pazienti in relazione al tempo. Il tempo t_0 indica l'inizio della musica.

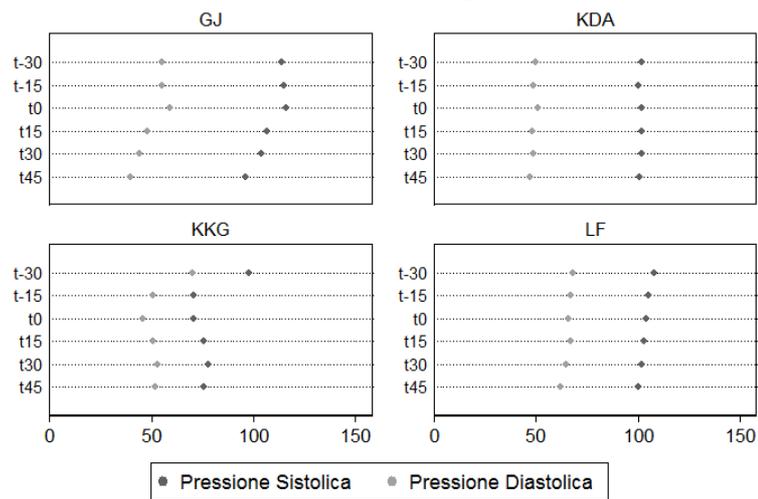
I valori della frequenza cardiaca (Tab. 3), parametro che fisiologicamente ben correla con lo stato di rilassamento e di benessere dei pazienti, si sono progressivamente ridotti durante l'ascolto della musica, dato che viene ben evidenziato sia dalla serie storica individuale per quello che riguarda singolarmente ogni paziente, sia dall'andamento medio di tali valori in funzione del tempo (da 133 a 100 bpm –Tab. 4). I valori dei bambini che non presentavano una variabilità, in accordo con chi ha eseguito l'analisi statistica, sono stati eliminati come dati dall'analisi. Questo in particolare per i dati della frequenza cardiaca ha riguardato GJ che aveva in sede un Berlin Heart e KKG portatrice di pace-maker cardiaco entrambi questi dispositivi determinano una frequenza cardiaca fissa.



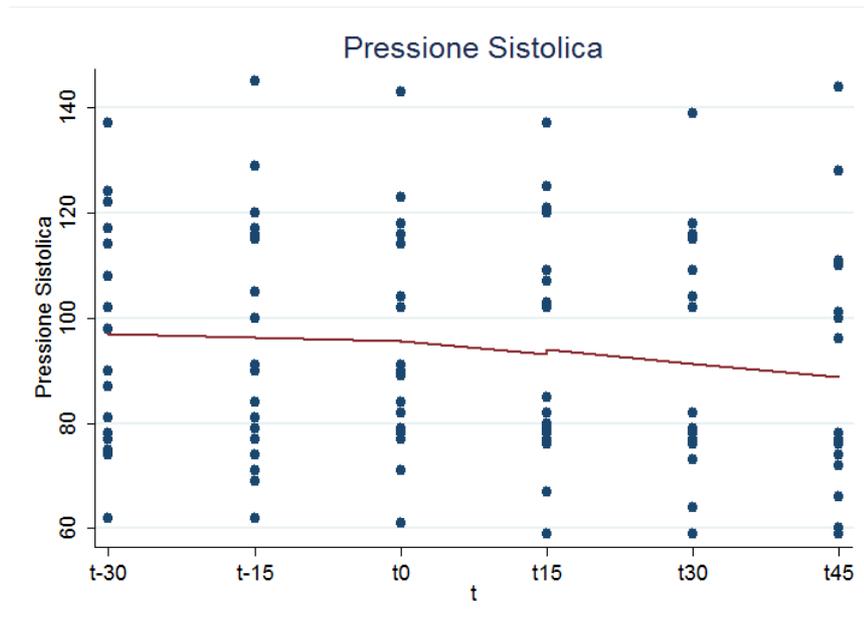
Pressione Arteriosa per ogni bambino



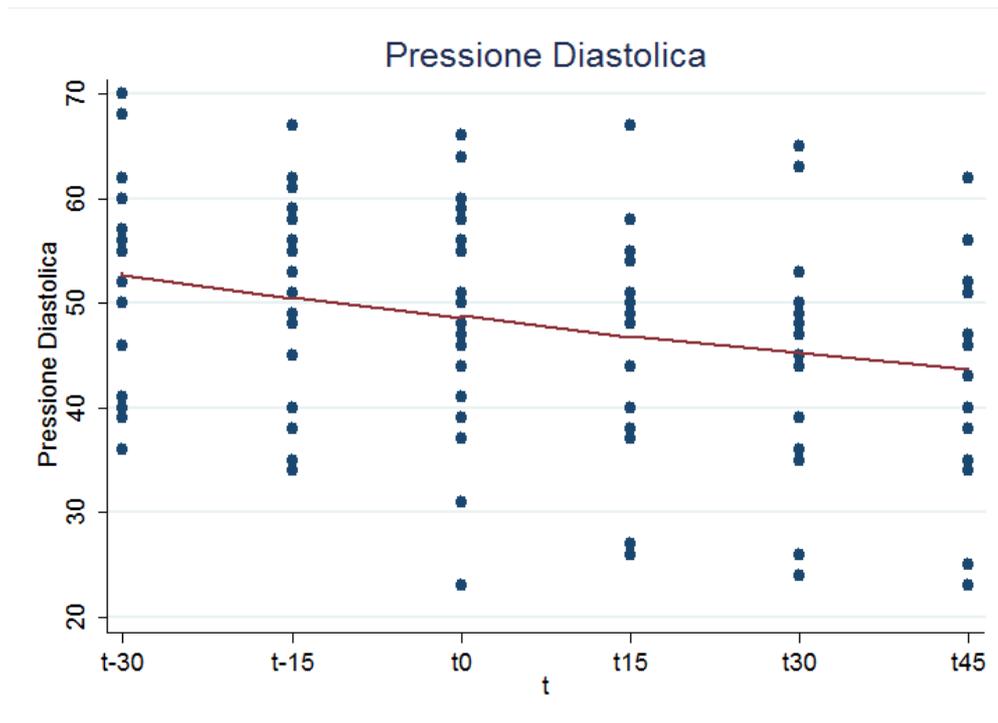
Pressione Arteriosa per ogni bambino



Tab. 5: Rappresentazione grafica dell'andamento della pressione arteriosa sistolica e diastolica in ogni paziente prima e in corso di musica.



Tab. 6: Andamento medio dei valori di pressione arteriosa sistolica prima ed in corso di musica.



Tab. 7: Andamento medio dei valori di pressione arteriosa diastolica prima ed in corso di musica.

La Serie Storica Individuale della Pressione Arteriosa Media

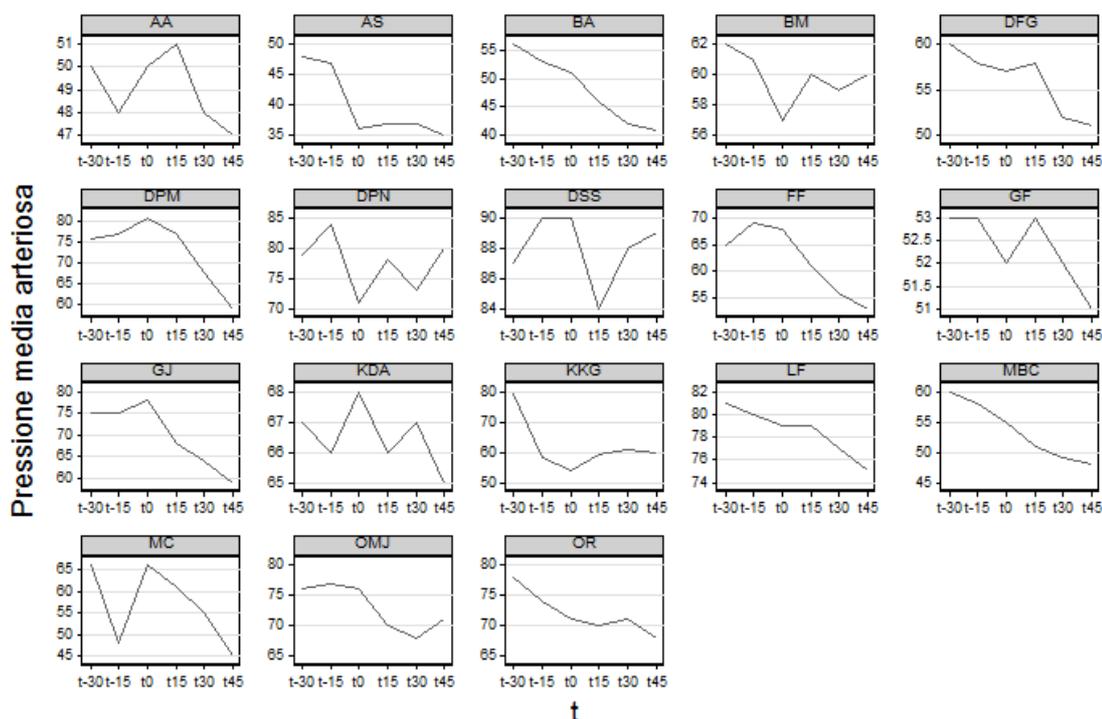


Tabella 8: Serie storica della pressione arteriosa in ogni paziente

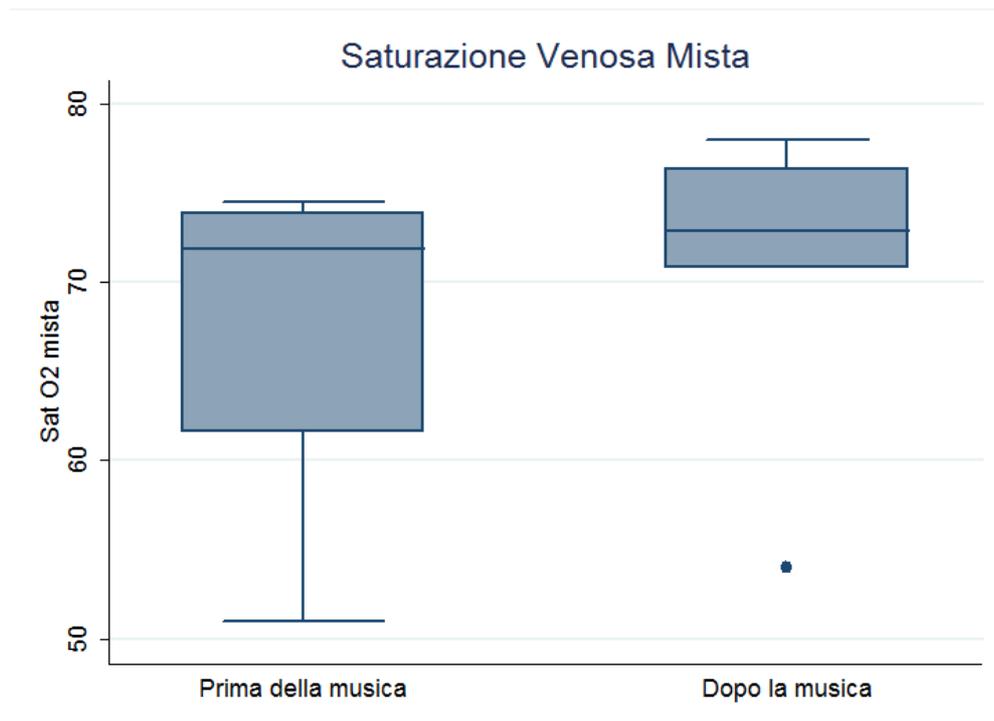
I valori di pressione invasiva (Tab. 5) hanno evidenziato una graduale riduzione sia per quanto riguarda l'andamento medio dei valori di pressione sistolica (da 96 mmHg a 84 mmHg –Tab.6) sia per quanto riguarda i valori di pressione diastolica (da 52 mmHg a 43 mmHg –Tab.7). Da un'analisi della serie storica della pressione arteriosa media ($P_{diast} + (P_{sist.} - P_{diast.}) / 3$) si può notare come i valori mostrino una tendenza generale a ridursi tra la fase pre e la fase di ascolto della musica (Tab.8). Anche in questo caso abbiamo escluso un paio di pazienti dall'analisi statistica P.B. perché non presentava un accesso arterioso in sede per cui sarebbe stato l'unico con un monitoraggio della pressione non invasiva pertanto non direttamente confrontabile con gli altri bambini. Ed N.E. perché al momento della registrazione, per la sua patologia di base e la concomitante insufficienza renale, era un bimbo francamente iperteso con necessità di

terapia farmacologica per cui anche i suoi dati in merito al monitoraggio pressorio non erano correlabili con quelli degli altri bambini arruolati nello studio.

Siamo poi andati ad indagare la saturazione venosa mista e la diuresi.

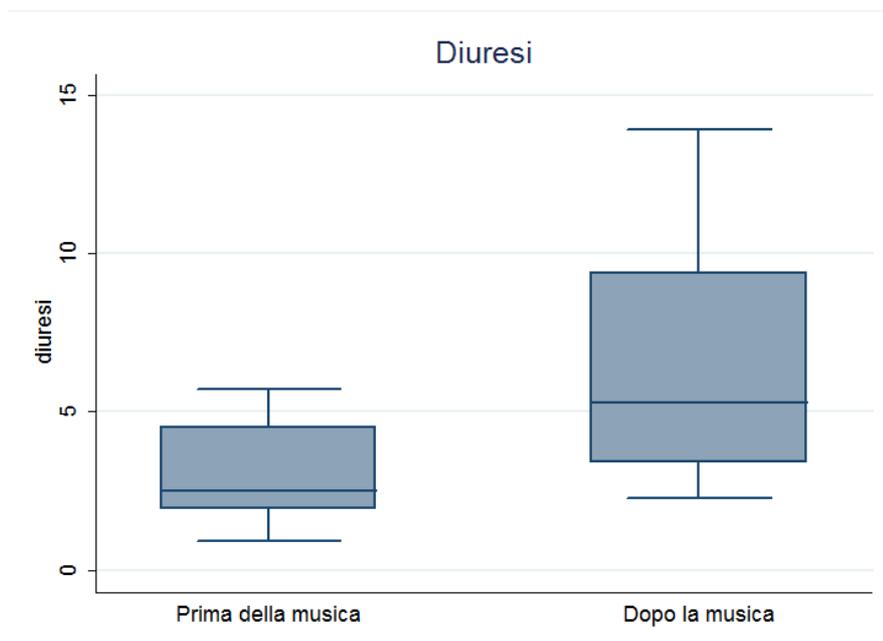
	Saturazione venosa mista (%)		Diuresi (cc/kh/h)	
	Pre	post	pre	durante
PZ				
A.A.	/	/	2,1	9
A.S.	61,6	70,8	/	/
B.A.	71,9	72,5	4,5	9,4
B.M.	74,5	76,4	1,4	7,1
D.F.G.	/	/	5	7,5
D.P.M.	/	/	5,5	13,9
D.S.S.	/	/	3,5	5,3
G.F.	/	/	2,88	4
G.J.	/	/	0,15	0,65
K.D.A.	/	/	1,1	11,7
K.K.G.	51	54	2,27	4,5
L.F.	73,9	72,9	1,7	3
M.B.C.	/	/	2,5	3,7
O.R.	/	/	1,9	2,25
P.B.	72	78	5,7	12,1
N.E.	/	/	0,4	0,4
F.F.	67,9	74,2	0,9	2,3
M.C.	/	/	4,3	9,1
O.M.J.	/	/	2,4	3,4
D.P.N.	/	/	4,7	11,2

Tab. 9: valori di saturazione venosa mista (da emogas ottenuto in bambini con accesso venoso centrale) prima e dopo l'ascolto della musica; diuresi dell'ora pre e in corso di musica.



Tab. 10: Box plot con distribuzione della saturazione venosa mista prima e dopo l'ascolto della musica. Mentre i valori massimi e la mediana evidenziano un aumento lieve, i valori minimi presentano un incremento maggiore.

Per quanto riguarda i valori della saturazione venosa mista (Tab. 9), indice del bilancio tra trasporto e consumo di ossigeno a livello periferico, che normalmente si attesta su valori compresi tra 65-75% (49), il confronto emogasanalitico tra la fase di pre- e la fase post-ascolto della musica ha evidenziato un aumento dei valori della stessa dopo l'ascolto della musica in particolare per quello che riguarda i valori di mediana e massimi. Bisogna, però, sottolineare come questo dato riguarda solo 7 pazienti, quelli in cui era disponibile un accesso venoso centrale. Data pertanto la scarsa numerosità del campione preso in esame per questo particolare dato non posso parlare di significatività statistica, inoltre avendo preso in considerazione un solo valore prima e dopo l'ascolto della musica non si possono sfruttare i dati come serie storica.



Tab. 11: Box plot con distribuzione della diuresi oraria.

Per quanto riguarda la diuresi oraria, si è avuto un aumento tra la fase pre e post musica in tutti i pazienti reclutati. Per quello che riguarda l'analisi della diuresi abbiamo escluso tre bambini (17/20):

- A.S.: è stato escluso perché poco prima della registrazione gli era stato somministrato furosemide e.v. alterando pertanto i dati relativi alla diuresi “spontanea”;
- G.J. e N.E. sono stati esclusi perché entrambi al momento della registrazione avevano in corso un trattamento di emofiltrazione. Per cui nonostante presentassero una diuresi residua minima questo dato non era realmente confrontabile perché inficiato dalla metodica dialitica continua.

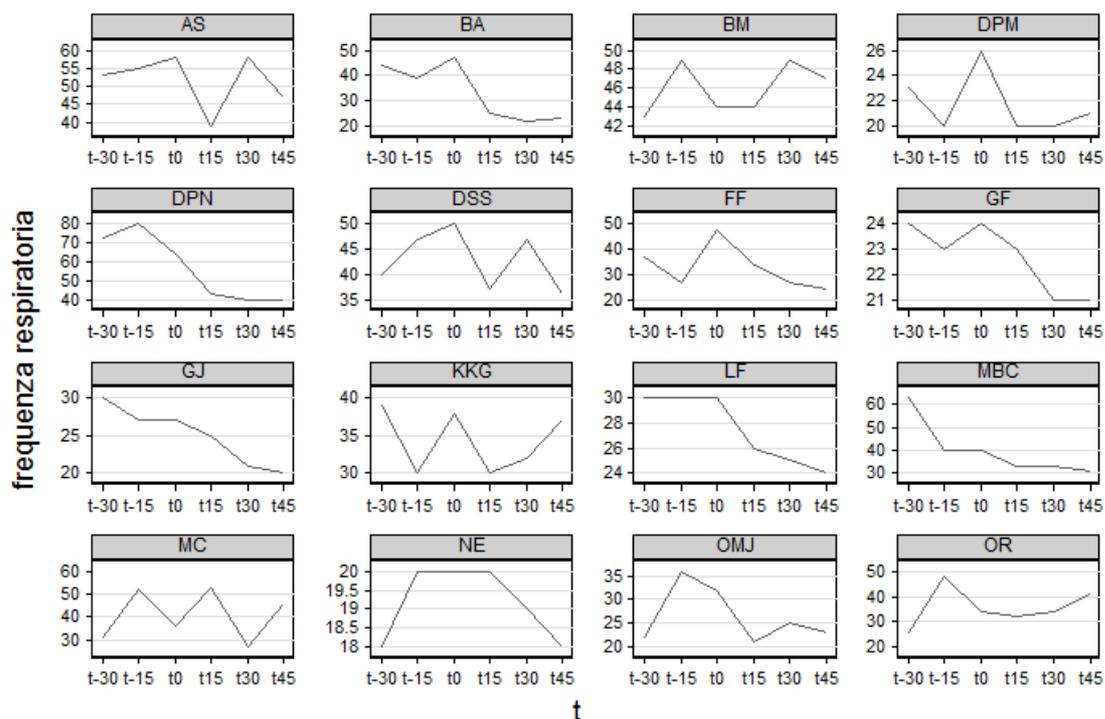
I dati relativi alla diuresi si evincono anche dal box plot relativo (Tab. 11) che evidenzia un aumento considerevole della mediana, ma soprattutto dei valori massimi della stessa

SISTEMA RESPIRATORIO

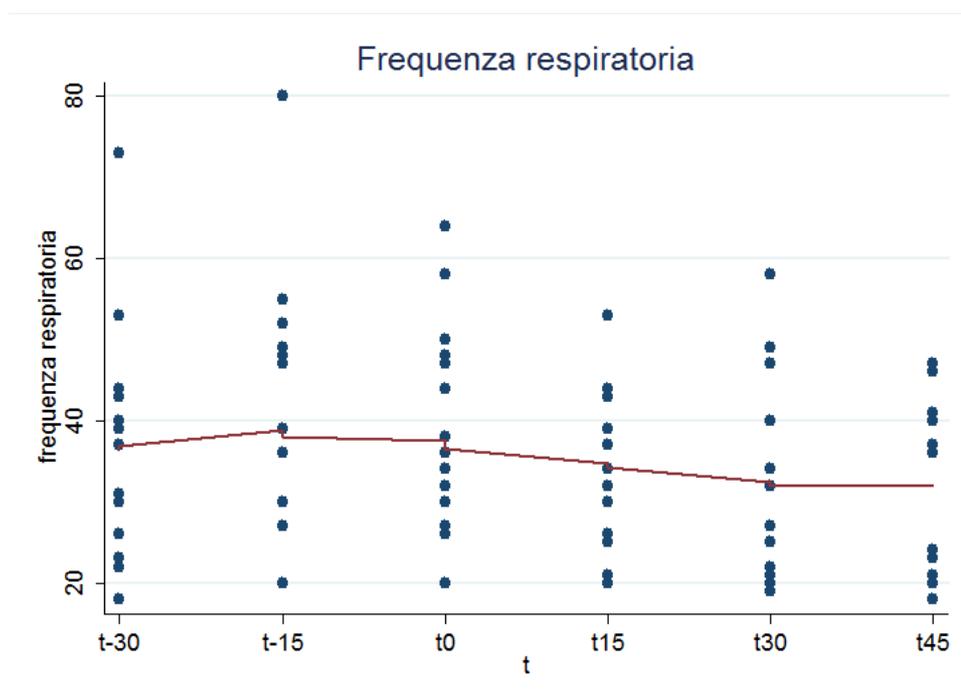
	Frequenza respiratoria						Saturazione di ossigeno					
	30'	15'	0	+15'	+30'	+45'	-30'	-15'	0	+15'	+30'	+45'
PZ	25	25	25	25	25	25	95	96	96	97	97	97
A.A.	53	55	58	39	58	47	85	87	90	90	89	91
B.A.	44	39	47	25	22	23	95	97	93	96	97	95
B.M.	43	49	44	44	49	47	78	79	79	81	83	80
D.F.G	35	35	35	35	35	35	90	91	90	92	90	92
D.P.M	23	20	26	20	20	21	100	100	100	100	100	100
D.S.S.	40	47	50	37	47	36	97	97	96	98	97	98
G.F.	24	23	24	23	21	21	95	96	96	95	96	97
G.J.	30	27	27	25	21	20	100	100	100	100	100	100
K.D.A	31	31	31	31	31	31	95	96	96	97	95	100
K.K.G	39	30	38	30	32	37	92	90	92	92	95	94
L.F.	30	30	30	26	25	24	100	100	100	100	100	100
M.B.C	63	40	40	33	33	31	97	98	98	100	100	100
O.R.	26	48	34	32	34	41	98	99	97	97	97	97
P.B.	30	30	30	30	30	30	75	87	74	84	86	87
N.E.	18	20	20	20	19	18	99	100	99	100	99	100
F.F.	37	27	48	34	27	24	97	95	94	99	100	99
M.C.	31	52	36	53	27	46	94	100	92	99	99	100
O.M.J	22	36	32	21	25	23	100	99	99	99	99	100
D.P.N	73	80	64	43	40	40	100	100	100	100	100	100

Tab. 12: Andamento della frequenza respiratoria e della saturazione di ossigeno prima (-30', -15' e al tempo 0) e durante l'ascolto della musica (+15', +30', +45').

La Serie Storica Individuale della Frequenza Respiratoria



Tab. 13: Serie storica sui pazienti della frequenza respiratoria prima e in corso di ascolto della musica.



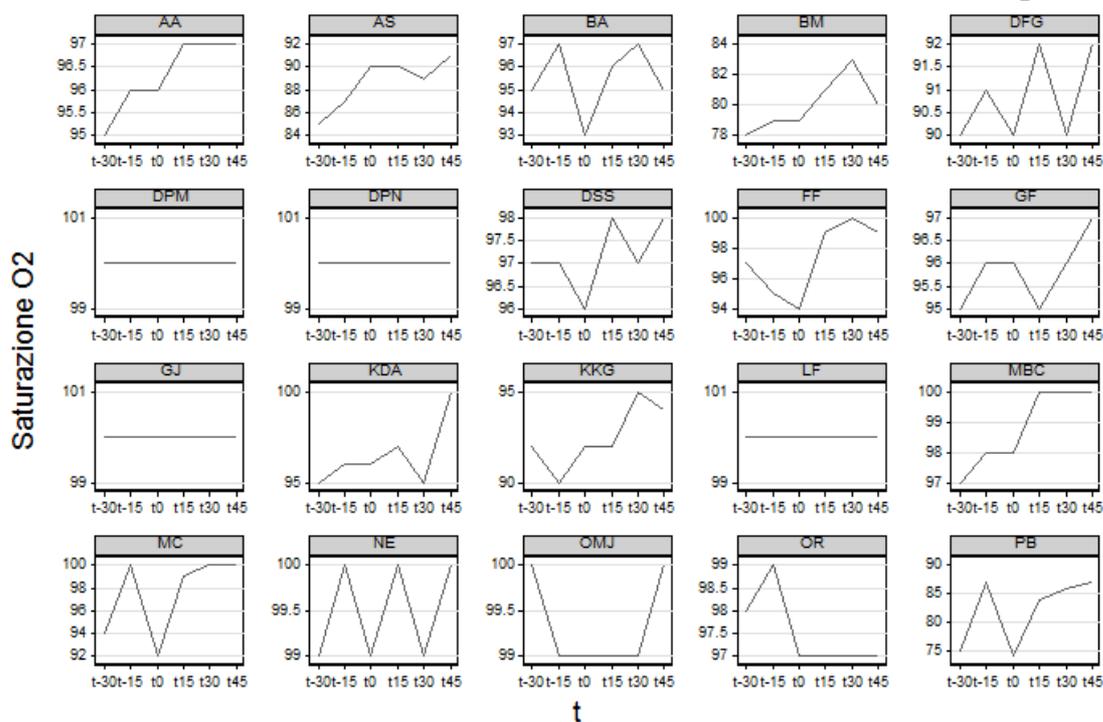
Tab.14: Andamento medio dei valori della frequenza respiratoria nei pazienti prima e in corso di ascolto di musica.

Per quanto riguarda l'apparato respiratorio, come abbiamo riportato nella parte dei materiali e metodi, su 20 pazienti 18 erano intubati e ventilati meccanicamente mentre 2 erano stati estubati da meno di 48 ore.

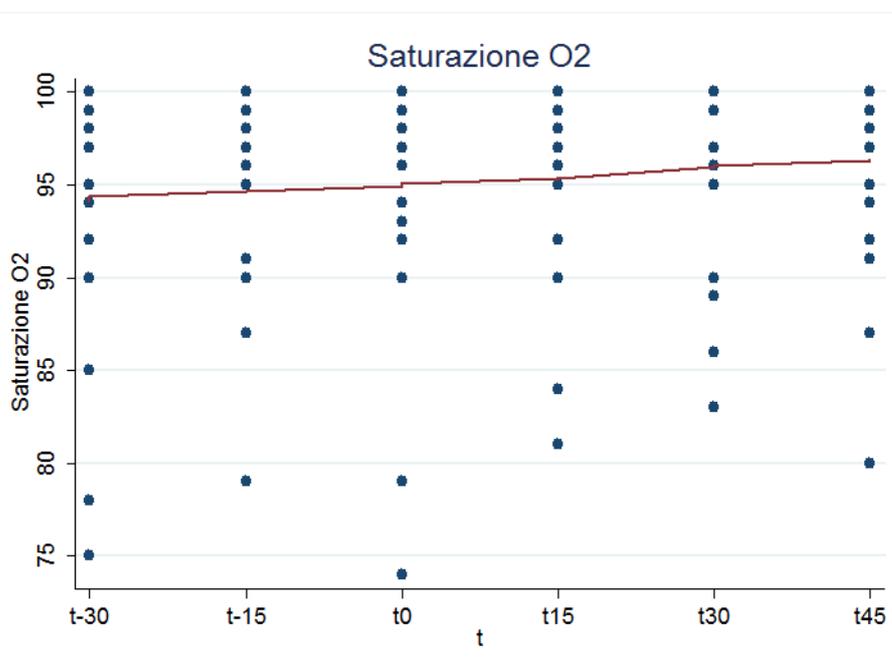
Dall'analisi sui dati concernenti la frequenza respiratoria (Tab. 12) abbiamo escluso i pazienti curarizzati (D.F.G. e K.D.A.) e quelli che non hanno evidenziato nel corso dello studio atti respiratori propri e pertanto completamente appoggiati al ventilatore (A.A. e P.B.) perchè non presentavano una variabilità del dato preso in esame.

La serie storica individuale della frequenza respiratoria (Tab. 13) ha evidenziato un trend di frequenza abbastanza variegato, anche se, come si evince dalla tabella sull'andamento medio dei valori della frequenza respiratoria (Tab. 14), si evidenzia un decremento da 38 r/min a 32 r/min già a t +30, valore che rimane stabile fino a +45. In generale la diminuzione dei valori della frequenza respiratoria in base al tempo e all'ascolto della musica ha evidenziato una diminuzione degli stesi con un significato statistico di cui sotto. Questo è un dato importante dal momento che una frequenza respiratoria più bassa fisiologicamente correla con un maggior benessere del soggetto preso in esame.

La Serie Storica Individuale della Saturazione di Ossigeno



Tab. 15: serie storica della saturazione di ossigeno in tutti i pazienti.



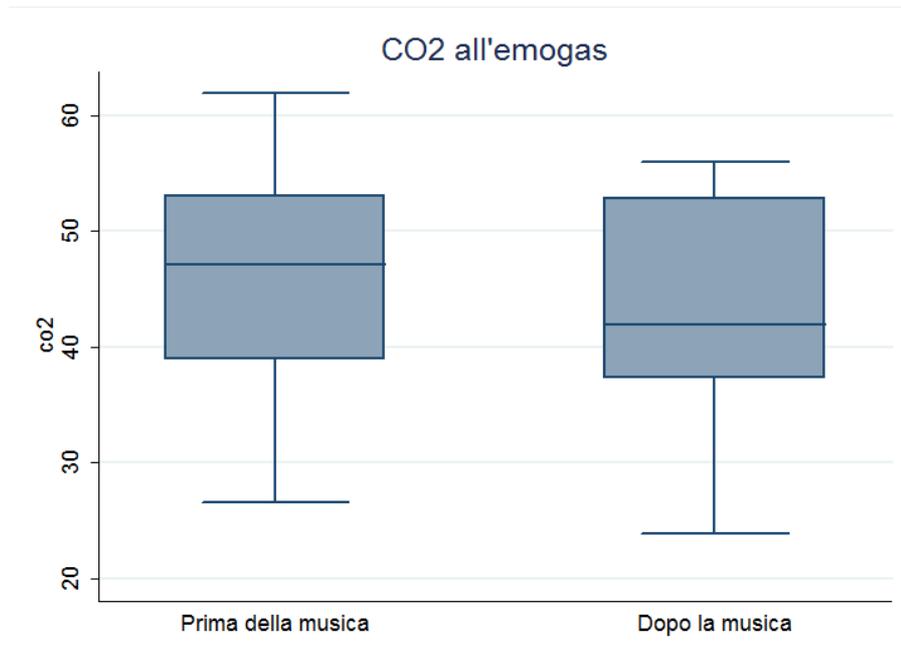
Tab. 16: Andamento medio dei valori di saturazione di O2 nei pazienti prima e in corso di musica.

La Saturazione di O2 ha evidenziato un incremento medio lieve (Tab.16), dal 93% al 95%, con un trend desumibile già dalla serie storica individuale (Tab. 15). Questo è stato evidente in tutti i pazienti registrati a parte in un caso (O.R.) e nei pazienti che già presentavano una saturazione in media del 100% (D.P.M., L.F., G.J.). Tutti questi sono dati puramente descrittivi data la relativa poca variabilità che presentano.

Per quello che riguarda i valori della pCO2:

CO2		
PZ	pre	post
A.A.	52	49,6
A.S.	61,9	54,4
B.A.	43,4	44,9
B.M.	48,9	39,3
D.F.G.	53,8	42,8
D.P.M.	31,7	32,7
D.S.S.	55,7	52,8
G.F.	/	/
G.J.	47,2	38,4
K.D.A.	70,7	54,4
K.K.G.	53	56
L.F.	42,2	39,7
M.B.C.	38,9	37,3
O.R.	26,6	23,9
P.B.	36,8	30,2
N.E.	44,9	43,3
F.F.	38,8	36,5
M.C.	54,9	56
O.M.J.	59,2	53,1
D.P.N.	47,1	41,9

Tab. 17: elenco dei valori di CO2 riscontrati all'emogas arterioso o, se non disponibile, all'emogas venoso, prima e dopo l'ascolto della musica



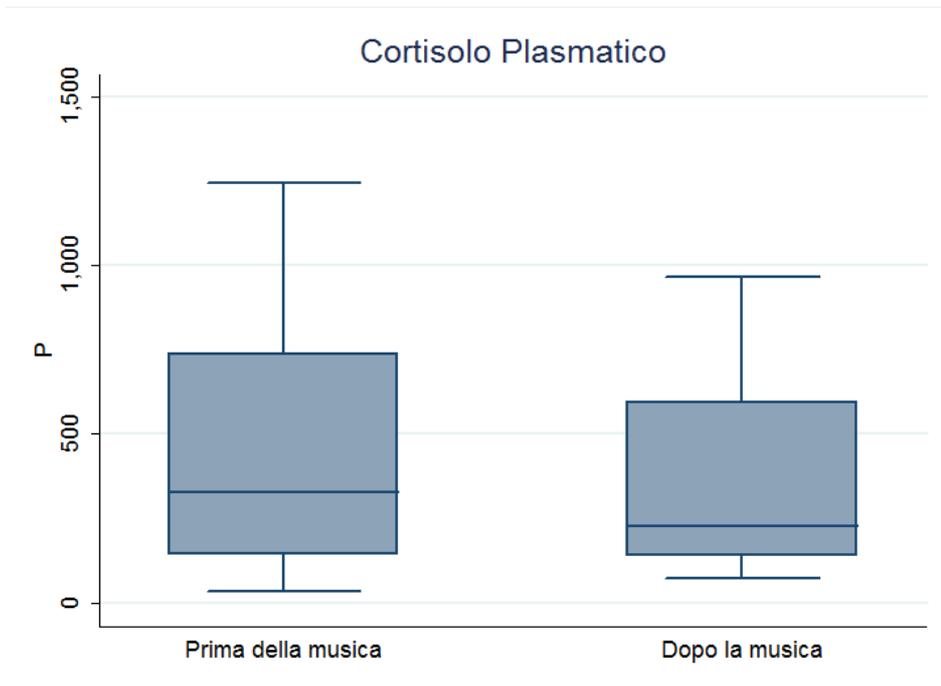
Tab.18: Box plot della distribuzione della CO2 ottenuta agli emogas prima e dopo la musica. Nonostante la distribuzione generale della variabile prima e dopo la musica risulti stabile, si può notare una riduzione della media.

Molto interessante è il dato riguardante la CO2 che, in 15 pazienti su 19 in cui è stato eseguito l'emogas, ha mostrato (Tab. 17) una riduzione a parità di supporto ventilatorio. Segnaliamo tre casi in cui non abbiamo registrato questo trend (B.A., D.P.M. e M.C.) in cui i valori di pCO2 sono sostanzialmente rimasti stabili e in un unico caso in cui è leggermente aumentata (K.K.G.). Una riduzione, che come si vede dal box plot relativo (Tab.18), si può evidenziare soprattutto a livello dei valori della mediana che da 48,5 mmHg scende a 42 mmHg.

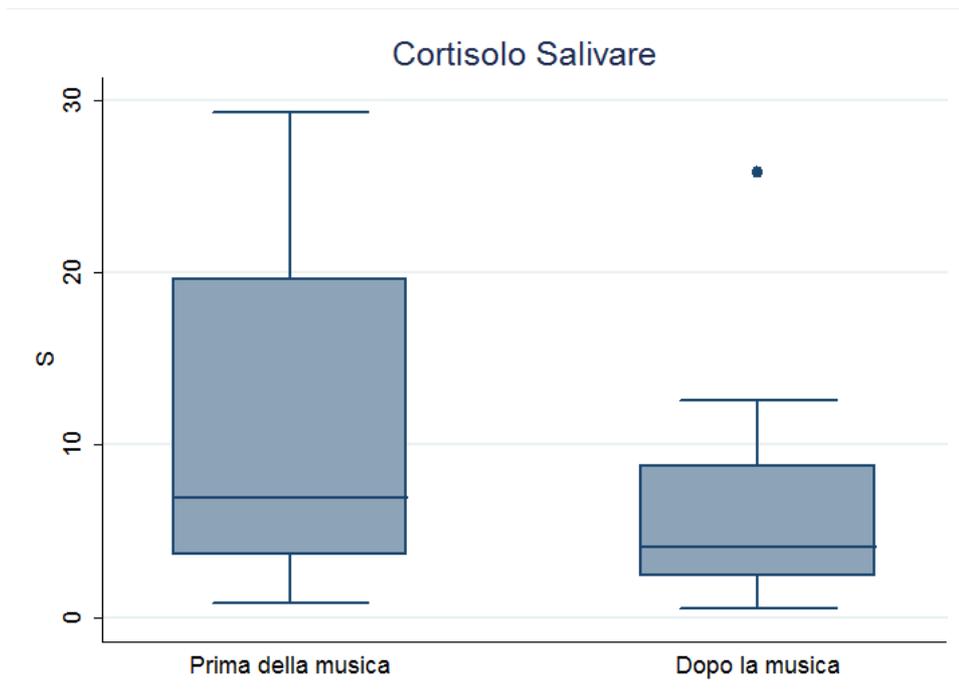
SISTEMA ENDOCRINO

	Cortisolo plasmatico (nmol/ml)		Cortisolo salivare (ng/ml)	
	pre	post	pre	durante
PZ				
A.A.	687	690	29,3	12,6
A.S.	267	168	/	/
B.A.	35	<17	0,8	0,9
B.M.	1.244	905	6,9	3,8
D.F.G.	/	/	/	/
D.P.M.	855	709	19,6	8,8
D.S.S.	85	83	1,12	0,5
G.F.	/	/	2,90	2,30
G.J.	326	284	/	/
K.D.A.	256	213	/	/
K.K.G.	141	127	3,6	2,4
L.F.	141	129	/	/
M.B.C.	295	149	7	6,8
O.R.	899	497	14,9	11
P.B.	941	966	27,7	25,8
N.E.	477	384	/	/
F.F.	739	348	24,7	5,3
M.C.	486	169	8,9	4,4
O.M.J.	129	73	5,1	2,6
D.P.N.	270	153	3,8	3,6

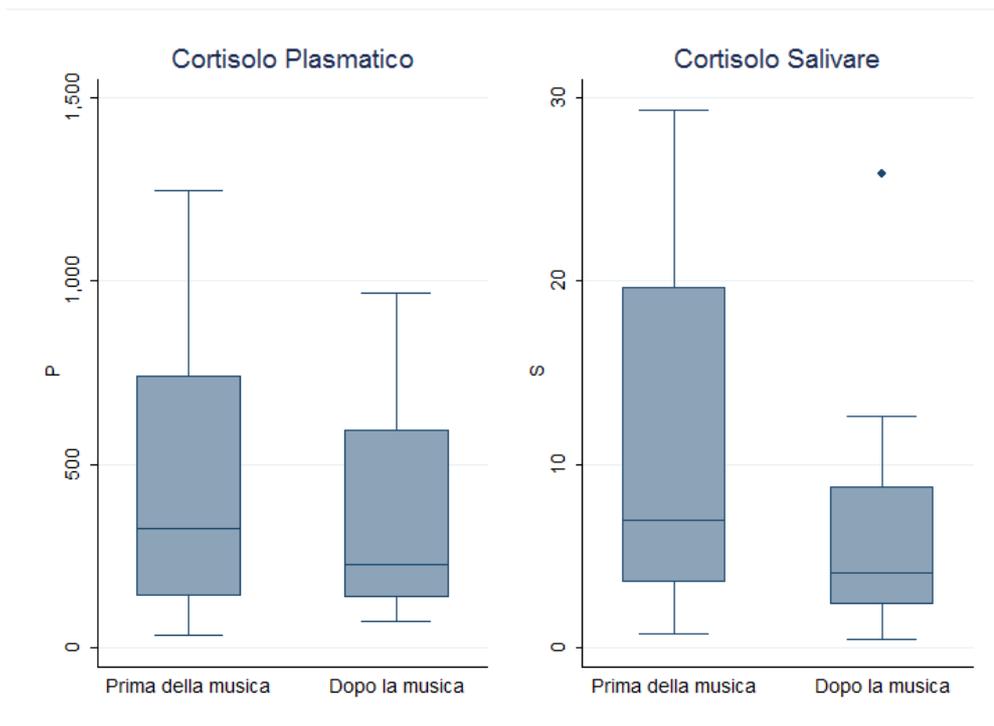
Tab.19: valori di cortisolo a livello plasmatico e salivare prima e dopo l'ascolto della musica



Tab. 20: Box plot della distribuzione della cortisolemia plasmatica prima e dopo la musica.



Tab. 21: Box plots della distribuzione della cortisolemia salivare prima e dopo la musica. Rispetto al grafico sovrastante, pare ancora più accentuata la riduzione dei quantili superiori.



Tab.22: Confronto tra i box plots della distribuzione della cortisolemia plasmatica e salivare prima e dopo la musica.

Per quanto riguarda il dosaggio del cortisolo prima e dopo l'ascolto della musica (Tab. 19), i risultati sono stati i seguenti:

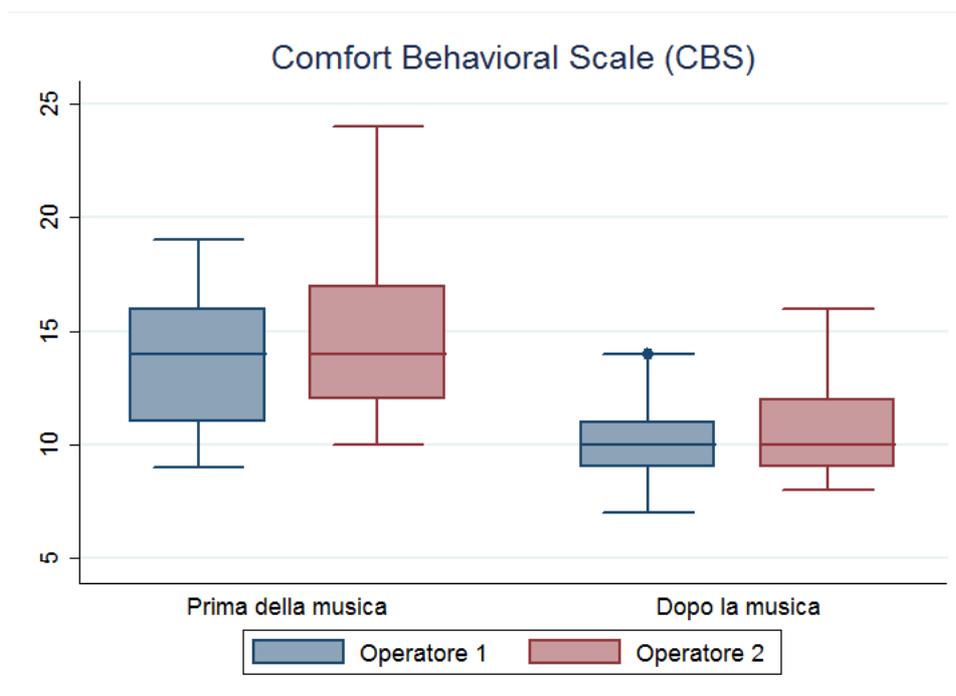
- il cortisolo plasmatico, disponibile in 18 pazienti su 20 (non disponibili i campioni di D.F.G. e G.F.) ha mostrato un lievissimo incremento solo in due pazienti (P.B. e A.A.), mentre negli altri 16 si è sempre ridotto;
- il cortisolo salivare è risultato disponibile solo in 14 pazienti a causa della difficoltà, soprattutto nella fase iniziale dello studio, nell'ottenimento di tamponi adeguatamente imbevuti di saliva e in un unico caso (N.E.) perché i campioni non sono mai arrivati al laboratorio per l'analisi (perdita del campione da analizzare). Possiamo dire che il cortisolo salivare si è sempre ridotto dopo l'ascolto della musica, a parte in un bambino (B.A.) in cui è rimasto praticamente stabile (0,8 vs 0,9 ng/ml) Dalla lettura di tali dati, facendo riferimento anche alla rappresentazione

distributiva dei box plot sovrastanti, si evince come l'ascolto della musica abbia provocato un decremento della cortisolemia sia a livello plasmatico (Tab. 20) che salivare (Tab. 21) in praticamente tutti i pazienti, anche se la differenza tra le mediane è piccola (più accentuata nel cortisolo salivare rispetto al plasmatico) con una riduzione lievemente più marcata dei quantili superiori. Quest'ultimo dato pare evidenziare come il cortisolo salivare, il cui prelievo risulta effettuato praticamente in contemporanea rispetto a quello plasmatico, presenti un maggior velocità di modificazione dei propri valori, dato che rispecchia una cinetica più rapida (Tab.22) dello stesso. L'emivita del cortisolo plasmatico è di circa 60-90 min. Il cortisolo salivare diffonde per semplice diffusione a livello della saliva e ben correla con la frazione libera sierica, quella biologicamente attiva.

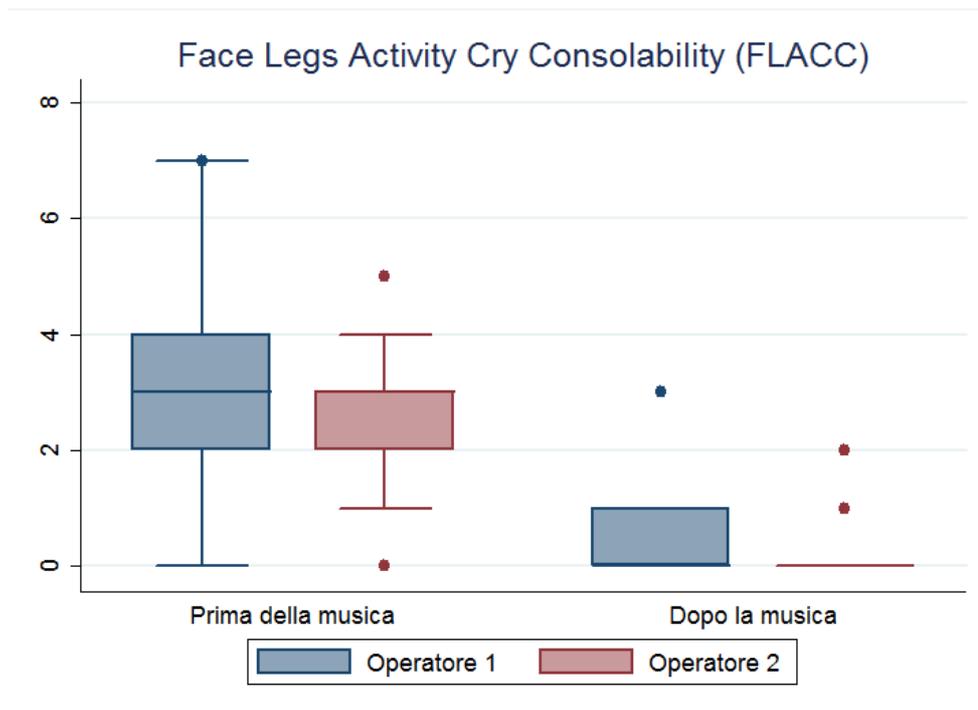
SCALE DELLA SEDAZIONE E DEL DOLORE

PZ	COMFORT BEHAVIORAL SCALE				FLACC			
	Pre - 1	Pre - 2	Post - 1	Post - 2	Pre - 1	Pre - 2	Post - 1	Post - 2
A.A.	11	14	7	9	2	3	0	0
A.S.	12	13	11	12	3	3	1	0
B.A.	12	14	9	9	3	4	0	0
B.M.	14	15	14	12	3	3	3	2
D.F.G.	/	/	/	/	/	/	/	/
D.P.M.	/	/	/	/	7	2	1	2
D.S.S.	15	14	12	13	2	2	1	0
G.F.	9	10	9	9	0	0	0	0
G.J.	11	11	9	10	1	1	0	0
K.D.A.	/	/	/	/	/	/	/	/
K.K.G.	18	17	11	12	3	1	0	0
L.F.	/	/	/	/	2	2	0	0
M.B.C.	16	18	10	11	5	5	1	0
O.R.	19	18	10	9	4	3	0	0
P.B.	10	11	9	10	5	5	1	1
N.E.	12	11	10	12	2	1	0	1
F.F.	15	16	14	16	6	4	4	4
M.C.	/	/	/	/	4	4	0	0
O.M.J.	11	12	9	8	1	3	0	0
D.P.N.	17	18	10	9	5	5	0	0

Tab.23: Valori rilevati di Comfort Scale e FLACC da parte di due operatori indipendenti (1 e 2) prima e dopo l'ascolto della musica.



Tab. 24: Box plot con distribuzione della rilevazione dei valori di Comfort Behavioral Scale prima e dopo la musica da parte di due operatori.



Tab. 25: Box plot con distribuzione della rilevazione dei valori di FLACC prima e dopo la musica da parte di due operatori.

In tutti i pazienti valutati per lo stato di analgesia con la Comfort Behavioral Scale (16/20) e la FLACC (18/20), si è avuto il riscontro di una riduzione di tali valori dopo l'ascolto della musica, indice di un benessere provocato da tale intervento (Tab. 23). La cosa interessante da notare è che in entrambe le scale prese in esame la riduzione del punteggio è avvenuta sia da parte dell'operatore 1 che da parte dell'operatore 2. Questo indica una concordanza di opinioni sul livello di sedoanalgesia da parte del personale medico ed infermieristico del nostro reparto.

Da quanto si può vedere dai grafici sovrastanti, con la rappresentazione delle distribuzioni dei valori attribuiti, si assiste ad una grande riduzione delle mediane in entrambe le scale utilizzate ed in entrambi gli operatori (Tab. 24 e 25). Tale da rendere questo dato statisticamente significativo, vedi poi. Solamente dal punto di vista descrittivo possiamo dire nei due pazienti curarizzati, arruolati in questo studio, in cui si è scelto di applicare gli elettrodi del Bispectral Index (BIS) prima e dopo l'ascolto della musica,

si è rilevato un decremento dei valori (D.F.G da 55 a 40; K.D.A. da 50 a 41) di tale indice.

Dalla valutazione con la Comfort Behavior Scale sono stati esclusi cinque pazienti perché:

- non ventilati meccanicamente D.P.M., L.F. e M.C. al momento dello studio.
- DFG e KDA perché curarizzati al momento dello studio.

Mentre dalla valutazione con la FLACC sono stati esclusi due pazienti perché curarizzati: DFG e KDA.

Risultati EEG

Analisi qualitativa e analisi spettrale

PZ	REFERTAZIONE EEG
A.A.	Attività elettrica cerebrale ben strutturata, amplificazione e sincronizzazione durante la stimolazione con musica
A.S.	Attività elettrica cerebrale ben strutturata in sonnolenza, variazione in ampiezza e in frequenza dei ritmi durante la stimolazione con musica
B.A.	Attività elettrica cerebrale discretamente strutturata, durante la stimolazione musicale incremento di frequenza e ampiezza
B.M.	Attività elettrica cerebrale rallentata, con la musica sincronizzazione dei ritmi e passaggio in sonnolenza
D.F.G.	Attività elettrica cerebrale rallentata, con la musica riduzione in ampiezza
D.P.M.	Attività elettrica cerebrale rallentata, con la musica incremento di frequenza e ampiezza
D.S.S.	Attività elettrica cerebrale, con la musica si assiste a modesta sincronizzazione
G.F.	Attività elettrica cerebrale ben strutturata in sonno, con la musica amplificazione dei ritmi
G.J.	Attività elettrica cerebrale rallentata in sonno, con la musica sincronizzazione dei ritmi
K.D.A.	Attività elettrica cerebrale ben strutturata in veglia, con la musica si assiste ad incremento in ampiezza e passaggio in fase di sonnolenza
K.K.G.	Attività elettrica cerebrale rallentata in sonno, con la musica sincronizzazione dei ritmi
L.F.	Attività elettrica cerebrale in veglia ben strutturata, con la musica si assiste al passaggio in fase di sonnolenza
M.B.C.	Attività elettrica cerebrale in veglia ben strutturata, con la musica addormentamento in fase di sonno REM
O.R.	Attività elettrica cerebrale rallentata in veglia, con la musica incremento in ampiezza.
P.B.	Attività elettrica cerebrale rallentata in fase di sonno, con la musica si osserva un rallentamento ed un'amplificazione dei ritmi.
N.E.	Attività elettrica marcatamente rallentata per l'età con la musica ulteriore rallentamento e amplificazione dei ritmi.

F.F.	Attività elettrica cerebrale rallentata per età con la musica incremento in ampiezza e minimo rallentamento dei ritmi.
M.C.	Attività elettrica discretamente organizzata; anomalie epilettiformi multifocali; con la musica sincronizzazione dei ritmi con minimo rallentamento ed amplificazione.
O.M.J.	Attività elettrica rallentata e ipovoltata per età con la musica minima amplificazione dei ritmi.
D.P.N.	Buona strutturazione dell'attività elettrica per l'età con la musica sincronizzazione dei ritmi con addormentamento.

Tab. 26: refertazione dei tracciati elettroencefalografici dei nostri pazienti

Due lettori del Servizio di Neurofisiologia del nostro Dipartimento hanno analizzato i tracciati elettroencefalografici e sono stati pressoché sempre concordi sulla definizione degli stati e sull'analisi dell'attività elettrica cerebrale dei singoli tracciati.

La valutazione qualitativa ha mostrato come l'attività elettrica cerebrale appariva rallentata per l'età in 11/20 pazienti; non è stata rilevata alcuna asimmetria, mentre la presenza di anomalie epilettiformi multifocali è stata rilevata in un unico caso.

E' stata rilevata nella fase di somministrazione della musica un rilassamento con scomparsa degli artefatti muscolari in tutti i pazienti che partivano da una veglia (16 pz). Quattro pazienti partivano già da una fase di sonnolenza/sonno.

Il cambio di fase di vigilanza più frequente è stato da una veglia ad una sonnolenza (12/16); in particolare in un soggetto di 2 mesi il passaggio è stato da una veglia ad una fase di sonno REM (è ciò che succede nei lattanti inferiori ai 3 mesi: addormentamento in fase REM).

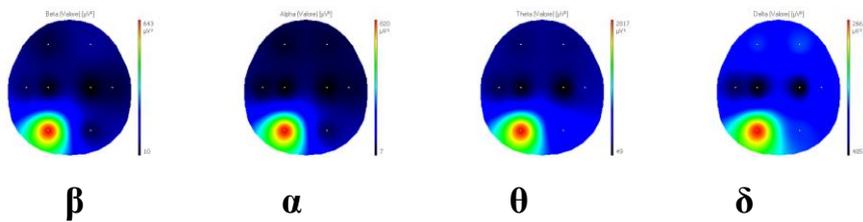
In due soggetti, entrambi svegli, pur in assenza di passaggio di stato di vigilanza si è osservato una regolarizzazione dei ritmi con riduzione degli artefatti che fa supporre a un rilassamento.

In quattro soggetti che presentavano una fase di sonnolenza /sonno si è assistito ad un approfondimento del sonno o a un cambio di fase del sonno (tre da sonno I a sonno II, uno pz da sonno I a REM).

L'analisi delle mappe spettrali ha mostrato che:

-riflettono lo stato di vigilanza (L.F. veglia, A.A. sonno- vedere Fig.16 e 17)

MUSICA



NO MUSICA

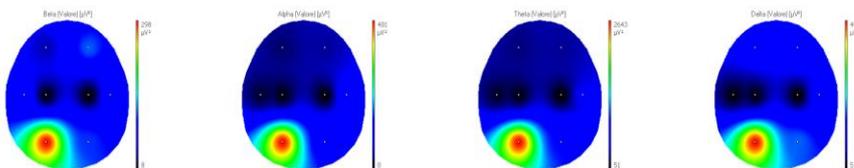
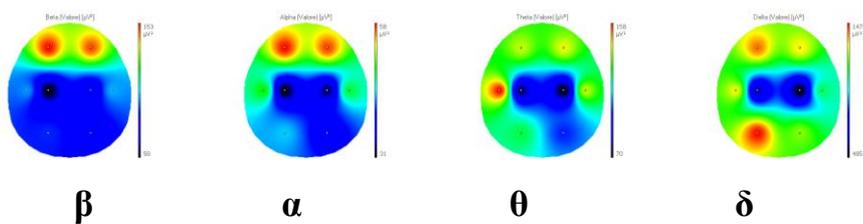


Fig.16: Paziente (L.F.) in veglia (riferita ipoacusia dx).

MUSICA



NO MUSICA

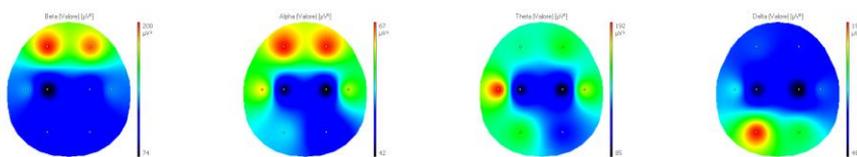
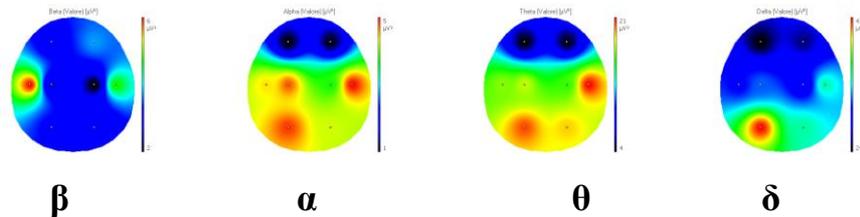


Fig. 17: Paziente (A.A.) in sonno

-la variazione degli spettri di potenza è congrua con il cambio di stato in 7/12 pazienti (12 pz che sono passati da veglia a sonnolenza - esempio A.S.: Fig 18)

MUSICA



NON MUSICA

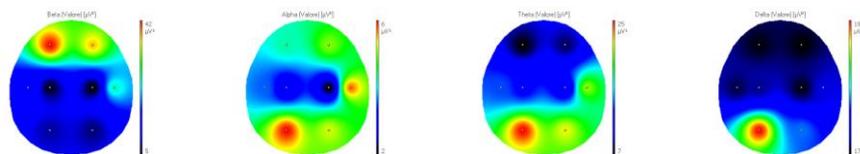
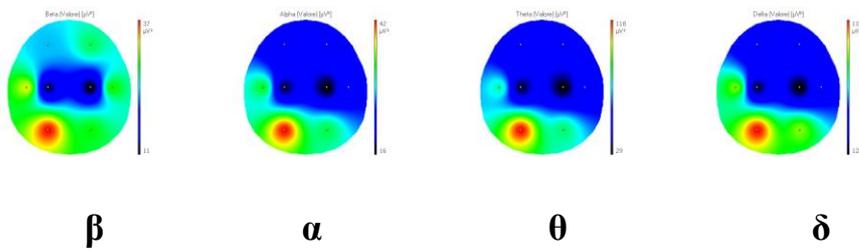


Fig.18 : Paziente (A.S.) con cambio di stato da veglia a sonnolenza

Andando ad osservare le modificazione delle mappe nei soggetti che variano lo stato di vigilanza e quelli che non lo modificano si osserva che:

A) Nei pazienti che cambiano stato di vigilanza la variazione dello spettro di potenza delle bande è evidente in 7 (7/12). Nei restanti 5 pazienti, sebbene non sembra osservarsi globalmente una variazione degli spettri di potenza, si nota altresì una modificazione solo a carico dello spettro della banda β , spettro che riflette l'attivazione delle aree deputate alla ricezione (es. B.M.: Fig.19) e probabilmente all'elaborazione del suono musica (es. O.R.: attivazione anche frontale= modificazione affettiva partendo da una veglia. Fig .20).

MUSICA



NO MUSICA

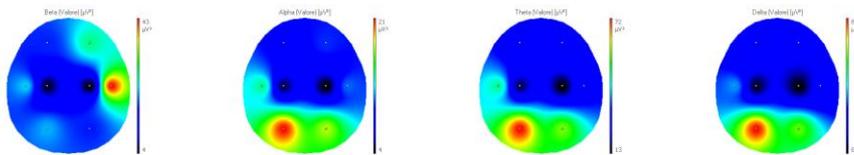
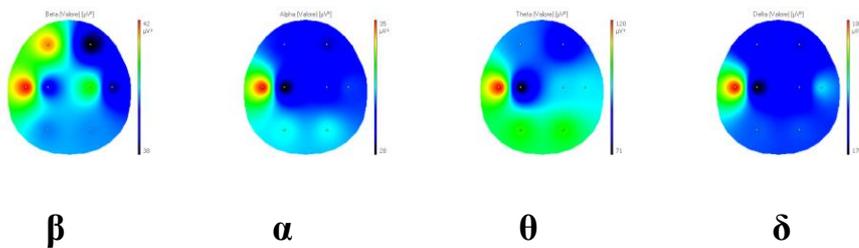


Fig.19: modificazione nello spettro della banda beta con attivazione di aree deputate alla ricezione ed elaborazione della musica

MUSICA



NO MUSICA

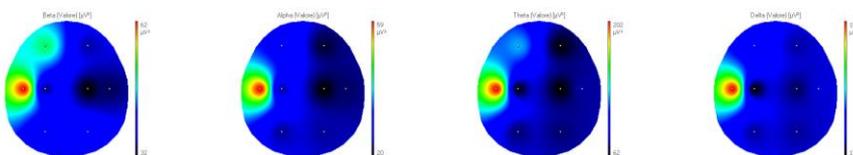


Fig. 20: variazione di potenza prevalentemente a carico dello spettro della banda beta con attivazione anche frontale, compatibile con modificazione affettiva partendo da una veglia.

B) Nei soggetti nei quali non sembra osservarsi qualitativamente un cambio di fase (sono i soggetti che da una veglia passano a veglia rilassata (4), e i soggetti che dal sonno vi rimangono o l'approfondiscono (4), non vi è alcuna modifica globale degli spettri

di potenza delle bande, ma una modifica minima solo per la banda β (es. D.F.G., bambino curarizzato e ben sedato).

Questi dati suggeriscono che la sedazione non impedisce completamente l'acquisizione dello stimolo musicale!

Per quanto concerne la parte legata all'analisi qualitativa dell'EEG, i limiti di tale studio sono:

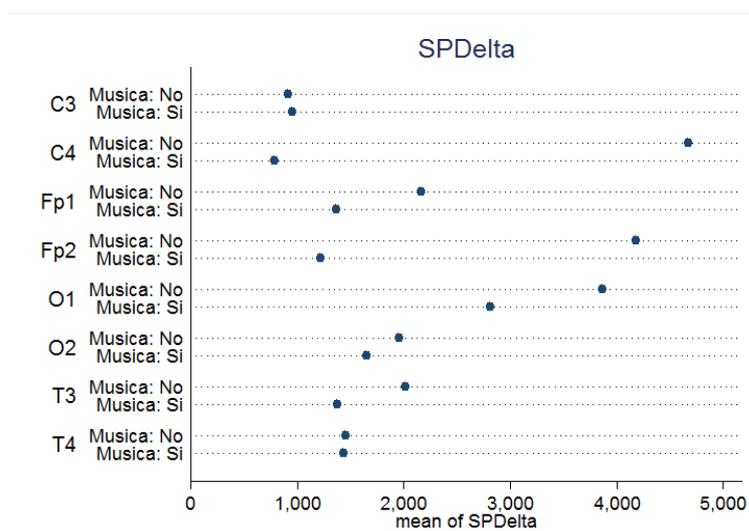
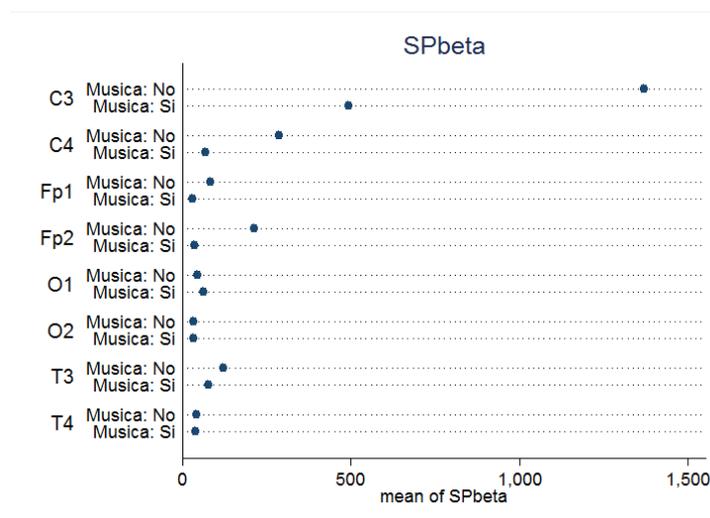
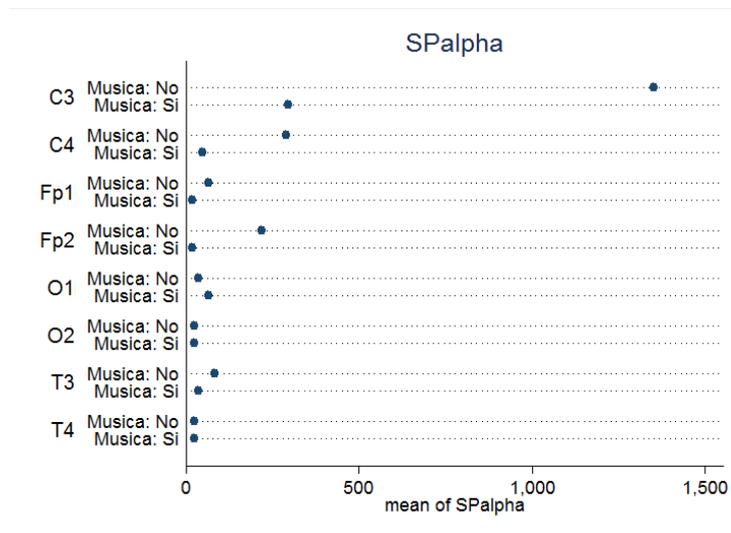
- numerosità bassa del campione
- eterogeneità delle età e delle patologie
- sedazioni differenti, che possono modificare in maniera eterogenea l'attività di fondo e/o lo stato di veglia e sonno (in particolare clonidina e morfina)
- periodo di assenza musica, ma presenza stimoli uditivi multipli non segnalati (suoni degli allarmi ad esempio)
- EEG senza video e senza poligrafia che confermano lo stato di veglia e/o sonnolenza /sonno del paziente.

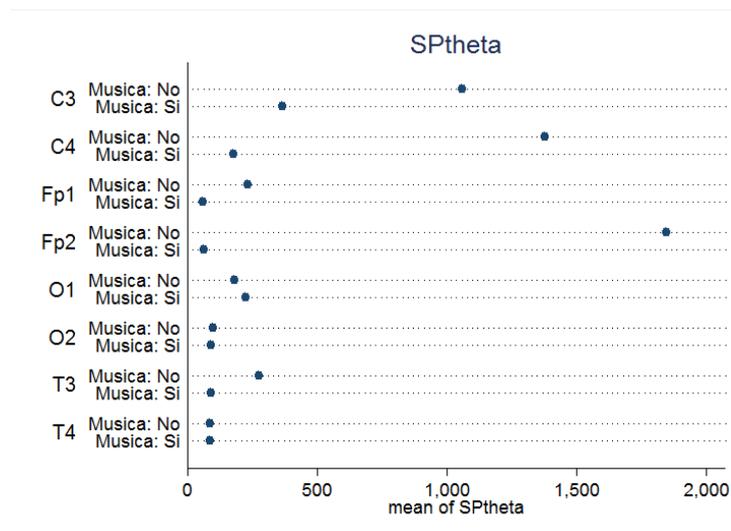
EEG quantitativo

Per quanto riguarda la parte quantitativa, l'analisi, di tutte le potenze assolute delle bande di frequenza sia per tutti i canali di acquisizione sia per tutti i canali di acquisizione dell'emisfero destro e per tutti quelli dell'emisfero sinistro, non hanno evidenziato differenze importanti tra il periodo in assenza e in presenza di musica.

Invece l'analisi separata di tutte le potenze assolute delle bande di frequenza β , α , θ e δ per ogni canale di acquisizione senza e con musica in tutti i pazienti, ha evidenziato prevalentemente una variabilità a livello delle

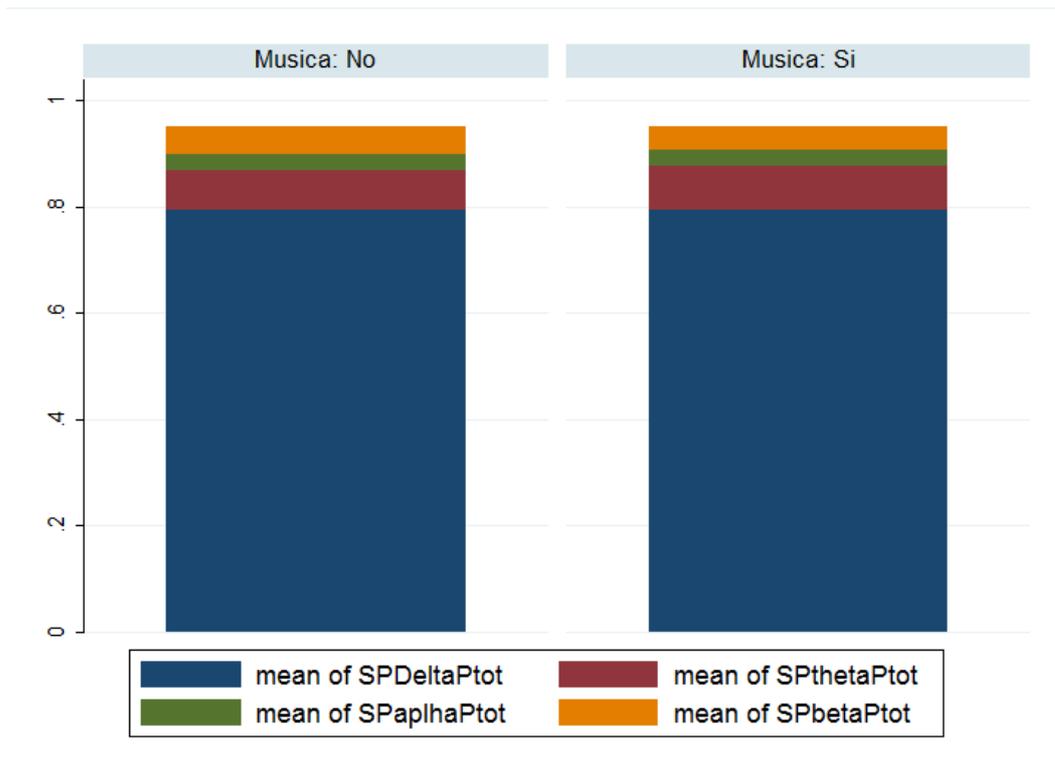
regioni occipitali sinistre con un aumento dei valori di potenza assoluta per le bande beta, alfa e theta e con una riduzione della banda delta (Tab. 27).



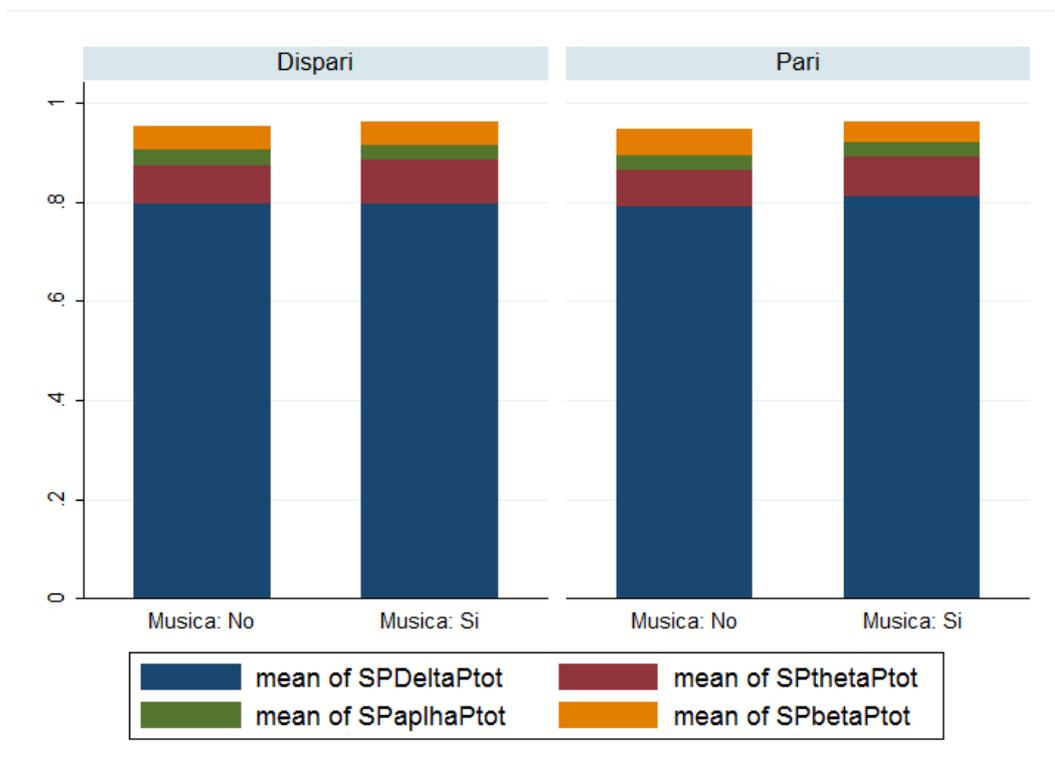


Tab. 27: analisi separata di tutte le potenze assolute delle bande di frequenza β , α , θ e δ per ogni canale di acquisizione senza e con musica in tutti i pazienti.

L'analisi di tutte le potenze relative delle bande di frequenza per tutti i canali di acquisizione (Tab. 28) e di tutte le potenze relative delle bande di frequenza per tutti i canali di acquisizione dell'emisfero destro e per tutti quelli dell'emisfero sinistro (Tab. 29) hanno evidenziato, tra la fase in assenza di musica e la fase in presenza di musica, un lieve incremento della percentuale di banda theta.

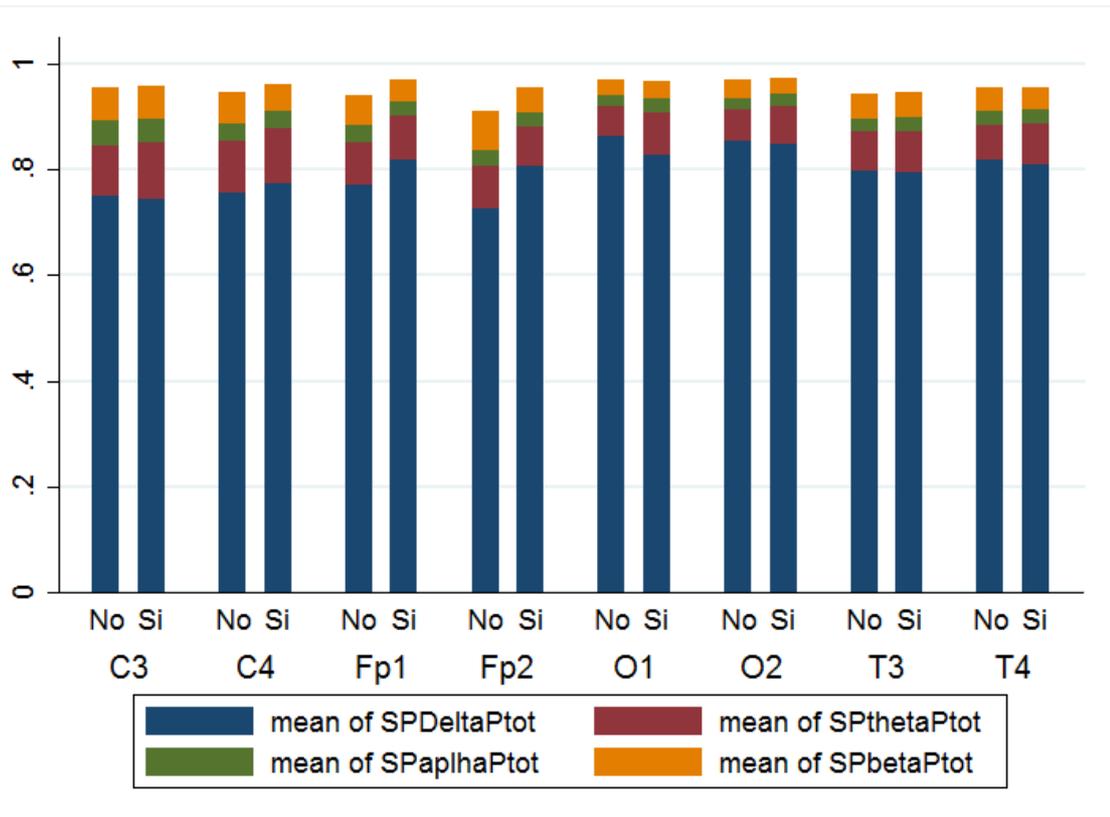


Tab.28: media delle potenze relative aggregando i dati per tutti i canali di acquisizione dei ritmi β , α , θ e δ per tutti i canali di acquisizione senza e con musica.



Tab. 29: media delle potenze relative aggregando i dati per l'emisfero destro e sinistro dei ritmi β , α , θ e δ , per i canali di acquisizione dell'emisfero destro e dell'emisfero sinistro con e senza musica (Pari= emisfero dx; Dispari= emisfero sx)

Il dato più interessante si ottiene però dall'analisi separata di tutte le potenze relative delle bande di frequenza β , α , θ e δ per ogni canale di acquisizione dove, tra la fase senza musica e la fase di ascolto della musica, si evidenzia un incremento della percentuale della banda δ a livello di entrambe regioni frontali (Tab. 30).



Tab. 30: media delle potenze relative delle bande per singolo canale di acquisizione con e senza musica

ANALISI STATISTICA DEI RISULTATI

Verifiche d'ipotesi

Le domande a cui possiamo rispondere attraverso i dati raccolti sono le seguenti:

1. I parametri d'interesse (Y_t) cambiano significativamente con l'andare del tempo da $t-30$ min a $t+45$ min?
2. Esiste una differenza significativa nei valori delle potenze assolute e relative delle bande di frequenza β , α , θ e δ prima e in corso di musica (sia per quanto riguarda i singoli canali di acquisizione, sia per quelli dell'emisfero destro e dell'emisfero sinistro, sia per tutti complessivamente)?

I vincoli che abbiamo sono i seguenti:

- Non esiste un gruppo di controllo, che ci permetterebbe di osservare il parametro “controfattuale”, ossia quello che sarebbe successo ai pazienti in assenza di musica. Un valido gruppo di controllo dovrebbe essere costituito da un gruppo di pazienti “simili” in termini di caratteristiche osservabili rilevanti. A causa di questo non si riescono a ottenere le STIME CAUSALI (l'effetto della musica sul benessere del paziente), ma solo le associazioni tra gli outcome e il trattamento (musica).
- Abbiamo una numerosità campionaria relativamente bassa, quindi molti test statistici perdono potenza, ossia la capacità del test statistico di

rifiutare l'ipotesi nulla quando essa è falsa. Inoltre, la non normalità delle variabili preclude l'utilizzo dei semplici t-test per la differenza nelle medie delle diverse misurazioni dei dati appaiati. Per questo si ricorre all'utilizzo dei test non parametrici (Wilcoxon, Kolmogorov Smirnov) e soprattutto, vista la bassa numerosità del campione, ai test di permutazione adatti alla verifica d'ipotesi nei piccoli campioni.

1. I parametri d'interesse (Y_i) cambiano significativamente col tempo (t-30, t+45), e soprattutto cambiano con l'introduzione della musica al tempo t_0 ?

Già dall'analisi grafica si può osservare un'evoluzione dei vari parametri. Nel caso della frequenza cardiaca si può anche osservare un salto al tempo t_0 con un andamento che si modifica dopo l'inizio della musica. Per rispondere a questa domanda, abbiamo utilizzato il test di permutazione con il numero di permutazioni uguali a 500, e **abbiamo ispezionato il trend delle variabili frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, saturazione di ossigeno, pressione media arteriosa, pressione sistolica e pressione diastolica.**

Un test di permutazione (chiamato anche un test di randomizzazione, re-randomizzazione prova, o un test esatto) è un tipo di test di significatività statistica in cui è ottenuta la distribuzione della statistica test sotto l'ipotesi nulla calcolando tutti i possibili valori della statistica test sotto riarrangiamenti (permutando) delle etichette sui punti di dati osservati.

Il test dimostra che esiste una **evoluzione degli outcomes, in relazione al tempo** (le due variabili in questo caso sono gli outcomes e il tempo), **significativa** al $\alpha = 0.05$ **per la frequenza cardiaca** ($p=0.03$) e **per la pressione diastolica** ($p=0.028$) e significativa al $\alpha=0.10$ **per la**

pressione media arteriosa ($p=0.064$) e per la **frequenza respiratoria** ($p=0,086$). Non risulta significativo il trend della saturazione di O₂ e della pressione sistolica (rispettivamente $p=0.30$ e 0.216).

Ci sono però delle considerazioni da fare in proposito: la serie storica riguardante la saturazione di ossigeno ha evidenziato un trend in aumento dei valori di ossigenazione sanguigna, anche se essendo la media dei valori di saturazione pre-musica $\geq 94\%$ in 10 pazienti su 20, l'aumento della stessa in corso di musica è risultato piccolo e avrebbe richiesto un maggior campione per poter avere una rilevanza statistica.

Per quanto riguarda la frequenza respiratoria, ben 16 pazienti su 18 oltre ad essere ventilati meccanicamente presentavano un numero di atti fissi impostato nel ventilatore (2 pazienti erano in respiro spontaneo) . Per tale motivo, pur avendo escluso dal campione analizzato i pazienti che non avevano fatto atti propri durante lo studio, si è potuta avere una valutazione solo parziale del reale decremento della frequenza respiratoria spontanea in corso di musica in questi pazienti.

Se invece facciamo un confronto delle medie prima e dopo l'introduzione della musica (in questo caso le variabili divengono gli outcomes, il tempo e la musica), possiamo osservare che **esse diminuiscono significativamente nel caso della frequenza cardiaca** ($p=0.016$).

Questi risultati sono stati confermati anche introducendo un'analisi più articolata utilizzando le tecniche di panel data analysis, con gli effetti fissi per ogni individuo (con o senza permutazione).

Dato molto importante, la significatività della frequenza cardiaca viene confermata anche nel tentativo di distinguere tra l'effetto trend e l'effetto musica, cioè rispondendo alla domanda se il cambiamento (Δ_Y_i) è uguale prima dell'introduzione della musica e dopo l'introduzione della

musica. Costruendo le prime differenze della frequenza cardiaca ($Y=Y_{FC}-Y_{(FC-1)}$), si osservano differenze statisticamente significative tra il trend dei valori di frequenza cardiaca rilevati dopo l'inizio della musica rispetto al trend osservato prima della musica. Attraverso il test di permutazione delle medie si può osservare infatti una riduzione dei valori di frequenza cardiaca statisticamente significativa nei due periodi.

Per quanto riguarda le variabili **sat O2 venosa mista, CO2, cortisolo plasmatico, cortisolo salivare, diuresi, FLACC e Comfort Behavioral Scale**, avendo raccolto solo i valori prima e dopo aver ascoltato la musica, non possiamo sfruttare le potenzialità delle analisi della serie storica.

Dopo che il test di Shapiro Wilks ha rifiutato la normalità di tutte le variabili, le alternative di analisi più valide sono state i test non parametrici (Wilcoxon test, e Kolmogorov Smirnov test) e il test di permutazione sulla differenza delle medie.

Il test di Wilcoxon-Mann-Whitney, noto pure come test U di Mann-Whitney o test di Wilcoxon, è uno dei più potenti test non parametrici per verificare, in presenza di valori ordinali provenienti da una distribuzione continua, se due campioni statistici provengono dalla stessa popolazione.

Il test di Kolmogorov-Smirnov è un test non parametrico che verifica l'uguaglianza della forma delle distribuzioni campionarie. Nella sua formulazione esatta prevede che le variabili siano continue.

Quello che osserviamo con il test di Wilcoxon-Mann-Whitney è che esiste una differenza nelle distribuzioni della **variabile diuresi**, con la **modificazione significativa** nelle misure dopo l'introduzione della musica.

Ho: diuresi (prima della musica) = diuresi (dopo la musica)

$$z = -2.563$$

$$\text{Prob} > |z| = 0.001 \text{ (p-value)}$$

Questa differenza la vediamo anche nella **media delle misurazione FLACC**:

Ho: flacc_~n(treat==Prima della musica) = flacc_~n(treat==Dopo la musica)

$$z = 3.599$$

$$\text{Prob} > |z| = 0.0003 \text{ (p-value)}$$

e nella **media delle misurazioni di COMFORT**:

Ho: comfor~n (treat==Prima della musica) = comfor~n (treat==Dopo la musica)

$$z = 3.195$$

$$\text{Prob} > |z| = 0.0014 \text{ (p-value)}$$

Nelle altre variabili la differenza prima e post musica risulta invece non significativa. Come scritto sopra, un limite è sicuramente costituito dal fatto che, avendo a disposizione solo un valore pre ed uno post-musica, non è possibile sfruttare le potenzialità delle analisi della serie storica. Nel caso della saturazione venosa mista il campione risulta essere troppo esiguo (7 pazienti), con i box plot che peraltro evidenziano un incremento più evidente soprattutto dei valori minimi. Per quanto riguarda invece le analisi sulle variazioni della CO2 e del cortisolo sia plasmatico che salivare i campioni risultano essere eterogenei e quindi viene persa precisione a causa dell'alta varianza. Ciò non impedisce comunque di evidenziare che i valori del cortisolo presentano una riduzione tra il prima e dopo la musica soprattutto dei quantili superiori, dato più evidente nel caso del cortisolo salivare rispetto al plasmatico.

Per quanto riguarda invece la CO2, a fronte di un'ampia variabilità dei

valori, i box plot mostrano una riduzione della mediana (da 44,85 a 41,6 mmHg).

2. Esiste una differenza significativa nei valori delle potenze assolute e relative delle bande di frequenza β , α , θ e δ prima e in corso di musica (sia per quanto riguarda i singoli canali di acquisizione, sia per quelli dell'emisfero destro e dell'emisfero sinistro, sia per tutti complessivamente)?

Le variabili analizzate sono rappresentate dai valori delle potenze assolute e delle potenze relative per le bande di frequenza β , α , θ e δ . I valori delle potenze derivano dall'associazione delle frequenze e delle ampiezze.

Per analizzare i valori delle potenze assolute e relative delle varie bande di frequenza β , α , θ e δ prima e in corso di musica abbiamo eseguito l'analisi in tre fasi:

1. Analisi di tutte le potenze assolute e relative delle bande di frequenza per tutti i canali di acquisizione senza e con musica (sommando tutti i valori di ogni paziente);
2. Analisi di tutte le potenze assolute e relative delle bande di frequenza per tutti i canali di acquisizione dell'emisfero destro e per tutti quelli dell'emisfero sinistro senza e con musica; (sommando i valori per le potenze pari e facendo lo stesso per quelle dispari);
3. Analisi separata di tutte le potenze assolute e relative delle bande di frequenza per ogni canale di acquisizione senza e con musica.

Essendo l'ipotesi della normalità delle variabili rifiutata attraverso il test di Shapiro Wilks, e avendo un campione piccolo, ci siamo affidati ai test non parametrici dei dati appaiati, incluso il test di permutazione.

Non troviamo differenze statisticamente significative nè tra le medie, nè tra proporzioni, né tra distribuzioni dei valori per ogni banda di frequenza β , α , θ e δ in nessuna delle tre fasi dell'analisi. Ciò nonostante, con l'analisi grafica, osserviamo un aumento nella media proporzione della banda delta nelle derivazioni Fp1 ed Fp2, anche se statisticamente non significativa.

Riteniamo peraltro che questo possa essere comunque un dato importante, soprattutto in considerazione dei pochi casi a disposizione a fronte della grandissima eterogeneità del campione (le potenze assolute per la banda δ variano da 50 a 45.000), il che fa perdere precisione all'analisi.

CAPITOLO 8

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

All'interno di un reparto come la Terapia Intensiva pediatrica del nostro Dipartimento siamo quasi quotidianamente esposti a casi clinici molto complicati che vedono i nostri piccoli pazienti in situazioni di estrema gravità clinica. Il ricorso a terapie farmacologiche aggressive, a procedure invasive, alla ventilazione meccanica, a metodiche dialitiche e a quant'altro rientri nelle comuni pratiche terapeutiche di una terapia intensiva, sono di uso quotidiano nel nostro reparto. Questo spesso, inevitabilmente, distoglie l'attenzione del personale medico ed infermieristico da quelle che possono essere le possibili terapie non farmacologiche. Con questo studio abbiamo voluto valutare se, in una realtà così complessa, la musica poteva trovare uno spazio come terapia non farmacologica integrandosi alle altre terapie normalmente in atto. All'inizio dello studio poteva forse essere difficile pensare che una cosa così semplice come l'ascolto della musica potesse migliorare la degenza dei bambini ricoverati in un ambiente intensivo. La profonda convinzione che il far ascoltare la musica ai nostri piccoli pazienti, seppur in un momento di tale criticità, potesse aiutarli a star meglio e a trovare momenti di maggior benessere, ci ha dato la spinta necessaria per intraprendere questo lavoro. Le soddisfazioni che abbiamo raccolto in questi pochi mesi sono derivate dalle prime sensazioni che avevamo sui risultati, dal vedere come i nostri piccoli pazienti si tranquillizzavano ascoltando la musica che avevamo scelto per loro e dall'entusiasmo con cui i genitori accoglievano lo studio quando gli veniva proposto, rafforzando in loro la speranza che la presa in carico del loro bambino non trascurasse alcun aspetto. L'idea che i bambini stessero meglio dopo aver ascoltato la VI sinfonia, la "Pastorale", di Beethoven, non

era solo una sensazione, ma i risultati che abbiamo ottenuto hanno avvalorato le ipotesi del nostro studio.

Abbiamo utilizzato uno spettro di variabili molto ampio, anche a scapito della numerosità del nostro campione, proprio con la finalità di andare ad indagare con maggior completezza gli effetti che la musica produceva nei piccoli pazienti ricoverati in TIPed a livello dei vari apparati. Tra le variabili prese in esame, alcune, come l'elettroencefalogramma e il dosaggio del cortisolo, non erano mai state usate, in una terapia intensiva, con queste finalità, neppure in età adulta. E comunque più in generale in letteratura ci sono pochissimi studi che indagano l'effetto della musica in età pediatrica, soprattutto in area critica (vedi anche sezione bibliografica), ma non esiste alcun lavoro che indaghi gli effetti della musica in maniera così ampia come abbiamo fatto noi, prendendo in considerazione aspetti neurologici, analgesedativi, endocrinologici, emodinamici, respiratori.

Per quanto riguarda l'aspetto neurologico abbiamo osservato la modificazione dell'attività elettrica cerebrale nel corso dell'ascolto dei brani musicali. In quasi tutti i nostri pazienti abbiamo registrato, in seguito all'inizio della musica, una fase di sonnolenza e/o sonno successiva a una fase di veglia o comunque un approfondimento del sonno da una fase di sonnolenza e/o sonno. Inoltre, per mezzo delle mappe spettrali e dall'analisi quantitativa delle tracce EEG, abbiamo evidenziato le possibili aree di attivazione cerebrale che subiscono maggiori variazioni in corso di musica e l'attivazione anche delle regioni frontali deputate alla "gestione" delle emozioni. Questo ci fa ipotizzare un possibile rilassamento dei nostri piccoli pazienti e un'attivazione dei circuiti cerebrali, a livello delle regioni corticali anteriori, implicati nel sistema di percezione delle emozioni di natura verosimilmente positiva. Tutto questo è anche supportato dalla valutazione delle scale della sedazione e del dolore che, nonostante siano

delle metodiche soggettive per valutare il benessere dei nostri pazienti, in tutte le nostre compilazioni hanno dimostrato un miglioramento significativo anche dal punto di vista statistico degli scores dopo l'ascolto della musica (con $p=0,003$ e $p=0,0014$ rispettivamente per la FLACC e CBS). Altro dato molto importante è che nessuno dei bambini arruolati nello studio ha mai chiesto né dimostrato fabbisogno di terapia antidolorifica aggiuntiva.

Possiamo quindi concludere che, per quanto riguarda la sfera neurologica, la popolazione che siamo andati a studiare ha dimostrato un rilassamento/benessere nel corso dell'ascolto della musica.

L'aspetto endocrinologico è stato indagato per mezzo del dosaggio del cortisolo salivare e plasmatico. Abbiamo già spiegato precedentemente perché abbiamo scelto queste due metodiche e come le abbiamo applicate, per cui per tale aspetto rimandiamo ai precedenti paragrafi. Abbiamo riscontrato che i valori di cortisolo sia salivare che plasmatico sono quasi sempre scesi dopo l'ascolto della musica. Questo dato indica che la musica induce un benessere nei nostri piccoli pazienti oggettivato da questi valori. I dosaggi di cortisolo sia plasmatico che salivare sono stati eseguiti in tempi legati ai momenti in cui veniva eseguito lo studio, senza seguire il normale ritmo circadiano dell'organismo. Questo perché, come già descritto in precedenza, i pazienti nel corso della degenza presso la terapia intensiva presentano la perdita di un normale ritmo circadiano con disregolazione neuroendocrina e sovvertimento del ritmo sonno-veglia a causa dei continui stimoli a cui sono sottoposti (procedure invasive, ventilazione meccanica, visite mediche, manovre infermieristiche, rumore continuo con elevata soglia degli allarmi a qualsiasi ora...). Il fatto che i valori di cortisolo sia salivare che plasmatico siano scesi in tempi rapidi in seguito allo stimolo musicale, dimostra come l'ascolto della musica riduce lo stress a livello

dell'organismo. Non bisogna poi dimenticare, come già ampiamente spiegato, che la riduzione dei valori di cortisolo provoca un miglioramento delle risposte immunitarie legato all'aumentata produzione di IgA, gli anticorpi responsabili dell'immunità a livello mucosale, fondamentali nel combattere le infezioni a livello del tratto respiratorio superiore, gastrointestinale e genitourinario. Per cui, in base anche a quanto viene riportato in letteratura, possiamo affermare da un lato che la musica non solo contribuisce al miglioramento del benessere attraverso la riduzione dello stress, e dall'altro ipotizzare che contribuisce anche al rafforzamento della risposta immunitaria.

Infine non si deve scordare il fatto che il cortisolo esercita effetti anche a livello dei liquidi corporei. In particolare contribuisce a regolare il volume dei liquidi extracellulari, rallentando l'entrata dell'acqua libera all'interno delle cellule e promuovendone l'escrezione a livello renale. Quest'ultimo effetto è mediato dalla soppressione della secrezione della vasopressina. Nella nostra popolazione abbiamo registrato un calo dei valori di cortisolo dopo l'ascolto della musica, ma con un concomitante aumento della diuresi, cosa che abbiamo imputato soprattutto ad un effetto emodinamico positivo indotto dalla musica stessa.

L'aspetto emodinamico che siamo andati ad analizzare è ancora una volta composto da numerose sfaccettature. In particolare ci siamo concentrati ad analizzare le variazioni dei parametri vitali prima e in corso di ascolto di musica e abbiamo evidenziato come essi diminuiscano con una significatività statistica importante soprattutto per quanto riguarda la frequenza cardiaca ($p=0,016$) analizzata nei suoi valori medi. Hanno inoltre significatività in relazione all'evoluzione temporale non solo la frequenza cardiaca ($p=0,03$) ma anche la pressione diastolica ($p=0,028$) e la pressione media arteriosa ($p=0,064$). Il fatto che un operatore sia sempre stato vicino

al paziente per tutta la durata dello studio ci ha inoltre portato ad osservare che, durante l'ascolto della musica i nostri pazienti urinavano di più (senza che venisse somministrato alcun tipo di terapia diuretica nel periodo subito precedente e durante lo studio stesso), che i valori di pCO₂ all'emogas scendevano a parità di supporto ventilatorio. Abbiamo attribuito in maniera speculativa questi cambiamenti a un miglioramento del cardiac output. Questo perché purtroppo nel nostro reparto non sono in atto misure routinarie per la misurazione dello stesso. Senza dimenticare che l'abbassamento dei valori di frequenza cardiaca porta con sé un minor consumo di ossigeno a livello miocardico così come la rilassatezza a livello muscolare e l'induzione verso ritmi di sonno. Tutte le misurazioni indirette ci conducono comunque a questa conclusione, per cui possiamo affermare che la musica ha un ruolo non solo nel benessere, ma anche nel miglioramento della gittata cardiaca con tutti i benefici emodinamici che ne conseguono. Non per niente nell'ambito della letteratura dell'adulto numerosi studi evidenziano come l'ascolto della musica classica nelle sale di emodinamica migliori la riuscita delle procedure interventistiche. Questo perché da una parte permette di ridurre il quantitativo di farmaci analgo-sedativi, provocando indirettamente un beneficio sul miocardio, dall'altra contribuisce al miglioramento della gittata cardiaca permettendo di ottenere una maggiore stabilità emodinamica. I vantaggi che abbiamo registrato in termini di riduzione della pCO₂ a parità di parametri ventilatori sono stati imputati a loro volta al miglioramento del quadro emodinamico, oltre che al maggior rilassamento del paziente nel corso dell'ascolto.

Per quanto riguarda l'aspetto respiratorio, il miglioramento dei valori emogasanalitici e la diminuzione della frequenza respiratoria ci portano a concludere che ascoltando la musica i pazienti possano essere, almeno in

una prima fase, più facilmente sventilabili. A questo aspetto contribuisce indubbiamente anche il miglioramento dello stato di analgesia, evidenziato dalle apposite scale di valutazione, con una riduzione dei fabbisogni di terapia sedativa e antidolorifica. Ciò comporta, a lungo termine, in maniera speculativa, vantaggi anche dal punto respiratorio, in quanto un polmone che viene ventilato per meno tempo o con parametri ventilatori più bassi va meno facilmente incontro a danni da ventilazione.

Concludendo, l'ascolto della musica nei nostri piccoli pazienti ha comportato una serie di vantaggi soggettivi ed oggettivi. La nostra sfida è che questa terapia non farmacologica entri nella comune pratica clinica per i vantaggi che potrebbe comportare a fronte del poco impegno.

La sincronizzazione dell'asse neuroendocrino verso la fase del sonno ci permette di pensare ad una possibile utilizzazione della musica, magari diffusa da un'unica fonte sonora per ogni stanza, nelle ore serali, quelle dell'addormentamento, al fine di cercare di isolare il paziente dalla routine imposta dall'ambiente intensivo e di regolarizzarne per quanto possibile il ritmo sonno-veglia.

Il limite del nostro lavoro è costituito da una popolazione relativamente poco numerosa (20 soggetti) e dalla mancanza di un gruppo di controllo. Anche se ogni singolo paziente poteva essere considerato caso-controllo di sé stesso, rispettivamente nella fase musica e in quella non musica. Le nostre intenzioni sono quelle di estendere lo studio ad un campione più ampio. I risultati che abbiamo ottenuto fin'ora ci aprano orizzonti verso sfide sempre nuove e spesso ci sollecitano a prendere in considerazione altre variabili (calorimetria, applicazione della NIRS a livello renale, diversi tipi di musica ...) per vederne le eventuali modifiche con la musica. Sarebbe anche interessante allestire uno studio in doppio cieco in cui un gruppo ascolta la musica e uno no. Tutto questo in modo da ottenere dei dati con

una significatività statistica ancora maggiore per poi, in un secondo momento, vincere la sfida di estendere tale metodica all'uso clinico routinario anche al di fuori dell'ambito intensivo. Siamo comunque molto soddisfatti dei risultati ottenuti anche perché non bisogna dimenticare le relative difficoltà che ci siamo trovati ad affrontare per registrare i nostri 20 pazienti legate in parte all'ambiente stesso della terapia intensiva, alla criticità delle condizioni cliniche della popolazione che vi afferrisce, ma anche al fatto che questo lavoro necessitava di personale completamente dedicato per tutta la durata dello studio.

CAPITOLO 9
BIBLIOGRAFIA

- (1) Music Physically Considered, Columbian Magazine, 1789
- (2) Don Campbell; Mozart Effect, London; Hodder e Stoughton, 1997
- (3) Shaw G., Avers, Ambika Mathur, and Deepak Kamat; Music Therapy in Pediatrics, Clinical pediatrics, volume 46, number 7, September 2007, 575- 579
- (4) LKy K., Rauscher F.; Mozart Spatial Reasoning, Nature n. 365, p. 611, 1993
- (5) Bush C.; Healing Imagery and Music, Portland, Oregon: Rudra Press, 1995
- (6) Melzack, R. e Wall, P.D.; Pain Mechanisms: a new theory Science 150: 971-9, 1965
- (7) Melzack, R. e Wall, P.D.; The Challenge of Pain London: Penguin Books, 1996
- (8) Megel, M.E., Houser, C.W., e Gleaves, L.S.; Childrens' responses to immunizations: lullabies as a distraction, in Issues in Comprehensive Pediatric Nursing, 21(3):129-145., 1998
- (9) Jessell T.M., Kelly D.D., 1985; Dolore e Analgesia, in Kandel E.R. e Schwartz J.H.; Principles of neural science, Elsevier science publishing co, New York, trad. it. Principi di neuroscienze, Ambrosiana, Milano, 1998.
- (10) M. Soledad Cepeda, Daniel B Carr, Joseph Lau, Hernando Alvarez; Music for pain relief, Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group, 2010
- (11) Bradt J, Dileo C, Grocke D.; Music interventions for mechanically ventilated patients, Cochrane Database Syst Rev., 2010

- (12) Ronit Lubetzky, Francis B. Mimouni, Shaul Dollberg, Ram Reifen, Gina Ashbel, Dror Mandel; Effect of Music by Mozart on Energy Expenditure in Growing Preterm Infants, *Pediatrics*, 2011
- (13) Standley JM; “A meta-analysis of the efficacy of music therapy for premature infants” *J. Pediatr. Nurs.*, 2001
- (14) Thamine P., Hatem, Pedro I.C. Lira, Sandra S. Mattos; The therapeutic effects of music in children following cardiac surgery, *gli autori, Jornal de Pediatria*, 2006
- (15) Stefan Nilsson, Eva Kokinsky, Ulrica Nilsson, Birgitta Sidenvall And Karin Enska; School-aged children’s experiences of postoperative music medicine on pain, distress, and anxiety, *Pediatric Anesthesia*, 2011
- (16) A. Amigoni, E. Mozzo, L. Brugnaro, C. Gentilomo, V. Stritoni, E. Michelin, A. Pettenazzo; Assessing sedation in a pediatric intensive care unit using Comfort Behavioural Scale and Bispectral Index: these tools are different, *Minerva Pediatrica*, 2012
- (17) Voepel-Lewis, Terri Zanotti Jennifer, Dammeyer Jennifer A, and Merkel Sandra; Reliability and Validity of the Face, Legs, Activity, Cry, Consolability Behavioral Tool in Assessing Acute Pain in Critically Ill Patients, *American Journal of Critical Care* 2010, 55–61.
- (18) Farina M., Rumore in una terapia intensiva pediatrica: evento stressante?, 1998-99
- (19) Meyer-Falcke A, Rack R, Eichwede F, Jansing PJ.; How noisy are anaesthesia and intensive care medicine? Quantification of the patients' stress. *Eur J Anaesthesiol.* 1994 Sep;11(5):407-11
- 20) Evrard S. e Schayes K.; USI et coma: perception auditive, conséquences et adaptations aux bruits, 5ème journée de formation du département de médecine critique, 2011
- 21) Evans P, Bristow M, Hucklebridge F, Clow A, Pang FY, Stress, arousal, cortisol and secretory immunoglobulin A in students undergoing

- assessment, *Br J Clin Psychol.* 1994;33:575-576
- 22) Kugler J, Reintjes F, Tewes V, Schedlowski M, Competition stress in soccer coaches increases salivary immunoglobulin A and salivary cortisol concentrations, *J Sports Med Phys Fitness.* 1996; 36:11 7-120.
- 23) West, T.M.. Music therapy, stress, immunity and health: a review of MT- PNI research (update review of published research through 2002
- 24) McEwen, B.; Protective and damaging effects of stress mediators, *New England Journal of Medicine,* 1998; 338: 171-179
- 25) Rider MS, Aebterberg J, Effect of music-assisted imagery on neutrophils and lymphocytes, 1989
- 26) Charnetski CJ, Strand GC, Olex MM, Turoczi LJ, Rinebart JM.; The effect of music modality on immunoglobulin A (IgA), *J Penn Acad Sci.,* 1989
- 27) McGraty R, Atkinson M, Rein G., Music enhances the effect of positive emotional states on salivary IgA, *Stress Med.* 1996
- 28) McKinney GH, Antoni MH, Kumar M, Tims FC, McCabe P; Effects of guided imagery and music (GIM) therapy on mood and cortisol in healthy adults, *Health Psychol.* 1997
- 29) McKinney CH, Tims FC, Kumar AM , Kumar M; The effect of selected classical music and spontaneous imagery on plasma beta-endorphin. *J Behav Med.,* 1997
- 30) Tsao J, Gordon TF, Dileo C, Lerman C; The effects of music and biological imagery on immune response. *Frontier Perspect,* 1999
- 31) Kuhn D.; The effects of active and passive participation in musical activity on the immune system as measured by salivary immunoglobulin A (sIgA), 2002.
- 32) Bartlett D, Kaufman D, Smeltekop R; The effect of music listening and perceived sensory experiences on the immune system as measured by interleukin-1 and cortisol, *Journal of Music Therapy,* 30, 194-209, 1993

- 33) Rauscher FH, Shaw GL, Levine LJ, Wright EL, Dennis WR, Newcomb RL; Music training causes long-term enhancement of preschool children's spatial-temporal reasoning”, *Neurol. Res.*, 1997
- 34) Hughes JR, Daaboul Y, Fino JJ, Shaw GL; The "Mozart effect" on epileptiform activity, *Clin Electroencephalogr.* 1998 Jul;29(3):109-19.
- 35) Hughes JR, Fino JJ, Melyn MA; Is there a chronic change of the "Mozart effect" on epileptiform activity? A case study., *Clin Electroencephalogr.*, 1999 Apr;30(2):44-5.
- 36) John Jenkins, Royal College of Physicians, *Journal of the Royal Society of Medicine*, 2001
- 37) Turner RP.; The acute effect of music on interictal epileptiform discharges, *Epilepsy Behav.* 2004 Oct;5(5):662-8
- 38) Lin LC, Lee WT, Wu HC, Tsai CL, Wei RC, Jong YJ, Yang RC.; Mozart K.448 and epileptiform discharges: effect of ratio of lower to higher Harmonics, *Epilepsy Res.*, 2010
- 39) Lin LC, Lee WT, Wu HC, Tsai CL, Wei RC, Mok HK, Weng CF, Lee MW, Yang RC.; The long-term effect of listening to Mozart K.448 decreases epileptiform discharges in children with epilepsy., *Epilepsy Behav.* 2011
- 40) Field T; Martinez A; Nawrocki T; Pickens J; Fox NA; Schanberg S; Music shifts frontal EEG in depressed adolescents, 1998
- 41) Louis A. Schmidt and Laurel J. Trainor; Frontal brain electrical activity (EEG) distinguishes valence and intensity of musical emotions, *Cognition and Emotion*, 2001, 15 (4), 487–500
- 42) Morgan KA, Harris AW, Luscombe G, Tran Y, Herkes G, Bartrop RW.; The effect of music on brain wave functioning during an acute psychotic episode: a pilot study”, *Psychiatry Res.*, 2010

- 43) Altenmüller E, Schürmann K, Lim VK, Parlitz D.; Hits to the left, flops to the right: different emotions during listening to music are reflected in cortical lateralisation patterns, *Neuropsychologia*. 2002:2242-56.
- 44) Heilman, Kenneth M., The neurobiology of emotional experience, *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, Vol 9(3), 1997, 439-448.
- 45) Bernardo Nardi, Emidio Arimatea, Marco Brandoni, Ilaria Capecci, Rossella Colocci, Arnaldo Giacomucci, Anna Maria Morresi, Lucia Pellei Cortical analysis of music piece in musicians and non-musicians evaluated with computerized electroencephalography (C-EEG), *Rivista di Psichiatria*, 2005
- 46) Koelsch S, Fritz T, Schulze K, Alsop D, Schlaug G., Adults and children processing music: an fMRI study. *Neuroimage*. 2005 May 1;25(4):1068-76.
- 47)Panizon F., *Medico e Bambino*, 8/2008, 534-540
- 48) Anne J. Blood and Robert J. Zatorre, Intensely pleasurable responses to music correlate with activity in brain regions implicated in reward and emotion, 2001
- 49) *Roger's Handbook of Pediatric Intensive Care*, Fourth Edition, 365, 2009