



**UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE**  
**FACOLTÀ DI INGEGNERIA**

---

Corso di Laurea in Ingegneria Biomedica

**Misura indiretta della frequenza respiratoria nei neonati prematuri**

Indirect measurement of respiration rate in preterm infants

Relatore: Prof.ssa Laura Burattini

Correlatore: Dott. Agnese Sbröllini

Candidato: Giorgia Rotondella

Anno accademico: 2020-2021

## Abstract

I neonati possono essere differenziati in due grandi macrocategorie: neonati a termine e neonati pretermine o prematuri. Questi ultimi, sono soggetti ad alto rischio manifestando differenti patologie. Si definisce un neonato pretermine come un bambino nato prima di 34 settimane di gestazione e nel caso di eccessiva prematurità anche 28-31 settimane così come quelli estremamente prematuri che invece nascono ancor prima della 28° settimana. La principale causa della nascita pretermine è la rottura della placenta e le principali patologie nei pretermine la displasia broncopolmonare, la sindrome da distress respiratorio e le apnee. Di conseguenza a ciò è necessario avere delle tecniche di monitoraggio cardio-respiratorie in questa particolare popolazione (ad esempio l'utilizzo di biomarcatori o ancora l'utilizzo di telecamere 3D sofisticate).

Quindi, lo scopo di questa tesi è paragonare i risultati ottenuti mediante metodo diretto con quelli ottenuti mediante metodo indiretto e dimostrarne l'uguaglianza. In questo modo sarà possibile salvaguardare la salute del neonato utilizzando una metodologia non invasiva piuttosto che una invasiva e più pericolosa.

È stata effettuata un'analisi di ricerca su 10 soggetti prematuri, senza alcuna patologia congenita, estrapolando il segnale respiratorio dal segnale ottenuto dall'elettrocardiogramma mediante la tecnica Segmented-Beat Modulation Method. Da questi segnali indiretti è stata estratta la frequenza respiratoria. I risultati ottenuti sono stati confrontati con le frequenze respiratorie ottenute direttamente calcolate da respiratori.

Si è ottenuto il risultato desiderato in quanto si è verificata l'uguaglianza delle frequenze respiratorie relative ad ambedue le metodologie (diretta e indiretta).

La necessità di effettuare il confronto tra le frequenze ottenute mediante i due metodi deriva dal fatto che la metodologia diretta spesso è troppo invasiva perciò sostituendola con metodologia indiretta si può sopraggiungere ad uguali o simili risultati diminuendo notevolmente i rischi. Ad oggi i dati a disposizione non sono sufficienti infatti la ricerca è ancora in fase embrionale. Per poter effettuare ulteriori analisi sarà necessario in futuro accumulare più dati anche su soggetti affetti da patologie dovute alla prematurità.

# INDICE

INTRODUZIONE.....	1
<b>CAPITOLO 1: ANATOMIA GENERALE DELL'APPARATO CARDIACO.....</b>	<b>1</b>
1.1 Funzionamento nel neonato a termine. ....	5
1.2 Funzionamento nel neonato pretermine .....	5
<b>CAPITOLO 2: ANATOMIA GENERALE DELL'APPARATO RESPIRATORIO.....</b>	<b>7</b>
2.1 Funzionamento nel neonato a termine. ....	11
2.2 Funzionamento nel neonato pretermine .....	12
2.3 Processo della respirazione.....	13
<b>CAPITOLO 3: NEONATI.....</b>	<b>14</b>
3.1 Relazione tra la gestante e il neonato. ....	14
3.2 Respirazione e deglutizione nei neonati. ....	19
3.3 Impatto delle avversità sulle funzioni cardio-respiratorie nei pretermine.....	21
3.4 Approcci per poter attenuare o curare le avversità dei prematuri.....	29
3.5 Supporto respiratorio fornito ai neonati prematuri. ....	30
<b>CAPITOLO 4: MONITORAGGIO CARDIO-RESPIRATORIO DEL NEONATO PREMATURO.....</b>	<b>33</b>
4.1 Caratteristiche tracciati della frequenza cardiaca del neonato prematuro .....	33
4.2 Monitoraggio frequenza respiratoria senza contatto. ....	33
4.3 Biomarcatori, diagnosi della displasia broncopolmonare. ....	34
4.4 Parametri cardio-respiratori per lo studio del sonno.....	35
4.5 Monitoraggio respiratorio neonatale senza contatto basato sulla termografia a infrarossi in tempo reale. ....	36
4.6 Monitoraggio automatico basato sulla valutazione sincrona di una telecamera 3D e un sensore radar interferometrico. ....	36
4.7 Monitoraggio sulla crescita postnatale per i prematuri. ....	38
4.8 Valutazione del rischio e monitoraggio dell'ipertensione polmonare cronica nei prematuri. ....	39
4.9 Assistenza evolutiva e interprofessionale dei pretermine. ....	39
<b>CAPITOLO 5: CONFRONTO TRA LE FREQUENZE RESPIRATORIE DEI SEGNALI INDIRETTI E DIRETTI.....</b>	<b>41</b>
5.1 Segmented Beat Modulation Method (SBMM).....	41
5.2 Database .....	42
5.3 Metodo.....	43

5.4 Risultati.....	43
5.5 Discussione.....	45
CONCLUSIONE .....	II
BIBLIOGRAFIA .....	III
RINGRAZIAMENTI .....	VIII

## **INTRODUZIONE**

In Italia, ad oggi, secondo i dati del Ministero della Salute, i neonati pretermine sono circa il 7% di tutti i nati. [1]

Un neonato pretermine è un bambino nato prima di 34 settimane di gestazione e nel caso di eccessiva prematurità anche 28-31 settimane così come quelli estremamente prematuri che invece nascono ancor prima della 28° settimana. Essi possono riscontrare subito dopo la nascita numerose avversità. Oltre all'importanza del sistema cardiaco, non bisogna dimenticare l'importanza della misura e della stima del segnale respiratorio.

Essendo neonati estremamente piccoli, risulta molto difficile applicare elettrodi sulla loro superficie corporea e per poter calcolare la frequenza respiratoria di ciascun pretermine sarà possibile effettuarlo in due diverse metodologie. Esse riguardano l'acquisizione diretta mediante dispositivi indossabili oppure un'acquisizione indiretta per limitare l'invasività della misura estrapolando i dati dall'elettrocardiogramma (ECG). L'espansione e la contrazione del torace che accompagnano la respirazione comportano lo spostamento degli elettrodi posti sul petto rispetto al cuore. Essendo organismi piccoli e fragili, un movimento anche minimo dovuto a cause di varia natura può risultare una problematica nello studio della respirazione e della relativa frequenza respiratoria sulla quale ci baseremo per il nostro studio. Lo scopo finale dell'elaborato sarà appunto paragonare i risultati ottenuti mediante metodo diretto con quelli ottenuti mediante metodo indiretto e dimostrarne l'uguaglianza.

## **Capitolo 1: Anatomia generale dell'apparato cardiaco**

L'apparato cardiovascolare è costituito dal cuore e dai vasi sanguigni. Il cuore è un muscolo involontario che funge da pompa mentre i vasi, tubulari, distribuiscono il sangue a tutti gli altri organi e successivamente lo riportano al cuore. Si possono considerare due circoli, quello sistemico, che fornisce il sangue a tutti gli organi e quello polmonare che trasporta il sangue nei polmoni per lo scambio gassoso e poi lo pompa nel cuore. Il cuore è situato nella cavità toracica, nel mediastino, più esattamente nella parte sinistra del piano mediano. È caratterizzato da una base, in alto, e un apice in basso subito sopra il diaframma. Il cuore è racchiuso in un sacco chiamato pericardio che a sua volta presenta due foglietti, uno interno detto viscerale e uno esterno detto parietale. Tra i due foglietti è presente uno spazio chiamato cavità pericardica che contiene al suo interno del liquido pericardico che ha il compito di lubrificare i foglietti e consentire al cuore di battere con il minimo attrito. La parete cardiaca è caratterizzata da tre strati: l'epicardio, membrana sierosa posta sulla superficie; l'endocardio, situato nella superficie interna delle camere cardiache con il compito di ricoprire le valvole e infine il miocardio, situato nel mezzo e costituente la maggior parte della massa cardiaca. Il muscolo cardiaco che costituisce il miocardio è composto da due tipologie di cellule: miociti e cardiociti che si avvolgono attorno al cuore formando un vortice che determina la contrazione del cuore aumentando l'eiezione del sangue. Componente fondamentale del cuore è lo scheletro fibroso che fornisce sostegno principalmente grazie a fibre di collagene e fibre elastiche. Esso funge anche da isolante tra le varie sezioni cardiache non essendo conduttore di elettricità e questa sua funzione è indispensabile per la coordinazione dell'attività elettrica del cuore. Il cuore è composto da quattro cavità, atrio destro e sinistro superiormente e ventricolo destro e sinistro inferiormente (figura 1).

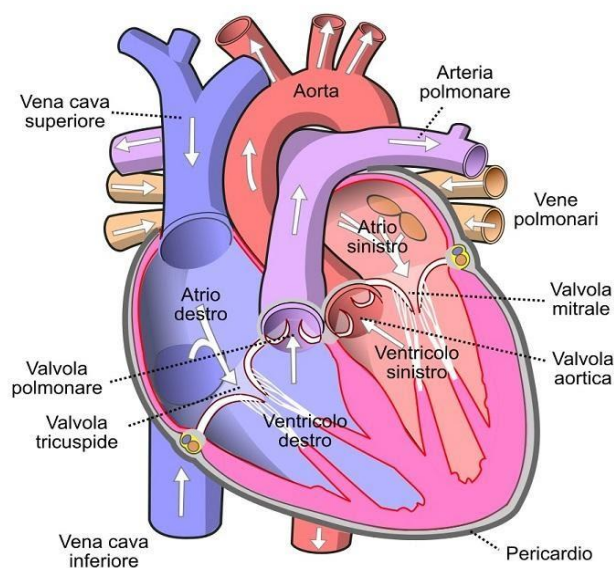


Figura 1: Cavità cardiache e vasi annessi per la circolazione polmonare e sistemica [2].

Queste cavità, in maniera differente, partecipano attivamente al circolo sanguigno che interessa il cuore stesso, i polmoni e il resto dell'organismo. I ventricoli sono le pompe che spingono maggiormente il sangue nelle arterie per poi permettere il flusso in tutti gli organi del corpo. Le quattro camere sono suddivise da tre solchi: il solco coronario che circonda il cuore e separa gli atri dai ventricoli, il solco interventricolare anteriore e posteriore che, obliquamente e verso il basso, si estendono fino all'apice dell'organo. Gli atri hanno il compito di pompare il sangue nei ventricoli e sono separati da un setto interatriale. Il setto interventricolare invece separa i due ventricoli ed è caratterizzato da una componente muscolare. Il cuore è dotato di importanti valvole per poter pompare il sangue in modo unidirezionale. Ciascuna valvola presenta dei lembi o cuspidi ossia lamine fibrose rivestite da endocardio. Le due valvole atrioventricolari (AV) regolano l'apertura tra atrio e ventricolo. A destra sono presenti tre cuspidi perciò la valvola è detta tricuspide mentre a sinistra ne sono presenti due e perciò è detta bicuspidale o anche mitrale (figura 2). Le valvole semilunari, invece, regolano il flusso sanguigno tra i ventricoli e le grandi arterie; la valvola polmonare si trova a destra e connette il ventricolo con il tronco polmonare mentre la valvola aortica controlla l'uscita del ventricolo sinistro in aorta. Entrambe queste due valvole presentano tre cuspidi che vengono compresse contro le pareti arteriose quando il sangue viene espulso dai ventricoli e spinge contro le valvole dal basso. Dopo la contrazione ventricolare essi si rilassano e si espandono provocando uno scorrimento del fluido sanguigno all'indietro. Così facendo le cuspidi si riempiono, le tasche si rigonfiano e si uniscono al centro e sigillano l'apertura molto velocemente. Le valvole cardiache si aprono e si chiudono a seconda dei cambiamenti nella pressione sanguigna. Infatti, quando il ventricolo è rilassato e la pressione al suo interno è bassa le cuspidi delle valvole atrioventricolari pendono verso il basso e quindi la valvola è aperta e il sangue fluisce liberamente dall'alto verso il basso. Una volta che i ventricoli si sono riempiti di sangue devono iniziare a contrarsi ma prima permettono la chiusura delle cuspidi atrioventricolari per evitare che, durante la contrazione, il sangue fluisca indietro. Subito dopo nei ventricoli aumenta la pressione e ciò provoca l'apertura delle valvole aortica e polmonare in modo tale che il sangue possa essere espulso dal cuore.

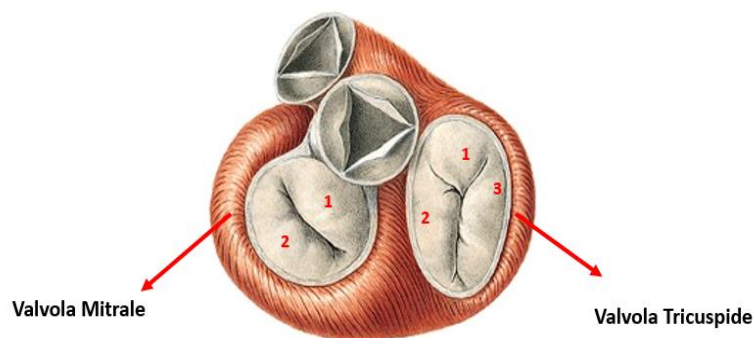


Figura 2: Valvole atrioventricolari e semilunari che permettono la eiezione del sangue dagli atri ai ventricoli e successivamente dai ventricoli ai vasi [2].

Il sangue contenuto nella cavità destra e nella cavità sinistra resta sempre separato e proviene inizialmente dalle due vene cave superiore e inferiore ed entra nell'atrio destro. Successivamente scende nel ventricolo destro e verrà poi pompato nel tronco polmonare e nei polmoni per scambiare anidride carbonica con l'ossigeno. Dopo aver oltrepassato i polmoni il sangue torna al cuore ma nel lato sinistro e più precisamente nell'atrio attraverso le due vene polmonari destra e sinistra. Il sangue prosegue poi nel ventricolo e da esso sarà poi pompato nell'aorta per poi dirigersi nel resto dell'organismo compiendo quella che è la circolazione sistemica. Inoltre il miocardio ha anche un proprio sistema di irrorazione che dà vita alla circolazione coronarica. Le arterie coronarie nascono in prossimità dell'inizio dell'aorta ascendente e si diramano una a destra e una a sinistra per poi suddividersi a loro volta in due rami che proseguono in modo differente da un margine all'altro. La coronaria destra irroro la parte posteriore del cuore mentre la sinistra dopo un breve tratto iniziale si divide in arteria discendente anteriore e circonflessa che andranno ad irrorare tutta la zona anteriore e laterale del miocardio. Il fabbisogno energetico del cuore è molto importante perché una qualsiasi interruzione ematica può portare a creazione di necrosi e coaguli che possono provocare un infarto miocardico e quindi anche la morte di un tessuto nel quale non sopraggiunge più flusso sanguigno. Il cuore ha un sistema di conduzione che controlla la stimolazione per assicurare che le quattro cavità cardiache siano tutte coordinate tra loro. Il cuore è in grado di originare e poi propagare un vero e proprio segnale elettrico. Il primo tratto da considerare è il nodo senoatriale localizzato nell'atrio destro in prossimità della vena cava. Esso è il pacemaker che dà origine al battito e determina il ritmo cardiaco. Dopo il nodo senoatriale, il segnale si dirige verso il nodo atrioventricolare situato in prossimità dell'omonima valvola. Questo nodo è caratterizzato da uno scheletro fibroso che funge da isolante per impedire alle correnti di arrivare ai ventricoli per altra via. Il segnale si dirige, in seguito, verso il fascio di His che si biforcherà in branca destra e branca sinistra per raggiungere l'apice del cuore. Qui saranno presenti le fibre del Purkinje che permettono al segnale di diffondersi dal basso verso l'alto in tutto il miocardio (figura 3).

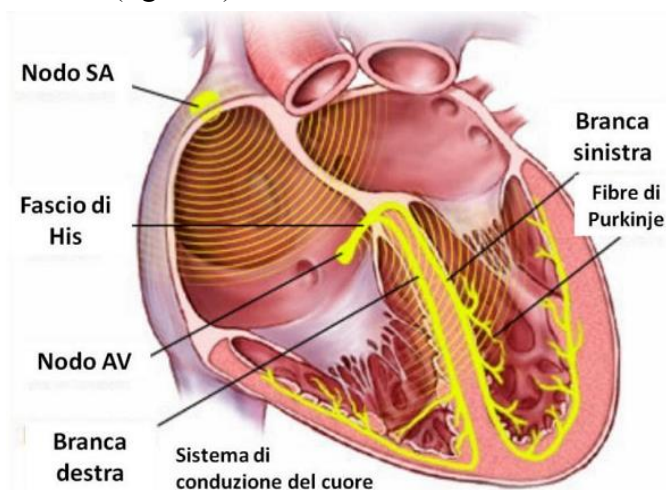


Figura 3: Sistema di conduzione del cuore [2].



Queste fibre non raggiungono ogni miocita però permettono il passaggio del segnale tra una cellula e l'altra. I miociti sono delle cellule corte e grosse che compongono il muscolo striato del cuore. Lo strumento che permette di registrare, mediante elettrodi da cute, gli eventi elettrici del cuore è l'elettrocardiogramma (ECG). È possibile considerare nel ciclo cardiaco due fasi: la fase di diastole o anche definita di rilassamento del cuore e la fase di sistole o anche definita di contrazione che permette di espellere il sangue dalla cavità cardiaca. Analizzando più in dettaglio il ciclo cardiaco possiamo individuare diverse onde alle quali corrispondono diversi momenti del ciclo stesso. Inizialmente tutte e quattro le cavità sono rilassate e siamo nella fase di diastole in cui le valvole atrioventricolari sono aperte permettendo il flusso spontaneo di sangue dall'atrio al ventricolo. Quando il nodo senoatriale si attiva, crea un'eccitazione e sarà così registrata un'onda P sull'ECG, segno di una prima fase di sistole in cui gli atri si depolarizzano e i ventricoli si riempiono. Il segnale passa al nodo atrioventricolare e procedendo verso il basso genera la depolarizzazione dei ventricoli che si contraggono e questo si mostra sull'ECG mediante un complesso QRS. In contemporanea alla depolarizzazione ventricolare vi è la ripolarizzazione atriale non ben visibile in quanto meno incisiva della prima. In questa fase si sono chiuse le valvole atrioventricolari e aperte le semilunari permettendo al sangue di essere pompato fuori dai ventricoli e eiettato nell'aorta e nel tronco polmonare. Come ultimo step, si avrà un rilassamento dei ventricoli che riprenderanno la loro forma originale e a livello elettronico genereranno un'onda T (figura 4). Il cuore è nuovamente in diastole e le valvole semilunari si richiudono provocando la riapertura delle atrioventricolari. Tutto il ciclo si ripete ad intervalli regolari ogni 0.8 s in un adulto normale generando una frequenza cardiaca di 75 bpm. Il ritmo cardiaco normale è definito ritmo sinusale [3].

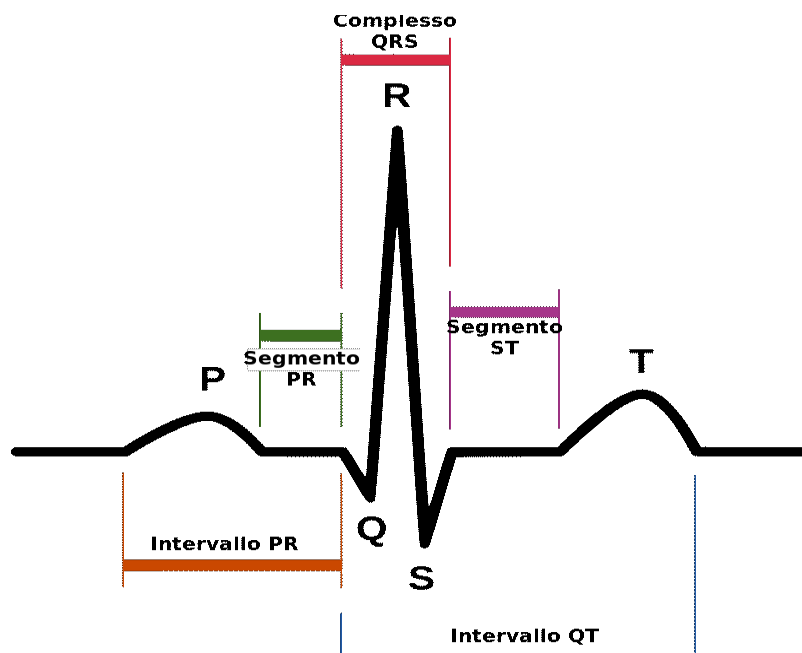


Figura 4: Tracciato di un elettrocardiogramma. riproduzione grafica dell'attività elettrica del cuore.

### **1.1 Funzionamento nel neonato a termine.**

Il cuore è uno dei primi organi che iniziano a funzionare nell'embrione ed inizia a comparire intorno alla terza settimana. Nella zona anteriore dell'embrione si formano due cordoni cellulari che successivamente diventano tubi endocardici del cuore cavi e paralleli. Con la crescita dell'embrione questi tubi si avvicinano e si fondono. Il tubo continua via via ad allungarsi e si divide in cinque spazi, alcuni dei quali corrisponderanno alle cavità cardiache. Subito dopo lo sviluppo di questo tubo vi è la divisione in cavità separate da setti interatriali e intraventricolari. I setti dividono la parte destra e sinistra del cuore eccetto per una zona definita forame ovale che sarà presente fino alla nascita. Quando il feto è ancora in embrione, i suoi polmoni non sono funzionanti perciò non è necessario che il sangue passi dal cuore al tronco polmonare. Il sangue presente nell'atrio destro passa attraverso il forame ovale, entra direttamente nell'atrio sinistro e da qui prosegue verso il ventricolo sinistro per poi procedere con la circolazione sistemica. Inoltre vi è la presenza di un dotto arterioso che unisce l'arteria polmonare sinistra all'aorta. Grazie a questo il sangue pompato dal ventricolo destro non va nei polmoni ma si dirige direttamente nell'aorta. [3] Alla nascita i polmoni si gonfiano e la loro resistenza al flusso sanguigno diminuisce bruscamente. Il cambio improvviso del gradiente di pressione fa sì che un lembo di tessuto chiuda il forame lasciando un'impronta definita fossa ovale. Il sangue dall'atrio destro non passa più nell'atrio sinistro ma continua il suo ciclo nel ventricolo destro per poi passare nei polmoni. Anche il dotto arterioso comincia a chiudersi ma dopo circa 10 ore dopo la nascita. Dopo due o quattro giorni diventa un cordone fibroso, chiuso permanentemente entro la 2° o la 3° settimana [3].

### **1.2 Funzionamento nel neonato pretermine**

Quando si parla di dotto pervio si intende un dotto arterioso che non si è chiuso alla nascita. Il dotto arterioso se resta pervio alla nascita può provocare seri danni al neonato. Alcuni di essi potranno essere asintomatici e manifestare sintomi successivamente oppure possono essere sintomatici fin dai primi giorni di vita. Il dotto pervio causa problemi quando i polmoni sono più distesi e più funzionali così da causare una pressione arteriosa più bassa rispetto a quella nell'arco dell'aorta [3]. La pervietà si sviluppa più frequentemente nei neonati prematuri e questo nella maggior parte dei casi causerà la morte del pretermine. I segni effettivi della pervietà del dotto arterioso sono: lo scarso aumento del peso del neonato, le malattie respiratorie, la dispnea e di solito si sospetta la pervietà nelle prime 6 o 8 settimane di vita. Si può stimolare la chiusura del dotto arterioso mediante un inibitore ma se esso non funziona bisognerà ricorrere ad un intervento chirurgico anche se per quest'ultimo bisognerà aspettare circa due anni d'età per diminuire il più possibile i vari rischi. La procedura più usata è quella che presenta numerose legature essendo a basso rischio così come anche altre tecniche alla base meno invasive che provocano meno la morte neonatale [4]. Il passaggio fisiologico dalla

circolazione fetale alla circolazione postnatale ma prematura richiede una complessa serie di eventi per deviare il flusso sanguigno dal ventricolo destro del cuore ai polmoni e ridurre al minimo gli shunt alla circolazione sistemica attraverso il forame ovale e il dotto arterioso. In questo momento, un'adeguata fornitura di ossigeno ai polmoni è importante per prevenire lo shunt nel sistema polmonare, aumentando il carico ventricolare destro. La formazione strutturale dei vasi sanguigni, in particolare dei capillari nel cervello dei prematuri, è debole infatti possono rompersi facilmente. Vasi sanguigni deboli e la rete strutturale immatura possono provocare gravi traumi al tessuto neurale come ad esempio l'emorragia intraventricolare [5].

## **Capitolo 2: Anatomia generale dell'apparato respiratorio.**

L'apparato respiratorio è formato da una serie di organi (figura 5) che permettono la fornitura di ossigeno e l'eliminazione di anidride carbonica dal sangue. In realtà, questo apparato, ha diverse funzioni oltre allo scambio di gas. Aiuta nella comunicazione, provvede al senso dell'olfatto e controlla il pH del sangue quindi garantisce il bilancio acido-base. Per farlo però, bisogna eliminare l'anidride carbonica in eccesso che rilascia ioni idrogeno reagendo con l'acqua. Se non si riesce ad eliminare tutta l'anidride carbonica allora l'idrogeno si accumula nel sangue e genera l'abbassamento del pH. L'apparato respiratorio viene anche utilizzato per regolare la pressione sanguigna, crea un gradiente tra gabbia toracica e addome favorendo il flusso della linfa e anche il ritorno venoso e infine aiuta nell'espulsione del contenuto addominale come ad esempio nella defecazione e nel parto. L'atto respiratorio si divide in due momenti: l'inspirazione e la espirazione. Durante la prima, l'aria entra, prosegue lungo tutto il percorso fino ad arrivare negli alveoli dove scambierà i gas con il sangue attraverso la parete stessa degli alveoli. Durante la seconda invece l'aria viene espulsa dai polmoni. Prima di arrivare agli alveoli, durante il percorso, non vi sono scambi gassosi con il sangue perché le pareti sono ancora troppo spesse. Le vie aeree vanno suddivise in due sezioni: superiori (naso, faringe, laringe) e inferiori (trachea bronchi e polmoni).

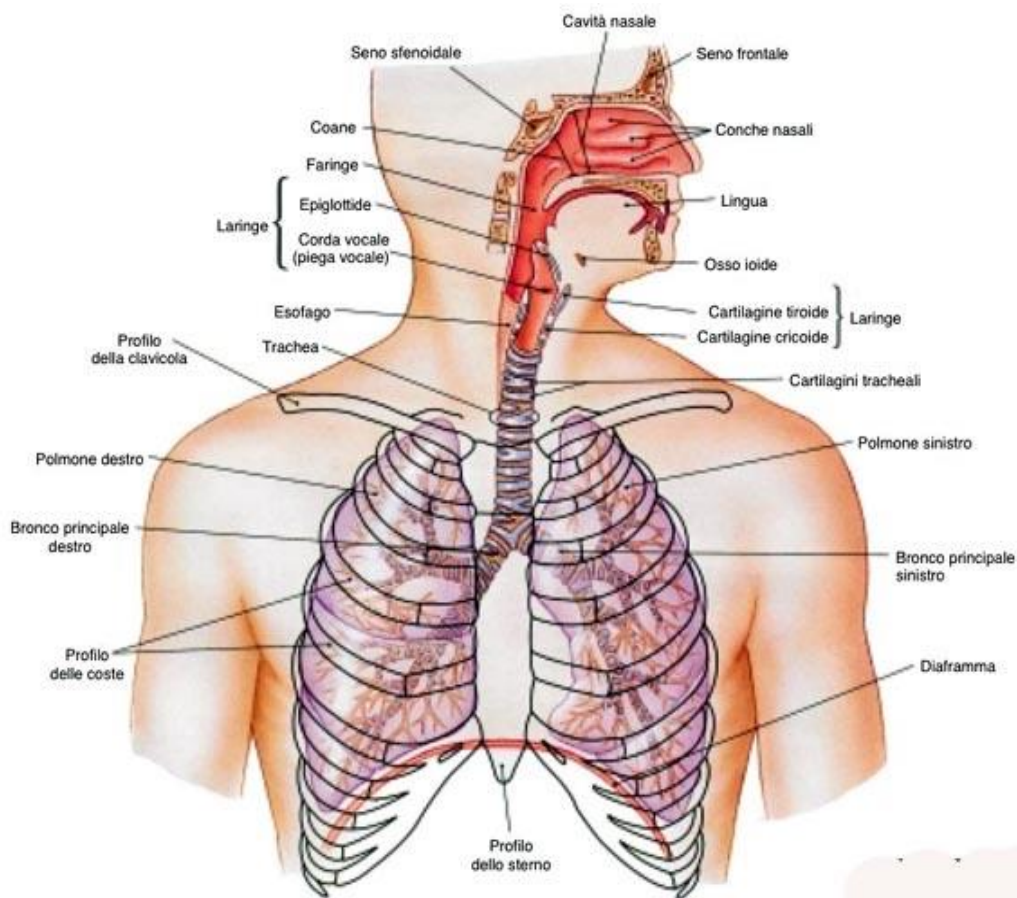


Figura 5: Apparato respiratorio con riferimento alle vie aeree superiori e inferiori.

Il naso ha la funzione di riscaldare, purificare e umidificare l'aria inspirata, rileva gli odori e funge da camera di risonanza per amplificare la voce. Esso ha quattro aperture, due anteriori dette narici e due posteriori dette coane. È caratterizzato da ossa e cartilagine ialina. Le cavità nasali presentano una cavità più piccola chiamata vestibolo da cui sporgono peli protettivi che bloccano l'entrata di materiale esterno. La cavità nasale è divisa a sua volta in fosse nasali a destra e a sinistra da un setto nasale che presenta tre componenti: vomere ossia la parte inferiore molto piccola, l'osso etmoide e un setto nasale cartilagineo. Nelle cavità nasali non c'è troppo spazio e questo assieme alle turbolenze causate dalle conche nasali permette all'aria di entrare in contatto con la mucosa che intrappola la polvere e sostanze esterne. La maggior parte della cavità nasale è rivestita da epitelio respiratorio ed è ciliato, colonnare e pseudostratificato. Questo epitelio presenta ciglia mobili per spostare il muco in una determinata zona e presenta anche cellule caliciformi che secernono muco. Gli odori vengono percepiti da cellule sensoriali che invece sono presenti nell'epitelio olfattorio che al contrario del precedente presenta cellule ciliate che però restano fisse. Proseguendo nei tratti respiratori, dopo il naso è presente la faringe, organo a forma di imbuto che si estende per 13 cm ed è divisa in tre regimi: rinofaringe posteriormente alle coane e al palato molle, l'orofaringe posteriore alla radice della lingua che si estende fino all'epiglottide e infine la laringofaringe che si porta verso il basso dietro la laringe e termina dove inizia l'esofago. Nella prima parte solo aria perciò è rivestita da epitelio colonnare pseudostratificato mentre le ultime due permettono il passaggio di aria e cibo perciò il tessuto epiteliale sarà squamoso e pluristratificato di conseguenza più resistente. A conclusione delle vie aeree superiori troviamo la laringe che è importante per la fonazione ed è lunga circa 4 cm. Essa impedisce che il cibo e i liquidi possano entrare nelle vie aeree. L'apertura della laringe è garantita da una struttura definita epiglottide che quando è a riposo si trova in posizione verticale mentre durante la deglutizione essa si solleva per chiudere le vie aeree e permette al cibo di andare verso l'esofago. La laringe è composta da nove cartilagini tre delle quali sono grandi e separate. Subito dopo le prime tre ossia epiglottica, tiroide e cricoide, vi sono le cartilagini più piccole ossia le aritenoidi e le corniculate che saranno molto importanti nel linguaggio. Le varie cartilagini saranno connesse tra loro mediante dei legamenti. Le pareti della laringe sono caratterizzate da muscoli estrinseci ed intrinseci che aiuteranno nella deglutizione. Passando alle vie aeree inferiori, la prima è la trachea, lunga circa 12 cm e con un diametro di 2,5 cm. Essa è situata nella zona anteriore all'esofago ed è caratterizzata da dodici anelli a forma di C costituiti da cartilagine ialina. Questi anelli rinforzano la trachea ed evitano il suo collasso durante l'inspirazione. La parte posteriore della trachea è caratterizzata da uno strato muscolare elastico per permettere al bolo di passare durante la deglutizione. Subito dopo lo sterno essa si biforca per poter formare il bronco principale destro e sinistro. Il cuore dell'apparato respiratorio è sicuramente il polmone. (figura 6)

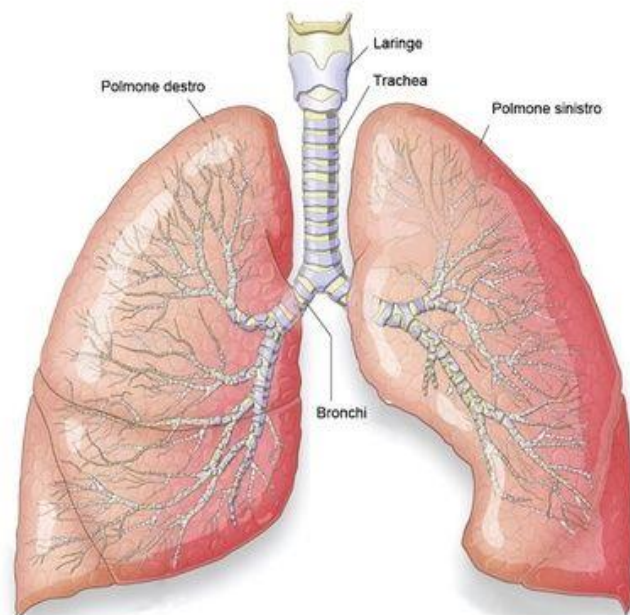


Figura 6: Vie aeree inferiori più in dettaglio. Trachea, bronchi, bronchioli e polmoni analizzati in maniera più approfondita

È un organo conico con una base abbastanza ampia e un apice che arriva a sporgere fin sopra la clavicola. È caratterizzato da due facce, una costale più esterna e una mediastinica più interna che presenta una fessura denominata ilo dove arriveranno nervi, vasi sanguigni e linfatici. Questa zona caratterizza la radice del polmone. I polmoni sono asimmetrici e non occupano tutta la gabbia toracica considerando anche la presenza di fegato, milza e stomaco. Il polmone destro è più corto perché sotto di esso vi deve essere lo spazio sufficiente per accogliere il fegato, mentre il sinistro sarà più in alto e più stretto in quanto il cuore è più spostato a sinistra perciò occuperà più zona mediastinica. Il polmone destro essendo più grande presenta tre lobi, superiore, medio e inferiore e due solchi definiti scissure che li separano. Uno è orizzontale e separa i lobi superiore e medio mentre l'altro è obliquo e separa il medio e l'inferiore. Ogni polmone ha un sistema complesso e ramificato che va dal bronco principale fino ai bronchioli terminali. Il bronco principale destro è lungo circa 3 cm ed è ampio e verticale più del sinistro. A destra, il bronco, prima di entrare nel polmone si biforca in un bronco lobare superiore ed insieme poi entrano nell'ilo. Il bronco principale sinistro è lungo 5 cm ed è più stretto e orizzontale, entra nell'ilo e solo dopo si ramifica contrariamente al destro. In entrambi i polmoni successivamente ai bronchi lobari ci sono altre biforcazioni in bronchi segmentali ognuno dei quali ventilerà una porzione chiamata segmento polmonare. Tutti i vari bronchi sono caratterizzati da tessuto fibroso elastico per aiutare nelle fasi della respirazione e la mucosa presente ha uno strato di muscolatura liscia definita muscolaris mucosae che si contrae e si rilassa andando a variare il diametro delle vie aeree per regolare il flusso dell'aria. Successivamente è possibile incontrare i bronchioli, molto più piccoli dei precedenti. La parte del polmone che viene ventilata da un bronchiolo sarà definita lobulo polmonare. I bronchioli non hanno ghiandole mucose ma sono ciliati in tutte le loro zone. Ognuno di essi è divisibile in 50-80 bronchioli terminali che si trovano alla fine

dei condotti di respirazione. Essi sono molto piccoli con un diametro di circa 0,5 cm e da ognuno di essi si formerà un bronchiolo respiratorio ancora più sottile che infine termineranno con delle piccole sacchette chiamate alveoli. (figura 7) Questi ultimi sono organizzati in grappoli che si sviluppano dalle pareti e si dispongono intorno ad un atrio. La zona del tratto respiratorio che non permette lo scambio gassoso con il sangue viene definita spazio morto e il suo aumento sarà direttamente proporzionale all'aumento del flusso d'aria. Ad avere un maggiore controllo sul flusso dell'aria sono sicuramente i bronchioli perché sono in numero maggiore e avendo una muscolatura liscia e mancanza di cartilagine riescono a cambiare il loro diametro in modo più efficiente. I polmoni sono i soli organi a ricevere sia sangue sistemico che sangue polmonare. Ogni polmone presenta circa 150 milioni di sacche, gli alveoli. Sono molto piccoli e caratterizzati da cellule dette pneumociti di primo tipo che costituiscono la maggior parte della superficie e permettono, grazie alla loro sottigliezza, di diffondere in modo rapido i gas nel sangue. Poi vi sono anche i pneumociti di secondo tipo di forma tondeggianti o cuboidale. Le cellule degli alveoli hanno diverse funzioni come riparare l'epitelio alveolare quando le cellule sono danneggiate, creare il surfattante polmonare che ricopre gli alveoli e permette il mancato collasso quando si espira. Le cellule più numerose nel polmone sono macrofagi alveolari che tengono gli alveoli liberi da sostanze estranee che non sono state trattene sufficientemente dalla mucosa delle vie aeree superiori. Ogni alveolo presenta tanti capillari sanguigni forniti dall'arteria polmonare. È importante non far accumulare negli alveoli liquidi in eccesso, perché i gas diffonderebbero lentamente nel liquido per ossigenare in maniera ottimale il sangue. I polmoni hanno un drenaggio linfatico molto esteso e questo evita l'accumulo di liquido sieroso all'interno. Ogni polmone è avvolto da pleura che è uno stato doppio di membrana sierosa. Verso l'interno è presente il foglietto viscerale che si espande nei lobi del polmone mentre verso l'esterno è presente il foglietto parietale che aderisce alla parte interna della gabbia toracica e alla faccia superiore del diaframma. Tra i due foglietti vi è uno spazio definito cavità pleurica e all'interno

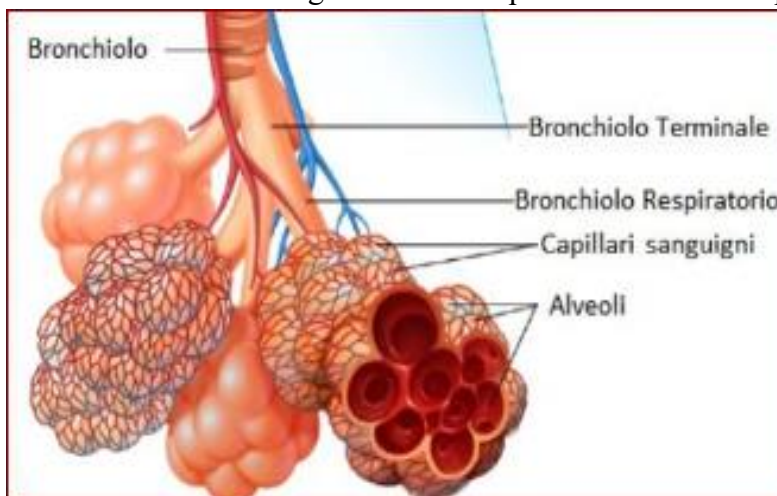


Figura 7: Parte terminale del polmone. Alveoli, zona in cui si svolge il vero e proprio processo di scambio gassoso aria-sangue.

di solito è presente liquido pleurico utile per ridurre al minimo l'attrito che è possibile provocare a causa dei moti respiratori. Un'altra funzione consiste nel creare un gradiente di pressione durante l'espiazione, la gabbia toracica si espande e tira verso l'esterno la pleura parietale. La pleura viscerale aderisce così alla parietale e poiché si sta muovendo verso l'esterno permette al polmone di espandersi. Così facendo, dentro il polmone, la pressione si riduce diventando inferiore rispetto all'atmosfera situata fuori dal polmone e, a causa del gradiente pressorio, l'aria entra nel polmone. L'ultima funzione del liquido e della pleura è la compartimentazione per dividere gli organi toracici e prevenire l'infiammazione o l'infezione degli organi vicini. I polmoni però non sono in grado di ventilare loro stessi. Infatti i polmoni riescono a funzionare correttamente grazie ai muscoli scheletrici ossia il diaframma e i muscoli intercostali. Il diaframma è a forma di cupola e separa la cavità toracica da quella addominale. Quando esso è rilassato, è ricurvo verso l'alto e schiaccia così i polmoni dal basso riducendoli al loro volume minimo. Quando vi è invece la contrazione, il diaframma si abbassa e i polmoni si espandono. Questo del diaframma è un continuo ciclo che si svolge durante le fasi dell'inspirazione e dell'espiazione aiutato da muscoli sinergici come gli intercostali interni ed esterni situati tra le costole. Questi muscoli hanno anche il compito di irrigidire la gabbia toracica prevenendo il collasso della gabbia stessa durante tutta la respirazione. Vi sono altri muscoli definiti accessori che favoriscono la respirazione, soprattutto quella forzata, facendo respiri molto profondi. Sia l'atto respiratorio che quello cardiaco, precedentemente analizzato, sono ritmici ma il cuore ha un suo pacemaker al contrario dei polmoni. Nella respirazione infatti, serve la coordinazione di più muscoli che saranno sottoposti a controllo centralizzato cioè dipendono da impulsi che provengono dal cervello. Un controllo sarà cosciente permettendo di inspirare ed espirare a piacimento e in maniera volontaria, mentre un secondo controllo sarà involontario con il quale si è in grado di respirare continuamente in maniera automatica [6].

## **2.1 Funzionamento nel neonato a termine.**

L'apparato respiratorio nel feto si sviluppa come una tasca nel pavimento della faringe che viene chiamata solco polmonare che cresce come un tubo, si allunga e si divide in due gemme polmonari intorno alla 4° settimana. Queste si ramificano e crescono sia lateralmente che posteriormente occupando tutta la zona posteriore al cuore. La ramificazione produce l'albero bronchiale che origina i bronchioli e si completa intorno alla 6° settimana. Gli alveoli continuano poi a crescere e a svilupparsi anche dopo la nascita fino ai dieci anni di età quando si raggiungerà infine una completezza. All' 8° settimana i polmoni si separano dal cuore e fino alla 9° settimana si avrà la formazione del diaframma. Entro l'11° settimana il feto inizia la respirazione fetale in maniera autonoma del liquido amniotico. Questa respirazione serve per preparare i polmoni e i muscoli respiratori per la vita dopo la nascita e cesserà durante il travaglio. Quando il neonato è fuori dalla



gestante inizia a respirare aria e il liquido viene riassorbito dal sangue in modo rapido. Inizialmente il neonato avrà molta difficoltà nella respirazione perché i polmoni sono collassati e in assenza di aria. Il neonato dovrà compiere dei respiri molto profondi per iniziare la vera e propria respirazione e per aprire gli alveoli polmonari. Anche i vasi polmonari inizialmente collassano ma una volta fatto il primo respiro, la pressione del torace diminuisce e il sangue entra e dilata i vasi. Le resistenze polmonari cessano, il forame ovale si chiude insieme al dotto arterioso e il flusso sanguigno si adatta al flusso dell'aria. Nei neonati si può individuare una laringe più alta in gola e l'epiglottide tocca il palato molle. Questo permetterà al neonato di respirare di continuo anche durante la deglutizione, cosa non possibile nell'uomo adulto. L'epiglottide devia il latte dalle vie aeree. Crescendo, all'età di due anni circa, la radice della lingua acquisisce forza e diventa più muscolosa spingendo la laringe verso il basso. Così non sarà più possibile deglutire e respirare contemporaneamente. Uno dei più frequenti stati che si manifesta in un feto o in un neonato che non ha ancora iniziato a respirare è il collasso polmonare. I casi di collasso si dividono in due categorie: atelettasia da compressione e da riassorbimento. La prima è causata da pressione esterna che impedisce l'espansione completa del polmone. Quando è presente aria nella cavità pleurica si sviluppa la condizione di pneumotorace causata da ferite della parete toracica oppure semplicemente dalla rottura da parte di un'area debole del polmone. La seconda invece si forma quando i gas vengono riassorbiti dal sangue e non vengono sostituiti da aria nuova causando il collasso degli alveoli. Quando un polmone collassa la pressione positiva in quella cavità pleurica può provocare lo spostamento di tutto il mediastino verso l'altra cavità pleurica, andando così a provocare anche il collasso parziale dell'altro polmone [6].

## **2.2 Funzionamento nel neonato pretermine**

I neonati prematuri spesso soffrono per la sindrome da distress respiratorio in quanto non hanno ancora prodotto una quantità adeguata di surfactante polmonare che sia adeguato e sufficiente per mantenere gli alveoli aperti. A causa di ciò, gli alveoli collassano durante l'espirazione e per poterli rigonfiare c'è la necessità di un grande sforzo. Il neonato però, esausto a causa dello sforzo, diventa cianotico ossia di un colore bluastrò perché viene a mancare l'ossigeno nel sangue. Comincia così la distruzione dell'epitelio alveolare e delle pareti dei capillari e il plasma inizia a entrare negli spazi aerei alveolari. Il plasma coagula e gli alveoli si riempiono di detriti cellulari. Questo fino a quando il neonato non sarà più in grado di compiere uno sforzo sufficiente per rigonfiare gli alveoli e se non viene curato in tempo può sopraggiungere la morte. La sindrome da distress colpisce circa il 60% dei neonati nati prima di ventotto settimane di gestazione e circa il 20% di nativi tra le trentadue o trentasei settimane rimanendo la causa di morte più comune nei neonati prematuri. Altri fattori di rischio a livello respiratorio per i neonati con sindrome da distress sono il diabete della gestante, l'aspirazione di sangue o di liquido amniotico, l'ipossia prenatale causata dal cordone ombelicale

avvolto intorno al collo del bimbo. La sindrome da distress è curabile usando un respiratore che forzi l'aria nei polmoni per mantenere gli alveoli gonfi fino a quando i polmoni del neonato producono il loro surfactante somministrando al neonato stesso, o surfactante esterno proveniente da animali o da batteri modificati geneticamente o somministrando ossigeno ma è più pericoloso e quindi meno usato. Questo perché l'ossigeno crea radicali liberi che arrecano danni come ad esempio la cecità o problemi ai bronchi e quando esso è tossico si può rimediare mediante una tecnica definita ossigenazione extracorporea di membrana (ECMO) in cui il sangue viene aspirato con un catetere dal collo del neonato ed introdotto in una macchina che immette ossigeno, lo riscalda e lo riporta nel bambino. Essa è una procedura molto delicata e quindi viene usata solo in determinate condizioni [6].

### **2.3 Processo della respirazione.**

In generale la respirazione è un processo molto complesso che richiede la meccanica respiratoria e anche la corrispondenza tra ventilazione e perfusione per poter far spostare l'aria internamente ed esternamente ai polmoni e per permettere un buono scambio aria sangue al livello alveolare. Devono funzionare in maniera ottimale entrambi i meccanismi altrimenti tutta la respirazione è ostacolata e il paziente è a rischio. La respirazione si basa su interazioni del sistema nervoso centrale e periferico. Ad esempio il funzionamento del diaframma è basato sulle interazioni dei neuroni generatori del ritmo respiratorio stimolati dall'anidride carbonica. I segnali poi discendono attraverso il midollo spinale cervicale prima di attraversare la materia grigia e svolgono ruoli significativi nella modifica fisiologica della funzione diaframmatica attraverso il monitoraggio della respirazione e della ventilazione. Il diaframma insieme a muscoli secondari fornisce la forza per generare un buon gradiente di pressione mentre la faringe protegge le vie aeree. Variando il diametro di quest'ultime, la faringe controllerà la pressione, la resistenza e il flusso d'aria per l'emissione dei suoni [7].

### **Capitolo 3: Neonati.**

Alla nascita il cordone ombelicale del neonato viene chiuso mediante una clip di plastica e poi tagliato in prossimità dell'ombelico. In questo modo il neonato non sarà più dipendente dalla placenta materna ed inizierà così il sostentamento autonomo. Subito dopo la nascita, gli aspetti che subiranno i cambiamenti più repentini sono la respirazione del neonato e la sua temperatura corporea. I polmoni infatti, iniziano a funzionare e permettono così lo scambio di ossigeno e di anidride carbonica. Inoltre il neonato, una volta uscito dal grembo materno, è ricoperto da liquido amniotico e quindi può raffreddarsi molto rapidamente. È per questo motivo che per evitare la perdita eccessiva di calore si asciuga il neonato e lo si pone sul lettino posizionato sotto una sorgente radiante. Dopo la chiusura del cordone, dal moncone in eccesso viene prelevato del sangue per poter effettuare delle analisi e per stabilire il gruppo sanguigno del neonato. Il primo test effettuato in sala parto è quello di Apgar per poter individuare i parametri vitali del neonato come ad esempio il colorito della pelle, la frequenza cardiaca, l'attività respiratoria e muscolare. Il test viene eseguito nei primi minuti subito dopo la nascita e ad ogni parametro ottenuto viene assegnato un punteggio. Se questo è compreso tra 7 e 10 allora il neonato sarà considerato normale se il punteggio è più basso allora il neonato sarà depresso e potrebbe aver bisogno di manovre di rianimazione. L'organizzazione mondiale della sanità definisce pretermine o prematuro un neonato partorito prima della 37<sup>o</sup> settimana di gestazione. I neonati pretermine costituiscono circa il 7% di tutti i nati ma il rischio, anche in Italia, è in forte aumento. I pretermine possono essere divisi in neonati di basso peso, di peso molto basso e di peso estremamente basso. Quest'ultima categoria presenta un peso inferiore a 1000 g e nascono in un periodo compreso tra le 23 e 33 settimane. Questi neonati possono incontrare numerose difficoltà e complicanze legate proprio alla loro prematurità [8].

#### **3.1 Relazione tra la gestante e il neonato.**

Uno studio significativo è stato effettuato sull'influenza delle cognizioni materne sullo sviluppo motorio dei neonati pretermine giungendo a due conclusioni fondamentali: la qualità dell'ambiente di assistenza sociale e fisica influenza gli esiti dello sviluppo motorio assieme alle interazioni tra i vari fattori ambientali e rischi biomedici causati dalla prematurità [9]. Uno degli studi più accreditati è stato quello basato sulla coerenza delle cognizioni materne nei primi mesi di vita. Si è giunti al confronto di due credenze materne ossia cognizioni sullo sviluppo del bambino e principi di cura comparando madri di neonati a termine e prematuri. Alla base dello studio vi sono due approcci, la continuità e la stabilità. La prima è definita come la coerenza delle prestazioni nel tempo in cui i valori medi non differiscono tra un momento e il suo successivo mentre la seconda è la coerenza della posizione degli individui in un gruppo nel tempo.

Si è svolto uno studio su questi due concetti sia per le cognizioni sia per i principi materni in quanto, i comportamenti e le credenze dei genitori hanno un impatto molto forte sullo sviluppo di bambini. Ci si è concentrati su due ragionamenti: quello categorico, che vede il bambino esente dai propri bisogni e quello prospettivista più complesso. I neonati prematuri e a termine di genitori apprensivi, reattivi e più sensibili mostrano una elevata sensibilità sociale nell'infanzia. Le madri dei bambini prematuri sono risultate più invadenti e meno sensibili e reattive; di solito sono madri di basso status socioeconomico, di giovane età o che hanno avuto più gravidanze a poca distanza l'una dall'altra. Uno dei primi obiettivi dello studio effettuato era esaminare se la continuità e la stabilità del pensiero materno e dei principi di cura differivano per stato di nascita, cioè misurate sia alla nascita e sia 5 mesi dopo. In seguito ad una serie di questionari compilati e analizzati con cura si è giunti a determinate conclusioni: le cognizioni materne studiate e i principi di cura non sono stati influenzati allo stesso modo dalla prematurità. Le madri si affidano sempre più al pensiero categorico. I risultati forniscono informazioni sullo sviluppo della complessità del pensiero e dei principi di accudimento a seguito di parti prematuri. Inoltre, dato che diverse cognizioni sullo sviluppo del bambino e sui principi dell'accudimento hanno mostrato traiettorie diverse, questi risultati evidenziano ulteriormente che la genitorialità è multidimensionale [10].

Diversi terapisti hanno affermato che quando ci si prende cura di bambini bisogna anche occuparsi delle madri in quanto soprattutto coloro che hanno tenuto in grembo i pretermine vedono i loro figli troppo piccoli e fragili anche dopo il periodo trascorso nell'incubatrice. Si è giunti alla conclusione di dover dare più forza e sicurezza alle madri in modo tale che la loro influenza sul neonato sia quanto più positiva possibile. Questo avrà una elevata influenza sullo sviluppo del bambino. La nascita di un pretermine ha un forte impatto emotivo sui genitori ma soprattutto sulla madre proprio dovuto alla preoccupazione di un mancato sviluppo nei propri figli. Molti studi si stanno dirigendo verso una soluzione per questo mancato sviluppo che sarà strettamente legato alla condizione emotiva delle gestanti ma ad oggi non sono ancora sufficienti [11].

Una delle patologie più pericolose che può condurre ad elevati rischi sia per la gestante sia per il feto o il neonato è la malattia di Graves. Essa può manifestarsi in diversi modi e uno di essi è proprio il parto prematuro. Per poter prevenire ciò la gestante viene curata mediante farmaci antitiroidei. Il feto va monitorato costantemente e anche successivamente al parto è necessario un continuo monitoraggio per verificare la costante presenza degli anticorpi creatasi con la somministrazione dei farmaci alla gestante. Questo perché il rischio di recidiva, nelle settimane successive al parto, è molto elevato e si manifesta con l'ipertiroidismo neonatale. Durante la gravidanza, la tiroide cambia la sua morfologia e la sua funzione, infatti i livelli di ormoni tiroidei di solito diminuiscono.

L'anamnesi della malattia di Graves rende più facile la diagnosi che consiste nella fuoriuscita di un gozzo da differenziare dalla normale sporgenza della tiroide nelle donne incinta. La conferma della presenza della malattia è spesso fornita dalla presenza di anticorpi anti-recettori di ormoni tiroidei definiti TSH (tiroteopo). L'ipertiroidismo può provocare gravi conseguenze sia nel feto sia nella mamma come ad esempio l'insufficienza cardiaca, parto prematuro e terapia intensiva. La valutazione della tiroide deve essere attentamente monitorata, 2 settimane dopo l'inizio, quindi ogni 2-4 settimane durante la gravidanza o finché si continua il trattamento antitiroideo. L'assunzione di iodio 131 è sconsigliata durante la gravidanza e il monitoraggio del trattamento antitiroideo durante la gravidanza si basa sul dosaggio di T4 e TSH libero (2 ormoni tiroidei). Si può però affermare che l'ipertiroidismo fetale o neonatale è raro e spesso gli anticorpi al morbo possono trasferirsi dalla madre al feto. È comunque essenziale, durante la gravidanza, un buon trattamento della malattia sulla gestante in modo tale da evitare il parto prematuro o le complicanze neurologiche a lungo termine. Infatti, feti di madri con malattia di Graves possono sviluppare ipertiroidismo per presenza transplacentare di anticorpi o ipotiroidismo per passaggio di farmaci antitiroidei. Il gozzo è il segno più efficace del distiroidismo fetale e può essere rilevato con misurazioni ecografiche standardizzate in base all'età gestazionale [12]. Al diminuire dell'età gestazionale la gravidanza può subire delle complicanze che portano, nella maggior parte dei casi, alla rottura della membrana o placenta provocando un parto prematuro. Secondo l'organizzazione mondiale della sanità, i parti prima della ventottesima settimana di gestazione detti pretermine, causati dalla rottura prematura della membrana fetale, sono i primi responsabili di una elevata mortalità. Il parto pretermine estremo è associato alla morte neonatale ancor prima di un mese di vita oppure, se sopravvive in terapia intensiva, morirà durante i 5 mesi di vita successivi. I neonati che sopravvivono a ciò sono coloro che comunque manifesteranno la displasia broncopulmonare (dall'inglese bronchopulmonary dysplasia, BPD), che potranno avere complicanze a livello di sviluppo fisico ma anche neurologico o soggetti a malattie cardiovascolari. La placenta è caratterizzata da liquido amniotico. L'amnio, involucre embrionale e fetale, è composto da 5 strati che, analizzando dall'interno all'esterno, sono: uno strato epiteliale amniotico interno, più vicino al feto la membrana basale, poi lo strato compatto e lo strato di fibroblasti e infine lo strato intermedio definito anche strato spugnoso. Nell'amnio saranno presenti nervi e vasi sanguigni. Prima della gestazione di 12 settimane, l'amnio è contenuto all'interno del sacco gestazionale e ricava ossigeno e nutrimento dal liquido amniotico circostante. La classica rottura prematura della membrana (PPROM dall'inglese pre-term premature rupture of membranes) potrebbe essere innescata dall'elevata PPRM con perdita di liquido amniotico che porta al danneggiamento della barriera della mucosa cervicale. Il sito più diffuso della rottura della membrana amniotica è la zona sopra cervicale in quanto è molto sottile e disgregabile e molto spesso carica di batteri ma l'esperienza

clinica ha dimostrato che non tutti i casi di PPRM seguono uno schema di rottura classico. L'alterazione della membrana PPRM è associata al marcato gonfiore e interruzione della rete di collagene all'interno degli strati compatto, fibroblastico e spugnoso. Gli enzimi implicati nella rottura della membrana sono definiti: metallo proteinasi della matrice (MPM) di diversa tipologia. La rottura spontanea delle membrane nella gestazione pretermine, ma non nella gestazione a termine, è stata associata ad elevate concentrazioni di liquido amniotico di MPM-8. La PROM pretermine è associata ad un'aumentata concentrazione di elastasi neutrofila nella concentrazione di liquido amniotico. Possono essere considerati diverse tipologie di PPRM come ad esempio quella classica nella zona sopra cervicale che può essere innescata dall'elevata PPRM con perdita del liquido amniotico o l'alta PPRM che presenta un difetto di membrana ma non vi è una grossa perdita del liquido amniotico. Con il tempo sono stati studiate diverse tipologie per poter riparare la membrana come l'uso di tappi di collagene o gelatina. Facendo uso di amnio patch, gli studiosi hanno verificato che la sigillatura avveniva nel 66% dei pazienti e in ognuno di loro le bande fibrinose stringevano parte o tutto il cordone ombelicale del feto. Il prolungamento della gravidanza dopo la rottura della membrana può provocare infezioni materne e fetali come ad esempio la ipoplasia polmonare verificatasi prima dello sviluppo embriologico di una membrana. Recentemente è stato trovato un metodo per poter prolungare il periodo di latenza dopo la rottura, mediante l'amnio-infusione che sembra non provocare nessun danno a livello neurologico. Questo metodo viene effettuato per via sottocutanea e viene liberato del liquido amniotico per poter eliminare la componente batterica (figura 8) [13]. Dopo una serie di confronti e discussioni avvenuti sull'effettiva migioria apportata da questa metodologia, alcuni studiosi sono arrivati alla conclusione che le amnio-infusioni continue non avevano condotto a risultati ottimali. Infatti, l'effetto positivo sulla sopravvivenza fetale era stato controbilanciato da un rischio in aumento di morte neonatale.

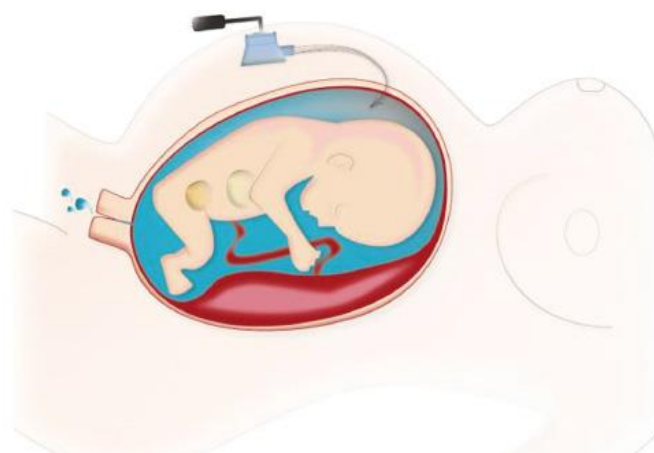


Figura 8: Amnio-infusione continua con soluzione salina ipotonica con liquido amniotico umano tramite un sistema di porte impiantato per via sottocutanea [13].

Questo è stato probabilmente associato all'uso delle soluzioni saline ad alta concentrazione di sale e ad un'eliminazione contemporanea di liquido amniotico. Successivamente si pensò di passare ad una soluzione salina ipo-osmotica (più diluita), simile al liquido amniotico umano naturale [13]. Per apportare migliorie significative allo sviluppo neurologico dei neonati pretermine (tra la 28° e 32° settimana) si era pensato di effettuare il massaggio infantile da parte delle madri. L'ipotesi di partenza, alla base dello studio, era quella riguardante lo sviluppo cerebrale e quindi neurologico a cui poi si sono aggiunte altre ipotesi come quella della riduzione dello stress e depressione materna o ancora, un miglioramento sull'attaccamento infantile. Alcuni effetti positivi riscontrati grazie al massaggio materno nei riguardi dei neonati pretermine sono stati: l'aumento di peso, il miglioramento nella distribuzione di grasso corporeo, l'aumento dello sviluppo gastrointestinale, miglioramento degli esiti neurocomportamentali, attenuazione del dolore e così via. L'aspetto relativo all'associazione tra massaggio e sviluppo neurocomportamentale inizialmente era rimasta poco chiara. Inoltre è possibile ottenere la giusta efficacia coinvolgendo i genitori e in particolare la mamma e quindi valutare quale effetto ha il massaggio sulla relazione madre-figlio. Il massaggio si presenta in due momenti ossia una fase tattile e una cinestetica. Alle mamme vengono insegnate le tecniche da utilizzare sui bambini per circa 15 min, due volte al giorno fino a quando il bambino non raggiunge l'età equivalente ad un neonato a termine. Le informazioni verranno ricevute dalla madre sia in forma applicativa sia in forma scritta per continuare il consulto anche dopo l'inizio del massaggio. La fase tattile inizia porgendo il bimbo in posizione prona e racchiudendolo nelle mani (figura 9). Per proseguire nel massaggio viene utilizzato dell'olio. Una mano della mamma resta ferma mentre l'altra accarezza il bambino con delicatezza ma anche ritmicamente e con una determinata decisione. Il massaggio viene eseguito in sequenza partendo dalla testa verso il collo, poi dalla spalla alla mano e da sinistra a destra, poi si passa alla parte posteriore del collo e infine verso i piedi. Dopo aver terminato tutto il procedimento è necessario tornare alla posizione delle mani a riposo per circa un minuto e poi si ricomincia il massaggio. La madre nell'atto, deve preoccuparsi di respirare lentamente e deve restare rilassata e prestare molta attenzione ad eventuali sintomi da stress da parte del bambino come il pianto o il singhiozzo o la presenza di macchie cutanee. Per la seconda fase ossia la cinestetica il bimbo viene posizionato in modo supino sempre con le mani della madre posti su di lui a riposo per abbracciarne il petto. Anche questa fase segue una serie di sequenze: 6 flessioni ed estensioni del braccio destro e sei del braccio sinistro e poi proseguire facendoli agire in contemporanea. Si prosegue poi passando agli arti inferiori sia a destra che a sinistra. Le madri dovranno segnare tutto in maniera dettagliata come ad esempio il tempo in cui è stata svolta la manovra che di solito corrisponde a 60 min dopo l'alimentazione. Quando poi il bimbo viene dimesso viene chiesto alla madre di continuare a massaggiare almeno fino a quando non si raggiunge il periodo di vita del neonato a termine.



Figura 9: Posizione prona "mani a riposo" nel protocollo di massaggio [14]

Il risultato primario è la potenza globale della frequenza beta (parametro dell'elettroencefalogramma EEG) nei neonati prematuri, all'età equivalente al termine, che hanno ricevuto terapia di massaggio o cure come di consueto [14].

### **3.2 Respirazione e deglutizione nei neonati.**

Tutti i mammiferi compresi i neonati alla nascita hanno bisogno di respirare e di alimentarsi. Però il percorso che il cibo compie attraverso la faringe interrompe la respirazione per qualche secondo. Per questo motivo vi è la necessità di una vera e propria coordinazione. Essa differisce per i neonati a termine e per i pretermine. Si è giunti alla conclusione che per i neonati pretermine vi è una interruzione di questa coordinazione riflettendo connessioni incomplete nel tronco cerebrale. Le vie dell'aria e del cibo si incontrano nella faringe e la deglutizione deve includere delle brevi pause respiratorie per poter proteggere le vie aeree. Il coordinamento tra questi due comportamenti critici per la sopravvivenza è spesso ridotto alla nascita, soprattutto nei pretermine. La nostra comprensione biomeccanica di succhiare, deglutire e respirare, come comportamenti distinti, è abbastanza sviluppata. Dopo la nascita, questi comportamenti sono principalmente controllati tramite generatori di pattern centrali (GPC) e entro poche ore dalla nascita la maggior parte dei mammiferi ha una qualche forma di coordinazione tra suzione e deglutizione e tra deglutizione e respirazione. Clinicamente, i neonati umani prematuri mostrano segni di disfunzione in tutti e tre i comportamenti, nonché una ridotta coordinazione tra loro. Per determinare i cambiamenti longitudinali nei comportamenti di suzione, deglutizione e respirazione, e il coordinamento tra di essi, nei neonati prematuri e a termine si sono effettuati esperimenti sui suini infantili convalidati (mammiferi). In primo luogo, i neonati prematuri inizialmente differiranno dai neonati a termine nell'alimentazione,



ma prima dello svezzamento non differiranno dai neonati a termine. In altre parole, la maggiore plasticità del sistema neurale pretermine consentirà a questi neonati di sviluppare modelli di alimentazione equivalenti ai neonati a termine alla stessa età. Come appena detto, i neonati prematuri differiranno dai neonati a termine durante il periodo di svezzamento. Per testare queste previsioni, bisogna testare: la maturazione dei comportamenti individuali (tassi di respirazione, suzione e deglutizione) e come cambiano i comportamenti integrati (le relazioni tra suzione e deglutizione e tra deglutizione e respirazione) durante il periodo infermieristico utilizzando un disegno a misure ripetute, confrontando le prestazioni a 7 e 17 giorni di età. In conclusione, dopo una serie di esperimenti e analisi statistiche, i suini a termine mostravano tassi di respirazione, suzione e deglutizione regolari e stabili all'età di 7 giorni e tali tassi sono rimasti costanti attraverso l'ontogenesi, ossia la serie di stadi successivi e di progressivi cambiamenti che l'embrione attraversa per dare origine all'individuo di una determinata specie. Nei neonati prematuri, una deglutizione ritardata è stata associata a disfagia dovuta ad un'alimentazione inefficiente che provoca un aumento della fatica e una diminuzione nel consumo di latte. Inoltre, il fatto che i neonati prematuri acquisissero latte per suzione meno normalizzato rispetto ai neonati a termine e che non migliorassero nell'acquisire il latte con il tempo, suggerisce che, nonostante il significativo sviluppo postnatale delle dinamiche suzione-deglutizione che si verificano tra i GPC per la suzione (cioè motoneuroni ipoglossi dalla formazione reticolare) e della deglutizione (il nucleo del tratto solitario), i pretermine mostrano ancora notevoli problemi nell'acquisizione del latte. Le differenze osservate nelle due tipologie di neonato nello sviluppo postnatale sono relative al fatto che suzione, deglutizione e respirazione iniziano in momenti diversi. Suzione e deglutizioni iniziano sin dal feto partendo dalla 11° o 13° settimana mentre lo scambio dei gas avviene soltanto successivamente alla nascita. L'interconnessione tra la deglutizione e le vie neurali respiratorie si verifica poco dopo la nascita e i neonati prematuri potrebbero non sviluppare mai connessioni sinaptiche sostanziali tra la via della deglutizione e gli interneuroni del tronco cerebrale che controllano la respirazione. Lo sviluppo di queste connessioni agisce come un regolatore che determina la quantità minima di tempo di gestazione, poiché la nascita prematura provocherà una ridotta sopravvivenza della prole. In conclusione tutti i mammiferi devono essere in grado di coordinare la deglutizione e la respirazione per sopravvivere [15]. Nonostante l'ampia variabilità tra i metodi utilizzati per studiare la coordinazione della respirazione e della deglutizione nell'infanzia, è stato riportato un riscontro coerente di espirazione post-deglutizione. Quest'ultima è significativa perché si ritiene che il flusso d'aria positivo dell'espirazione fornisca la clearance delle vie aeree. I neonati prematuri e i bambini deglutiscono durante tutte le fasi del ciclo respiratorio, ma solo alla fine si passa allo schema: inspirazione-deglutizione-espirazione. Questo modello è simile al modello adulto di inspirazione-deglutizione-espirazione. Il monitoraggio dei segnali respiratori

durante la suzione non nutritiva e l'alimentazione precoce può aiutare a identificare i neonati con un aumentato rischio di aspirazione e aiutare nel processo decisionale clinico [16]. È noto che i neonati prematuri hanno difficoltà nel passaggio dall'alimentazione tramite sondino all'alimentazione orale. Per questo motivo alcuni studiosi hanno deciso di esaminare la relazione tra succhiare e deglutire e tra deglutire e respirare. Per farlo si sono presi in esame 12 neonati prematuri con meno di 30 settimane di gestazione e 8 neonati a termine. La suzione, la deglutizione e la respirazione sono state registrate simultaneamente. Come risultato si è ottenuto che i neonati prematuri ingoiano in fasi diverse della respirazione rispetto alle fasi delle controparti a termine e si è concluso che le difficoltà dei pretermine nell'alimentazione è il risultato di un'interfaccia inappropriata deglutizione-respirazione rispetto ad un'interfaccia suzione-deglutizione.

### **3.3 Impatto delle avversità sulle funzioni cardio-respiratorie nei pretermine.**

La nascita pretermine è la principale causa di morte infantile in tutto il mondo con un margine di miglioramento nel tempo ma non sufficiente per aumentare la qualità della vita dei neonati. Essi sono sottoposti a numerose avversità a causa della loro immaturità anatomica e fisiologica come i polmoni sottosviluppati oppure i meccanismi di difesa immaturi. Molti prematuri alla nascita presentano segnali come grugniti o retroazioni toraciche che richiedono un rapido intervento perché indicatori di insufficienza respiratoria. La parete toracica del pretermine è caratterizzata da matrice di collagene poco sviluppata e ciò comporta un collasso polmonare da non sottovalutare affatto. Inoltre i muscoli inspiratori dei prematuri hanno minor numero di fibre e ciò li rende più suscettibili alla fatica quando vengono caricati. Tutte queste complicanze rendono il neonato pretermine vulnerabile alle apnee centrali e ostruttive che possono presentarsi come profonde causate da una scarsa capacità di riserva respiratoria e inducono bradicardia temporanea. Le apnee sono solitamente precedute da un periodo di ipo ventilazione. Il sistema respiratorio è uno stretto collaboratore del sistema cardiovascolare infatti un buon trasporto dell'ossigeno dipende da un sistema cardiovascolare efficiente. Dopo la nascita, il clampaggio ritardato del cordone ombelicale è essenziale per garantire un trasferimento sufficiente di sangue placentare al bambino e per stabilizzare il sistema cardiorespiratorio, riducendo a sua volta la necessità di trasfusioni. I neonati prematuri hanno curve di dissociazione dell'ossiemoglobina che sono gravemente spostate a destra, rendendo questi neonati soggetti a grave ipossia o alla più comune anemia dovuta ad un sistema molto immaturo e attenuabile mediante trasfusioni di sangue. I neonati prematuri sono ad alto rischio di condizioni respiratorie come apnea della prematurità, sindrome da distress respiratorio e displasia broncopolmonare, oltre a infezioni respiratorie, respiro sibilante, riammissione in ospedale e ridotta capacità di esercizio. La disregolazione dell'ossigeno è associata a disturbi dello sviluppo nell'infanzia che dipendono spesso dal sesso dell'individuo. Nei maschi, ad esempio, sono stati riconosciuti scarsi esiti respiratori che

richiedono supporto prolungato a causa di vie aeree maggiormente ostruite rispetto al genere femminile. L'immaturità anatomica e fisiologica può presentare fattori di stress letali nel neonato prematuro, come ipossia, acidosi, ipoglicemia e stress da freddo. Inoltre, i neonati prematuri sono esposti a molti fattori di stress a causa degli effetti collaterali negativi delle strategie terapeutiche (es. iperossia, barotrauma) o dell'ambiente ospedaliero. I fattori di stress fisiologici e psicologici non si escludono a vicenda e alcuni come l'ipossia, l'iperossia e l'infiammazione influiscono sulla funzione fisiologica, a seconda della tempistica e della gravità e intensità dello stimolo oltre all'età dello sviluppo dell'individuo in cui si incontra lo stimolo stesso. I fattori di stress possono agire indipendentemente attraverso percorsi distinti o interagire tra loro e possono indurre risposte acute persistenti a lungo termine che sono mediate dalla plasticità neuronale. La programmazione perinatale è il termine usato per l'impatto a lungo termine dei fattori di stress ambientali sperimentati sia in utero sia durante la vita neonatale [17].

La sopravvivenza dopo la nascita dipende interamente dall'apporto di ossigeno e dalla rimozione dell'anidride carbonica che è mediata dall'efficiente diffusione dei gas attraverso l'epitelio alveolare e le cellule endoteliali al sangue nella circolazione polmonare. Alla fine della gestazione e dopo la nascita, la continua crescita polmonare crea estese superfici alveolari che mediano un efficiente scambio di gas. La sopravvivenza dei pretermine è limitata dalla mancanza di surfattante polmonare necessario per ridurre la tensione superficiale nel polmone periferico. Tuttavia, nonostante la terapia intensiva, il danno polmonare e il rimodellamento causano una malattia polmonare cronica, definita "displasia broncopolmonare", una complicanza clinica comune nei neonati estremamente prematuri [18]. La BPD è descritta come un'importante infiammazione al polmone infantile producendone un ritardato e disordinato sviluppo e causa problematiche sia a livello neonatale sia provoca una continua mortalità nella crescita e nello sviluppo anche dopo l'uscita dall'ospedale a causa di una disfunzione a livello cardiopolmonare. I quattro principali fattori di rischio per il disturbo includono la nascita prematura, l'insufficienza respiratoria, l'integrazione di ossigeno e la ventilazione meccanica. Anche la suscettibilità genetica, l'infezione e il dotto arterioso pervio sono stati implicati nella patogenesi della malattia. Le strategie ad oggi più efficaci nel prevenire o ridurre la gravità del disturbo includono la prevenzione della prematurità e la chiusura di un dotto arterioso pervio significativo a livello clinico [19]. La BPD è caratterizzata da un aumento delle dimensioni dello spazio aereo, che porta alla riduzione del rapporto superficie di scambio/volume e all'insufficienza respiratoria. La BPD, che si verifica dopo la nascita o in neonati prematuri con peso alla nascita molto basso (dall'inglese Very Low Birth Weight, VLBW) a causa di lesioni ambientali multiple al polmone immaturo o come conseguenza di un'infezione pre o postnatale, è principalmente caratterizzata da uno sviluppo alveolare e microvascolare alterato. Essa è la malattia respiratoria cronica più comune nei neonati

prematuri e colpisce circa un terzo di quelli con VLBW. Inizialmente descritta come una complicanza della sindrome da distress respiratorio neonatale (RDS, respiratory distress syndrome), la BPD era caratterizzata da fibrosi estesa e zone di alveoli sovradistesi o collassati. La malattia si è poi evoluta considerevolmente a causa dell'uso di corticosteroidi prenatali. L'integrazione di ossigeno rimane una pratica di routine nella terapia intensiva neonatale e contribuisce al danno polmonare. Una serie di marcatori che provocano l'aumento della perossidazione, sono stati trovati nei neonati che in seguito hanno sviluppato BPD e hanno dimostrato di essere correlati con l'insorgere della malattia. I neonati prematuri sono tanto più esposti perché i meccanismi di difesa antiossidanti maturano solo in tarda gravidanza. Nella BPD, l'infiammazione derivante dalla ventilazione meccanica, dalla tossicità dell'ossigeno o dall'infezione pre o postnatale porta a un numero molto elevato di macrofagi nel fluido di lavaggio bronco-alveolare (BAL, dall'inglese Broncho-Alveolar Lavage). Nel BPD è stato dimostrato un aumento dell'escrezione di prodotti di degradazione dell'elastina, al contrario, le lamelle elastiche dei vasi sanguigni sembrano normali. Spesso la BPD viene paragonata per molte analogie all'enfisema per gli adulti sebbene molecole e percorsi di segnalazione simili siano rilevanti per la patogenesi di entrambe le malattie. Non si ottengono però sempre gli stessi effetti biologici, perché l'enfisema si verifica in un polmone con una struttura completa, mentre la BPD si verifica in un organo in via di sviluppo. L'obiettivo primario è alleviare le lesioni che alterano le strutture parenchimali polmonari in entrambe le malattie. Tuttavia, questo potrebbe essere insufficiente per consentire la riparazione alveolare. Ovviamente la BPD non si verifica in tutti i neonati VLBW. Vi sono prove crescenti che il rischio di sviluppare questa malattia dipende dalla suscettibilità genetica e si sospetta che siano coinvolti vari polimorfismi genici [20]. Ricapitolando, la displasia broncopolmonare (BPD) è una complicanza polmonare nei neonati prematuri con insufficienza respiratoria e si sviluppa nel 30-50% dei neonati con peso alla nascita inferiore a 1000 gr. Si pensa che coinvolga un danno indotto dal ventilatore e dall'ossigeno a un polmone immaturo che si traduce in una risposta infiammatoria e termina in uno sviluppo polmonare del tutto errato con angiogenesi e alveolarizzazione disregolate (nuovo BPD). Morbilità e mortalità importanti sono associate a questa malattia polmonare [21]. Molti bambini con questa problematica possono essere gestiti da casa mediante ossigeno. Essi necessitano di ossigeno a 36 settimane di età gestazionale e di solito vengono aiutati mediante la ventilazione meccanica che però distende le vie aeree e peggiora la situazione. Con il tempo si è notato come ventilazioni migliorate abbiano portato allo sviluppo di una nuova BPD. La vecchia BPD è stata caratterizzata dalla formazione di membrane ialine, la rottura epiteliale delle vie aeree, metaplasia epiteliale, e fibrosi. La nuova BPD, è caratterizzata da semplificazione alveolare, alterazioni microvascolari polmonari e piccole lesioni delle vie aeree. Sebbene la maggior parte dei bambini con BPD venga svezzata dall'ossigeno entro un anno, i bambini in età scolare con diagnosi

di BPD moderata o grave continuano ad avere problemi respiratori anche a 6 anni di vita e i cambiamenti persistono nell'adolescenza. Alcuni bambini avranno la diagnosi di BPD lieve, ma torneranno a casa all'aria aperta e si nutriranno per bocca. Altri bambini avranno una malattia polmonare grave e necessiteranno di tracheostomie e ventilazione meccanica continua simile al "vecchio BPD". Prima che i neonati vengano dimessi dalla terapia intensiva neonatale e portati a casa con l'ossigeno, bisogna far riferimento alla stabilità del bambino, alla capacità del genitore e alla disponibilità di servizi di supporto nell'area in cui vive la famiglia. (fig 10). Il bambino deve anche avere una riserva polmonare sufficiente per rimanere stabile durante una disconnessione accidentale a breve termine dall'ossigeno supplementare. Il bambino dovrebbe essere in grado di mantenere una saturazione minima >80% nell'ambiente per 30 minuti prima della dimissione. Deve essere eseguito, prima della dimissione, un ecocardiogramma per valutare l'ipertensione polmonare. È necessario valutare anche la capacità del genitore in quanto la famiglia ha bisogno di sentirsi a proprio agio nell'avere un bambino a casa che richiede cure e monitoraggio extra. Dovranno anche essere in grado di gestire i farmaci, le apparecchiature per l'ossigeno e il monitor domestico. Il metodo pratico non invasivo per la valutazione dell'ossigenazione è la pulsossimetria. In precedenza, il bambino veniva mandato a casa con un monitor cardiaco/apnea in quanto i pulsossimetri erano poco affidabili e in numero limitato. Poiché sono migliorati, il monitoraggio della saturazione di ossigeno è diventato più affidabile con letture stabili e una forma preferita di monitoraggio continuo. Una volta che il bambino è stato dimesso, inizia la determinazione della disponibilità allo svezzamento dell'ossigeno. Sebbene molti bambini svezzino prima, l'età media allo svezzamento è di 10 mesi di età. (fig 11).

1. Stabile con  $<1/2L$  100% di ossigeno
  - Mantenimento di saturazioni superiori al 92%
  - Nessuna apnea che richiede intervento per 5 giorni
  - Adeguato aumento di peso giornaliero (20 g/giorno)
2. Operatore sanitario a domicilio disponibile
  - Pulsossimetria o monitor dell'apnea
  - Bombole di ossigeno domestiche o condensatore di ossigeno
3. Formazione dei genitori completata
  - Educazione alla RCP e piano di emergenza in atto
  - Piano di copertura di riserva per i genitori
  - Medico di base coinvolto

Figura 10: Criteri per l'ossigenoterapia domiciliare.[22]

Una volta che il bambino è stato dimesso, inizia la determinazione della disponibilità allo svezzamento dell'ossigeno. Sebbene molti bambini svezzino prima, l'età media allo svezzamento è di 10 mesi di età. (fig 11).

I neonati con disturbo borderline hanno un rischio maggiore di ipertensione polmonare (dal 25 al 37% dei neonati) e possono progredire verso l'insufficienza cardiaca destra se si trovano in gravi condizioni. La mortalità per i bambini con ipertensione polmonare non trattata oltre i 3 mesi di età corretta è di circa il 40% entro 2 anni. Il trattamento ospedaliero dell'ipertensione polmonare con BPD comprende ossido nitrico inalato, vasodilatatori polmonari e farmaci orali. I casi più gravi si osservano nei bambini che richiedono ventilazione meccanica continua e tracheostomia. Alcuni bambini con BPD hanno un aumento della pressione sanguigna sistemica (> 95% per l'età post-mestruale) e richiedono farmaci. La maggior parte dei bambini con ipertensione in terapia intensiva neonatale che richiedono un trattamento, avrà uno screening ecografico renale e uno screening della funzionalità renale prima della dimissione. I neonati sono trattati con un'ampia varietà di farmaci come i beta-bloccanti [22]. In aggiunta a ciò che si è appena esposto vi è un'ulteriore patologia riguardante i neonati prematuri ossia la sindrome da distress respiratorio. Questa si sviluppa a causa della rapida formazione delle specie reattive all'ossigeno e l'elevata reattività dei radicali liberi porta alla morte delle cellule respiratorie.

1. I bambini vengono valutati nella clinica di follow-up ogni 2-4 settimane.
2. Saturimetri domiciliari continui - mantengono la saturazione >93%
3. Una volta stabilito che il bambino è stabile, svezzare l'ossigeno gradualmente di 1/8 LPM o 0,1 LPM per ogni passaggio, a seconda del tipo di flussometro utilizzato.
  - Monitoraggio continuo per valutare le saturazioni mentre si mangia e si dorme
  - Istruire la famiglia ad aumentare l'ossigeno se la saturazione è inferiore al 93% e informare il medico che gestisce l'ossigeno (livello di saturazione minimo obiettivo 93-95%)
  - Considerare uno svezzamento più lento per l'ipertensione polmonare o se la crescita è stagnante.
4. Il neonato può essere prima svezzato all'aria della stanza durante i periodi di veglia
5. Una volta che l'aria della stanza si è stabilizzata durante il giorno, eseguire il test di ossimetria durante la notte
  - Se le saturazioni >90% per il 98% dello studio, passare all'aria ambiente
  - Potrebbe prendere in considerazione lo svezzamento se la saturazione di ossigeno è >90% per il 96% dello studio senza bassi livelli di desat o se si sospetta un artefatto, tranne quando ci sono comorbilità (ipertensione polmonare, scarsa crescita, cattiva ROP)
  - Ripetere lo studio di ossimetria durante la notte sull'aria della stanza.
6. Una volta in aria, tieni l'ossigeno e il bue da polso in casa per usare il PRN per 3 mesi o più (per URI acuti)

Figura 11: Protocollo di svezzamento domiciliare con ossigeno proposto [22]

La sindrome da distress respiratorio (RDS), anche chiamata malattia della membrana ialina, è il disturbo respiratorio più comune nei neonati prematuri ed è la principale causa di vie aeree periferiche poco sviluppate e scarsa produzione di surfattante da parte delle cellule di tipo II. La carenza di surfattante è l'eziologia più frequente della RDS nei neonati molto prematuri e moderatamente prematuri, mentre è stato riportato che il taglio cesareo e l'infezione polmonare giocano un ruolo importante nello sviluppo della RDS nei prematuri tardivi che vedremo in seguito. I neonati, soprattutto se nati prematuramente, sono altamente suscettibili al danno ossidativo, per diverse ragioni. Ad esempio, i neonati hanno livelli più elevati di ferro libero rispetto ai bambini più grandi, e ciò provoca una produzione dei radicali idrossilici tossici. D'altra parte, sono state dimostrate capacità antiossidanti ridotte nei neonati prematuri, sia a causa dell'interruzione del trasferimento placentare-fetale di molecole antiossidanti, sia per un'insufficiente produzione endogena. Livelli fetali di enzimi antiossidanti (AO), aumentano progressivamente durante la gestazione. Pertanto, durante le ultime 4-6 settimane di gestazione, è stato osservato un aumento del 150-200% dell'attività degli enzimi antiossidanti presenti nei polmoni. Contemporaneamente, si è verificato un rapido aumento del contenuto di tensioattivo polmonare e di conseguenza, nei neonati prematuri si è avuta l'attivazione della via ossidativa durante la RDS che ha interagito con un sistema enzimatico AO immaturo. I bambini molto prematuri sono ad alto rischio di RDS, a causa della carenza di surfattante e dello scarso sforzo respiratorio. Eventi successivi probabilmente spostano l'equilibrio dallo sviluppo polmonare a uno di maturazione prematura, che si traduce in BDP. Diversi aspetti, come la ridotta maturazione alveolare, la proliferazione e la contrazione delle cellule muscolari lisce, l'ipertensione polmonare, l'ipertrofia ventricolare destra e una risposta incontrollata all'iperossia, sono tutti in relazione con il danno polmonare neonatale. Inoltre, i neonati molto prematuri, necessitano frequentemente di supporto respiratorio non invasivo o ventilazione meccanica per stabilizzarsi con successo e per gestire il distress respiratorio al momento della nascita. L'integrazione con l'ossigeno dopo la stabilizzazione avvenuta in sala parto è un intervento che può causare gravi danni perciò a volte è più conveniente usare o ventilazione ad alta frequenza o ventilazione mirata al volume perché più protettive. L'infezione da liquido amniotico è associata all'RDS. Tra i meccanismi patogenetici della RDS è considerato importante il rilascio sistemico di citochine pro-infiammatorie, in quanto stimola l'endotelio vascolare, e l'attivazione e successivo sequestro polmonare dei neutrofili e monociti. I neutrofili attivati generano specie tossiche dell'ossigeno e rilasciano enzimi, che possono provocare lesioni e aumento della permeabilità vascolare polmonare, caratteristica dell'RDS. Alla nascita, i neonati prematuri sono soggetti a periodi di ipossia e riossigenazione, che può causare l'attivazione dei neutrofili. Quando essi sono stimolati da microrganismi, si attivano e aumentano il metabolismo

ossidativo e si forma ossigeno tossico. Se questo non viene inattivato la sua reattività chimica porta alla morte delle cellule respiratorie. La somministrazione del surfattante aiuta a migliorare i disturbi di RDS e riduce la mortalità grazie alla mancata necessità di utilizzare la ventilazione meccanica. Per evitare quest'ultima si considera di utilizzare la pressione positiva continua nelle vie aeree nasali (nCPAP, dall'inglese Nasal Continuous Positive Airway Pressure). Questo fenomeno facilita il passaggio del liquido dalle vie aeree al tessuto interstiziale da dove viene eliminato. Inoltre, la pressione positiva di fine espirazione (PEEP, dall'inglese Positive End Expiratory Pressure) sembra impedire al liquido di riempire nuovamente le vie aeree tra un gonfiaggio e l'altro. Il volume corrente, durante la rianimazione dei neonati, non viene monitorato. Esso equivale al quantitativo d'aria immesso nei polmoni durante un atto respiratorio non forzato e se si presenta in quantità eccessive può danneggiare i polmoni a causa di un gonfiaggio esagerato. È stato dimostrato come il barotrauma durante la ventilazione a pressione positiva intermittente porti al rilascio di citochine infiammatorie che possono provocare la malattia polmonare cronica. Diverse unità neonatali utilizzano la ventilazione meccanica convenzionale sincronizzata (SIMV, Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation) con bassa pressione inspiratoria di picco (PIP) per ottenere una ventilazione delicata dei neonati. Sebbene alcune modalità di ventilazione siano meno invasive, tutte hanno conseguenze potenzialmente negative in termini di danno tissutale derivante dalla produzione sia di ROS che di RNS (2 radicali liberi). I neonati nati da madri con diabete durante la gravidanza hanno un aumentato rischio di disturbi respiratori [23]. L'apnea e la sindrome della morte improvvisa (SIDS, Sudden Infant Death Syndrome) si aggiungono alle precedenti preoccupazioni mediche nella popolazione neonatale. Le vulnerabilità respiratorie come l'ipossia predispongono il neonato allo sviluppo dell'apnea. La SIDS provoca una complicanza rispetto all'equilibrio respiratorio, gestita dal tronco cerebrale e questo potrebbe essere connesso con la prematurità. In particolare, l'infezione e l'infiammazione possono svolgere un ruolo cruciale nella patogenesi dell'apnea neonatale e della SIDS. L'apnea è un comune segno di presentazione dell'infezione nei neonati e una lieve infezione virale o batterica precede la morte nella maggior parte dei bambini. I neonati prematuri hanno una respirazione periodica instabile, sensibile all'ambiente. Una diminuzione del drive respiratorio come anche una ridotta funzionalità polmonare predispongono il neonato all'apnea e all'ipoventilazione che a loro volta possono generare bradicardia. I neonati prematuri con apnea, indipendentemente dalla gravità, hanno risposte ventilatorie depresse e ritardate all'ipercapnia ossia l'eccessivo contenuto di anidride carbonica nel sangue, e risposte appropriate ma un po' ritardate all'iperossia ossia il troppo quantitativo di ossigeno nell'organismo. Quindi il controllo centrale immaturo della respirazione è un meccanismo importante nella patogenesi della "respirazione irregolare" e dell'apnea dell'infanzia.



Poiché la respirazione irregolare e le apnee prolungano la permanenza in ospedale, ciò può avere un effetto così negativo che è necessaria la ventilazione meccanica e, nel peggiore dei casi, può essere fatale. La gestione dei neonati prematuri con apnea comporta terapie farmacologiche e non farmacologiche che consistono nell'offrire ossigeno supplementare e supporto non invasivo mediante la CPAP. I neonati molto prematuri hanno una maturazione ritardata del controllo respiratorio che li espone ad un aumentato rischio di eventi cardiorespiratori e ad infezioni. Per caratterizzare l'insorgenza di eventi cardiorespiratori in neonati estremamente prematuri è stato condotto uno studio prospettico su 33 neonati estremamente prematuri nati tra le 23 e le 28 settimane di età gestazionale clinicamente stabili. Sono state effettuate registrazioni cardiorespiratorie notturne settimanali tra le 25 e le 45 settimane di età post-concezionale durante e dopo la loro dimissione dalla terapia intensiva neonatale. Dai risultati ottenuti, nei neonati molto prematuri gli eventi cardiorespiratori si verificavano all'età equivalente al termine e dopo la dimissione ospedaliera. Inoltre, si era notata una vulnerabilità importante alle infezioni durante il primo sviluppo postnatale che ha causato l'insorgere di apnee. In definitiva i neonati molto prematuri sono ancora immaturi anche dopo essere arrivati all'età equivalente al termine e sono per questo molto vulnerabili alle infezioni [24]. I neonati prematuri tardivi sono definiti come quei bambini nati tra, e incluse, le 34 settimane e 0 giorni e 36 settimane e 6 giorni. Alla nascita, i neonati prematuri sono a maggior rischio di morbilità come ad esempio il distress respiratorio, ipotermia, difficoltà di alimentazione e ipoglicemia. Dopo la dimissione invece sono a maggior rischio di riospedalizzazione, mortalità, e altre morbilità tipo le neurologiche o le respiratorie, dello sviluppo psichiatrico e di alcuni disturbi comportamentali. Il monitoraggio delle morbilità a breve e lungo termine è importante nella popolazione pretermine tardiva. Dal 1990 al 2005 si è registrato un aumento significativo delle nascite pretermine e i bambini nati più tardi nel periodo pretermine (i tardivi) hanno rappresentato la maggior parte di questi. L'Istituto nazionale per la salute infantile ha riunito un gruppo di esperti per enfatizzare la vulnerabilità e prematurità di questa categoria [25]. La morbilità respiratoria a lungo termine è una preoccupazione frequente per gli ex neonati prematuri. L'aumento della reattività delle vie aeree e i disturbi del respiro sibilante sono comuni in questa popolazione. Le stesse vie aeree possono subire modifiche funzionali e strutturali, inclusi cambiamenti nella matrice extracellulare delle vie aeree che possono, a loro volta, modulare le vie di segnalazione a valle verso l'iperossia o le vie aeree vulnerabili esposte alla pressione. Nell'ultimo decennio c'è stato un diffuso passaggio dalla ventilazione meccanica invasiva alla ventilazione non invasiva. In conclusione, c'è una grande necessità di ridurre la morbilità respiratoria a lungo termine negli ex neonati prematuri e per questo ci si è concentrati principalmente sulla funzione delle vie aeree poiché questa è più facilmente

misurabile e che consentirà poi in seguito di trovare nuovi approcci terapeutici alla gestione della respirazione neonatale [26].

### **3.4 Approcci per poter attenuare o curare le avversità dei prematuri.**

Le avversità affrontate nei capitoli precedenti che conducono all'insufficienza respiratoria, determinano l'uso della ventilazione meccanica che però provoca nei neonati delle lesioni molto gravi alle vie aeree causate dalle pressioni esagerate fornite, molto maggiori rispetto a quelle che un neonato avrebbe ricevuto in utero normalmente. Quelli maggiormente a rischio sono i bambini che nascono prima delle 30 settimane di gestazione. Per sopperire a questa grave mancanza di ossigeno con il tempo si sono sviluppate numerose terapie di vario genere e qui di seguito ne saranno riportate alcune. La maggior parte dei neonati prematuri ha delle carenze di surfattante e i tensioattivi permettono la riduzione della tensione superficiale all'interfaccia aria-liquido migliorando così la compliance polmonare. La terapia con tensioattivi derivanti da polmoni bovini o suini è un pilastro per la terapia relativa alla RDS. Mediante il surfattante si elimina o si riduce la necessità di supporti ventilatori meccanici riducendo il danno polmonare che ne consegue. I tensioattivi di solito vengono somministrati subito dopo la nascita e successivamente ogni dodici ore in caso di complicazioni e passano direttamente nella trachea grazie ad un tubo di alimentazione o ad un catetere vascolare. Più recentemente è stato somministrato mediante pressione positiva continua delle vie aeree. Alcuni studi randomizzati di neonati prematuri hanno condotto alla approvazione della proposta riguardante la somministrazione di surfattante oltre i primi giorni di vita. Si era notata una diminuzione dell'incidenza di BPD e mortalità nei neonati che ricevevano una più elevata quantità di surfattante. Un' ulteriore terapia è quella associata all'uso delle cellule staminali coinvolte nello sviluppo polmonare. Se queste staminali non funzionano, si impedisce l'autoriparazione del tessuto polmonare immaturo e questo genera il disturbo o il rischio di BPD. Le cellule staminali a cui si fa riferimento sono quelle mesenchimali che migliorano l'angiogenesi e demoliscono i batteri. Queste sono state scoperte all'interno del tessuto e del sangue del cordone ombelicale ma sono state definite come in grado di inibire la funzione delle cellule immunitarie che quindi procedono a scomparire. Anche alcuni fattori di crescita come il VEGF (dall'inglese Vascular Endothelial Growth Factor) promuovono lo sviluppo strutturale alveolare [27]. Un'altra forma di protezione riguardante le patologie da distress o da BPD è l'utilizzo di antiossidanti che proteggono il polmone prematuro dagli effetti deleteri provocati delle specie reattive dell'ossigeno. La protezione consiste nella riparazione del tessuto polmonare danneggiato e nell'ottenere una buona alveolarizzazione e vascolarizzazione [28]. Anche l'utilizzo di inositolo nei prematuri può ridurre morte e disabilità. Esso è un nutriente essenziale per le cellule e molto presente nel latte materno. Se il livello di inositolo si abbassa nei

neonati prematuri affetti da patologia di distress essa sarà nella sua forma più aggravata [29]. Negli ultimi anni si è scoperta l'efficacia dell'ossido nitrico per via inalatoria per la prevenzione delle disabilità polmonari e le sue capacità neuroprotettive nei neonati prematuri. Questo perché l'ossido nitrico è un vasodilatatore polmonare nei neonati a termine e viene utilizzato per il trattamento della ipertensione polmonare persistente con insufficienza respiratoria ipossica nei neonati a breve termine [30]. La terapia mediante ossido nitrico riduce la necessità di ossigenazione extracorporea alla membrana, ma non riduce la mortalità dei pretermine. L'ipertensione polmonare può complicare l'insufficienza respiratoria nei bambini prematuri ma ad oggi l'uso di ossido nitrico non è pienamente supportato nei regimi di soccorso precoce [31]. I neonati in generale, subito dopo il parto, vengono posti sul petto materno per la così detta cura pelle a pelle per poter facilitare il legame e l'avvio dell'allattamento. Dal 2007 il suo uso è stato ampliato anche nei soggetti prematuri partendo dalla 32° settimana di gestazione. Essa aiuta i pretermine nello sviluppo neuronale, psicologico e fisico. Effettuando uno studio controllato e randomizzato su un numero di neonati pretermine come risultato principale si è ottenuta una valutazione delle cognizioni, del linguaggio e della funzione motoria [32].

### **3.5 Supporto respiratorio fornito ai neonati prematuri.**

Per permettere la sopravvivenza di questa categoria di neonati si sono sviluppate strategie di supporto respiratorio efficaci evitando però le lesioni ai polmoni. Alla nascita questo supporto è un salvavita ma allo stesso tempo può provocare varie complicazioni soprattutto a lungo termine. Le prime fasi consistono nella rimozione del liquido polmonare e l'istaurazione della rimanente capacità funzionale. La ventilazione a pressione positiva è considerata migliore rispetto alla normale ventilazione intermittente. Un'ulteriore questione valutata nell'ultimo decennio è l'integrazione di ossigeno durante la rianimazione effettuata in sala parto. Esso non può essere fornito in maniera istantanea e al massimo della potenza in quanto provocherebbe esiti negativi. La ventilazione meccanica ad oggi è progredita notevolmente con il successivo avanzamento dei ventilatori controllati da microprocessore con capacità avanzate di sincronizzazione con i vari atti respiratori. Numerose sono le capacità aggiuntive di quest'ultimi che hanno contribuito ad apportare migliorie. Uno di questi progressi consiste nel fornire una ventilazione mirata al volume per i neonati per provocare una riduzione nello sviluppo di BPD o una decrescente mortalità. Una delle strategie studiate in modo più approfondito è la ventilazione con garanzia di volume in cui il ventilatore misura il volume corrente espirato e regola la pressione inspiratoria di picco per erogare un valore di volume corrente impostato. Un'altro uso del volume corrente, attualmente in fase di studio, è l'utilizzo in combinazione con la ventilazione oscillatoria ad alta frequenza. La sincronizzazione degli atti respiratori a pressione positiva con lo sforzo respiratorio del bimbo riduce la necessità di supporto respiratorio e quindi diminuisce il danno polmonare. L'assistenza ventilatoria a regolazione naturale

(NAVA, Neurally Adjusted Ventilatory Assist) è una delle modalità che rileva l'attività elettrica del diaframma. Questo ventilatore aumenta la pressione delle vie aeree in proporzione alla forza del segnale elettrico che viene catturato dal diaframma [33]. La pressione continua delle vie aeree (CPAP) è la tecnica principale di supporto respiratorio non invasivo per i pretermine ed è il primo supporto testato, continuo dopo l'estubazione da ventilazione meccanica. Questa tecnica comprende un aumento dell'area della sezione trasversale faringea, una migioria nell'attività diaframmatica e una diminuzione della resistenza delle vie aeree. Durante la respirazione spontanea, la CPAP aumenta la pressione e ciò si ottiene mediante variazioni della pressione intrapleurica generata dai muscoli respiratori. La parete toracica molto cedevole e il movimento della gabbia toracica nei prematuri può causare la chiusura delle vie aeree. La pressione positiva applicata alle vie aeree aiuta a sostenere lo sforzo del bambino per aumentare la capacità funzionale residua (FRC, functional residual capacity). Essa inoltre va a stabilizzare la parete cedevole migliorando la meccanica polmonare. La pletismografia dell'induttanza respiratoria (RIP, Respiratory Inductance Plethysmography) viene usata per studiare gli effetti di vari sistemi CPAP misurando la sincronia toraco-addominale, il volume corrente e l'FRC. Al contempo la CPAP eccessiva può essere dannosa e causare una diminuzione del volume corrente e produrre effetti cardiovascolari avversi. Si ritiene che la CPAP nasale sia di beneficio per i prematuri con distress respiratorio in quanto migliora la funzione respiratoria bloccando le vie aeree superiori, migliorando la sincronia del movimento toracico e addominale e aumentando il volume polmonare di fine espirazione. Nella CPAP a flusso variabile, la pressione viene generata nelle vie aeree prossimali alle narici del bambino e utilizza l'effetto Bernoulli per alterare il flusso di gas per mantenere la pressione costante. Sembra esserci solo una differenza tra i dispositivi CPAP a flusso continuo o variabile ossia il supporto che forniscono dopo la post estubazione. Con l'aumento dell'uso dei dispositivi CPAP è importante che le unità utilizzino le prove per selezionare un dispositivo CPAP giusto per limitare le complicanze [34]. Una nuova modalità di ventilazione meccanica per pazienti che riescono però a respirare in modo spontaneo viene definita NAVA. In essa si genera una nuova forma d'onda utilizzata per attivare e disattivare ogni respiro assistito fornendo il controllo della pressione che viene erogata e anche un'assistenza sincronizzata. La nuova forma d'onda viene registrata mediante un catetere (Edi) di dimensioni standard con sensori miniaturizzati all'interno e facile da posizionare (figura 12). La nutrizione attraverso il catetere non interferisce con la qualità del segnale.

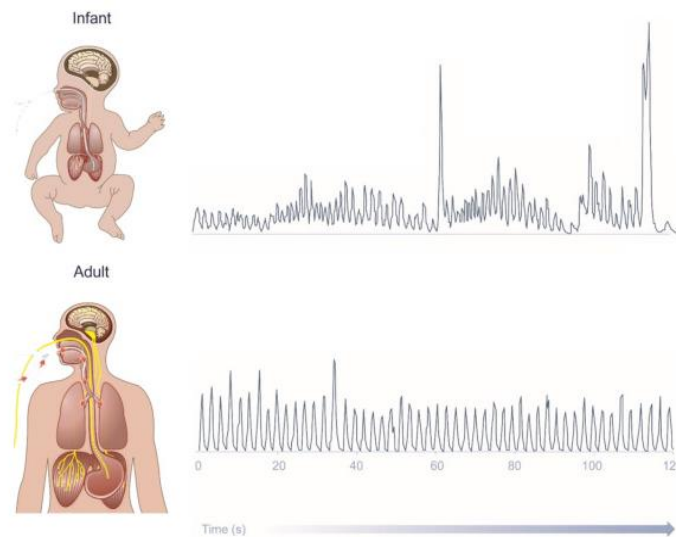


Figura 12: Schema respiratorio nei neonati rispetto agli adulti. La forma d'onda Edi nei neonati è caratterizzata da una maggiore variabilità nei tempi e nell'ampiezza, con un numero distinto di cambiamenti nella linea di base. La forma d'onda Edi negli adulti è generalmente meno variabile [35].

Durante la ventilazione meccanica non invasiva sincronizzata, il segnale attiva l'inspirazione e mira ad erogare la pressione durante l'inspirazione. Il ventilatore si spegne quando il segnale è diminuito del 30% rispetto al suo picco e torna al livello di PEEP. Inoltre, è possibile limitare i valori di pressione e viene poi fornita una ventilazione di riserva in caso di apnea o rimozione accidentale del catetere [35].

## **Capitolo 4: Monitoraggio cardio-respiratorio del neonato prematuro.**

### **4.1 Caratteristiche tracciati della frequenza cardiaca del neonato prematuro**

Uno degli strumenti usati maggiormente per determinare il benessere fetale è la cardiocotografia (CTG). Essa vuole identificare i modelli di frequenza cardiaca fetale (FHR, fetal heart rate's) che indicano un rischio e sui quali i medici possono agire prevenendo i problemi migliorando gli esiti prenatali. È uno strumento che ha una elevata sensibilità ma una specificità molto bassa. Ciò vuol dire che è consigliata una attenta attesa quando i tracciati CTG sono normali ma i tracciati FHR non lo sono non offrendo certezze sullo stato del feto e sulla possibilità di acidosi. Alcuni studiosi hanno valutato il CTG continuo come forma di monitoraggio fetale elettronico per la valutazione durante il travaglio, rispetto al monitoraggio intermittente. Ad oggi però lo studio nei feti pretermine pubblicati sul CTG è scarso. Le caratteristiche dei tracciati CTG dipendono dall'età gestazionale e riflettono lo sviluppo dei centri regolatori nel sistema nervoso centrale e cardiovascolare. Essendo meno sviluppati, i feti pretermine rispondono allo stress in modo anomalo provocando ipossia permanente nel cervello. Di conseguenza, le caratteristiche dei tracciati CTG nei feti sani a termine esposti a situazioni ipossiche potrebbero non essere osservabili nei prematuri. Quest'ultimi hanno una frequenza cardiaca basale elevata con un'apparente riduzione della variabilità a causa dell'azione predominante del sistema nervoso simpatico. I feti prematuri sono più suscettibili al danno ipossico e hanno una maggiore tendenza a sviluppare complicanze legate alla prematurità se nascono con ipossia e sicuramente il passaggio da caratteristiche CTG rassicuranti a non rassicuranti si sviluppa molto più facilmente. I valori normali di FHR sono tra 110-160 bpm anche se a volte può raggiungere livelli più bassi dovuti alla presenza di un sistema nervoso parasimpatico più maturo. Nei feti pretermine, la frequenza cardiaca è vicina al limite superiore di normalità e diminuisce con il procedere della gestazione. In entrambe le popolazioni di feti, a termine o pretermine, una frequenza superiore a 160 bpm è considerata tachicardica. Essa aumenta fino alla 16<sup>o</sup> settimana di gestazione e poi diminuisce di un battito al minuto ogni settimana perché il sistema nervoso procede nella maturazione. I feti pretermine, con il loro sistema parasimpatico meno sviluppato, di solito hanno una frequenza cardiaca di base più alta rispetto ai feti a termine o post-termine, con il loro sistema parasimpatico più sviluppato. In sintesi le 4 caratteristiche principali dei modelli FHR nei prematuri sono: una FHR basale poco più alta con una maggiore immaturità, un'inferiore variabilità che aumenta con la maturazione del feto, comparsa di decelerazioni di bassa ampiezza nel secondo trimestre di gestazione e aumento della frequenza più bassa di FHR transitoria [36].

### **4.2 Monitoraggio frequenza respiratoria senza contatto.**

Controllare i respiri è sempre molto complicato perché coinvolge diversi sistemi. I chemocettori, in

tutto il corpo, monitorano l'ipossia alterando la frequenza respiratoria, (RR) per mantenere sia il pH sia la perfusione degli organi ottimale. Misurare la RR consiste nel contare i respiri per un minuto mentre si ausculta o si palpa il paziente durante il sollevamento del torace. Le innovazioni permettono di effettuare la misurazione dei respiri tramite il flusso d'aria di un dispositivo ossia la spirometria o attraverso una fascia applicata sul torace ossia la pletismografia. Quest'ultima viene usata nei neonati per rilevare le ostruzioni delle vie aeree e per il monitoraggio delle varie apnee notturne, perché mostra le varie forme d'onda nel tempo. Le informazioni vengono captate mediante cavi elettrici collegati alla pelle e il segnale poi amplificato. Nella popolazione neonatale il numero di errori possibilmente presenti è maggiore in quanto l'ambiente umido dell'incubatrice e la pelle sottile dei neonati causano il cedimento degli adesivi degli elettrocateri che andranno poi sostituiti. Il contatto però, può provocare gravi infezioni alla pelle ed è per questo che si è sviluppato il monitoraggio senza contatto. Esempi di ciò sono l'uso di onde radio, ultrasuoni, foto-pletismografia per immagini e monitor respiratori basati su video. Quest'ultimi sono molto utili grazie all'accesso tramite telecamere e perciò vengono utilizzati anche da casa per appuntamenti virtuali. Il problema associato a queste tecnologie è dovuto ai bruschi moti dei neonati e quindi provoca continui disturbi rilevabili dal segnale stesso. Alcuni studi hanno permesso di effettuare delle misure della frequenza respiratoria ponendo il neonato all'interno di una culla aperta e analizzando i filmati delle telecamere e confrontando con gli standard del monitoraggio ospedaliero. I dati vengono raccolti come registrazioni video continue di 48 ore e poi i vari filmati registrati su telecamere IP standard a dieci fotogrammi al secondo. Dopo due analisi approfondite su 18 soggetti prematuri per l'estrazione dell'RR tramite un algoritmo di ingrandimento seguito da uno di movimento, si sono ottenuti diversi risultati. I deficit critici erano gli alti tassi di segnali falsi positivi. Ciò era dovuto principalmente all'amplificazione del rumore generato dai cambiamenti nell'illuminazione e dal movimento del bambino. Per eliminare i rumori l'immagine è stata suddivisa in piccole regioni in cui sono state misurate le variazioni dell'intensità dei pixel nel tempo. Dopo i vari movimenti dei soggetti, l'algoritmo deve ricalibrare oltre 100 fotogrammi per assicurarsi di aver localizzato il soggetto e di misurare il segnale corretto. In conclusione, il monitoraggio basato su video che usa l'algoritmo MSD è un metodo ottimale per la misurazione delle RR nei neonati [37].

### **4.3 Biomarcatori, diagnosi della displasia broncopolmonare.**

La diagnosi effettuata mediante biomarcatori biochimici, che diagnosticano il BPD, fornisce un miglioramento nell'identificare i bambini predisposti al BPD. I biomarcatori potrebbero essere combinati con parametri clinici per aumentare la possibilità di identificare e predire l'esito dei neonati ad alto rischio e prevedere anche lo stato di gravità della malattia. Vi sono una varietà di biomarcatori rilevati in vari fluidi biologici per identificare i bambini predisposti al BPD in modo precoce. Sono

stati utilizzati principalmente campioni di sangue, di urina ecc. Il sangue del cordone ombelicale è uno dei campioni più facili a cui accedere nei prematuri predisposti a BPD. Molta attenzione è concentrata sui marcatori coinvolti nell'angiogenesi ad esempio l'endostatina. Essa è presente in quantità molto elevate nei nati con un peso molto basso e circola nel cordone di coloro che hanno sviluppato BPD. Il limite principale di questi studi è dato dal fatto che il sangue del cordone ombelicale possa essere influenzato da alcune molecole e non rispecchiare ciò che sta accadendo nei polmoni. Un'altra tipologia di biomarcatori sono quelli urinari di cui il più promettente per il BPD è il peptide simile alla bombesina. Inoltre ci sono i biomarcatori polmonari che utilizzano campioni che consentono di accedere direttamente al compartimento polmonare e possono essere prelevati solo da neonati intubati. Nonostante la moltitudine di biomarcatori proposti, la maggior parte degli studi è stata condotta su un piccolo numero di neonati. Il VEGF è stato ampiamente studiato, con risultati ragionevolmente coerenti se si tiene conto della sequenza temporale [38].

#### **4.4 Parametri cardio-respiratori per lo studio del sonno.**

È importante che i bambini prematuri vulnerabili dormano a sufficienza, visto che è stato riscontrato che il sonno ha un effetto protettivo sullo sviluppo del cervello nei neonati pretermine. Si possono distinguere quattro stati comportamentali durante il ciclo sonno-veglia pretermine: sonno attivo (AS, active sleep), sonno tranquillo (QS, quiet sleep), sonno intermedio (IS, intermediate sleep) e veglia (W, wakefulness). Lo stato AS costituisce il 40-60% del tempo totale di sonno pretermine ed è considerato importante per la stimolazione endogena delle aree di elaborazione sensomotoria del cervello, facilitando lo sviluppo attività-dipendente. Il QS è uno stato di transizione e acquisisce maggiore importanza nelle ultime settimane di gravidanza e nei primi mesi di vita e può indurre il rimodellamento delle sinapsi neuronali tramite le esperienze ripetitive e sincronizzate. W è caratterizzato come uno stato in cui il bambino è vigile e piange. In questo stato, gli occhi del bambino sono spesso focalizzati e scrutano l'ambiente e si possono osservare frequenti attività motorie. I neonati prematuri dormono ancora di più e una volta usciti dalla sacca intrauterina sono improvvisamente esposti a luce, rumore e trattamenti eccessivi nell'unità di terapia intensiva neonatale (NICU, Neonatal Intensive Care Unit), che sono noti per il disturbo del sonno. Il monitoraggio del sonno è quindi ritenuto molto importante, poiché può aumentare la consapevolezza della durata e della qualità del sonno, fornire informazioni sui fattori che influenzano negativamente il sonno e guidare i tempi degli interventi elettivi. Il sonno dei prematuri viene monitorato mediante la valutazione visiva dei movimenti oculari, dei movimenti facciali, dei movimenti del corpo e dei modelli respiratori e della frequenza cardiaca. La polisonnografia comprende una combinazione di EEG, movimenti oculari, tono muscolare del mento, frequenza cardiaca e respirazione. Per effettuarla ci vogliono molti elettrodi che possono provocare danni alla pelle del neonato. I parametri



cardiorespiratori come la frequenza cardiaca (FC) e la frequenza respiratoria (FR) hanno mostrato correlazioni con i modelli di sonno. Le caratteristiche cardiorespiratorie sono incorporate nei punteggi di classificazione comportamentale del sonno pretermine ma non in modo coerente, e le loro caratteristiche sono non unanime tra i punteggi che li includono. Per ottenere un algoritmo con prestazioni più elevate e più stabili per la classificazione degli stati di sonno per i singoli neonati, è necessario utilizzare più funzioni cardiorespiratorie. La pressione sanguigna (BP, blood pressure) è un parametro cardiorespiratorio aggiuntivo che potrebbe essere collegato a stati comportamentali; sarebbe prezioso valutare come la pressione arteriosa si rapporti agli stati di sonno pretermine, poiché potrebbe servire come supporto quando non è possibile misurare parametri FC e/o FR più invasivi, come nei neonati estremamente prematuri che non possono tollerare gli elettrodi ECG sulla pelle. Il sonno prono al contrario di quello supino aumenta la stabilità cardiorespiratoria. Nei neonati troppo prematuri la posizione prona è associata ad una minore frequenza di bradicardie ed è inoltre correlata a una maggiore ossigenazione dei tessuti ed estrazione di tessuto cerebrale ma non più alta pressione arteriosa media [39].

#### **4.5 Monitoraggio respiratorio neonatale senza contatto basato sulla termografia a infrarossi in tempo reale.**

Monitorare i parametri vitali è di fondamentale importanza nella quotidianità neonatale. Vi sono monitor da comodino intelligenti che integrano parametri in un solo sistema di monitoraggio basato sulla termografia a infrarossi e senza contatto. Un segnale molto interessante è la frequenza respiratoria spontanea che può essere studiata mediante l'analisi del profilo termico della narice anteriore associato poi alle varie fasi di inspirazione ed espirazione. Successivamente si vanno ad elaborare le immagini e ad ottimizzarle. Per rilevare il segnale respiratorio all'interno di un flusso di immagini si utilizza una funzione wavelet di Debauches. Come risultato si ottiene una respirazione monitorata con successo sulla base di una differenza di temperatura tra gli tra  $0,3^{\circ}\text{C}$  e  $0,5^{\circ}\text{C}$  tra le fasi di inspirazione ed espirazione. Questo metodo inizialmente veniva usato negli adulti e successivamente nei neonati in terapia intensiva neonatale [40].

#### **4.6 Monitoraggio automatico basato sulla valutazione sincrona di una telecamera 3D e un sensore radar interferometrico.**

Durante il monitoraggio della frequenza respiratoria le misurazioni vengono effettuate tramite elettrodi dell'ECG, pulsossimetro o mediante ventilatore, tutti metodi basati sull'uso di cavi che entrano poi in contatto con la pelle del bambino. Per evitare questo contatto vi sono metodi come l'imaging termico e le telecamere Red Green Blue (RGB). Quest'ultime hanno la pecca di non essere indipendenti dalle condizioni di illuminazione. Invece le camere a luce strutturata o anche le luci a

tempo di volo possono essere denominate telecamere 3D poiché forniscono nuvole di punti 3D. La prima tipologia proietta un modello di luce infrarossa che poi viene captato da una telecamera a infrarossi integrata. Avendo una diversa prospettiva, si produce un segnale distorto usato per il calcolo dei punti di profondità. Entrambe le due tipologie di luce sono indipendenti dalla luce esterna e non richiedono che i marker o il viso siano visibili come invece veniva richiesto nelle termiche o nelle RGB. Il primo metodo utilizza due telecamere, calcola il volume corrente e dopo determina la frequenza respiratoria. Nel secondo caso invece vengono usati incubatori aperti e necessita di una selezione manuale dei punti di misurazione da usare ed è stato esclusivamente usato nei prematuri perché specializzato su quella gamma di frequenze respiratorie. Un metodo utilizzato per il monitoraggio senza contatto è il radar. Esistono diversi tipi di segnali radar: onda continua (CW, continuous wave), onda continua modulata in frequenza (FMCW, Frequency-Modulated Continuous-Wave) e banda ultra-larga (UWB, Ultra Wide Band). CW invia continuamente un segnale ad alta frequenza. FMCW è simile nel modo in cui il segnale viene inviato continuamente, ma la sua frequenza viene modulata periodicamente all'interno di un intervallo di frequenza predefinito. Ciò consente il rilevamento delle distanze. UWB invia brevi impulsi di segnale radar o sweep a banda larga e riceve il segnale riflesso nel frattempo. Una variante speciale dei sensori radar CW è il sensore radar interferometrico a microonde. Il radar CW non modulato può essere utilizzato anche per il rilevamento dei segnali vitali. Alcuni studiosi hanno sviluppato un sensore radar Doppler (non modulato, CW) con una frequenza di 5,8 GHz che può essere utilizzato anche per monitorare neonati e bambini a casa per prevenire la sindrome della morte improvvisa. Il sensore radar è posizionato a lato del letto del bambino. Il problema di questo sistema è che, se il bambino si muove e il movimento rilevato dovuto alla respirazione e al battito cardiaco è sovrapposto ad artefatti da movimento, è difficile ricevere parametri vitali corretti e precisi. CW è più facile da applicare e consente una tecnologia di circuito più semplice rispetto a UWB, ma può portare a problemi con riflessioni multiple quando sono presenti altri oggetti in movimento. Questo deve essere rimosso mediante filtraggio ed elaborazione del segnale. L'approccio meccanico simula il movimento respiratorio muovendo una piastra su e giù usando la rotazione dei dischi ovali sottostanti. La dimensione dei dischi ovali deve variare in modo da poter simulare diverse ampiezze e sono fissati sull'albero che è mosso da un motore montato a destra. Il controllo del sistema è fornito da un microcontrollore Arduino e l'ampiezza può essere regolata spostando i dischi. È possibile valutare i dati di un sensore radar e di una telecamera a tempo di volo in modo sincrono. Inoltre i due sensori si completano a vicenda; il radar sarà migliore a basse frequenze respiratorie rispetto alle telecamere a tempo di volo e offre un tasso più alto dei valori di BPM. Il radar rileverà anche il battito cardiaco mentre le telecamere a tempo di volo forniscono valori BPM migliori ma con problematiche alle basse frequenze respiratorie. Queste

ultime fotocamere forniscono una nuvola di punti 3D completa usata per ricostruire la posizione del bimbo [41].

#### **4.7 Monitoraggio sulla crescita postnatale per i prematuri.**

La crescita postnatale dei prematuri è influenzata da vari fattori e questi saranno analizzati mediante delle vere e proprie curve di crescita che rappresentano come i neonati stanno crescendo per poter poi indirizzare verso opportune cure nutrizionali. Per ottenere modelli di crescita appropriati si è pensato di utilizzare dati neonatali longitudinali con diverse età gestazionali. A seconda di queste è più opportuno utilizzare una curva piuttosto che un'altra. Ci sono molti fattori che influenzano la crescita nei prematuri come la prematurità, lo stato nutrizionale, l'evoluzione clinica durante l'ospedalizzazione ecc. Queste curve di crescita con il tempo sono diventate un importante strumento nello screening per la salute infantile e nel follow-up clinico pediatrico. Esistono sia grafici standard che grafici di riferimento. I primi sono prescrittivi e definiscono come una popolazione di neonati deve essere in condizioni ambientali e sanitarie ottimali. I secondi invece, sono descrittivi e includono gravidanze a basso rischio e alto rischio. I dati presi su un pretermine riportati poi nelle curve di crescita consentono di valutare la quantità e la qualità della crescita rispetto a uno standard normale caratterizzato da una serie di valori standard per peso, lunghezza e circonferenza della testa. Un esempio di curva di crescita: grafici di Fenton e Kim. Essi sono stati ottenuti dalla combinazione di una meta-analisi dei record di misurazione della nascita e delle coorti longitudinali dei pretermine. Poi sono stati confrontati con curve di crescita sui neonati sani. Questi consentono di valutare lo stato di nutrizione intrauterina fino alla crescita postnatale ossia tra le 24 e le 50 settimane di età postmestruale di un pretermine. È essenziale capire esattamente qual è il modello di crescita ottimale per i neonati prematuri, tenendo conto degli esiti a lungo termine dello sviluppo neurologico, cardiovascolare e metabolico [42]. Non c'è consenso su come monitorare la crescita dei neonati prematuri o su cosa costituisca il loro modello di crescita ideale, specialmente dopo l'età corretta per il termine. Il corretto comparatore per valutare la crescita dei neonati prematuri, in particolare quelli che sono moderatamente o tardivamente prematuri, è una coorte di neonati prematuri (non feti o neonati a termine) con una vita intrauterina non complicata e una bassa morbilità neonatale e infantile. Tale monitoraggio della crescita dovrebbe essere completo, come raccomandato per i neonati a termine, e dovrebbe includere, se possibile, valutazioni sul grasso e sulla massa magra oltre a tutte quelle già elencate in precedenza. Sono ora disponibili standard di crescita postnatale pretermine che soddisfano questi criteri e possono essere utilizzati per valutare i neonati prematuri fino all'età postmestruale di 64 settimane (6 mesi di età corretta), momento in cui si sovrappongono con lo Standard di crescita del bambino dell'organizzazione per i neonati a termine [43].

#### **4.8 Valutazione del rischio e monitoraggio dell'ipertensione polmonare cronica nei prematuri.**

È stato effettuato un workshop da diversi clinici esperti per poter sviluppare un quadro per la valutazione e monitoraggio dell'ipertensione polmonare cronica nei prematuri. Uno tra i temi principali affrontati è stata la caratterizzazione basata sull'ecocardiogramma dell'ipertensione polmonare cronica. Data l'importanza della diagnosi precoce della malattia cronica, un approccio che incorpori dati di imaging oggettivi e non invasivi, può facilitare la quantificazione della malattia stessa come anche aiutare nel processo decisionale e individuare le giuste terapie. Per effettuare tutto ciò, lo strumento più utilizzato nella valutazione iniziale dei pretermine è proprio l'ecocardiografia. Essa rileva l'ipertensione polmonare cronica nei pretermine, facilita la diagnosi precoce della malattia e valuta il suo decorso per poi garantire una corretta risposta medica. La valutazione dell'ecocardiografia tradizionale comprende 3 categorie: la valutazione qualitativa indiretta del post carico del ventricolo destro, stima dell'emodinamica polmonare e della pressione sistolica del ventricolo destro e la valutazione qualitativa della morfologia e della funzione del ventricolo destro. La geometria e il moto del setto ventricolare dipendono dalla differenza di pressione. L'aumento di questa, il rimodellamento del ventricolo e la disfunzione diastolica causano la deviazione del setto durante la sistole che conferisce al ventricolo sinistro una forma a D. L'appiattimento della parete del setto può predire la gravità dell'ipertensione polmonare. Per la valutazione dell'emodinamica polmonare vi sono approcci come la misura della velocità Doppler attraverso la tricuspide, la polmonare e gli shunt cardiaci. L'ecocardiografia può anche non distinguere in modo coerente i determinanti fisiologici di una pressione arteriosa polmonare (PAP) media elevata. La direzione dello shunt può non cambiare nonostante la presenza di un'elevata resistenza vascolare polmonare (PVR, pulmonary vascular resistance) nei neonati prematuri con BPD ma non con ipertensione polmonare cronica. La valutazione qualitativa delle prestazioni del ventricolo destro rimane la tecnica di imaging più comunemente utilizzata per la diagnosi e il follow-up dell'ipertensione polmonare cronica in numerosi studi su neonati nati pretermine. Ricapitolando, l'ipertensione cronica nei prematuri è un disturbo fisiologico caratterizzato da un'elevata PAP e compromissioni conseguenti delle prestazioni del ventricolo destro. La diagnosi di ipertensione polmonare cronica e disfunzione del ventricolo destro richiede consapevolezza clinica e l'uso di strumenti come l'ecocardiografia, il cateterismo cardiaco, l'angiografia con tomografia computerizzata o la risonanza magnetica cardiaca per fornire informazioni complete sulla gravità della malattia e sui relativi contributi dell'attività polmonare, malattie vascolari, disfunzioni cardiache e malattie polmonari [44]

#### **4.9 Assistenza evolutiva e interprofessionale dei pretermine.**

Lo scopo del monitoraggio fetale elettronico continuo durante il parto mediante un cardiotocografo (CTG) è identificare un feto esposto a problematiche ipossiche in modo da poter fornire un'azione

tempestiva. Le caratteristiche osservate su un tracciato CTG riflettono il funzionamento del sistema nervoso somatico e autonomo. Il controllo fisiologico della frequenza cardiaca fetale e i risultati osservati sui tracciati differiscono tra un feto a termine e uno pretermine. Il CTG è una registrazione elettronica continua della frequenza cardiaca fetale ottenuta mediante trasduttore ad ultrasuoni posto sull'addome materno o tramite un elettrodo attaccato al cuoio capelluto del feto. Un secondo trasduttore viene posto sulla madre in prossimità dell'utero per registrare le varie contrazioni. Si otterranno due tracciati contemporanei registrati su carta. Durante il travaglio le contrazioni aumentano di intensità e frequenza e si sommano provocando la compressione del cordone ombelicale o della testa del feto. Questo può causare degli arresti o decelerazioni nel cuore del feto e se questo avviene per un tempo prolungato, il feto usa la sua ghiandola surrenale per far fronte a questo stress. L'incapacità di un feto prematuro di sviluppare una risposta a questo stress può provocare gravi conseguenze a livello cerebrale del neonato prematuro anche permanenti. La frequenza cardiaca fetale basale è regolata dal sistema nervoso simpatico e parasimpatico. In un pretermine può essere più elevata con una apparente riduzione della variabilità basale dovuta all'azione incontrastata del simpatico. Essa può raggiungere 155 bpm tra le 20 e le 24 settimane al contrario di un feto a termine che raggiunge i 140 bpm. Con l'avanzare dell'età gestazionale la frequenza decresce infatti subito dopo la trentesima settimana, l'aumento dell'influenza parasimpatica sulla frequenza cardiaca fetale determina un abbassamento della basale. È stato dimostrato che nel 70-75% dei pazienti prematuri intrapartum si verificano decelerazioni variabili, rispetto al paziente a termine. Diverse teorie sono state proposte come una spiegazione per questo pattern di frequenza cardiaca fetale, in particolare la diminuzione della quantità di liquido amniotico, la riduzione della componente gelatinosa di Wharton nel cordone ombelicale del feto pretermine e il mancato sviluppo del miocardio fetale e, quindi, la conseguente riduzione della forza di contrazione. La variabilità può anche essere ridotta all'effetto della tachicardia fetale presente nei feti prematuri che porta a una riduzione dell'intervallo di tempo tra i cicli cardiaci. Uno dei segni distintivi del benessere fetale è il ciclo della frequenza che presenta periodi alternativi di attività caratterizzati da una maggiore variabilità. Si ritiene che questi riflettano il movimento rapido degli occhi (REM, Rapid Eye Movements) e il sonno non-REM. Il monitoraggio elettronico continuo dei feti prematuri pone un dilemma clinico ai medici che si prendono cura di questi feti durante il travaglio. In considerazione dell'assenza di linee guida e raccomandazioni per il monitoraggio dei feti prematuri, si è prodotto un algoritmo di gestione "ACUTE" per aiutare il monitoraggio fetale intrapartum continuo nei feti prima delle 34 settimane [45].

## **Capitolo 5: Confronto tra le frequenze respiratorie dei segnali indiretti e diretti**

### **5.1 Segmented Beat Modulation Method (SBMM)**

La SBMM è una tecnica fondamentale per il filtraggio del segnale che permette di ricostruire sia la morfologia che la durata del battito originale. Per utilizzarla bisogna conoscere la posizione dei picchi R e bisogna considerare l'ECG caratterizzato da un numero di cicli cardiaci che possono variare in ampiezza e durata affermando poi che un battito cardiaco è un particolare ciclo cardiaco. L'inizio di quest'ultimo, nel SBMM, si identifica nel segmento PQ ossia un intervallo di tempo preciso prima del picco R. L'algoritmo si basa sull'osservazione che la durata del complesso QRS è indipendente dalla frequenza cardiaca, mentre le altre onde variano in modo lineare. Ogni ciclo verrà diviso in due segmenti: QRS che non varia mai la sua durata in ogni ciclo e TUP la cui durata è variabile a seconda del ciclo. Conoscendo l'esatta posizione dei picchi R, vengono identificati gli intervalli dei vari cicli cardiaci e viene calcolata la media dell'intervallo RR (mRR); tutti i cicli cardiaci saranno modulati per ottenere la stessa lunghezza dell'mRR per poi calcolare la media dei cicli cardiaci stessi. I segmenti QRS sono tutti a durata costante perciò la modulazione riguarda solo i segmenti TUP e dalla combinazione dei due segmenti si ottiene infine un modello pulito di tutti i cicli cardiaci partendo dall'ECG rumoroso iniziale. Prima di ottenere ciò, il segmento TUP deve essere demodulato mediante compressioni e allungamenti in modo tale che la sua durata coincida con quella del segmento TUP del ciclo ECG originale. Ricapitolando, si può affermare che SBMM è un'ottima alternativa ad altre tecniche di filtraggio basate sul template in quanto pulisce l'ECG dai rumori di registrazione ed è, in più, capace di riprodurre la variabilità fisiologica del tracciato. Questi miglioramenti si hanno grazie alla segmentazione di QRS e TUP e ai successivi processi di modulazione, demodulazione e ottimizzazione dei segmenti stessi. Oltre all'importanza del sistema cardiaco, non bisogna dimenticare l'importanza della misura e della stima del segnale respiratorio. Entrambi indicano un cambiamento dello stato di salute del paziente e individuano l'insorgere di determinate malattie. Per limitare l'invasività durante la misura, si utilizzano una serie di dispositivi indossabili, per rilevare il segnale respiratorio, che non sempre presentano sensori integrati per effettuare un'acquisizione diretta. Quando ciò non è possibile si passa alla misurazione indiretta. Scopo del nostro studio sarà valutare se i risultati ottenuti mediante metodi indiretti coincidono con risultati ottenuti mediante metodi diretti. Si è riscontrata una correlazione tra alcune delle caratteristiche dell'ECG e la respirazione, ad esempio l'aritmia sinusale respiratoria, cioè una variazione ciclica della frequenza cardiaca associata alla respirazione, oppure l'oscillazione basale ECG alle basse frequenze, dovuta al fatto che l'espansione e la contrazione del torace che accompagnano la respirazione comportano lo spostamento degli elettrodi posti sul petto rispetto al cuore. Riuscire ad estrarre il segnale respiratorio dall'ECG è molto comodo e semplice e non invasivo, utile per individuare la manifestazione delle

varie malattie. Perciò si propone una nuova procedura con l'elettro catetere ECG basata sulla modulazione a battiti segmentati per stimare il segnale respiratorio (EDR, electrocardiogram- derived respiration) derivato dall'ECG e per identificare la frequenza respiratoria (FR). Ogni elettrocatetere è stato sottoposto a una procedura su SBMM progettata per la stima di EDR mediante sottrazione. Questa procedura presenta un iniziale prefiltraggio mediante un filtro passa-basso da 35 Hz di sesto ordine per eliminare tutte le componenti ad alta frequenza. Una volta effettuato il filtraggio si procede con la sottomissione al SBMM scartando il processo di ottimizzazione così da non eliminare la respirazione. Alla fine si ottiene la deviazione del segnale respiratorio tramite sottrazione infatti in output si otterrà un ECG pulito non influenzato dalla respirazione che in origine invece influiva sull'ECG iniziale in input [46], [47].

## 5.2 Database

Il database preso in esame per acquisire i vari segnali cardio-respiratori di neonati pretermine (PICS) contiene al suo interno registrazioni ECG e respiratorie simultanee. Si sono esaminati 10 neonati pretermine dell'unità di terapia intensiva neonatale (NICU) dell'Università del Massachusetts Memorial Healthcare. I neonati studiati hanno un'età comprese tra le 29 e le 37 settimane e un peso compreso tra 843 e 2100 gr, sono esenti da infezioni congenite o perinatali del sistema nervoso centrale e riescono spontaneamente a respirare. È stato registrato un singolo canale di segnale dell'ECG a 3 derivazioni con una frequenza di 500 Hz grazie ai monitor presenti sul posto letto del paziente per circa 20-70 ore a neonato. In mancanza di questo segnale però, è stato registrato un segnale ECG composto con una frequenza di 250 Hz ossia un segnale integrato dei tre canali delle derivazioni ECG. Sono stati acquisiti anche i segnali respiratori utilizzando bande di induttanza esterne posizionate sull'addome e sul torace. Essi sono stati registrati a 50 Hz (tranne per il primo neonato registrato a 500 Hz in cui è stato utilizzato il monitor Philipsin quanto l'informazione non era presente nel momento esatto dello studio) e poi sincronizzati con i segnali ECG usando VueLogger™, un sistema di acquisizione dati sviluppato presso l'Università di Harvard. Anche l'orario di inizio registrazione viene sincronizzato. I segnali ECG vengono registrati a 500 Hz ad eccezione dei neonati 1 e 5, che vengono registrati come segnale ECG composto a 250 Hz. Dall' ECG vengono estratti i picchi R usando l'algoritmo Pan-Tompkins. Il tutto viene ispezionato dai ricercatori in modo visivo per poi eliminare gli artefatti da movimento o disconnessione. I picchi di respirazione vengono estratti algoritmicamente; tuttavia, queste annotazioni non sono state ancora controllate manualmente e vengono anche fornite informazioni sull'insorgenza della bradicardia in cui la frequenza cardiaca rallenta a meno di 100 bpm con la possibilità dell'insorgere di bradicardie successive dopo quella iniziale. Nello studio effettuato vengono aggregate tutte le bradicardie in una finestra di 3 minuti per evitare distorsioni statistiche durante la fase di previsione. I record dell'ECG

e della respirazione sono denominati nella forma: infant N\_ecg e infant N\_resp, dove N è il numero del neonato. Di seguito illustreremo i procedimenti eseguiti per l'analisi dei dati. [48]

### 5.3 Metodo

Per ognuno dei 10 neonati pretermine, presenti nel database, si sono considerati segnali EDR estrapolati dall'ECG quindi indiretti (estratti mediante la procedura SBMM) e segnali respiratori diretti (RESP). Ognuno dei segnali è stato suddiviso in finestre dalla durata di 60s. Entrambi i segnali sono stati filtrati. Al fine di calcolare la frequenza respiratoria delle due finestre ottenute, è stato calcolato lo spettro dei segnali attraverso la Fast Fourier Transform e la frequenza respiratoria di entrambi i segnali è stata calcolata come il valore di frequenza corrispondente al massimo dello spettro.

### 5.4 Risultati

Esaminando il paziente numero 1 e prendendo in esame il segmento del segnale numero 1340, si è ottenuto prima lo spettro di entrambi i segnali nel tempo (figura 13), e dopo si è calcolato il modulo dei due segnali dai quali successivamente andare ad estrarre la frequenza respiratoria (figura 14). Quest'ultima calcolata considerando il massimo del segnale ottenuto. Successivamente è riportata una tabella conclusiva con tutte le frequenze respiratorie, mediamente ottenute, dei 10 pretermine (tabella 1).

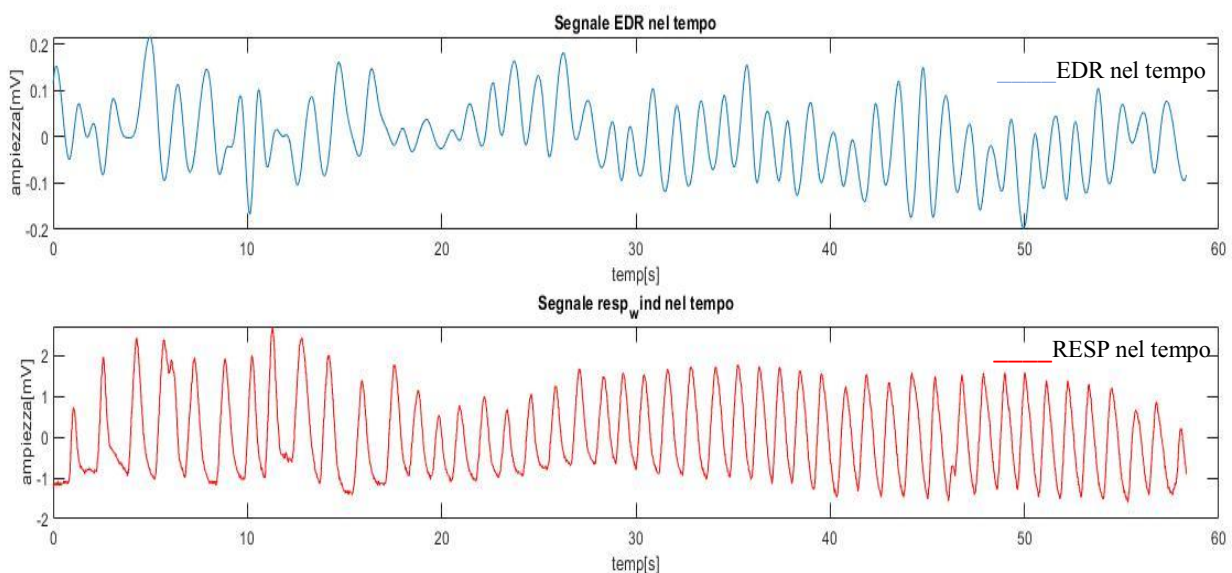


Figura 13: Segnale EDR e RESP nel tempo. Segmento estratto dal neonato numero 1.



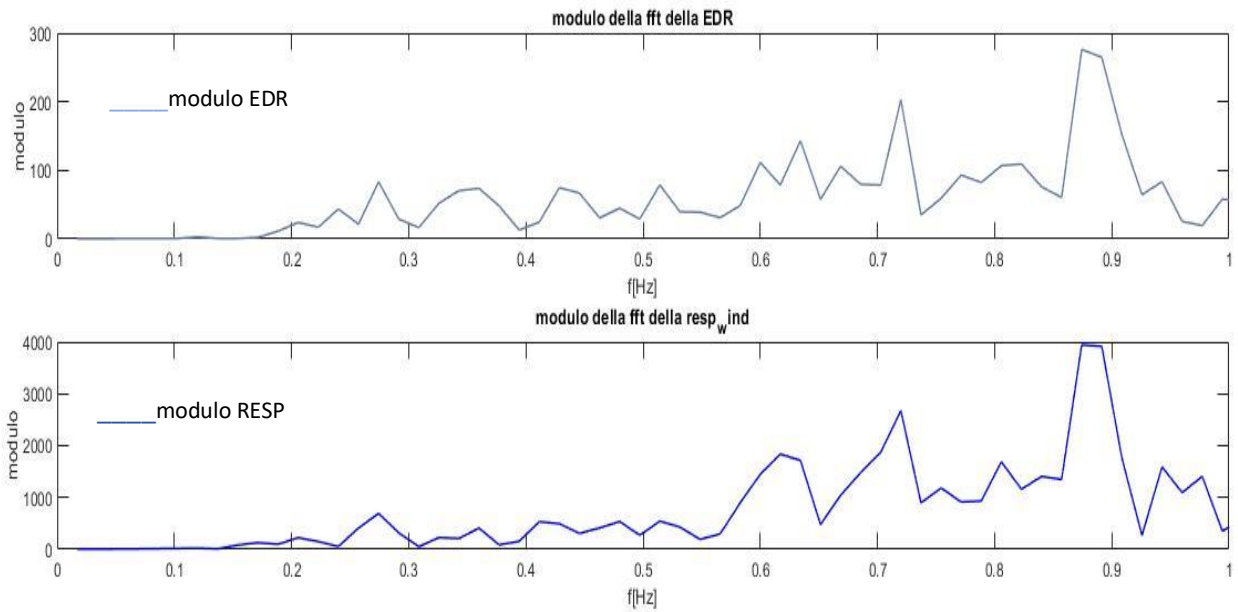


Figura 14: Modulo del segnale EDR e RESP in funzione della frequenza in HZ. Segmento estratto dal neonato numero 1

	EDR (in cpm)	RESP (in cpm)
<i>Neonato 1</i>	38±15	37±17
<i>Neonato 2</i>	32±13	39±19
<i>Neonato 3</i>	31±12	38±19
<i>Neonato 4</i>	29±14	37±25
<i>Neonato 5</i>	38±13	31±17
<i>Neonato 6</i>	34±13	39±26
<i>Neonato 7</i>	33±15	43±21
<i>Neonato 8</i>	31±13	37±22
<i>Neonato 9</i>	46±15	44±21
<i>Neonato 10</i>	36±14	30±17

Tabella 1: frequenze respiratorie mediamente calcolate per i 10 neonati pretermine in cicli per minuto.

## 5.5 Discussione

Lo scopo del presente studio consiste, partendo da una procedura basata sul metodo di modulazione del battito segmentato (SBMM), strumento adatto per la stima del segnale respiratorio indiretto (EDR) derivato dall'ECG, nell'identificazione della frequenza respiratoria (RF). Perciò si sono analizzate le frequenze respiratorie dei 10 pretermine ottenute sia mediante metodo diretto sia mediante metodo indiretto e se ne è dimostrata l'uguaglianza. Per ogni pretermine, si sono analizzati entrambi i segnali (EDR e RESP) ognuno con la propria frequenza di campionamento. La motivazione per la quale esaminare entrambi i segnali è la possibilità di ridurre al minimo l'invasività mediante dispositivi indossabili ma purtroppo non tutti presentano sensori per acquisire il segnale in modo diretto ed è per questo che si passa a metodologie indirette. Ogni segnale ECG, per la misura indiretta del segnale EDR, è stato esaminato mediante SBMM. Ottenuti i segnali diretti e indiretti, la frequenza respiratoria è stata identificata come il massimo dello spettro di Fourier in un range di frequenze tra 0 Hz e 1 Hz. I risultati, indicano che i valori mediamente ottenuti delle frequenze respiratorie dei segnali EDR non si discostano molto dai segnali ottenuti con la misura diretta e ciò dimostra come la procedura basata su SBMM sia consistente e accurata; questa procedura è utile anche per effettuare un monitoraggio a lungo termine mediante sensori indossabili e varie applicazioni. Essendo la tipologia di monitoraggio diretta troppo invasiva, quindi limitata in clinica, passando dal SBMM, si desidera ottenere una qualità del segnale diretto e indiretto quanto meno paragonabile. Dai risultati ottenuti si evince come l'ampiezza dei segnali è maggiore nei diretti rispetto agli indiretti di circa un ordine di grandezza e ciò è dovuto alla distanza dell'elettrodo dal cuore durante la respirazione. Un possibile limite a questa procedura, consiste nell'avere pochi dati su cui eseguire la statistica in quanto è difficile effettuare una registrazione diretta e una indiretta in contemporanea. Un ulteriore limite che potrebbe presentarsi, sarebbe il mal posizionamento o il cattivo attaccamento degli elettrodi sulla pelle delicata del neonato che potrebbe provocare un'alterazione dei risultati.

Il monitoraggio neonatale diretto essendo invasivo, è anche più complicato per l'opportuno posizionamento degli elettrodi. Ed è proprio per questo motivo che risulta utile lo studio effettuato, in quanto, avendo verificato l'uguaglianza delle due metodologie (diretta e indiretta), è possibile sopraggiungere al medesimo risultato della frequenza respiratoria. Se fino ad ora lo studio conseguito ha trattato neonati sani senza alcuna patologia, studi futuri necessiteranno la possibilità di esaminare popolazioni affette da problemi respiratori, per poter trarre delle conclusioni su scala più ampia.

## Conclusion

I pretermine come già detto sono estremamente fragili ed è per questo che un movimento minimo di varia natura, può risultare una problematica nello studio della respirazione e della relativa frequenza respiratoria sulla quale ci siamo concentrati nello studio.

In questo lavoro di tesi si è proposto di effettuare un confronto tra le frequenze respiratorie dei neonati prematuri studiati considerando due tipologie di segnali ossia il diretto, mediante bande a induttanza, e l'indiretto, considerando il segnale estrapolato dall' ECG. Dopo un'analisi approfondita si è giunti a conclusione che le frequenze effettivamente coincidono o comunque sono molto simili. Lo scopo finale dell'elaborato è stato appunto paragonare i risultati ottenuti mediante metodo diretto con quelli ottenuti mediante metodo indiretto e se ne è constatata l'uguaglianza. In definitiva l'elevata correlazione osservata tra i due metodi si può ritenere utile per sviluppi medici e ingegneristici con lo scopo di arrecare meno danni ai pretermine. Infatti la metodologia indiretta, con applicazione di SBMM, è in grado di fornire tracciati di buona qualità non in modo invasivo quindi anche sicuro e più economico. Si è constatato come l'SBMM fornisca una stima ECG migliore essendo in grado di riprodurre la variabilità fisiologica. Ciò è dovuto alla segmentazione del segnale e ai processi successivi di modulazione e demodulazione che si sono effettuati. Dai risultati ottenuti infine si evince come le frequenze respiratorie medie dei neonati pretermine siano paragonabili a meno di una deviazione standard.

Ovviamente, c'è da considerare come gli studi siano ancora in fase di ricerca a causa delle limitazioni dovute ad esempio alla quantità di statistiche effettuate e alla tipologia di soggetti sui quali sono state effettuate. Bisognerà nel tempo effettuare numerosi studi riguardanti sia neonati sani che patologici per poterne trarre delle più ampie considerazioni. L'elaborato ci permette però di capire che i modelli utilizzati sono connessi alla pratica clinica di tutti i giorni.

L'andamento del segnale respiratorio è fondamentale e perciò va tenuto costantemente sotto monitoraggio soprattutto nella popolazione dei pretermine, soggetti di tutto lo studio. La sfida costante, riguarda le differenze fisiologiche dei pretermine tra loro e le sostanziali differenze dai neonati a termine e questo sarà un concetto da tener sempre presente in qualsiasi indagine o studio futuro.

## **Bibliografia**

- [1] Mario De Curtis. Chi è il neonato pretermine. Unità di neonatologia, patologia e terapia intensiva neonatale. Università di Roma, La Sapienza.
- [2] Mario Crisci. Come è fatto il nostro cuore? Cardiologia oggi. Maggio 8th, 2020.
- [3] Kenneth S. Saladin. Raffale De Caro. Anatomia umana. Piccin-Nuova Libreria. Anno 2017. Seconda edizione italiana, capitolo 20, il cuore.
- [4] Joseph J Vettukattil. Pathophysiology of Patent Ductus Arteriosus in the Preterm Infant. Current Pediatric Reviews. 2016;12(2):120-122
- [5] Fiona B. McDonald, Eugene M. Dempsey , Ken D. O'Halloran. The impact of preterm adversity on cardiorespiratory function. 18 October 2019. Physiological Society. 2020 Jan;105(1):17-43
- [6] Kenneth S. Saladin. Raffale De Caro. Anatomia umana. Piccin-Nuova Libreria. Anno 2017. Seconda edizione italiana, capitolo 23, apparato respiratorio.
- [7] Andrew Benner, Piyush Sharma, Sandeep Sharma. Anatomy, head and neck, cervical, respiratory, larynx, and cricoarytenoid. StatPearls Publishing; 2021 Jan.
- [8] Mario De Curtis. Chi è il neonato pretermine;Adattamento postnatale, prima assistenza e cura. Unità di neonatologia, patologia e terapia intensiva neonatale. Università di Roma, La Sapienza.
- [9] Jensen-Willett, Sandra PT, PhD, PCS; Miller, Kerry PhD; Jackson, Barbara PhD; Harbourne, Regina PT, PhD. The Influence of Maternal Cognitions Upon Motor Development in Infants Born Preterm: A Scoping Review. Pediatric Physical Therapy. 2021 Jul 1;33(3):137-147
- [10] Alice Winstanley, Rebecca Sperotto, Diane Putnick, Shobha Cherian, Marc H. Bornstein, Merideth Gattis. Consistency of maternal cognitions and principles across the first five months following preterm and term deliveries. Infant Behavior and Development. 2014 Nov;37(4):760-771
- [11] Boynewicz, Kara PT, DPT; Speropulos, Karen PT; Hollinger, Jen; Hollinger, Shawn MD. Commentary on “The Influence of Maternal Cognitions Upon Motor Development in Infants Born Preterm: A Scoping Review”. 2021 Jul 1;33(3):148.
- [12] Frédéric Illouz, Dominique Luton, Michel Polak, Alix Besançon, Claire Bournaud. Graves' disease and pregnancy. Maladie de Basedow et grossesse. Annales d'Endocrinologie. 2018 Dec;79(6):636-646.

- [13] Michael Tchirikov, Natalia Schlabritz-Loutsevitch, James Maher, Jörg Buchmann, Yuri Naberezhnev, Andreas S. Winarno and Gregor Seliger. Mid-trimester preterm premature rupture of membranes (PPROM): etiology, diagnosis, classification, international recommendations of treatment options and outcome. *Journal of Perinatal Medicine*. 2018 Jul 26;46(5):465-488
- [14] Melissa M. Lai , Giulia D'Acunto , Andrea Guzzetta , Roslyn N. Boyd , Stephen E. Rose , Jurgen Fripp , Simon Finnigan , Naoni Ngenda , Penny Love , Koa Whittingham , Kerstin Pannek , Robert S. Ware , e Paul B. Colditz. PREMM: preterm early massage by the mother: protocol of a randomised controlled trial of massage therapy in very preterm infants. *BMC Pediatr*. 2016; 16(1): 146.
- [15] Christopher J. Mayerl, Francois D. H. Gould, Laura E. Bond, Bethany M. Stricklen, Randal K. Buddington and Rebecca Z. German. Preterm birth disrupts the development of feeding and breathing coordination. *Journal of applied physiology*, 2019 Jun 1;126(6):1681-1686.
- [16] Roxann Diez Gross, Marybeth Trapani-Hanasewych. Breathing and Swallowing: The Next Frontier. *Semin Speech Lang*. 2017 Apr;38(2):87-95.
- [17] Fiona B. McDonald, Eugene M. Dempsey , Ken D. O'Halloran. The impact of preterm adversity on cardiorespiratory function. *Physiological Society*.2020 Jan;105(1):17-43.
- [18] Jeffrey A. Whitsett and Timothy E. Weaver. Alveolar Development and Disease. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* .2015 Jul;53(1):1-7.
- [19] Carl T D'Angio , William M Maniscalco. Bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: pathophysiology and management strategies. *Paediatr Drugs*, 2004;6(5):303-330.
- [20] Jacques R.Bourbon, OlivierBoucherat, ChristopheDelacourt, JorgeBoczkowski, BrunoCrestani. Bronchopulmonary dysplasia and emphysema: in search of common therapeutic targets.*Trends of Molecular Medicine*. 2009 Apr;15(4):169-179.
- [21] Rashmin C.Savani. Modulators of inflammation in Bronchopulmonary Dysplasia. *Seminars in Perinatology*. 2018 Nov;42(7):459-470
- [22] Connie Anderson, and Noah H. Hillman. Bronchopulmonary Dysplasia: When the Very Preterm Baby Comes Home. *Missouri medicine*.Mo Med. 2019 Mar-Apr; 116(2): 117–122.
- [23] LuciaMarseglia GabriellaD'Angelo RobertaGranese RaffaeleFalsaperla Russel J.Reiter Giovanni Corsello EloisaGitto. Role of oxidative stress in neonatal respiratory distress syndrome. *Free Radical Biology and Medicine*. 2019 Oct; 142:132-137

- [24] Eric Herlenius. An inflammatory pathway to apnea and autonomic dysregulation. *Respiratory Physiology & Neurobiology*. 2011 Sep 30;178(3):449-57.
- [25] Katie Huff, Rebecca S. Rose, William A. Engle. Late Preterm Infants Morbidities, Mortality, and Management Recommendations. *Pediatric Clinics of North America*. 2019 Apr;66(2):387-402.
- [26] Abhrajit Ganguly, Richard J.Martin. Vulnerability of the developing airway. *Respiratory Physiology & Neurobiology*. 2019 Dec; 270:103263.
- [27] Katelyn Roberts, Gretchen Stepanovich, Varsha Bhatt-Mehta, Steven M Donn. New Pharmacologic Approaches to Bronchopulmonary Dysplasia. *Dovepress*. 2021 Mar 25; 13:377-396
- [28] Tiina M. Asikainen and Carl W. White. Pulmonary Antioxidant Defenses in the Preterm Newborn with Respiratory Distress and Bronchopulmonary Dysplasia in Evolution: Implications for Antioxidant Therapy. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2004 Feb;6(1):155-167.
- [29] Alexandra Howlett , Arne Ohlsson. Inositol for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2003;(4):CD000366
- [30] Lauren E. Love , Wanda T. Bradshaw. Efficacy of Inhaled Nitric Oxide in Preterm Neonates. *Advances in Neonatal Care*. 2012 Feb;12(1):15-20;
- [31] Maria Carmela Muraca, Simona Negro,Bo Sun,Giuseppe Buonocore. Nitric oxide in neonatal hypoxemic respiratory failure. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2012 Apr;25(1):47-50.
- [32] Laila Kristoffersen, Ragnhild Støen, Hilde Rygh, Margunn Sognnæs, Turid Follestad, Hilde S. Mohn, Ingrid Nissen,and Håkon Bergseng. Early skin-to-skin contact or incubator for very preterm infants: study protocol for a randomized controlled trial. *BMC. Trials*. 2016; 17: 593.
- [33] Deepak Jain, Eduardo Bancalari. New Developments in Respiratory Support for Preterm Infants. *American Journal of Perinatology*. 2019; 36(S 02): S13-S17.
- [34] Samir Gupta, Steven M.Donn. Continuous positive airway pressure: Physiology and comparison of devices. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2016 Jun;21(3):204-11
- [35] Howard Stein, Jennifer Beck, Michael Dunn. Non-invasive ventilation with neurally adjusted ventilatory assist in newborns. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2016 Jun;21(3):154-61

- [36] Maria F. Hurtado-Sánchez, David Pérez-Melero, Andrea Pinto-Ibáñez, Ernesto González-Mesa, Juan Mozas-Moreno and Alberto Puertas-Prieto. Characteristics of Heart Rate Tracings in Preterm Fetus. *Medicina* 2021, MDPI. 2021 May 25;57(6):528.
- [37] Scott L. Rossol, Jeffrey K. Yang, Caroline Toney-Noland, Janine Bergin, Chandan Basavaraju, Pavan Kumar and Henry C. Lee. Non-Contact Video-Based Neonatal Respiratory Monitoring. *Children* 2020 MDPI. 2020 Oct 6;7(10):171.
- [38] AnitaBhandari, VineetBhandari. Biomarkers in Bronchopulmonary Dysplasia. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2013 Sep;14(3):173-179.
- [39] Eline R.de Groot, Marit S.Knoop, Agnesvan den Hoogen, XiaowanWang, XiLong, SigridPillen, ManonBenders, JeroenDudink. The value of cardiorespiratory parameters for sleep state classification in preterm infants: a systematic review. *Sleep Medicine Reviews*. 2021 Aug; 58:101462.
- [40] Abbas K. Abbas, Konrad Heimann, Katrin Jergus, Thorsten Orlikowsky, Steffen Leonhardt. Neonatal non-contact respiratory monitoring based on real-time infrared thermography. *Biomed Eng Online*. 2011 Oct 20; 10:93.
- [41] Johanna Gleichauf, Sven Herrmann, Lukas Hennemann, Hannes Krauss, Janina Nitschke, Philipp Renner, Christine Niebler, Alexander Koelpin. Automated Non-Contact Respiratory Rate Monitoring of Neonates Based on Synchronous Evaluation of a 3D Time-of-Flight Camera and a Microwave Interferometric Radar Sensor. *Sensors*, 2021 Apr 23;21(9):2959.
- [42] Rita C.Silveira, Renato Soibelman Procianoy. Preterm newborn's postnatal growth patterns: how to evaluate them. *Jornal de Pediatria*. Mar-Apr 2019;95 Suppl 1:42-48.
- [43] Jose Villar , Francesca Giuliani, Fernando Barros , Paola Roggero, Irma Alejandra Coronado Zarco et al. Monitoring the Postnatal Growth of Preterm Infants: A Paradigm Change. *Pediatrics* 2018 Feb;141(2): e20172467.
- [44] Philip T.Levy, Amish Jain, Hythem Nawaytou, DavidTeitel, RobertaKeller ,JefferyFineman, RobinSteinhorn ,Steven H.Abman ,Patrick J.McNamara. Pediatric Pulmonary Hypertension Network (PPHNet). Risk Assessment and Monitoring of Chronic Pulmonary Hypertension in Premature Infants. *The Journal of Pediatrics*. 2020 Feb; 217:199-209.
- [45] Karolina Afors and Edwin Chandraharan. Use of Continuous Electronic Fetal Monitoring in a Preterm Fetus: Clinical Dilemmas and Recommendations for Practice. *Journal of Pregnancy*, Volume 2011, Article ID 848794.

- [46] Angela Agostinelli, Agnese Sbrollini, Corrado Giuliani, Sandro Fioretti, Francesco Di Nardo, Laura Burattini. Segmented beat modulation method for electrocardiogram estimation from noisy recordings. *Medical Engineering & Physics*. 2016 Jun;38(6):560-568.
- [47] Benedetta Pambianco, Agnese Sbrollini, Ilaria Marcantoni, Micaela Morettini, Sandro Fioretti, and Laura Burattini. Electrocardiogram Derived Respiratory Signal through the Segmented-Beat Modulation Method. 40th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). 2018 July; 2018 :5681-5684.
- [48] Alan H Gee, Riccardo Barbieri, David Paydarfar, Premananda Indic. Predicting Bradycardia in Preterm Infants Using Point Process Analysis of Heart Rate. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2017 Sep;64(9):2300-2308.



## Ringraziamenti

La parola grazie viene usata o dovrebbe essere usata tante volte durante la giornata ma spesso la si usa senza darne il giusto peso. Questi miei ringraziamenti saranno veri, pesati e sentiti.

Un primo ringraziamento va a chi mi ha seguito in quest'ultima fase del mio percorso universitario, la Professoressa Burattini ed in particolar modo la Professoressa Agnese Sbroolini che con pazienza e costanza mi hanno aiutata nel comprendere e poi svolgere in maniera corretta il mio lavoro, spronandomi nel ragionamento per ottenere i migliori risultati possibili.

Un enorme grazie va ai miei genitori, componenti fondamentali di questi anni. A loro che hanno sempre creduto in me anche più di quanto io abbia mai creduto in me stessa. Senza il loro supporto, da ogni punto di vista, non sarei qui oggi. Con i loro piccoli o grandi gesti mi hanno dimostrato quanto sono e saranno sempre fieri e orgogliosi di me.

Un grazie speciale alle mie amiche “di giù”, come le chiamo io, per esserci state in ogni momento della giornata. Pur lontane le ho sentite vicine, sempre pronte a consigliarmi o a darmi forza anche in momenti della giornata poco opportuni, con chiamate interminabili a causa dei miei sermoni ma ci sono state e so che ci saranno per sempre.

Un grazie alle mie compagne di viaggio, universitarie e non, conosciute in questi tre anni fantastici con cui ho condiviso tante risate e momenti di spensieratezza ma anche pianti e tante delusioni. In particolar modo grazie a Tris, la compagna di viaggio per eccellenza, la persona del posto affianco, la gemella diversa che mai avrei pensato potesse diventare mia amica, il mio opposto che però mi ha completato alla perfezione. Mi hai aiutata tanto, supportato e soprattutto sopportato e per questo te ne saró sempre grata.

Un grazie a tutti i miei amici, quelli che ci sono da sempre, quelli che sono arrivati nel tempo e quelli che sono stati solo di passaggio ma che hanno lasciato comunque un segno. Tutti in modo differente e in momenti diversi avete contribuito a farmi diventare la persona che sono oggi.

Un grazie a tutta la mia famiglia, nonni zii e cugini che hanno sempre creduto in me e nelle mie potenzialità. Sono sempre stati lì a complimentarsi per ogni mio risultato piccolo o grande, con tante parole di conforto e con braccia sempre pronte ad accogliermi.

Un piccolo grazie va anche a me per la mia tenacia, determinazione e costanza nello studio, per aver sopportato le mie notti insonni e i miei pianti isterici. Sanno tutti come sono fatta, apprezzarmi non è il mio forte ma ci sto lavorando e spero di poter continuare a migliorarmi con tutti voi al mio fianco. Grazie.