

UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

FACOLTÀ DI INGEGNERIA

Corso di Laurea triennale in Ingegneria Biomedica

Valutazione automatica dell'associazione tra le caratteristiche respiratorie e l'età gestazionale nei neonati pretermine

Automatic assessment of association between respiratory features and gestational age in preterm infants

Relatore:

Dott. Agnese Sbrollini

Correlatore:

Prof.ssa Laura Burattini

Tesi di Laurea di:

Sofia Baffetti

Anno Accademico 2022/2023

Abstract

Il fenomeno della nascita prematura, ritenuta tale se precede le 37 settimane di gestazione, rappresenta una preoccupazione di portata globale ed è associata a un aumento del rischio di morbilità e mortalità. La gestione e la prevenzione del parto pretermine sono, quindi, cruciali per salvaguardare la salute a breve e lungo termine dei neonati. Vi possono essere diverse tipologie di parto pretermine e occorre tenere a mente quali sono i potenziali fattori di rischio che conducono a una nascita prematura. È importante, inoltre, monitorare con costanza i parametri indicativi dello stato di salute del neonato. I bambini nati prematuramente possono manifestare sintomi specifici, tra cui problematiche respiratorie, dovute all'immaturità dei loro polmoni e del sistema respiratorio, che possono portare spesso a pericolose conseguenze. Ogni neonato, però, è unico e può presentare una combinazione di queste problematiche in modo diverso. Questi sintomi variano da caso a caso, e quindi richiedono trattamenti personalizzati basati su una diagnosi precoce e su una gestione tempestiva. Per capire meglio questa situazione, è essenziale considerare la complessità dell'apparato respiratorio nei neonati prematuri che è ancora in fase di sviluppo. La valutazione accurata di una serie di indicatori che riflettono l'attività del sistema respiratorio di un individuo, compresi parametri come il volume, la frequenza respiratoria, il flusso di aria, la pressione e la saturazione di ossigeno, è utile nella prevenzione e nella prognosi di alcune malattie neonatali. Nel corso della gestazione, il sistema respiratorio fetale attraversa cinque fasi di sviluppo, morfologicamente distinte, essenziali per preparare i polmoni al corretto funzionamento al momento della nascita e, quindi, per garantire uno scambio di gas adeguato. Questi cambiamenti nello sviluppo polmonare possono influire sulla funzione respiratoria durante l'infanzia e in età adulta. Giungere a una più adeguata comprensione di questi processi di sviluppo polmonare, potrebbe portare a benefici significativi per migliorare l'esito clinico, ridurre la mortalità neonatale e prevenire le complicanze legate alla crescita fetale.

A tal proposito, lo studio condotto rappresenta un'importante indagine sull'analisi dei segnali respiratori nei neonati pretermine e sulla loro correlazione con l'età gestazionale al momento della nascita. L'età gestazionale, misurata in settimane dal primo giorno dell'ultimo ciclo mestruale della madre e il giorno del parto, gioca un ruolo critico nella sopravvivenza e nella salute neonatale. Tenendo anche in considerazione il fatto che i problemi respiratori aumentano in gravità con la diminuzione dell'età gestazionale, non si può prescindere dalla stima corretta di questa variabile. L'età gestazionale è cruciale nello sviluppo del sistema respiratorio, per cui è interessante capire quali sono i disturbi respiratori che colpiscono in maniera preponderante ogni singola categoria di neonati pretermine, classificati in base al numero di settimane di gestazione. Occorre monitorare attentamente

i segnali respiratori nei neonati pretermine e adottare misure specifiche in base all'età gestazionale per garantire una cura più adeguata. Per esaminare la correlazione tra la respirazione dei neonati prematuri e la loro età gestazionale, sono stati fondamentali i dati estratti dal database "Preterm Infant Cardio-respiratory Signal", contenente segnali cardio-respiratori provenienti da dieci neonati prematuri con diversa età gestazionale, compresa tra 29 settimane e 34 settimane. Sono state utilizzate registrazioni elettrocardiografiche e segnali respiratori registrati con l'uso di monitor paziente e bande di induttanza esterne. Tuttavia, l'identificazione dei picchi respiratori, fondamentali per estrarre informazioni sulla respirazione, è stata effettuata in modo algoritmico senza verifica manuale, il che potrebbe influenzare l'analisi dei dati. I segnali vengono elaborati in Matlab per estrarre la frequenza e il volume respiratorio, parametri significativi da correlare all'età gestazionale, relazione che verrà valutata tramite il calcolo del coefficiente di correlazione. I dati ottenuti sono stati successivamente analizzati in Excel, e sono state calcolate le distribuzioni di frequenza respiratoria e volume considerando il segnale totale e le prime 12 e 24 ore di acquisizione. La correlazione tra questi dati e l'età gestazionale è stata esaminata attraverso grafici a dispersione e la retta di regressione, con l'uso del coefficiente di correlazione R^2. Quest'ultimo fornisce una misura della bontà di adattamento della retta di regressione ai dati, indicando la forza della correlazione tra le variabili.

Questo studio ha rivelato risultati interessanti: nonostante alcune deboli tendenze, la correlazione tra l'età gestazionale e i parametri respiratori nei neonati prematuri sembra essere limitata e poco significativa. I valori dei coefficienti di correlazione tra l'età gestazionale e le mediane della frequenza respiratoria e del volume sono, infatti, molto vicini allo zero, con una leggera tendenza negativa per la frequenza e un andamento lievemente positivo per il volume. Ciò suggerisce che l'immaturità polmonare nei neonati pretermine potrebbe non essere l'unico determinante delle loro difficoltà respiratorie, e che esistano altri fattori che condizionano in modo più sostanziale la loro respirazione. Va notato, però, che anche il numero limitato di partecipanti allo studio potrebbe avere un certo peso sulla validità dei risultati. In conclusione, questo studio offre una panoramica interessante sulla salute respiratoria dei neonati pretermine, ma sottolinea anche l'importanza e la necessità di ulteriori ricerche, per convalidare questi risultati e approfondire la comprensione dello sviluppo respiratorio in questa fragile popolazione. L'analisi dei segnali respiratori rappresenta solo un passo iniziale nella comprensione di un problema complesso e apre la strada a future scoperte che potrebbero migliorare significativamente la cura e la prognosi dei neonati prematuri. La collaborazione tra medici, ingegneri e ricercatori è fondamentale per perseguire questo obiettivo.

Indice

Introduzione ..... **I**

1. Apparato Respiratorio **1**

1.1. Apparato Respiratorio Del Soggetto Adulto 1

1.2. Apparato Respiratorio Del Neonato Pretermine 8

2. Il Neonato Pretermine **13**

2.1. Definizione di Neonato Pretermine 13

2.2. Età Gestazionale 16

2.3. Tipologie Di Parto Prematuro 22

2.4. Cause e Fattori di Rischio 25

2.5. Sintomi E Problematiche Di Un Neonato Pretermine 32

2.5.1. Sintomi Dei Neonati Pretermine 33

2.5.2. Problematiche Dei Neonati Pretermine 34

2.6. Complicazioni Respiratorie Nei Neonati Prematuri E Possibili Trattamenti Per Contrastarli 39

2.6.1. Apnea Dell'immaturità 39

2.6.2. Sindrome Da Distress Respiratorio 41

2.6.3. Infezioni Respiratorie 45

2.6.4. Displasia Broncopolmonare 47

2.6.5. Ipertensione Polmonare Persistente Del Neonato 49

2.6.6. Sindrome Da Aspirazione Di Meconio 51

2.6.7. Pneumotorace Neonatale 53

3. Il Segnale Respiratorio **56**

3.1. Segnale Respiratorio Nel Soggetto Adulto 56

3.2. Segnale Respiratorio Nei Neonati Pretermine 62

4. Correlazione Tra Respirazione E L'età Gestazionale **66**

4.1. Fasi Di Maturazione Del Sistema Respiratorio Fetale Durante La Gestazione 66

4.2. Disturbi Respiratori Nei Neonati Prematuri In Base All'età Gestazionale 72
4.2.1. Estremamente Prematuri 73
4.2.2. Molto Pretermine 74
4.2.3. Prematuri Moderati 75
4.2.4. Prematuri Tardivi 76
4.3. Valutazione E Monitoraggio Dei Segnali Respiratori Dei Neonati Pretermine 76
5. Associazione Tra Caratteristiche Respiratorie Ed Età Gestazionale Nel Pretermine 81
5.1. Database 81
5.2. Metodo Di Estrazione Della Frequenza Respiratoria E Del Volume Respiratorio 82
5.3. Risultati 87
Discussione e Conclusioni III
Bibliografia e Sitografia VI

Introduzione

La ricerca scientifica sulla salute respiratoria dei neonati prematuri è una questione di estrema rilevanza, poiché questi bambini spesso si trovano a dover affrontare sfide significative nel loro sviluppo polmonare. È stato condotto, a tal proposito, uno studio che ha mirato a indagare e comprendere meglio la correlazione tra i segnali respiratori e l'età gestazionale di neonati pretermine. Lo studio si basa sull'analisi dei dati provenienti dal database "Preterm Infant Cardio-Respiratory Signal", contenente registrazioni simultanee di segnali vitali, tra cui l'elettrocardiogramma (ECG) e i segnali respiratori, di dieci neonati prematuri. I pazienti presi in esame avevano un'età gestazionale compresa tra 29 settimane e 34 settimane e un peso variabile tra 832 g e 2100 g. Durante il processo di acquisizione dei dati, essi respiravano spontaneamente aria ambiente, i loro segnali sono stati registrati utilizzando il monitor paziente "Intellivue MP70, Philips Medical Systems" e sincronizzati per ciascun neonato.

Il processo di analisi si è concentrato sull'identificazione dei picchi dei segnali respiratori, che rappresentano momenti significativi nell'andamento del flusso dell'aria. L'estrazione dei picchi, grazie ai quali è stato possibile calcolare i parametri di interesse, è stata effettuata attraverso degli algoritmi che però non sono ancora stati controllati manualmente. Questo aspetto potrebbe influire sulla precisione dell'analisi, dal momento che potrebbero verificarsi potenziali errori tecnici o problemi legati all'algoritmo di rilevamento.

Per valutare la correlazione tra i parametri ritenuti rappresentativi del segnale respiratorio, ossia frequenza respiratoria e volume respiratorio, e l'età gestazionale dei neonati prematuri, è stato utilizzato il coefficiente di correlazione, che misura la relazione statistica tra le variabili. La correlazione è un'importante misura statistica che può rivelare se e quanto due variabili si muovono insieme o in modo opposto.

Lo scopo principale dello studio è comprendere se esiste un'associazione significativa tra le caratteristiche dei segnali respiratori dei neonati prematuri e la loro età gestazionale. Questa informazione potrebbe essere apprezzata da clinici e neonatologi che vogliono valutare lo sviluppo polmonare dei neonati prematuri e la loro capacità di respirare in modo adeguato. Accanto a intuizioni sulla relazione tra lo sviluppo polmonare e la funzione respiratoria in questi bambini, una tale correlazione potrebbe fornire indicazioni sulla probabilità di sviluppare eventuali patologie respiratorie e sulla possibilità di predire il rischio di malattie future. Pertanto, lo studio cerca di gettare

luce su queste importanti questioni mediche e sull'influenza che ha l'età gestazionale sulla salute respiratoria nei neonati prematuri. Queste nozioni potrebbero avere un impatto considerevole sulle pratiche mediche e sull'assistenza neonatale, consentendo a professionisti della salute di adottare un approccio più mirato e specifico per la gestione del benessere respiratorio di questi neonati.

1. Apparato Respiratorio

1.1. Apparato Respiratorio Del Soggetto Adulto

Il sistema respiratorio rappresentato in *Figura 1.1*, è responsabile del processo di respirazione essenziale per la funzionalità dell'organismo, è fondamentale che venga assorbito ossigeno dall'ambiente circostante e venga rilasciato diossido di carbonio. L'aria contenente ossigeno entra nel corpo attraverso le vie respiratorie, passando per la trachea, quella che viene comunemente chiamata "gola", e poi attraverso i bronchi che si diramano in bronchioli sempre più piccoli. L'apparato respiratorio è costituito dagli organi e dalle strutture deputati a gestire lo scambio gassoso (ematosi) tra l'organismo umano, che ha il sangue carico di CO_2, e l'ambiente esterno, ricco di ossigeno. Per questo motivo l'attività dell'apparato respiratorio è strettamente connessa a quella dell'apparato cardiocircolatorio [1]. L'accoppiamento tra i due apparati è dinamico ma essenziale per un corretto nesso tra la respirazione e l'erogazione di ossigeno, consentendo al contempo risposte adattative ai cambiamenti di stato [2]. L'ossigeno è indispensabile per la respirazione cellulare, il meccanismo con cui le cellule producono ATP a partire dalla demolizione delle molecole ottenute dalla digestione degli alimenti. Solo grazie ad esso, quindi, le cellule possono procurarsi l'energia di cui hanno bisogno [3]. L'interruzione dell'accoppiamento respiratorio-cardiovascolare può provocare infarto miocardico, insufficienza cardiaca, diabete mellito e alcuni disturbi neurologici, tra cui ictus, trauma cerebrale, morbo di Parkinson ed epilessia [2]. Pur essendo in continuità tra loro, le vie aeree vengono suddivise in vie aeree superiori, che comprendono il naso e la faringe, e vie aeree inferiori, tra cui la laringe, la trachea, i bronchi e i polmoni [4].

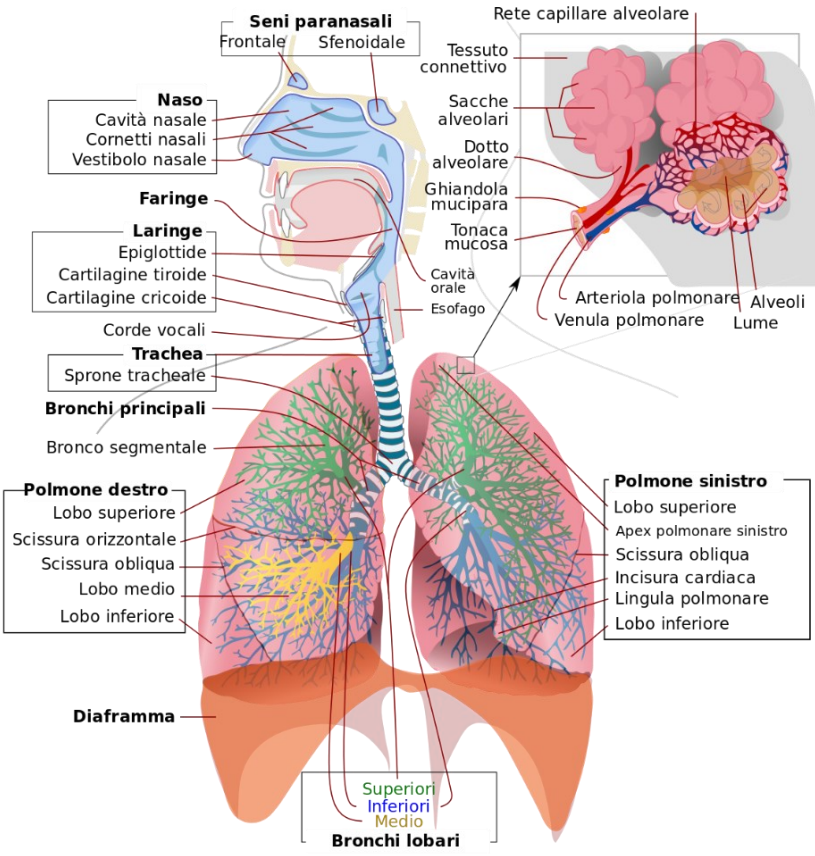


Figura 1.1: Sistema respiratorio.

Il naso

Il naso è l'organo che rappresenta la principale apertura per il flusso d'aria [3] e la parte iniziale delle vie respiratorie, la sua parte esterna è composta da ossa e cartilagine, mentre al suo interno si trovano le parti finali delle cavità nasali, ovvero i canali rivestiti di mucosa che sfociano nelle narici [1]. Attraverso le narici l'aria entra normalmente nel nostro sistema respiratorio, all'interno delle cavità nasali, spazi vuoti dovuti alla particolare disposizione di alcune ossa nel cranio, viene poi filtrata dai peli, riscaldata e umidificata [4] prima che essa raggiunga le vie aeree inferiori. Nella loro azione di filtraggio, le cavità nasali si avvalgono di una sottile peluria e di una membrana mucosa di rivestimento, capaci di bloccare polveri, muffe, allergeni e altri contaminanti che possono mescolarsi nell'aria [3].

La bocca

Oltre che dalle narici, l'aria può essere inalata anche dalla bocca, o cavità orale, ma in questo caso, per mancanza di peli e di un rivestimento mucoso analogo [3], non viene sottoposta ai processi di purificazione che avvengono nelle cavità nasali [4]. Ha il compito di aiutare o, se necessario, sostituire

il naso nella sua azione di inalazione ed espulsione dell'aria. Il vantaggio di cui gode è dato dalla rapidità con cui l'aria che vi entra raggiunge i polmoni, rispetto alla velocità minore che ha l'aria che entra dalle cavità nasali [3].

La faringe

Qualunque sia il punto di ingresso, l'aria passa poi attraverso la faringe, dove il suo percorso si incrocia con quello del cibo ingerito [4]. La faringe è un condotto muscolo-membranoso lungo circa 13 centimetri, ricoperto da una parete mucosa e situato tra le cavità nasali e l'esofago, in particolare postero-inferiormente alle cavità nasali, posteriormente alla bocca e sopra la laringe e la bocca [3]. Mette in comunicazione la gola con l'esofago ed ha la particolarità di essere sia un tratto, il primo, del tubo digerente, sia una parte delle vie aeree superiori [1].

La laringe

Dalla faringe passa alla laringe, un condotto impari di forma tubulare, situato a livello del collo, prima dell'inizio della trachea, è la struttura in cui vengono prodotti i suoni [4]. È un cilindro cavo attraverso cui passa l'aria inspirata, che dal naso e dalla bocca va verso i bronchi, e quella espirata, che percorre la strada inversa [1]. Durante l'espirazione, l'aria in uscita scorre attraverso pieghe della mucosa presenti nella laringe chiamate corde vocali. La sua funzione principale è nella fonazione, infatti, l'emissione dei suoni avviene grazie alla tensione volontaria dei muscoli della laringe, allo stiramento delle corde vocali e alla loro vibrazione [4]. È costituita da una serie di componenti cartilaginee tenute insieme da muscoli e legamenti, tra cui l'epiglottide, la struttura cartilaginea che, abbassandosi, impedisce al cibo deglutito di passare alle vie aeree superiori attraverso la faringe, nonché la sopra-glottide, la glottide e la sotto-glottide. La laringe è collocabile in corrispondenza del pomo d'Adamo, una sporgenza tipica della parte anteriore del collo, più evidente nell'uomo che nella donna.

La trachea

Dalla laringe l'aria di dirige ai polmoni attraverso la trachea, un condotto elastico e flessibile, primo tratto delle vie aeree inferiori [3]. Per impedire loro di collassare, le pareti della laringe e della trachea sono rinforzate da una serie di anelli di cartilagine che le mantengono aperte [4]. La trachea è lunga in genere circa 12 centimetri, origina superiormente da una porzione cartilaginea della laringe e inferiormente termina con una biforcazione da cui nascono i bronchi primari [3]. È rivestita internamente da un epitelio umido ricoperto da ciglia e da un sottile strato di muco che servono a garantire pulizia delle vie aeree. Il muco intrappola particelle di polvere, pollini e altre sostanze, mentre il movimento delle ciglia spinge il muco verso la faringe, in modo che possa essere poi inghiottito [4].

L’albero bronchiale

Bronchi e bronchioli costituiscono il cosiddetto albero bronchiale, struttura complessa che comprende le vie aeree esterne ai polmoni e le vie aeree intrapolmonari [3]. All’interno dei polmoni i bronchi si ramificano ripetutamente in bronchi secondari e terziari, fino a tubi sempre più sottili detti bronchioli. Quella nota come bronchite, o bronchiolite nei neonati, è la condizione in cui la respirazione è resa difficoltosa a causa dell’infiammazione dei bronchioli, per la quale tendono a restringersi, grazie allo strato di muscolatura liscia che li ricopre [4]. Le vie aeree esterne ai polmoni dell’albero bronchiale sono i cosiddetti bronchi primari extra-polmonari di destra e di sinistra, che si dirigono rispettivamente verso il polmone destro e sinistro.

Gli alveoli polmonari

Situati alle estremità dei bronchioli terminali, cioè le ramificazioni ultime dei bronchi, diversi milioni di alveoli sono contenuti in ciascun polmone (vedi *Figura 1.2*) [4]. Presentano una superficie parietale molto elastica, che garantisce loro un’ampia area per gli scambi gassosi [3]. La superficie interna degli alveoli polmonari è rivestita da un sottile strato di cellule epiteliali, a loro volta ricoperte da una pellicola umida in cui si discioglie O_2 contenuto nell’aria, da cui può diffondere attraverso l’epitelio per raggiungere la fitta rete di capillari sanguigni che circonda l’alveolo. La CO_2 diffonde nella direzione opposta, cioè dai capillari attraverso l’epitelio di rivestimento degli alveoli fino al loro spazio interno, per essere infine emessa con l’espirazione. Le dimensioni estremamente ridotte degli alveoli provocano il collasso su sé stessi grazie alla tensione superficiale dovuta all’umidificazione dell’epitelio. Vengono secrete nei polmoni, dopo 33 settimane di sviluppo embrionale, delle molecole specializzate chiamate surfattanti, che abbassano la tensione superficiale impedendo il collasso degli alveoli. Gli alveoli sono il luogo in cui avviene lo scambio di ossigeno e anidride carbonica tra l’aria e il sangue [4].

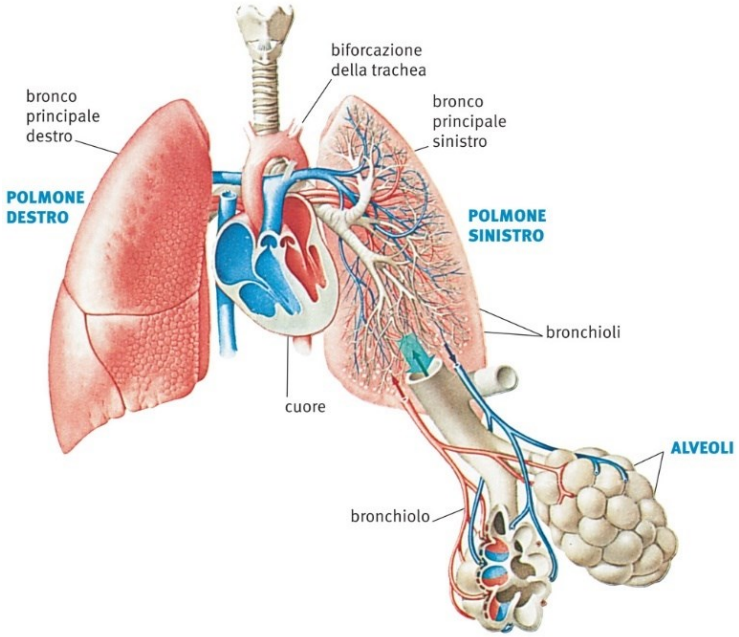


Figura 1.2: Struttura polmonare

I polmoni

I polmoni sono i due principali organi dell'apparato respiratorio [3], situati nella cavità toracica, in una struttura ossea formata da coste, sterno e vertebre dorsali, chiamata cassa o gabbia toracica. La cavità toracica è separata da quella addominale da un muscolo appiattito, capace di contrarsi ritmicamente durante il respiro, chiamato diaframma [4]. Dal punto di vista funzionale, il diaframma si contrae durante la fase di introduzione dell'aria, abbassando gli organi addominali, permettendo alla gabbia toracica di ampliarsi e ai polmoni di avere più spazio a disposizione per espandersi, mentre si rilassa quando viene espulsa l'anidride carbonica, consentendo la risalita degli organi addominali, riducendo le dimensioni della gabbia toracica e privando i polmoni dello spazio precedentemente creatosi. Oltre al diaframma, anche i muscoli intercostali interni ed esterni giocano un ruolo importante nel movimento delle costole e quindi nell'espansione o riduzione del volume della gabbia toracica [3]. I polmoni sono costituiti da tessuto spugnoso ed elastico, che permette loro di espandersi durante la fase di introduzione dell'aria, e tornare normali durante la fase di espulsione di anidride carbonica. Hanno all'incirca una forma di cono e ve ne sono uno destro, più voluminoso, e uno sinistro. Il significato di questa disparità di dimensione è dato dal fatto che il polmone sinistro deve garantire uno spazio adeguato alla rientranza in cui è contenuto il cuore [3]. Il polmone destro è formato da tre lobi, quello superiore, medio e inferiore, mentre il sinistro solo da quello superiore e inferiore [4]. I due polmoni sono separati tra loro da uno spazio detto mediastino, che al suo interno ospita cuore, esofago, trachea, bronchi, timo e grossi vasi.

La pleura

Ogni polmone è rivestito da una doppia membrana sierosa, la pleura. Formata da due foglietti pleurici, quello parietale, che riveste i polmoni esternamente e li tiene separati dalla parete toracica, e quello viscerale, posto sulla superficie interna del polmone, la pleura ha la funzione di permettere lo scorrimento dei polmoni sulla parete della cavità polmonare [1]. Tra i due foglietti, si trova, infatti, un sottile strato di liquido pleurico che fa da lubrificante e garantisce lo scorrimento delle due pleure, e quindi i movimenti respiratori [4].

La respirazione

Compito primordiale dell'apparato respiratorio, come suggerisce anche il nome stesso, è quello di provvedere alla respirazione. L'atto respiratorio rappresentato in *Figura 1.3* è suddivisibile in due fasi. La prima è quella di inspirazione, in cui l'aria entra per il naso o per la bocca, attraversa le cavità nasali, passa per la faringe e la laringe, raggiunge la trachea e da qui, attraverso l'albero bronchiale, giunge agli alveoli polmonari dove avvengono gli scambi gassosi [3]. In questa fase la cassa toracica si espande, i muscoli intercostali si contraggono, il diaframma contraendosi si abbassa e aumenta di volume. Anche il volume polmonare cresce e, di conseguenza, la pressione dell'aria negli alveoli diminuisce, fino ad essere superata da quella atmosferica. Ciò crea un gradiente di pressione che promuove lo spostamento di aria dalle narici, regione a pressione maggiore, verso gli alveoli, a pressione inferiore. Questo tipo di ventilazione, cioè la quantità di aria che entra ed esce ad ogni atto respiratorio, prende il nome di respirazione a pressione negativa [4]. La seconda fase è quella di espirazione, che inizia dopo gli scambi gassosi tra sangue e alveoli e porta l'aria, ormai povera di ossigeno e caricata di anidride carbonica, fino ai polmoni percorrendo il percorso in senso opposto [3]. I muscoli intercostali esterni e il diaframma, in questo caso, si rilassano, facendo diminuire il volume della cassa e della cavità toracica, per cui aumenta la pressione dell'aria all'interno dei polmoni, forzandola ad uscire [4]. Gli scambi gassosi sangue-alveoli sono garantiti dalle dimensioni estremamente sottili delle pareti degli alveoli, che permettono il passaggio di gas essendo gli alveoli circondati da una fitta rete di capillari sanguigni [3]. Si possono distinguere tre fasi durante le quali avvengono questi scambi:

- la respirazione, atto che prevede l'inspirazione e l'espirazione;
- la seconda fase è quella del trasporto dei gas da parte del sistema circolatorio dai polmoni a tutte le cellule del corpo;
- l'ultima fase prevede gli scambi gassosi tra le cellule del corpo e il sistema circolatorio [4].

Una volta che l'aria inspirata ha raggiunto gli alveoli, il sangue presente nei capillari dell'arteria polmonare rilascia la propria CO_2, in cambio dell'O_2 dell'aria presente nelle cavità alveolari [3]. Lo scambio di gas tra i capillari e le cellule circostanti avviene per diffusione secondo gradiente di pressione. Durante l'inspirazione l'aria in ingresso si mescola con quella residua nei polmoni, per cui la pO_2 è più alta di quella del sangue che scorre nei capillari alveolari e la pCO_2 è più bassa. L'O_2 diffonde, quindi, spontaneamente dall'aria presente negli alveoli al sangue, viceversa la CO_2 tende ad andare spontaneamente dai capillari alveolari agli alveoli [4]. Avvenuto lo scambio, il sangue defluisce nei capillari che poi lo porteranno alle vene polmonari, che essendo dirette al cuore, vi immettono il sangue deputato di ossigenare gli organi e i tessuti dell'intero organismo [3]. Dopo che il sangue ha lasciato i polmoni attraverso le vene polmonari, la pO_2 e la pCO_2 sono le stesse di quelle negli alveoli. Quando torna successivamente al cuore, questo sangue viene pompato attraverso la circolazione sistemica, in cui i gradienti di pressione favoriscono la diffusione di O_2 dal sangue verso le cellule dei tessuti e, viceversa, la CO_2 dai tessuti al sangue. Il sangue povero di O_2 e ricco di CO_2 torna verso il cuore, da cui viene pompato nuovamente ai polmoni, dove avviene lo scambio attraverso i capillari alveolari che determina l'esalazione di aria arricchita di CO_2 e parzialmente impoverita di O_2 [4]. Per la maggior parte del tempo la respirazione è sotto controllo involontario, sebbene siamo in grado di trattenere il respiro in modo volontario. Nel midollo allungato, una regione del sistema nervoso centrale posta tra l'encefalo e il midollo spinale, risiedono una serie di centri di controllo della respirazione che determinano il ritmo del respiro [4].

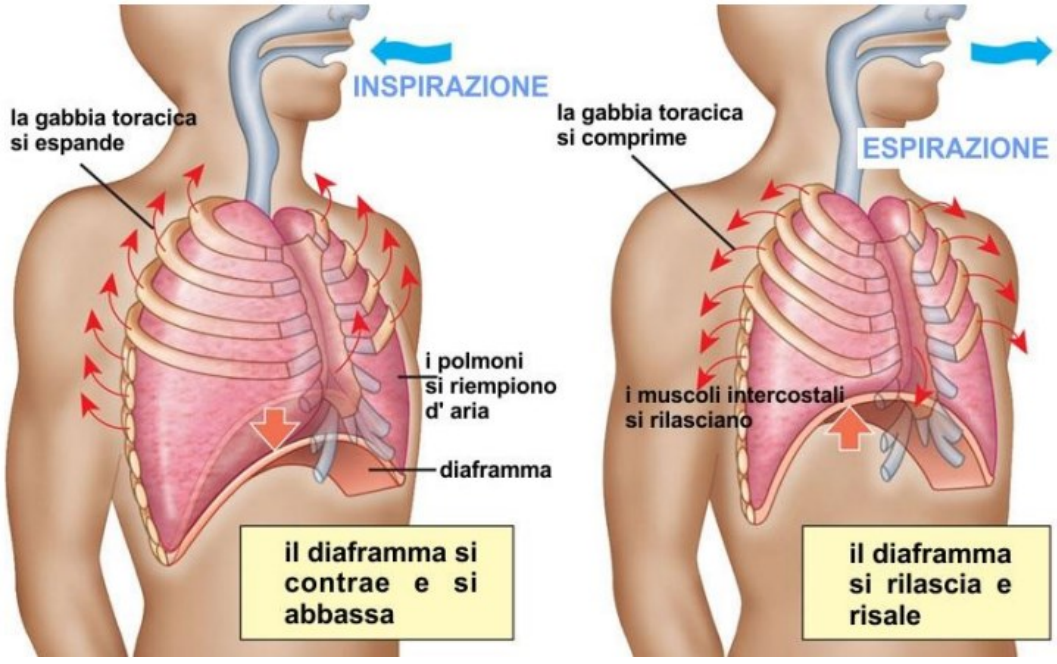


Figura 1.3: Respirazione [4]

1.2. Apparato Respiratorio Del Neonato Pretermine

L'apparato respiratorio nei neonati prematuri è soggetto a delle sfide e adattamenti particolari a causa della lora nascita anticipata. Si pensi solo al fatto che i surfattanti appaiono nei polmoni dopo 33 settimane di gravidanza, per cui la carenza di surfattanti è sicuramente un grave problema per i bambini nati prematuramente. Tra quelli nati a un'età gestazionale di 28 settimane, infatti, circa la metà soffre si gravi disturbi respiratori. Il trattamento di questi neonati prevede la somministrazione di surfattanti artificiali attraverso speciali sonde [4]. Questo è solo un esempio tra le molte avversità respiratorie che colpiscono questa categoria di neonati. La nascita e i cambiamenti radicali negli scambi respiratori che la accompagnano sono eventi straordinari; il passaggio istantaneo dalla vita intrauterina nell'acqua al mondo esterno, comporta un adattamento drastico per i due sistemi, respiratorio e circolatorio, che lavorano in simbiosi per il corretto svolgimento delle funzioni respiratorie [4]. I bambini più immaturi hanno le strutture polmonari meno sviluppate. Lo sviluppo polmonare inizia, infatti, presto nella fase embrionale, ma non raggiunge la fase finale, cioè quella alveolare, fino a dopo 37 settimane di età gestazionale. È in questo momento che aumenta la superficie e la densità degli pneumociti maturi di tipo II che producono la sostanza lipoproteica detta surfattante. I neonati pretermine spesso hanno liquido nei polmoni, oltre a una maggiore tensione superficiale all'interno, maggiore spazio morto polmonare, con conseguente aumento delle probabilità di collasso e riduzione dell'area necessaria a uno scambio di gas efficiente [5]. Gli alveoli, le piccole sacche di aria nei polmoni deputati dello scambio gassoso, potrebbero non essere pienamente maturi. L'interruzione del normale sviluppo delle vie respiratorie causate dalla nascita pretermine, accompagnata a lesioni polmonari postanali causate dai vari interventi, come ventilazione meccanica e ossigenoterapia, aumenta il rischio di deficit respiratori a lungo termine [6].

La crescita polmonare si verifica come una serie di eventi strettamente regolati che iniziano nell'embrione e continuano dopo la nascita e dipende da vari fattori, inclusi quelli dello sviluppo, genetici e ambientali. Possono presentarsi anomalie di uno di questi fattori, causate ad esempio da cisti polmonari e l'ernia diaframmatica congenita, ancora poco conosciute ma da non trascurare in quanto possono avere una profonda influenza sulla crescita polmonare. I normali movimenti respiratori fetali, necessari per mantenere una pressione sufficiente all'interno delle vie aeree, e un adeguato equilibrio tra la produzione di fluido polmonare fetale e il drenaggio di questo fluido sono entrambi essenziali per la normale crescita polmonare fetale. Il volume del fluido intrapolmonare è regolato dalla resistenza delle vie aeree superiori e dalle contrazioni del diaframma. L'aumento del drenaggio del liquido amniotico è sinonimo di una marcata ipoplasia polmonare, che si verifica ad esempio nel caso di rottura prematura delle membrane. Sia i fattori prenatali che quelli postnatali, tra

cui ventilazione meccanica e ossigenoterapia, influenzano in maniera non inconsistente la normale alveolarizzazione [7].

La parete toracica del neonato pretermine ha una matrice di collagene poco sviluppata, che contribuisce a ridurre l'indietreggiamento verso l'esterno della parete toracica stessa e ad aumentare la tendenza al collasso dei polmoni. Il diaframma è il principale muscolo della pompa inspiratoria e lavora duramente nei neonati pretermine, mentre i muscoli accessori, come quelli intercostali esterni, servono per lo più per stabilizzare la cavità toracica, piuttosto che per aumentare il volume corrente [5]. Il volume massimo di aria che un essere umano può inspirare ed espirare durante una respirazione forzata viene definito capacità vitale, anche se, in realtà, i polmoni contengono sempre più aria. Per evitare che gli alveoli collassino, difatti, nei polmoni rimane un volume residuo di aria, anche dopo un atto di respirazione forzata [4]. I neonati pretermine mantengono il loro volume polmonare al di sopra della capacità funzionale residua a riposo e prevengono l'atelettasia, cioè la condizione medica che si riferisce al collasso o al restringimento di piccole vie aeree all'interno dei polmoni con conseguente riduzione del volume polmonare e delle capacità di scambio di O_2 e CO_2, mantenendo un'elevata frequenza respiratoria.

Rispetto a quelli dei neonati a termine, i muscoli inspiratori dei prematuri presentano meno fibre, il che li rende più suscettibili all'affaticamento. La loro variabilità inter-respiratoria è indicativa del loro scarso controllo respiratorio e delle strutture delle vie aeree superiori collassabili. Ciò lascia il neonato prematuro vulnerabile sia alle apnee centrali che ostruttive comunemente riportate [5]. Oltre a evidenziare una funzione polmonare anormale, diversi studi affermano che nei sopravvissuti a prematurità estrema gioca un ruolo cruciale come strategia efficace a promuovere la crescita polmonare, anche l'assunzione nutrizionale precoce [6]. Lo scarso controllo della respirazione è più marcato durante l'alimentazione, che richiede un meccanismo coordinato di suzione-deglutizione-respirazione. È stata osservata una maggiore attivazione dei muscoli respiratori durante la desaturazione dell'alimentazione nei neonati pretermine rispetto ai neonati a termine, con conseguente aumento del lavoro respiratorio e dell'asincronia torace-addominale che probabilmente contribuirà all'affaticamento respiratorio [5].

Unico nello sviluppo polmonare è il fatto che, a differenza di altri organi, i polmoni completano il loro sviluppo dopo la nascita, fino addirittura a otto anni di età. Lo sviluppo del polmone progredisce in cinque fasi distinte: embrionale, pseudo-ghiandolare, canalicolare, sacculare e alveolare [8]. Questi stadi tendono ad essere conservati in tutte le specie, ma esistono differenze circa la durata di ogni periodo e alla sua relazione temporale con l'età gestazionale [9]. Il polmone fetale produce un liquido che attraversa la trachea, da dove viene deglutito, o entra nel sacco amniotico. Questo liquido svolge

un ruolo cruciale nella crescita e nello sviluppo dei polmoni perché li mantiene in uno stato disteso. È probabile che la crescita inadeguata del polmone fetale sia dovuta a condizioni e malformazioni che riducono il volume del liquido polmonare e quindi il grado di espansione del polmone stesso. È, perciò, fondamentale la ritenzione del liquido all'interno delle future vie aeree, per mantenere i polmoni a un livello adeguato di espansione, in modo da consentirne la crescita. Il volume del liquido polmonare fetale è principalmente regolato dalla resistenza all'efflusso del liquido polmonare attraverso le vie aeree superiori fetali e dalla presenza di attività diaframmatica associata ai movimenti respiratori fetali (FBM). Questa resistenza è relativamente elevata durante i periodi di non respirazione e si oppone alla perdita di liquido dal polmone, mantenendo così l'espansione polmonare fetale. La resistenza all'afflusso di liquido polmonare è, invece, ridotta quando la laringe è dilatata durante i movimenti respiratori fetali, per cui il liquido lascia i polmoni in maniera più accelerata. Durante i periodi di FBM, però, le contrazioni ritmiche del diaframma ritardano la perdita di liquido polmonare e aiutano a mantenere l'espansione polmonare quando la resistenza delle vie aeree superiori è ridotta. Il liquido deve essere infine rimosso dai polmoni fetali al momento della nascita, in modo da garantire il corretto funzionamento dei polmoni come organi si scambio gassoso e il successo della transizione dalla vita intrauterina a quella extrauterina [10].

Durante la gravidanza il feto umano "nuota" all'interno dell'utero in un liquido protettivo detto amniotico; i suoi polmoni sono ancora immaturi, pieni di liquido e non funzionanti. È un organo complesso, costituito sia da tessuti materni che da tessuti propri del feto, che garantisce gli scambi dei gas respiratori con il mondo esterno, questo viene definito placenta. Attraverso di essa, il sistema circolatorio della madre trasporta i gas da e verso i suoi polmoni. L'apporto di ossigeno è assicurato al feto da una speciale emoglobina, nota come emoglobina fetale, che ha un'affinità maggiore per l'O_2 rispetto a quella dell'adulto. Fra le altre cose il fumo di sigaretta tende a ridurre la quantità di ossigeno che raggiunge la placenta, per cui rappresenta un rischio, non di poco conto, per la salute durante la gravidanza. Al momento della nascita, lo scambio di gas attraverso la placenta cessa e i polmoni del neonato devono iniziare ad essere funzionanti. Quando la CO_2 smette di diffondere dal feto alla placenta, i suoi livelli nel sangue del neonato aumentano; di conseguenza, il pH sanguigno scende, stimolando i centri di controllo del respiro situati nell'encefalo, ad opera dei quali il neonato inizia a respirare [4].

Il sistema respiratorio funziona di pari passo con il sistema cardiovascolare [5]. Il cuore di un neonato pretermine può essere meno sviluppato e meno efficiente nel pompare il sangue rispetto a quello di un neonato a termine. Ciò potrebbe influire sulla circolazione del sangue e sulla distribuzione di ossigeno ai tessuti. Tra le principali problematiche che ne derivano vi è sicuramente la pervietà del

dotto arterioso (PDA), un vaso sanguigno che di norma dovrebbe chiudersi poco dopo la nascita, ma che può rimanere aperto nei prematuri. Il trasporto e la consegna adeguati dell'ossigeno, dipendono da un efficiente sistema cardiovascolare e dalle capacità di trasportare e scaricare O_2 dove richiesto. Nello stabilizzare il sistema cardiorespiratorio è essenziale il clampaggio ritardato del cordone, che garantisce un trasferimento sufficiente di sangue placentare al bambino, riducendo a sua volta la necessità di trasfusioni. Nel neonato pretermine, l'emoglobina adulta è presente a una concentrazione inferiore rispetto ai neonati a termine, avendo, i primi, ancora in circolo una percentuale di emoglobina fetale. Non essendo rare condizioni di perdite flebotomiche, che comportano la rimozione controllata di una quantità specifica di sangue da una vena, di rottura dell'emoglobina fetale e di immaturità del sistema emopoietico, è abbastanza comune tra i neonati pretermine l'anemia. Per quanto secerne i vasi sanguigni, la formazione strutturale, in particolare nei capillari pretermine, è debole, per cui è facile che essi si rompano. I vasi sanguigni deboli e la rete strutturale immatura possono contribuire a gravi traumi acuti del tessuto neurale, come emorragia intraventricolare e leucomalacia periventricolare [5].

Il trattamento e il supporto nei neonati prematuri variano a seconda delle loro condizioni individuali. Spesso i neonati prematuri sono ricoverati in unità di terapia intensiva neonatale (NICU), dove vengono monitorati da personale medico specializzato e ricevono cure specifiche per affrontare le sfide del sistema cardiorespiratorio immaturo (vedi *Figura 1.4*). I neonatologi intervengono già entro i primi minuti dalla nascita per stabilizzare situazioni in cui, per via dell'immaturità dell'anatomia e della fisiologia, i neonati pretermine non riescono agevolmente a gonfiare i polmoni dopo il parto. Tra le strategie efficaci per la rianimazione neonatale, come è stato dimostrato, vi sono la pressione positiva continua delle vie aeree e la somministrazione precoce di surfattante. Negli ultimi anni si sta sperimentando, inoltre, la rianimazione con ossigeno supplementare. Dopo la rianimazione in sala parto, una grande percentuale di neonati prematuri richiede un supporto respiratorio continuo nella NICU, per limitare l'incidenza di malattie polmonari a lungo termine come la displasia broncopolmonare. Nel limitare i danni alle vie aeree, occorre tenere presente anche strategie di ventilazione non invasiva, oscillatoria ad alta frequenza, a volume mirato e la cannula nasale ad alto flusso. La terapia più comunemente utilizzata è la supplementazione di ossigeno, fondamentale nel mantenere un'adeguata ossigenazione e nel ridurre eventi di apnea e il numero di eventi gravi e potenzialmente letali nei neonati pretermine. Tra i principali effetti dell'ossigenoterapia supplementare, è da citare la retinopatia del prematuro, anche se in alcuni casi è considerata un rischio necessario visti i benefici a lungo termine derivanti da questo trattamento. La disregolazione dell'ossigeno è, infatti, associata a disturbi dello sviluppo nell'infanzia. L'istituzione e il mantenimento di un'adeguata ossigenazione nei neonati pretermine rimane una delle maggiori

responsabilità e sfide per i neonatologi. È fondamentale sforzarsi di comprendere l'impatto della disregolazione dell'ossigeno sullo sviluppo cardiorespiratorio e l'impatto che essa ha sulla vulnerabilità dei neonati pretermine, sia maschi che femmine, con l'obiettivo di sviluppare terapie mirate. È, inoltre, necessario identificare nuove strategie preventive per supportare la stabilità cardiorespiratoria in terapia intensiva neonatale, compensando potenziali fattori di stress [5].

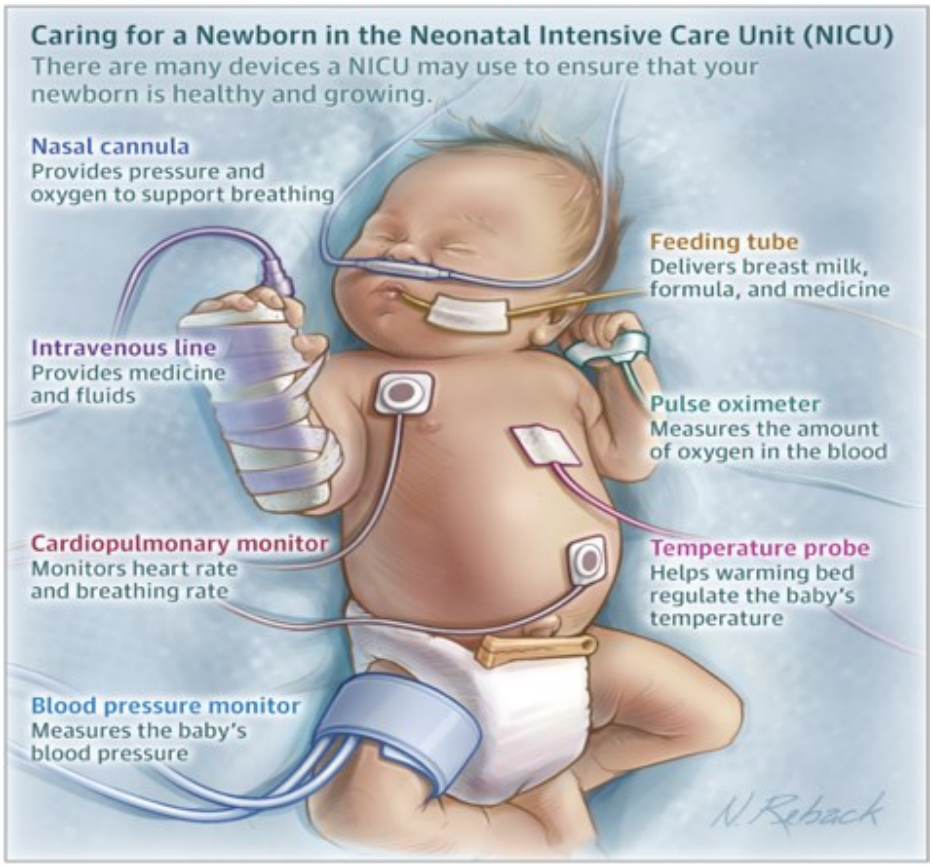


Figura 1.4: Trattamenti tipici nell'unità di terapia intensiva neonatale.

2. Il Neonato Pretermine

2.1. Definizione di Neonato Pretermine

Secondo la definizione data dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), il neonato pretermine (o prematuro) è un bambino nato prima del termine naturale di gestazione, cioè prima di aver raggiunto le 37 settimane di età gestazionale, calcolate a partire dal primo giorno dell'ultima mestruazione [11]. In passato venivano definiti prematuri tutti i neonati con peso inferiore ai 2,5 kg; in particolare venivano classificati come neonati:

- di basso peso se questo era inferiore ai 2,5 kg (a livello internazionale classificati come LBW, che sta per "Low Birth Weight");
- di peso molto basso se non superava gli 1,5 kg (VLBW acronimo di "Very Low Birth Weight");
- di peso estremamente basso se al di sotto dei 1000 g (ELBW che significa "Extremely Low Birth Weight") [12].

Questa definizione basata sul peso non è, però, corretta perché, nonostante sia vero che i neonati prematuri tendano ad essere più piccoli rispetto alle loro controparti a termine, molti neonati con peso più basso di 2500 g sono maturi o post-termine, e presentano pertanto caratteristiche e problematiche differenti da quelle dei neonati prematuri [3, 4]. Un bambino di sei libbre (circa 2,71 kg), ad esempio, può avere 33 settimane, 43 settimane o un termine, ciascuno con una serie di esigenze mediche e di sviluppo, che richiedono cure infermieristiche diverse [13].

I neonati prematuri possono essere ulteriormente suddivisi in base all'età gestazionale in:

- estremamente pretermine se venuti al mondo prima delle 28 settimane;
- molto (o gravemente) pretermine quelli nati tra le 28 e le 31 settimane e 6/7 giorni;
- moderatamente pretermine tra le 32 e 33 settimane e 6/7 giorni;
- tardo pretermine (o a breve termine) quelli partoriti tra le 34 e le 36 settimane e 6/7 giorni [14].

I primi rappresentano circa il 5% dei parti prematuri, mentre la prematurità grave costituisce circa il 15% e la prematurità moderata circa il 20%, infine la percentuale maggiore, compresa tra 60-70%, è delineata dai parti a breve termine [15]. È stato condotto uno studio di coorte osservazionale e retrospettivo presso la Divisione di Ostetricia e Ginecologia del Policlinico Universitario "G. Martino" di Messina, in cui sono state raccolte le cartelle cliniche di tutte le donne in gravidanza che

hanno partorito dal 1° gennaio 2010 al 31 dicembre 2016, per un totale di 7954 donne. È emerso che la maggior parte di tutte le nascite pretermine (71,83%) era dovuta a neonati nati tardivamente, il 26,45% era dovuto a pretermine, mentre l'1,75% a estremamente pretermine. La prematurità era associata in proporzione maggiore a pazienti non sposate, o sottopeso o obese, inoltre anche alla presenza di anomalie uterine, infezioni vaginali/urinarie, diabete materno, ipertensione e lunghezza cervicale ridotta [16].

Attualmente, nel mondo, la nascita prematura si verifica nel 5-12% delle gravidanze, le cause che la determinano sono molteplici e spesso non ancora identificabili. In Italia si calcola che nascono intorno ai 35000 bambini prematuri, pari a circa il 7% dei nuovi nati. La frequenza delle nascite pretermine rappresenta pressocché il 12-13% negli Stati Uniti e del 5-9% in Europa e in molti altri paesi sviluppati. L'avanzamento delle conoscenze sui fattori di rischio e sui meccanismi legati al parto pretermine e l'introduzione di numerosi interventi sanitari e medici volti a ridurlo, non sono risultati sufficienti per contenere il tasso di natalità pretermine che, al contrario, è aumentato nella maggior parte dei paesi industrializzati. Il tasso USA, ad esempio, è passato dal 9,5% nel 1981 al 12,7% nel 2005, come si osserva in *Figura 2.1* [15] [17].

La nascita pretermine (PTB) è un grave problema sociale e sanitario, è considerata la principale causa di mortalità neonatale in tutto il mondo e rappresenta il 75% della mortalità perinatale e morbilità infantile [16]. Anche se la maggior parte dei bambini pretermine sopravvive, sono a maggior rischio di disturbi dello sviluppo neurologico e complicanze respiratorie e gastrointestinali [15, 17]. La conseguenza principale della nascita prematura, e forse quella più pericolosa, è rappresentata dal fatto che provoca una brusca interruzione della maturazione degli organi, degli apparati e delle competenze che il bambino deve possedere per poter affrontare il mondo esterno. Il bambino prematuro nasce, cioè, con organi non completamente formati e, pertanto, non in grado di funzionare correttamente e/o in maniera autonoma. Viene utilizzata la durata della gravidanza per classificare il grado di prematurità. Nascere alle più basse età gestazionali e con basso peso, viene associato ad una maggiore difficoltà di adattamento al mondo esterno. La durata della gravidanza e il peso alla nascita sono, quindi, fondamentali nel determinare le condizioni di salute e benessere del bambino [12].

Un'età gestazionale decrescente è associata a complicazioni crescenti per i bambini prematuri. Il cut-off dell'età gestazionale utilizzato per distinguere un PTB da un aborto spontaneo varia a seconda delle aree geografiche. La "Florence Card" del 2008 suggerisce di considerare il cut-off di 21 settimane e 5 giorni [16], negli Stati Uniti, ad esempio, si utilizza la ventesima settimana come limite inferiore di età gestazionale, mentre in altre regioni, soprattutto nei Paesi a basso e medio reddito, si

utilizza spesso la ventottesima settimana come soglia minima [18]. Dobbiamo quindi considerare il margine inferiore di età gestazionale quando confrontiamo i tassi di PTB tra aree geografiche diverse.

Determinare se un bambino è nato pretermine può essere difficile, soprattutto in contesti con poche risorse a causa della scarsità di cure prenatali e datazione degli ultrasuoni, dell'inaffidabilità del ricordo dell'ultimo periodo mestruale e dei limiti riconosciuti di valutazioni cliniche e antropometriche del neonato [19, 20]. L'età gestazionale è spesso sconosciuta o imprecisa nelle gravidanze nei paesi a basso reddito. Le valutazioni cliniche postnatali sono talvolta utilizzate per stimare la maturità o l'età gestazionale dei neonati, principalmente in contesti ad alto reddito. Metodi semplificati per identificare i neonati prematuri, si basano su un minor numero di caratteristiche, solo segni esterni, o antropometria fisica individuale e sono stati sviluppati per contesti con risorse inferiori [19]. Prevenire il parto pretermine affrontando i fattori causali, è fondamentale per migliorare gli esiti neonatali. Per una valutazione su misura è necessaria una valutazione dettagliata delle donne a rischio di PTB, pertanto, è necessario chiarire l'associazione dei fattori materni con il parto pretermine per ridurne l'incidenza e migliorare gli esiti dei neonati [21].

La diagnosi di un parto prematuro viene fatta attraverso una visita ginecologica in cui la donna riferisce i sintomi presenti, con particolare attenzione alla tempistica delle contrazioni ed eventuali perdite vaginali. Sarà poi il medico che valuterà la dilatazione uterina e l'accorciamento del collo dell'utero, l'eventuale presenza di uno o più fattori che possono causare parto prematuro e la potenziale rottura della membrana. Tramite tracciato cardiotocografico, in cui una cintura posta sull'addome rileva le contrazioni uterine e il battito cardiaco del feto, viene registrata la frequenza e l'intensità delle contrazioni. Il parto precoce è dettato da contrazioni regolari, almeno quattro in 20 minuti, associate a modifiche dell'utero [22].

La nascita pretermine rimane un onere significativo per le famiglie, i sistemi sanitari e le società. L'onere di una malattia sulla società può essere visto come un onere economico, cioè il costo della malattia, o la quantità totale di vite sane perse, si parla in questo caso di onere clinico. Per quantificare la spesa sanitaria pubblica incrementale correlata alla prematurità e stimare il potenziale impatto di una diminuzione della prevalenza della prematurità sulla spesa del contribuente pubblico, sono stati condotti diversi studi, dai quali è stata evidenziata una forte relazione negativa tra età gestazionale e costo pro capite. Molteplici complicanze, tra cui retinopatia della prematurità, enterocolite necrotizzante, displasia broncopolmonare, emorragia cerebrale intraventricolare e leucomalacia, comportano un aumento significativo della spesa aggiuntiva. Dai risultati ottenuti da queste analisi, è emerso quanto i neonati prematuri abbiano costi di assistenza molto più elevati di quelli nati a termine [23]. Oltre alle normali esigenze di assistenza sanitaria infantile, infatti, i neonati prematuri

richiedono spesso cure speciali per le varie problematiche da cui sono colpiti. Prima si verifica il parto in gravidanza, maggiore è il rischio di problemi di salute a lungo termine e maggiore è la probabilità di disabilità a lungo termine [24].

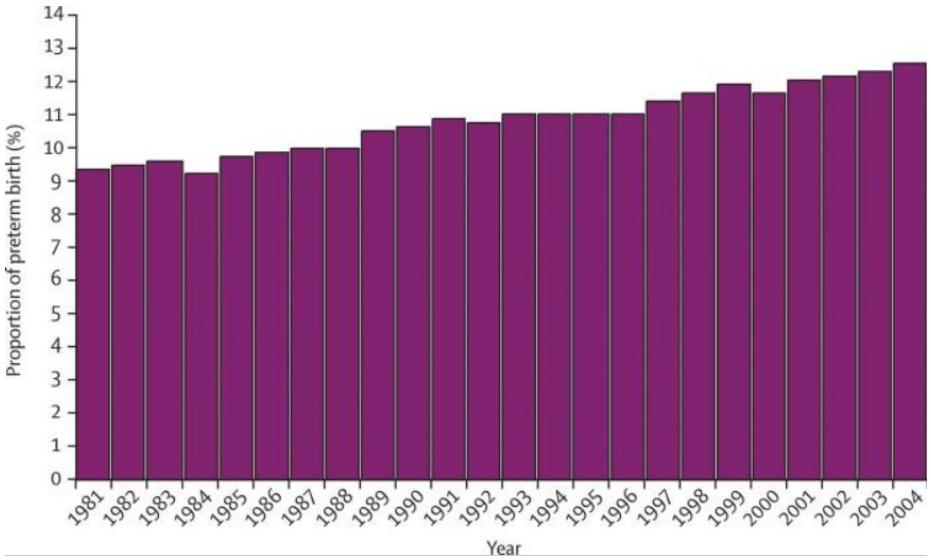


Figura 2.1: Percentuale di tutte le nascite classificate come pretermine negli Stati Uniti, 1981-2004.

2.2. Età Gestazionale

L'età gestazionale (GA) viene definita in genere come il numero di settimane tra il primo giorno dell'ultimo ciclo mestruale normale della madre e il giorno del parto. Spesso confusa con l'età embrionale effettiva del feto, l'età gestazionale è invece intesa come il riferimento universale tra ostetrici e neonatologi per descrivere la maturazione fetale, è la differenza tra 14 giorni prima della data del concepimento e la data del parto [25].

È di fondamentale importanza, a riguardo, distinguere due diversi periodi utilizzando una nomenclatura specifica. Il termine "gestazione" viene utilizzato per definire il periodo che va dalla fecondazione (in vitro o in utero) alla nascita, mentre la parola "gravidanza" dovrebbe essere usata quando ci si riferisce al periodo successivo al completamento dell'impianto dell'ovulo fecondato nell'utero. Questi due vocaboli sono spesso utilizzati in modo intercambiabile, ma hanno significati leggermente diversi nel contesto economico. La gestazione è un sottoinsieme della gravidanza, che rappresenta il periodo specifico in cui l'embrione o il feto si sviluppa nell'utero (vedi *Figura 2.2*), la gravidanza, invece, è un termine più ampio che include tutte le fasi del concepimento fino alla nascita. Estendere questo concetto a tutte le gravidanze creerebbe una nomenclatura semplice e chiara [26].

La determinazione dell'età gestazionale è fondamentale per anticipare i rischi medici di ciascun neonato, prevenire le complicanze, distinguere le capacità di sviluppo del bambino nell'alimentazione, nel sonno e nei comportamenti interattivi con i genitori e, infine, per stabilire le esigenze di assistenza infermieristica del bambino ed eventuali trattamenti adeguati al singolo caso [13]. La datazione GA è inoltre importante per determinare i tassi di natalità pretermine a livello di popolazione, per allocazioni adeguate di risorse e interventi, per informare l'assistenza medica del neonato e valutarne accuratamente lo sviluppo neuro-cognitivo [20].

È opportuno specificare che ci sono notevoli differenze trans-nazionali nell'età gestazionale. È stato condotto uno studio a riguardo, con dati sull'età gestazionale e sui tempi di nascita provenienti da Stati Uniti, Inghilterra e Paesi Bassi, confrontando il parto in ospedale e quello domiciliare. È emerso che la distribuzione media complessiva dell'età gestazionale negli Stati Uniti, basata sull'ultimo periodo mestruale, è diminuita di oltre mezza settimana tra il 1990 (39,1 settimane) e il 2020 (38,5 settimane). In particolare, nella *Figura 2.3a* si può osservare la distribuzione statunitense dell'età gestazionale tra il 1990 e il 2020. Nel 1990, quasi la metà delle nascite (48%) è avvenuta dopo le 40 settimane, con 40 settimane come età gestazionale modale. Entro il 2020, meno di un terzo (30%) delle nascite è avvenuto dopo le 40 settimane, con il valore di 39 settimane che rappresenta l'età gestazionale più comune. In *Figura 2.3b* viene analizzata, invece, la distribuzione dell'età gestazionale per le nascite negli Stati Uniti nel 2020 per luogo di nascita, cioè se avvenute in casa o in ospedale. In questo anno si è verificato un picco di nascite in casa a 40 settimane (39% di tutte le nascite), con il 59% oltre le 40 settimane e un'età gestazionale media di 40,2 settimane, mentre per quanto riguarda il parto in ospedale, ha avuto una gestazione media di 38,4 settimane e solo il 23% è avvenuto dopo le 40 settimane, con la percentuale più alta (39%) intorno le 39 settimane. La distribuzione dell'età gestazionale negli Stati Uniti nel 2020, inoltre, era distinta da quella in Inghilterra e nei Paesi Bassi. Negli Stati Uniti, tre quarti delle nascite (76%) sono avvenute prima delle 40 settimane, rispetto all'Inghilterra al 60% e ai Pesi Bassi al 56%. La *Figura 2.4* mostra il picco (39%) degli Stati Uniti a 39 settimane rispetto all'Inghilterra (29%) e ai Paesi Bassi (25%) [27].

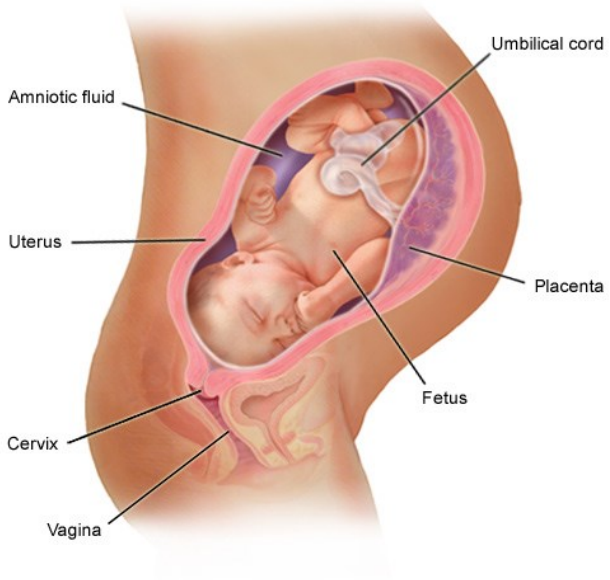


Figura 2.2: Condizione del feto in utero.

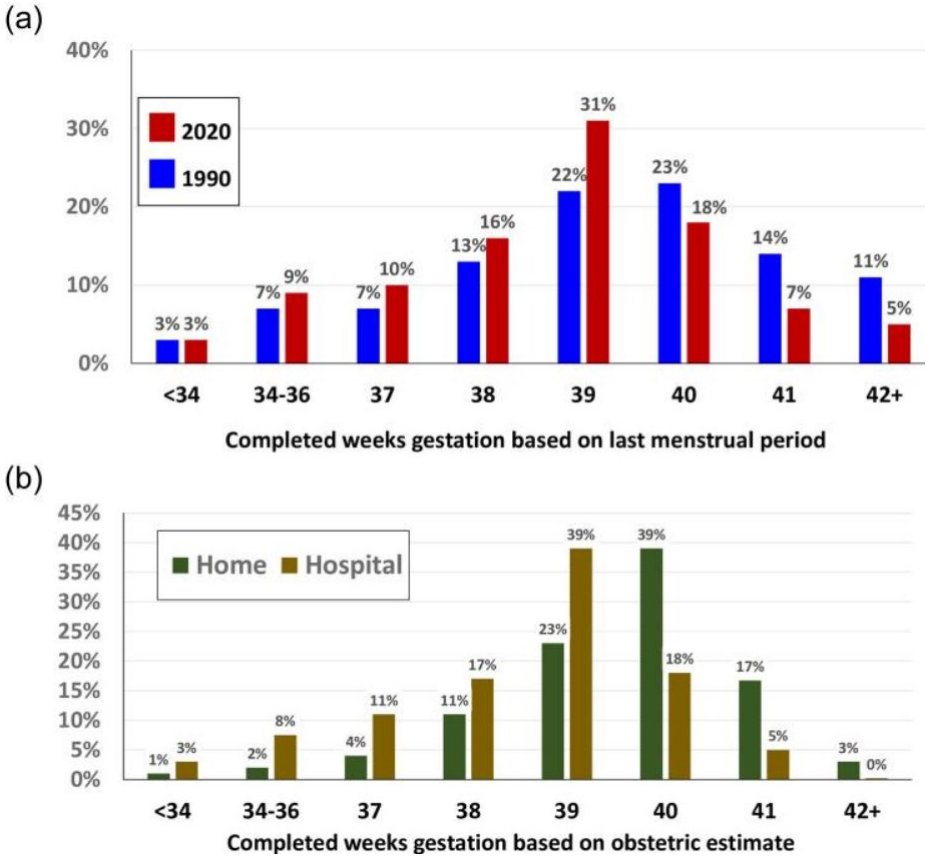


Figura 2.3a: Distribuzione dell'età gestazionale negli Stati Uniti, nel periodo di 30 anni tra il 1990 e il 2020 [27].

Figura 2.3b: Distribuzione dell'età gestazionale negli Stati Uniti nel 2020 per luogo di nascita [27].

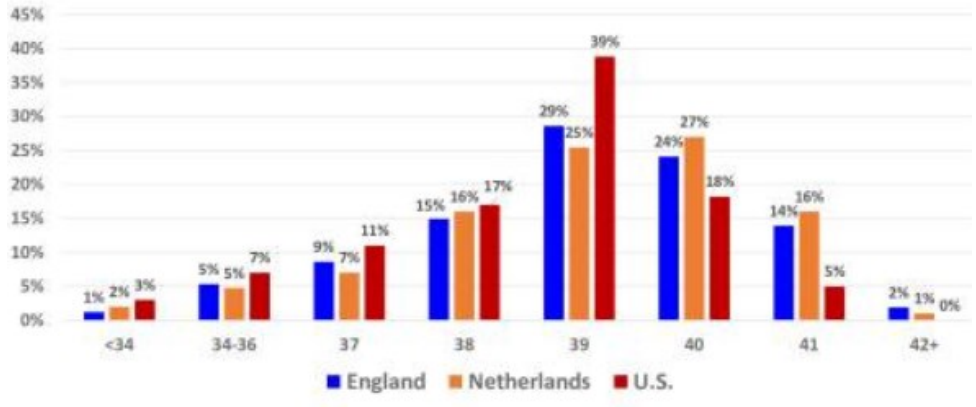


Figura 2.4: Distribuzione dell'età gestazionale del 2020 in Inghilterra, Pesi Bassi e Stati Uniti [27].

Recentemente sono emersi diverse nuove metodologie per stimare l'età gestazionale. Uno di questi approcci è lo screening neonatale, una pratica di routine in molti paesi ad alto reddito, in cui una macchia di sangue viene prelevata tramite puntura del tallone dai neonati (vedi *Figura 2.5*) come controllo di una varietà di condizioni rare e curabili. Dalla letteratura è noto che anomalie in specifici analiti o rapporti di analiti possono suggerire la presenza di un disturbo sottostante, la macchia di sangue viene, pertanto, analizzata per determinare i livelli di diversi analiti. I neonati identificati come "screen positivi" per una o più condizioni di quelle sottoposte a screening, subiscono successivi test di conferma e, idealmente, ricevono un trattamento tempestivo e definitivo. Il fatto che livelli di analiti variano in base alla GA di un bambino alla nascita, da una parte può influire sulle prestazioni dello screening neonatale, ma dall'altra va a delineare un'opportunità per stimare l'età gestazionale del neonato entro una o due settimane proprio a partire da un algoritmo che sfrutta i livelli di questi analiti. A migliorare ulteriormente la capacità predittiva di questi algoritmi, è l'aggiunta del rapporto emoglobina fetale-adulto misurato durante lo screening per le emoglobinopatie. L'obiettivo è quello di sviluppare capacità nel paese e diagnostica presso il punto di cura che consentano a queste analisi di informare l'assistenza ai singoli neonati al momento della nascita [20].

Un altro mezzo potente per risolvere compiti complessi come la stima dell'età gestazionale a partire da dati di imaging altamente variabili è offerto da algoritmi di deep learning. Sforzi recenti hanno impiegato, ad esempio, tecniche di apprendimento approfondito sulla risonanza magnetica del cervello fetale acquisita dopo il primo trimestre per dedurre l'età gestazionale, con precisioni di previsione dalle più moderate a quelle più elevate [28]. Tramite uno studio retrospettivo, approvato dall'Institutional Review Board, sono state analizzate circa 184 acquisizioni di risonanza magnetica (MRI) pesate in T2 da 184 feti con un'età gestazionale media di 29,4 settimane. T2 si riferisce a un tempo di ripetizione specifico utilizzato durante la sequenza di acquisizione dell'MRI, sono un tipo

di sequenza di imaging medico utilizzate per ottenere immagini dettagliate dei tessuti corporei, inclusi organi interni, muscoli, fluidi e altri componenti, per visualizzare dettagli anatomici e patologici nei tessuti molli. L'età gestazionale standard di riferimento era basata sulle misurazioni dell'ultima mestruazione e dell'ecografia nel primo trimestre, mentre il modello di deep learning è stato addestrato con immagini pesate in T2 da 126 casi di addestramento e 29 casi di convalida. La relazione tra l'età gestazionale stimata e lo standard di riferimento è stata infine valutata con il coefficiente di correlazione di concordanza di Lin (pc) e un diagramma di Bland-Altman [20]. La previsione dell'età gestazionale basata sulla risonanza magnetica è stata ampiamente utilizzata per caratterizzare il normale sviluppo del cervello e le deviazioni della tipica traiettoria di sviluppo che sono indicazioni di anomalie cerebrali. L'incertezza predittiva e la fiducia nella stima sono state simultaneamente quantificate dalla rete come marcatori per rilevare e differenziare diversi tipi di anomalie fetali. Dalla rete, inoltre, sono state derivate mappe che hanno rivelato caratteristiche regionali che hanno contribuito alla stima dell'età fetale in ogni fase gestazionale [29].

Altri studi hanno concentrato la loro attenzione sulla stima dell'età gestazionale basata sugli ultrasuoni nella tarda gravidanza, in particolare con l'obiettivo di determinare in maniera ottimale la GA mediante ecografia fetale per le donne che si presentano per la prima volta in tarda gravidanza con date mestruali incerte o sconosciute. Le date mestruali sono state confermate dall'esame ecografico del primo trimestre per ogni partecipante. È stato utilizzato un singolo esame ecografico selezionato in modo casuale per esplorare tutte le variabili biometriche e le permutazioni candidate per costruire modelli per prevedere la GA. Dallo studio è emerso che il set di misurazioni ecografiche che permette di stimare la GA con ragionevole accuratezza, è quello che combina misurazioni della circonferenza della testa fetale (HC) e della lunghezza del femore (FL) [29].

È noto che la salute della madre si riflette sulla salute del neonato. Sono stati sviluppati, a tal proposito, diversi studi basati su questionari sulla salute del paziente, a prova del fatto che i sintomi depressivi materni e lo stress durante la gravidanza sono associati negativamente con l'età gestazionale alla nascita. In particolare, livelli più elevati di sintomi depressivi predicono un'età gestazionale inferiore alla nascita, mentre per quanto riguarda lo stress durante la gravidanza, sono stati riscontrati solo effetti piccoli ma significativi che prevedono in modo prospettico l'età gestazionale e il peso alla nascita. Molte prove suggeriscono, inoltre, che i problemi di salute mentale del 1° o 2° trimestre, piuttosto che del 3°, hanno un impatto maggiore sugli esiti della nascita [30].

Alcuni studi hanno costruito modelli per valutare lo stato di gravidanza e prevedere l'età gestazionale utilizzando dati omici da biocampioni di sangue, cioè dei dati biologici che descrivono le caratteristiche molecolari di un organismo, fornendo informazioni dettagliate su DNA, RNA, proteine

e altri composti chimici correlati presenti all'interno di un organismo. Tuttavia, sono desiderati metodi meno invasivi. Vengono proposti, pertanto, modelli per prevedere l'età gestazionale che sfruttano le informazioni sui metaboliti urinari identificati tramite gascromatografia-spettrometria di massa tandem. La metabolomica urinaria minimamente invasiva, approccio scientifico che coinvolge l'analisi dei metaboliti presenti nelle urine per ottenere informazioni sulla salute, sullo stato metabolico e su altri aspetti biologici di un individuo, potrebbe facilitare i cambiamenti nella previsione dell'età gestazionale in vari contesti clinici [32].

I ritmi di crescita di un bambino prematuro sono diversi da quelli di un neonato arrivato alla fine della gestazione. Per valutare la sua crescita è opportuno identificare in primis la sua età "corretta". Per quantificarla, occorre sottrarre alle 40 settimane di una normale gravidanza (*WNormGrav*) (2), la settimana di gestazione in cui è nato il bambino (*SGN*). Questo primo risultato viene chiamato "correzione per la prematurità" (*CP*) (1) ed è il valore da togliere all'età anagrafica del bambino (*EAS*), in settimane, per ottenere l'età corretta (*ECS*) (3).

$$CP = 40 - SGN \text{ (1)}$$

$$40 = WNormGrav \text{ (2)}$$

$$ECS = EAS - CP \text{ (3) [12].}$$

Le curve di crescita di Fenton, grafici separati per ragazzi, in *Figura 2.6*, e ragazze, in *Figura 2.7*, forniscono una valutazione più precisa della crescita in base all'età gestazionale. Sono una serie di grafici, sviluppati da Trevor Fenton utilizzando dati provenienti da neonati a termine e pretermine, che mostrano le medie di crescita e le variazioni dei parametri antropometrici, come peso, altezza e circonferenza cranica, in base all'età gestazionale e all'età postnatale di un neonato prematuro o a termine. Vengono adoperate per valutare la crescita e lo sviluppo dei neonati nei primi anni di vita e, in modo specifico, se sta crescendo in modo adeguato in relazione alle medie di riferimento [25].

Sono stati fatti diversi studi che hanno calcolato in base all'età gestazionale la frequenza di morte neonatale e la morbilità neonatale maggiore. Ogni neonato è stato classificato in base all'esito peggiore per cui soddisfaceva i criteri. È emerso che le morti diminuivano rapidamente con l'avanzare della settimana di gestazione, questo calo della mortalità, era accompagnato da un aumento della morbilità neonatale maggiore, che ha raggiunto il picco del 54,8% a 25 settimane di gestazione. Con la diminuzione della frequenza di morte e della morbilità neonatale maggiore, la morbilità neonatale minore aumentava fino ad un picco dell'81,7% a 31 settimane di gestazione. La frequenza di tutte le morbilità scendeva oltre le 32 settimane. L'età gestazionale al momento del parto è uno dei principali determinanti della sopravvivenza e della morbilità neonatale [33].



Figura 2.5: Screening neonatale.

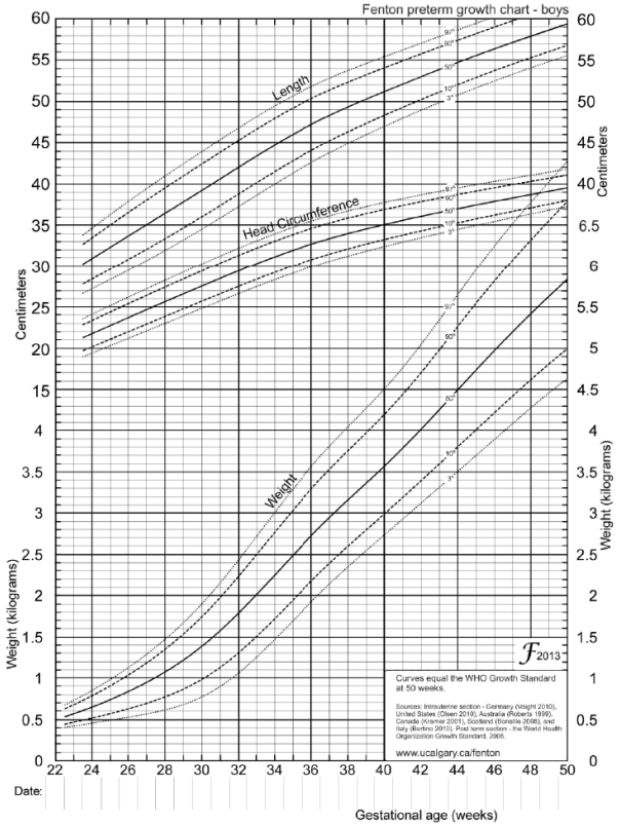


Figura 2.6: Curve di crescita Fenton per ragazzi pretermine [25].

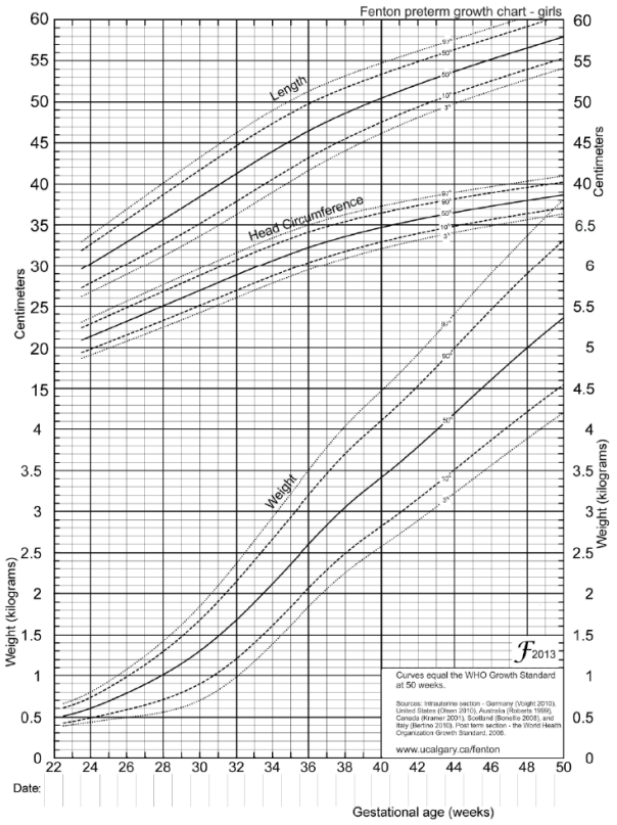


Figura 2.7: Curve di crescita Fenton per ragazze pretermine [25].

2.3. Tipologie Di Parto Prematuro

Esistono diverse tipologie di parto prematuro, classificate in base al momento in cui si verificano e alle cause sottostanti. I precursori ostetrici che portano alla nascita pretermine sono:

1. parto per indicazioni materne o fetali, in cui il travaglio è indotto o il bambino viene partorito con taglio cesareo prima del travaglio;
2. parto pretermine spontaneo con membrane intatte;
3. rottura prematura pretermine della membrana (PPROM), indipendentemente dal fatto che il parto sia vaginale o con taglio cesareo [15].

La prima tipologia, il parto "indotto", consiste nel travaglio prima del termine indicato dal punto di vista del medico, previsto a causa di complicazioni mediche o di salute che mettono a rischio la madre e/o il feto, che includono condizioni come preeclampsia, diabete gestazionale o problemi con la crescita del feto. È il medico che valuta la gravità della situazione ed eventualmente provvede a condurre la procedura. Viene raccomandato dall'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) a partire da 32 settimane in casi selezionati che comportano gestazioni multiple con complicazioni, mentre quello "quasi elettivo", prima di 32 settimane, è effettuato caso per caso per gestire complicazioni materne gravi e/o fetali [34]. In questi casi, gli operatori sanitari spesso adottano misure per mantenere il bambino nell'utero il più a lungo possibile per consentire una crescita e uno sviluppo aggiuntivi, monitorando anche la madre e il feto. I fornitori utilizzano anche interventi aggiuntivi, come gli steroidi, per aiutare a migliorare i risultati per il bambino [35].

In condizioni quali gestazione multipla con complicanze, preeclampsia, placenta previa/ placenta accreta e rottura pre-travaglio delle membrane, l'ACOG raccomanda il parto pretermine tardivo [34]. Alcune nascite pretermine tardive derivano dall'induzione del travaglio o dal parto cesareo anche se non vi è alcuna ragione medica per farlo. Il parto pretermine non indicato dal punto di vista medico viene definito "elettivo" ma non si viene a delineare come una pratica particolarmente raccomandata, in quanto i bambini nati a 37 o 38 settimane di gravidanza sono a maggior rischio di esiti di cattiva salute rispetto a quelli nati a 39 settimane di gravidanza o più tardi. È opportuno, a meno che non ci siano problemi medici, che gli operatori aspettino almeno 39 settimane di gravidanza prima di indurre il travaglio o eseguire un parto cesareo [35].

La tipologia più comune di parto prematuro è quello "spontaneo", cioè quando il travaglio, non intenzionale e non pianificato, inizia in maniera naturale prima delle 37 settimane di gravidanza completa, senza interventi medici o procedure di induzione. Questa tipologia di parto rappresenta circa il 70% delle situazioni [22] e può avere o meno un fattore scatenante immediato evidente, ad esempio infezione amniotica, patologia infettiva in gravidanza o distacco di placenta. Sono molteplici e di svariato tipo i fattori di rischio che influiscono su una gravidanza pretermine [34]. Il principale fattore di rischio è dovuto a precedenti parti prematuri, in questo caso si parla anche di parto prematuro "recidivo". A questo si affiancano altri fattori relativi ad anamnesi ostetrica remota come

precedenti gravidanze multiple e precedenti aborti terapeutici multipli e/o aborti spontanei. Altri fattori che incidono in maniera evidente sono quelli legati alla gravidanza in corso, come gravidanza ottenuta tramite fecondazione in vitro, fumo di sigaretta, scarsa alimentazione durante la gestazione, poca o nessuna assistenza prenatale, gestazione multipla, preeclampsia, distacco della placenta e insufficienza cervicale [34]. Durante la gravidanza possono insorgere delle condizioni per cui il piccolo riceva meno sangue di quello di cui necessita e di conseguenza il feto va ad aumentare la produzione di ormoni che normalmente vengono rilasciati dall'organismo in condizioni di stress. Si parla di stress fetale, fattore di rischio che va ad aggiungersi a quelli che possono causare il parto prematuro spontaneo, ma non sono da sottovalutare anche situazioni di stress psicosociale materno (depressione o ansia), che possono portare ad un aumento di questi ormoni e quindi ad un parto anticipato [22].

La PPROM è definita come rottura spontanea delle membrane amniotiche (rottura delle "acque") a meno di 37 settimane di gestazione almeno un'ora prima dell'inizio delle contrazioni. La causa della rottura della membrana nella maggior parte dei casi è sconosciuta, ma l'infezione intrauterina asintomatica è un frequente precursore. I fattori di rischio per la PPROM sono generalmente simili a quelli per il travaglio spontaneo, in particolare giocano un ruolo importante le infezioni e l'esposizione al tabacco. La maggior parte delle donne inizia il travaglio spontaneamente entro diversi giorni, ma una piccola percentuale non partorisce per settimane o mesi [15]. Un altro tipo di parto, che si verifica a seguito di procedure mediche o interventi che possono innescare il travaglio prematuro, viene definito "iatrogeno".

Nel grafico che si osserva in *Figura 2.8* sono rappresentati i fattori ostetrici della nascita pretermine, sono indicati circa il 30-35% delle nascite pretermine causati da infezioni materne e/o fetali, il 40-45% segue un parto pretermine spontaneo e il 20-25% segue PPROM. Il contributo delle cause delle nascite pretermine varia a seconda del gruppo etnico, ad esempio il parto spontaneo è più comunemente causato dal travaglio pretermine nelle donne bianche, mentre dalla PPROM nelle donne nere [15]. La gestione e la prevenzione del parto prematuro sono fondamentali per la salute del neonato e della madre ed è importante lavorare a stretto contatto con i professionisti sanitari per garantire il miglior risultato possibile. Al momento non esiste un modo chiaro per prevedere il travaglio o il parto pretermine, ma molti studi di ricerca si stanno concentrando su questo importante problema. Identificando quali donne sono maggiormente a rischio, gli operatori sanitari possono essere in grado di fornire trattamenti, interventi precoci e un attento monitoraggio di queste gravidanze per prevenire il parto pretermine o migliorare i risultati di salute [36].

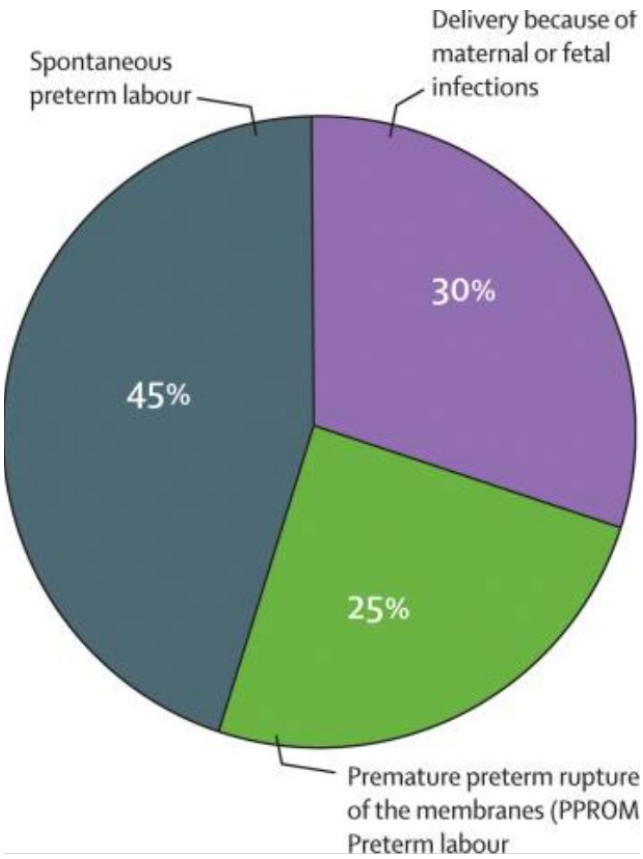


Figura 2.8: Precursori ostetrici della nascita pretermine [5]

2.4. Cause e Fattori di Rischio

In considerazione del fatto che la nascita pretermine (PTB) è un grave problema sanitario e sociale, è la causa più comune di morte infantile ed è la principale causa di disabilità a lungo termine correlata al sistema nervoso nei bambini [24] è di fondamentale importanza esaminare, descrivere e tenere sotto controllo quelli che sono i principali fattori di rischio associati al parto prematuro (vedi *Figura 2.9*) [16]. Il National Institute of Child Health and Human Development (NICHD, Istituto Nazionale per la Salute del Bambino e lo Sviluppo Umano), il cui obiettivo principale è condurre ricerche scientifiche per migliorare la salute delle donne, dei bambini, degli adolescenti e delle famiglie, sta lavorando, sia da solo che in collaborazione con altre agenzie e organizzazioni, per saperne di più sulle cause del travaglio e del parto pretermine, per identificare i metodi di prevenzioni al fine di ridurre il numero di bambini nati prematuri e per migliorare le modalità di previsione di quali sono le donne a rischio di parto pretermine [24].

Negli ultimi anni il tasso di natalità pretermine è aumentato nella maggior parte dei paesi industrializzati, gran parte è spiegato dal numero elevato di gravidanze multiple pretermine associate

alle tecnologie di riproduzione assistita, ma anche le gravidanze singole dopo la fecondazione in vitro sono a maggior rischio di parto pretermine [15]. Il parto pretermine è generalmente definito da contrazioni regolari accompagnate da alterazioni cervicali a meno di 37 settimane di gestazione [15], i sintomi del parto prematuro, per quanto riguarda il travaglio, non sono poi così diversi da quelli del parto a termine [22]. La patogenesi del travaglio pretermine non è ben compresa. Tra le teorie proposte per spiegare l'inizio del travaglio a termine in primis vi è la sospensione del progesterone e l'aumento della produzione di estrogeni, questa inversione del rapporto estrogeno/progesterone si traduce in una cascata di eventi che culmina nel travaglio. Un ruolo importante nell'inizio del travaglio è esercitato anche dall'ossitocina, tuttavia, le concentrazioni ematiche di ossitocina non aumentano prima del travaglio e la clearance dell'ossitocina, cioè la capacità del corpo di rimuovere questa sostanza, rimane costante; quindi, è improbabile che l'ossitocina inizi il travaglio [15].

Le contrazioni uterine determinano, per definizione, l'inizio del parto. Le contrazioni "vere" hanno un ritmo regolare che aumenta di frequenza man mano che procede il tempo e che le contraddistingue dalle contrazioni "false" o di Braxton Hicks che precedono quelle regolari, possono presentarsi in tutte le fasi della gravidanza e fanno parte dei sintomi chiamati "prodromici", cioè possibili precursori del parto anticipato. L'intensità delle contrazioni aumenta progressivamente e il dolore ricorda i crampi del ciclo mestruale. Le contrazioni portano ad un'apertura progressiva del collo dell'utero, tramite la quale viene espulso del materiale mucoso dai colori variabili. Le perdite vaginali rappresentano un secondo sintomo visibile del parto prematuro. In caso di rottura delle membrane amniotiche, si può avere la perdita di materiale acquoso, con eventuale sfumatura rossastra [22]. È normale che le donne incinte abbiano alcune contrazioni uterine durante il giorno, ma queste non devono comunque superare una frequenza di sei o più in un'ora. Frequenti contrazioni uterine, o inasprimenti, possono infatti causare l'apertura della cervice [24].

Si pensa ora che il parto pretermine sia una sindrome avviata da molteplici caratteristiche materne o fetali e da vari processi, tra cui infiammazione, infezione, ischemia o emorragia utero-placentare, stress e altri fattori, anche se nella maggior parte dei casi non è possibile stabilire un meccanismo preciso [15]. Fattori medici, psicosociali e biologici possono tutti svolgere un ruolo nel travaglio e nel parto pretermine [24]. La definizione dei fattori di rischio è uno degli obiettivi principali per spiegare e prevedere la nascita pretermine. In primo luogo, l'identificazione delle donne a rischio consente l'avvio di un trattamento specifico per il pericolo; in secondo luogo, i fattori di rischio potrebbero definire una popolazione utile per lo studio di specifici interventi e fornire importanti informazioni sui meccanismi che portano al parto prematuro [15]. Alcuni di queste moventi sono "modificabili" per contribuire a ridurre il rischio, mentre altri non si possono correggere [24].

Tra i fattori di rischio materni, in primo luogo figura, sebbene inspiegabile, una spiccata disparità nei tassi di natalità pretermine tra donne bianche e nere [15]. Il parto pretermine si verifica più spesso in alcuni gruppi raziali ed etnici, ad esempio, i bambini nati da madri afroamericane hanno maggiori probabilità di nascere pretermine rispetto a quelli di madri bianche [24]. Si parla, in modo specifico, di una percentuale di tassi di natalità pretermine compresa tra il 16% e il 18% per le donne nere rispetto a 5-9% per le donne bianche, inoltre le donne di colore hanno anche una probabilità da tre a quattro volte maggiore di avere un parto pretermine molto precoce rispetto ad altri gruppi raziali o etnici [15]. Anche le madri indiane d'America/native dell'Alaska hanno maggiori probabilità di partorire pretermine rispetto alle madri bianche [24]. Le donne dell'Asia orientale o ispaniche hanno in genere bassi tassi di natalità pretermine, quelle dell'Asia meridionale, compreso il subcontinente indiano, hanno alto indice di basso peso alla nascita a causa della ridotta crescita fetale, ma il parto pretermine non sembra essere ingente. Diversi studi hanno sottolineato anche l'influenza di altre caratteristiche demografiche materne, nonostante sia ancora sconosciuta la correlazione di queste con la probabilità di un parto pretermine, come lo stato socioeconomico e educativo, età materna bassa e alta e stato civile single [15]. La difficoltà a mettere in risalto l'effetto della dimensione socioeconomica è da imputare alla natura dei dati a disposizione, in quanto rendono ardua la distinzione tra fattori "ambientali" e "sociali", il cui confine non è sempre così netto e chiaramente individuabile. All'origine dell'elevata mortalità per "debolezza congenita", in alcune regioni più che in altre, sembrerebbe esservi uno spettro di fattori d'ordine sociale che agiscono in maniera diretta sullo stato di salute materno e indiretta sulla salute e sopravvivenza dei bambini. L'atrofia infantile, o debolezza congenita, o immaturità è spesso influenzata da una predisposizione ereditaria derivante da anomalie o malattie dei genitori e della madre in particolare, come sifilide, tubercolosi, intossicazioni professionali, cardiopatie, ma più in generale dalla "miseria fisiologica" dei genitori, dalle madri che si strapazzano per il lavoro e/o che si nutrono in maniera insufficiente. In altre regioni la mortalità è attribuibile a cause esogene, in particolare a malattie infettive e patologie che si trasmettono attraverso l'acqua e gli alimenti. In presenza di standard igienici e sanitari non elevati e di una dieta alimentare sostitutiva al latte materno non bilanciata, non sono rari episodi di diarrea che rappresentano una grave minaccia per la salute del neonato [37].

La probabilità di avere un neonato prematuro aumenta per le madri con età inferiore ai 16 anni, ma anche per quelle che hanno superato i 35 anni, per le quali non sono estranee altre condizioni, come ipertensione e diabete, che possono causare complicazioni che richiedono un parto prematuro. Lo stile di vita della madre e i fattori ambientali non sono sicuramente da trascurare. È opportuno che la madre non faccia uso di bevande alcoliche, droghe o fumo, che riceva l'assistenza sanitaria adeguata, perché assistenza tardiva o assente durante la gravidanza vengono a delinearsi come fattori di rischio

materni. La violenza domestica, inclusi abusi fisici, sessuali o emotivi, ma anche la mancanza di supporto sociale, la fatica e lunghi orari di lavoro con lunghi periodi di fermo, si presentano come motivi di stress, che tendono ad aumentare l'eventualità di un travaglio prematuro [24]. Le madri che sperimentano alti livelli di stress psicologico o sociale sono esposte ad un rischio più intenso, ma associate ad esso vi sono anche condizioni obiettivamente stressanti, come instabilità abitativa e gravi difficoltà materiali. Probabilmente il nesso tra lo stress e un incremento del rischio di prematurità, è rappresentato dall'ormone di rilascio della corticotropina con conseguente aumento delle concentrazioni sieriche di marcatori infiammatori, come la proteina C-reattiva [15]. La depressione durante la gravidanza è associata spesso a un aumento del fumo e all'uso di droghe e alcol; pertanto, potrebbero essere proprio questi comportamenti che vanno a mediare la relazione tra la depressione e il parto prematuro. La nicotina e il monossido di carbonio, infatti, sono potenti vasocostrittori e quindi connessi a danno placentare e diminuzione del flusso sanguigno utero-placentare [15]. I sintomi depressivi e lo stress durante la gravidanza sembrano influenzare in modo diverso gli esiti della nascita e solo se clinicamente rilevanti. Le donne con questi infelici sintomi clinicamente significativi hanno avuto, infatti, bambini con un indice di massa corporea più elevato o hanno partorito in età gestazionale precedente, rispettivamente, rispetto alle donne incinte senza o con pochi sintomi depressivi e stress durante la gravidanza. Questi sintomi in madri altrimenti sane non hanno, tuttavia, portato a uno sviluppo sfavorevole del peso del bambino dai 6 mesi ai 2 anni di età. I risultati implicano l'importanza di trattare tempestivamente le donne in gravidanza che sono fortemente colpite da problemi di salute mentale per ridurre potenzialmente gli esiti avversi del parto [38].

Esiste un aumento del rischio di parto pretermine nelle gravidanze che si verificano in prossimità temporale di un parto precedente [15], in particolar modo se il parto in precedenza era pretermine [24]. Un intervallo tra le gravidanze inferiore a sei mesi conferisce un rischio più che raddoppiato di parto pretermine, dovuto probabilmente al fatto che l'utero impiega tempo per tornare al suo stato normale, inclusa la risoluzione dello stato infiammatorio associato alla gravidanza precedente. Le donne che hanno avuto il primo parto pretermine, inoltre, hanno una più elevata probabilità di avere un breve intervallo rispetto a quelle il cui primo parto è stato a termine, aggravando così il rischio [15]. Gli operatori sanitari considerano come fattore di rischio notevole le gravidanze gemellari, più in generale quelle multiple e anche l'uso della tecnologia di riproduzione assistita. Uno studio ha dimostrato che oltre il 50% delle nascite gemellari si è verificato pretermine, rispetto a solo il 10% delle nascite dei bambini singoli [24]. Le gestazioni multiple che rappresentano solo il 2-3% dei neonati, comportano un rischio sostanziale di prematurità e provocano il 15-20% di tutte le nascite pretermine. Quasi il 60% dei gemelli nasce prematuro, di questi circa il 40% avrà il travaglio spontaneo o PPROM prima delle 37 settimane di gestazione, mentre i restanti avranno parto

pretermine causato dalla preeclampsia e altri disturbi materni o fetali [15]. Le gravidanze gemellari hanno un rischio maggiore di aborto spontaneo, natimortalità, morte neonatale e parto pretermine rispetto alle gravidanze singole. Tra le donne in età materna avanzata (AMA), inoltre, il rischio assoluto di parto pretermine è più alto nei gemelli concepiti con fecondazione in vitro rispetto ai gemelli concepiti spontaneamente e ai bambini single nati da donne di AMA. I single concepiti con fecondazione in vitro avevano un rischio assoluto più alto di parto pretermine rispetto ai single concepiti spontaneamente. La gravidanza gemellare è un fattore di rischio anche per lo sviluppo del diabete gestazionale, probabilmente a causa di livelli più elevati di ormoni diabetogeni in masse placentari più grandi [39].

Sono molteplici le condizioni mediche, comprese alcune che si verificano solo durante la gravidanza, che espongono una donna a un rischio maggiore di parto pretermine. Alcune di queste condizioni includono infezioni di vario tipo, da quelle al tratto urinario a quelle trasmesse sessualmente o ancora a quelle vaginali, come la vaginosi batterica e la tricomoniasi [24]. La vaginosi batterica, un disturbo definito da un cambiamento nell'ecosistema microbico della vagina, viene diagnosticata clinicamente dalla presenza di cellule indizio, un pH maggiore di 4,5, un'abbondante secrezione bianca e un odore sgradevole, è associato a un aumento da 1,5 a 3 volte del tasso di parto pretermine [15].

Tra le donne che corrono un maggior rischio, non possono essere escluse quelle con determinate anomalie degli organi riproduttivi, come ad esempio quelle che hanno una cervice, cioè la parte inferiore dell'utero, corta, o la cui cervice si accorcia nel secondo trimestre, cioè dal quarto al sesto mese di gravidanza [24]. Volendo approfondire problematiche relative all'insufficienza cervicale, collo dell'utero debole o incompetente, diversi studi hanno valutato l'andamento dell'incidenza della nascita pretermine e dei principali fattori di rischio, combinando sia i fattori di rischio materno (RF) che la lunghezza cervicale (CL). Il valore mediano della lunghezza cervicale misurato dalla settimana 16 alla 24 di gravidanza è stato di 31 mm nei casi che hanno partorito pretermine e di 38 mm nei controlli, evidenziando una differenza significativa tra i due gruppi, come si vede in *Figura 2.10*. La misurazione del CL, utilizzando un cut-off di 25 mm, al di sotto del quale si verifica un aumento del rischio di PTB [15], secondo le linee guida SIEOG (Società Italiana di Ecografia in Ostetricia e Ginecologia), ha mostrato una sensibilità del 78%, dimostrandosi un test di screening adeguato alle donne a rischio di PTB, anche se la specificità è solo del 3%. Da questi studi è emerso che la lunghezza cervicale era positivamente correlata con l'età gestazionale. Una cervice corta nel secondo trimestre, cioè una misura della cervice inferiore ai 15 mm in una singola gravidanza, è un potente predittore di PTB spontaneo, indipendentemente dalla storia ostetrica [16], più è corta la cervice, più è alto il rischio [15].

Lo stato nutrizionale della madre è fondamentale per assicurare un buono stato di salute al bambino. Esistono molti potenziali meccanismi attraverso i quali l'essere sottopeso o obesi prima e durante la gravidanza potrebbero influenzare la nascita pretermine. Vi sono diversi indicatori della dimensione corporea che possono descrivere lo stato nutrizionale materno, come l'apporto nutrizionale, le valutazioni sieriche per vari analiti e l'indice di massa corporea (BMI), che, se basso prima della gravidanza, è associato ad un alto rischio di parto pretermine spontaneo, al contrario dell'obesità che può essere da questo punto di vista protettiva. Le donne obese, tuttavia, sviluppano in frequenza più elevata preeclampsia e diabete, oltre al fatto che hanno maggiori probabilità di avere bambini con anomalie congenite, come difetto del tubo neurale, e questi bambini hanno maggiori possibilità di essere concepiti da un parto pretermine. Una maggior percentuale di nascite pretermine è aderente a donne con basse concentrazioni sieriche di ferro, folato o zinco, rispetto a quelle con misurazioni entro il range normale. Un'eccessiva magrezza materna può indurre una diminuzione del volume sanguigno e un ridotto flusso sanguigno uterino, ma anche un consumo minore di vitamine e minerali, le cui basse concentrazioni portano ad un decremento del flusso sanguigno e ad un aumento delle infezioni materne [15].

Tra i fattori di rischio la storia di PTB e la CL breve sono considerati i fattori predittivi più importanti. Dai risultati apportati dai più svariati studi che hanno posto la loro attenzione sulla conoscenza e l'indagine dei meccanismi che possono causare ed eventualmente predire il verificarsi di un parto pretermine, appare evidente come sia necessaria l'identificazione tempestiva di tutti i fattori di rischio per applicare interventi specifici immediati e appropriati. Per identificare in maniera esatta le donne più a rischio che potrebbero beneficiare di diversi trattamenti, come una terapia con progesterone, un mezzo raccomandato è la misurazione del CL transvaginale durante lo screening ecografico di metà trimestre [16], spesso tramite l'utilizzo di scansioni a ultrasuoni [24].

Attualmente, non esiste un modo definitivo per prevedere il travaglio pretermine o il parto prematuro, tuttavia, in alcune situazioni, gli operatori sanitari sanno che la probabilità di PTB è più ingente. Si è descritta la condizione di cervice accorciato prematuramente, intorno al quarto o quinto mese di gravidanza, che è indice di aumento del rischio di PTB, per cui spesso è l'operatore sanitario che raccomanda di misurare la lunghezza cervicale, soprattutto se in precedenza aveva avuto un parto pretermine. Ad affiancarsi a questa situazione, che è tra le più svantaggiose per una donna in gravidanza, è anche la cervice definita "incompetente". In questo caso, la cervice inizia ad aprirsi presto, prima che il feto sia pronto a nascere, al contrario di quello che avviene normalmente, cioè, rimane chiusa durante la gravidanza. Si può ricorrere, talvolta, al cerchiaggio cervicale, procedura che prevede il posizionamento di un punto attorno alla cervice per tenerla chiusa, come in *Figura*

2.11 [24]. Nonostante siano state promosse varie ricerche per determinare l'efficacia dell'ecografia transvaginale (TVU) per la misurazione della lunghezza cervicale (CL) sulla predizione e corrispettiva prevenzione del parto pretermine, non ci sono attualmente prove sufficienti che evidenzino un'associazione significativa tra la conoscenza dei risultati di TVU CL e una minore incidenza di PTB, per raccomandare questo screening di routine delle donne in gravidanza asintomatiche o sintomatiche. Gli studi futuri dovrebbero esaminare popolazioni specifiche separatamente, includere analisi di costo-efficacia e un protocollo chiaro per la gestione delle donne basato sui risultati di TVU CL, in modo da essere facilmente valutato e replicato [40].

Il parto pretermine e le sue sequele a breve e a lungo termine costituiscono un serio problema in termini di mortalità, disabilità e costi per la società. L'incidenza del parto pretermine, come si è visto in aumento negli ultimi anni, è correlata a diversi fattori di rischio epidemiologici e clinici. I risultati di studi controllati e randomizzati suggeriscono che i tentativi di ridurre questi fattori di pericolo mediante l'uso di farmaci sono limitati da effetti collaterali e scarsa efficacia [41]. Sono fondamentali ulteriori ricerche che definiscano chiaramente i meccanismi attraverso i quali i fattori di rischio sono correlati alla nascita pretermine, in quanto una miglior comprensione di questi, dovrebbe consentire ai medici di progettare interventi appropriati in modo da ridurre l'incidenza della nascita pretermine e la relativa mortalità fetale e neonatale [15].

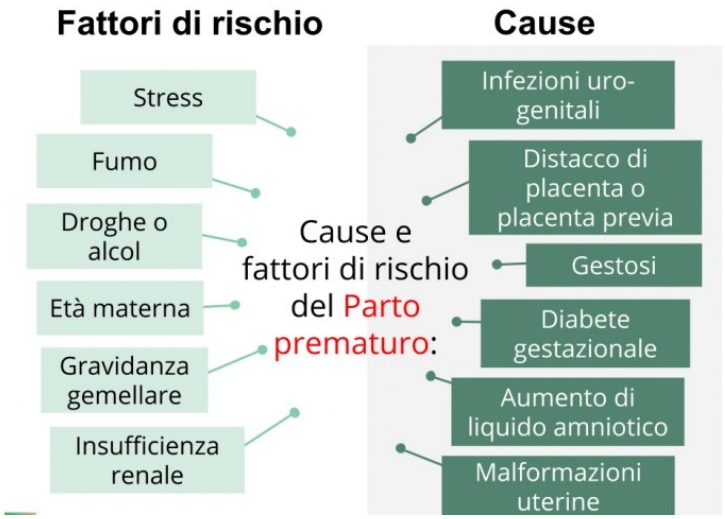


Figura 2.9: Alcune cause e fattori di rischio del parto pretermine.

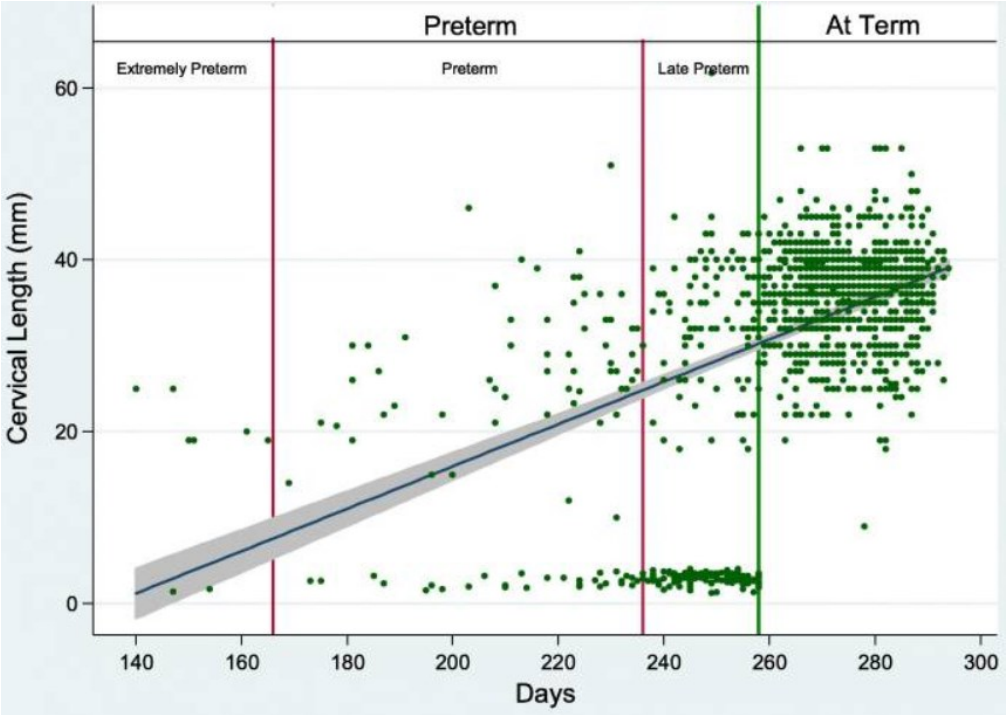


Figura 2.10: Correlazione tra lunghezza cervicale e gestazione alla nascita nei casi pretermine e nei controlli [9].

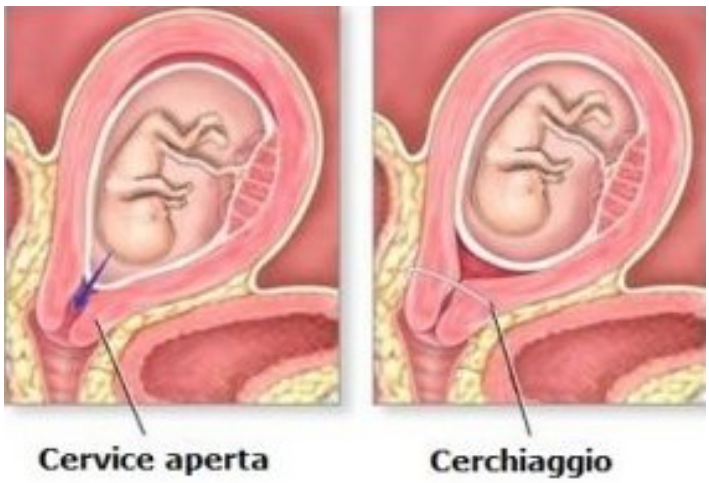


Figura 2.11: Cerchiaggio cervicale.

2.5. Sintomi E Problematiche Di Un Neonato Pretermine

Un parto troppo anticipato può comportare un rischio importante per la salute del feto, che potrebbe non aver completato la maturazione necessaria per vivere autonomamente fuori dall'utero. Anche le donne responsabili di un parto prematuro, sebbene il motivo sia ancora in fase di studio,

sembrerebbero più a rischio di malattie cardiovascolari [22]. L'evidenza epidemiologica suggerisce che i bambini pretermine, anche se la maggior parte di essi sopravvive, sono a maggior rischio di disturbi dello sviluppo neurologico e complicanze respiratorie e gastrointestinali, nonché di molte malattie degenerative croniche nell'età adulta, tra cui coronarica, ictus, ipertensione e diabete mellito di tipo II [15, 9]. Un'età gestazionale decrescente è associata a complicazioni crescenti per i bambini prematuri [16]. La morbilità è, infatti, inversamente correlata all'età gestazionale; tuttavia, non esiste un'età gestazionale, compreso il termine, che sia totalmente esente [31]. Negli ultimi anni, nei Paesi ad alto reddito la possibilità di sopravvivenza è notevolmente migliorata anche in fasce di età gestazionale una volta considerate non compatibili con la vita [22]. La disabilità dello sviluppo neurologico e i problemi di salute ricorrenti hanno un impatto negativo nella prima infanzia. Successivamente disabilità nascoste, come difficoltà scolastiche e problemi comportamentali diventano evidenti e persistono nell'adolescenza. In modo rassicurante, tuttavia, nella maggior parte dei casi, i bambini nati pretermine si adattano bene durante la transizione verso l'età adulta [31]. La nascita pretermine si accompagna ad un'immaturità di molti organi e apparati, con una conseguente difficoltà ad affrontare l'ambiente extra-uterino che diventa più evidente con il diminuire dell'età gestazionale [42]. Il supporto medico appropriato e l'attenzione specialistica sono essenziali per garantire il miglior risultato possibile per i neonati prematuri. Sebbene i bambini nati durante il periodo che precede le 37 settimane di gestazione, rimangano a rischio relativamente basso di complicanze, il tasso di morbilità in questo gruppo, in particolare per quanto riguarda la funzione respiratoria, è aumentato di diverse volte rispetto ai bambini nati a 39 settimane [43].

2.5.1. Sintomi Dei Neonati Pretermine

I neonati prematuri presentano una serie di caratteristiche e sfide che possono variare in base alla gravità della prematurità, ma comunque visibili in maniera più o meno marcata in ognuno di essi. A causa della mancanza di accumulo di grasso sottocutaneo, il neonato pretermine ha una pelle sottile e traslucida, che fa apparire più evidenti le vene sottostanti. Le mani e i piedi sono mantenuti in posizioni particolari, come pugni chiusi o dita piegate e sono freddi per l'incapacità di mantenere la temperatura corporea, dovuta all'incompleto sviluppo di un efficace sistema di regolazione termica. Il neonato pretermine è più suscettibile a una serie di problemi di salute, tra cui infezioni, emorragie cerebrali, problemi cardiaci e spesso è frequente e più prolungato l'ittero, ovvero una colorazione gialla della cute. Il cranio è voluminoso, le orecchie più morbide e meno flessibili rispetto a quelle dei neonati a termine, i capelli sono fini, lanuginosi e meno folti, gli occhi sporgenti e il tronco coperto da peluria soffice. Tra i sintomi più frequenti non sono da trascurare i problemi respiratori, polmoni

non completamente sviluppati comportano spesso la necessità di un supporto respiratorio come il ventilatore meccanico, frequenza respiratoria e cardiaca sono più elevate. I genitali esterni femminili presentano clitoride e piccole labbra più evidenti e non coperti dalle grandi labbra, mentre nei maschi lo scroto può avere poche pieghe [34] e i testicoli spesso non sono nella loro sede scrotale. Mostrano segni di immaturità del sistema nervoso, come movimenti involontari eccessivi o mancanza di risposta agli stimoli. La tendenza ad avere un peso inferiore, solitamente minore di 2,5 kg [34], rispetto ai neonati nati a termine è molto frequente, le loro dimensioni sono più piccole, arti corti e sottili, inoltre il calo di peso dopo la nascita è più marcato e il recupero del peso è più lento, i neonati prematuri potrebbero avere uno sviluppo fisico e cognitivo ritardato, per cui richiedono cure speciali e monitoraggio in un'unità di terapia intensiva neonatale (NICU) prima di poter essere dimessi dall'ospedale [42]. La *Figura 2.12* mostra la foto di un neonato pretermine.



Figura 2.12: Neonato pretermine.

2.5.2. Problematiche Dei Neonati Pretermine

Le principali problematiche dei nati pretermine toccano moltissimi aspetti diversi che vanno dalle difficoltà a mantenere un'adeguata temperatura corporea, a problemi respiratori, quelli a carico del sistema nervoso o cardiaco e problematiche legate alla nutrizione o a rischio infettivo [42]. La maggior part delle complicanze della prematurità è legata a immaturità degli organi, tuttavia, alcune non sono comuni nei neonati pretermine tardivi [34].

I problemi di termoregolazione sono dovuti ad una limitata capacità di isolamento termico, determinata dalla scarsità dei depositi di grasso e dell'ampia superficie cutanea [42]. Nella metà dei bambini pretermine si osserva un certo grado di ipotermia neonatale, per cui nel tentativo di per

mantenere un microclima con la giusta umidità e temperatura, tra 22°C e 25°C, è indispensabile l'incubatrice [42, 34]. È importante monitorare attentamente e quotidianamente anche il peso del neonato, soprattutto i primi giorni di vita, con particolare attenzione al calcolo della perdita di peso percentuale e, qualora questa superi il 10%, anche al controllo degli elettroliti. La lunghezza e circonferenza cranica devono essere valutate settimanalmente e tracciate su un grafico di crescita appropriato [34]. Non sono rari i problemi legati al tratto gastrointestinale e alla nutrizione, il latte è mal tollerato dal neonato pretermine, per cui risulta difficile alimentarlo [42]. Se il neonato non è nutrito in maniera appropriata è frequente una scarsità dei depositi di glucosio e l'aumento del suo fabbisogno, che portano ad una condizione di ipoglicemia, o basso zucchero nel sangue [42]. Tra le complicanze a carico dell'intestino, la più importante è sicuramente la già citata enterocolite necrotizzante (NEC), che può manifestarsi in forma più o meno grave, fino talvolta a giungere al decesso [42]. L'enterocolite necrotizzante si verifica più spesso nei neonati con peso alla nascita estremamente basso, è un'infiammazione che coinvolge un'estensione variabile dell'intestino necrotico (in *Figura 2.13C*) o perforato. L'addome del neonato affetto da NEC appare lucido, disteso e, spesso con eritema periombelicale, come in *Figura 2.13A*. In *Figura 2.13B* viene fornita la radiografia del torace di un neonato con enterocolite necrotizzante. Malattia diventata una priorità per la ricerca, essendo una delle più comuni e devastanti nei neonati, prevede un processo infiammatorio che si avvia nell'intestino e può estendere i suoi effetti a livello sistemico, colpendo organi distanti dal cervello e ponendo i neonati affetti a un rischio sostanzialmente maggiore di ritardi dello sviluppo neurologico [44]. I neonati pretermine spesso vanno in contro ad anomalie ematologiche, causate dalla ridotta sopravvivenza dei globuli rossi, da una loro minor produzione e dalla carenza di ferro. La principale tra queste difformità è l'anemia [34, 42]. I prematuri potrebbero essere più sensibili agli stimoli esterni, con conseguenti segni di irritabilità e sonno disturbato, potrebbero cioè avere difficoltà a dormire in modo regolare. Essi sono anche maggiormente a rischio di problemi neurologici a lungo termine, inclusi ritardi nello sviluppo motorio e cognitivo [42]. La "leucomalacia periventricolare" (in *Figura 2.14*) e l'emorragia endocranica sono due possibili complicanze a carico del cervello, il cui esito dipende dalla loro entità ed evoluzione [42]. Diversi studi hanno concluso che l'età gestazionale più giovane era associata a un tasso di prevalenza più elevato di emorragia periventricolare-intraventricolare (PV-IVH). Tra le complicazioni cardiache la più frequente è la pervietà del dotto arterioso (PDA) mostrata in *Figura 2.15*, la cui incidenza aumenta con l'aumentare della prematurità [34]. Si tratta di un vaso sanguigno che pone in comunicazione il circolo polmonare con quello generale e che non si chiude in maniera spontanea alla nascita come dovrebbe avvenire normalmente [42]. Nel caso in cui il neonato prematuro sia nato a meno di 29 settimane di gestazione ed è affetto da sindrome da distress respiratorio, altra complicazione estremamente frequente, il

rischio di dotto arterioso pervio sintomatico è del 65-88%, mentre il dotto si chiude spontaneamente nel 98% dei casi per i bambini nati oltre le 30 settimane di gestazione [34]. Un'altra frequente complicazione, causa di disabilità visiva e cecità prevenibili nell'infanzia [21], è descritta dalla retinopatia del pretermine (ROP), cioè una lesione della retina causata da vari fattori, tra cui il forse più importante è rappresentato dal danno dell'ossigeno sulla retina immatura che causa una crescita tortuosa ed anormale dei piccoli vasi retinici, come si osserva in *Figura 2.16*. Nella maggior parte dei casi la guarigione avviene spontaneamente, mentre soltanto in casi selezionati si rende necessaria una terapia con il laser [42]. Il basso peso alla nascita, l'età gestazionale sono costantemente associati in modo indipendente allo sviluppo della ROP. Affianco ad essi, non sono però da trascurare anche altri fattori di rischio, tra cui la genetica, la cattiva alimentazione, la sepsi, la sindrome da distress respiratorio, l'asfissia e l'integrazione di ossigeno somministrata nelle prime settimane di vita postnatale [21]. A causa del sistema immunitario meno sviluppato, i neonati prematuri potrebbero essere più suscettibili alle infezioni. Le complicazioni infettive comprendono in particolare sepsi e meningite, che sono di circa 4 volte più probabili nel neonato prematuro, verificandosi in quasi il 25% dei neonati [34]. La sepsi neonatale è un'infezione batterica grave che può diffondersi rapidamente nel sangue del neonato, il quale oltre ad essere inappetente e avere una temperatura corporea troppo alta o bassa, spesso ha anche un colorito grigiastro e può essere apatico [45]. La meningite batterica è un'infiammazione degli strati di tessuto che rivestono il cervello e il midollo spinale (meningi) e può portare irritabilità, vomito e possibili convulsioni. Essendo patologie potenzialmente letali, è fondamentale trattarle con antibiotici somministrati per via endovenosa. Spesso le due sono strettamente correlate, la meningite batterica deriva generalmente da un'infezione del sangue (sepsi) causata da diversi batteri. Nell'incrementare ulteriormente il rischio di sviluppare infezioni batteriche gravi, l'impiego di dispositivi di trattamento invasivi, come cateteri nei vasi sanguigni e tubi di respirazione, gioca sicuramente un ruolo importante [34, 46]. Da un incompleto sviluppo delle aree che controllano i riflessi che coinvolgono bocca e gola, possono emergere difficoltà nella coordinazione tra deglutizione e respirazione, i neonati potrebbero non essere in grado di succhiare e inghiottire normalmente. Sono da collegare ad un'evoluzione insufficiente del cervello anche episodi di sanguinamento, cioè emorragia cerebrale [47].

Tra le problematiche di interesse primario vi sono quelle inerenti all'apparato respiratorio. Condizioni come la sindrome da distress respiratorio (SDR), displasia broncopolmonare (BPD), ma anche insufficienza respiratoria della prematurità e crisi di apnea, sono all'ordine del giorno per i neonati prematuri [42]. I polmoni dei neonati prematuri possono non avere abbastanza tempo per svilupparsi completamente prima della nascita. Necessità di supporto respiratorio prolungato (come in *Figura 2.17*) sfruttando una cannula nasale ad alto flusso, ventilazione continua a pressione positiva, o altra

assistenza ventilatoria non invasiva, o ventilazione meccanica, sono richieste dai neonati che sviluppano SDR e malattia polmonare cronica, detta anche displasia broncopolmonare (BPD). Piuttosto frequente nel neonato pretermine è anche un improvviso arresto respiratorio, seguito spesso da riduzione della frequenza cardiaca, sintomi che rivelano casi di crisi di apnea.

È importante sottolineare che ogni caso è unico e le complicanze possono variare. Le cure mediche e la sorveglianza adeguata possono contribuire a ridurre alcuni dei rischi associati al parto pretermine. Le cure prenatali regolari, unite a identificazione e trattamento di eventuali fattori di rischio o di complicanze della gravidanza e lo smettere di fumare, possono essere le migliori metodologie di approccio per ridurre il rischio di prematurità. Tuttavia, molte condizioni che aumentano questo rischio non possono essere evitate. Il trattamento della prematurità comporta la gestione delle complicanze derivanti da organi immaturi. Tra le principali cure vi sono quelle per risolvere problemi di respirazione, come ventilazione meccanica e trattamento con surfattante, antibiotici per le infezioni, trasfusioni di sangue in caso di anemia e chirurgia laser per patologie oculari [47]. La vera terapia del parto prematuro sarebbe la sua prevenzione, perché ogni parto anticipato per definizione si configura come un parto a rischio [22].

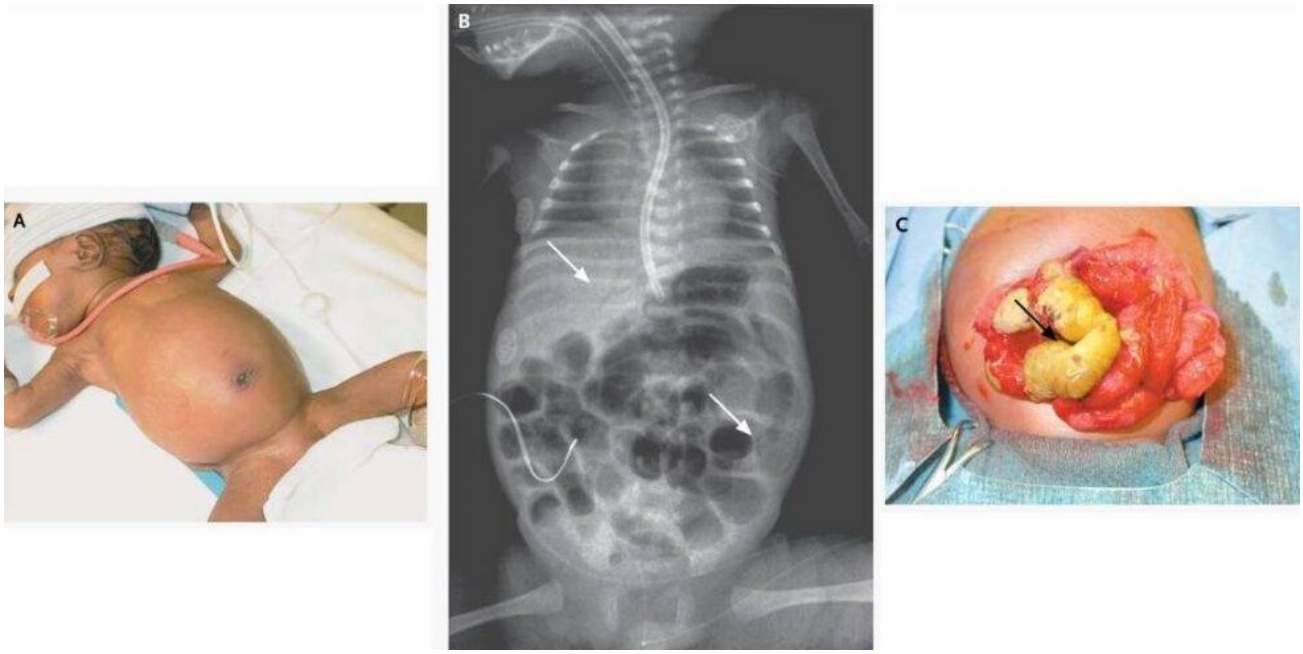


Figura 2.13: Caratteristiche cliniche e radiografiche dell'enterocolite necrotizzante [44].

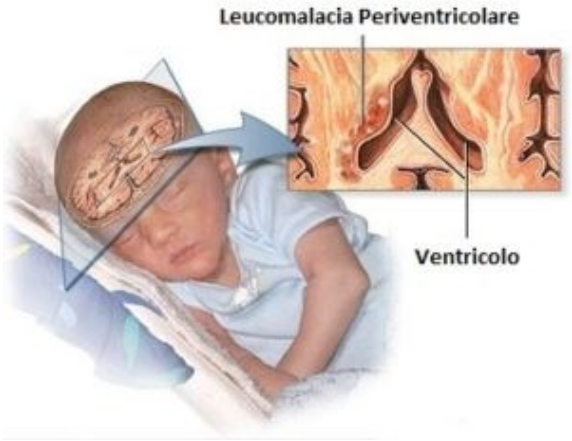


Figura 2.14: Leucomalacia periventricolare.

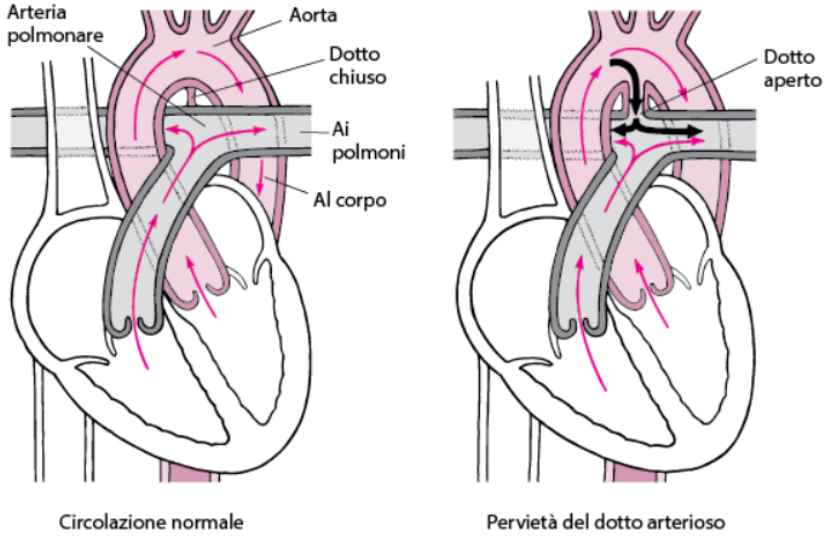


Figura 2.15: Dotto arterioso pervio.

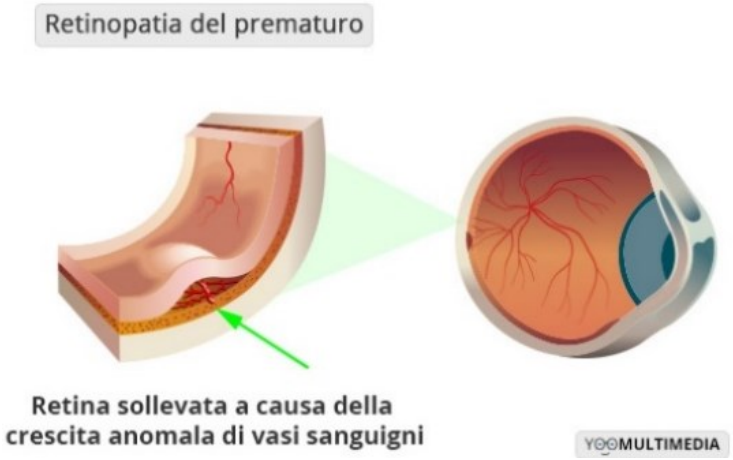


Figura 2.16: Retinopatia della prematurità.



Figura 2.17: Supporto respiratorio nel neonato pretermine.

2.6. Complicazioni Respiratorie Nei Neonati Prematuri E Possibili Trattamenti Per Contrastarli

A causa dell'immaturità dei loro polmoni e del sistema respiratorio, le complicazioni respiratorie sono tra le principali preoccupazioni per i neonati prematuri e possono variare in gravità a seconda del grado di prematurità del neonato. Nonostante la sopravvivenza dei neonati pretermine sia notevolmente migliorata grazie al progressivo avanzamento delle cure neonatali, una percentuale considerevole di questi bambini soffre di disfunzioni che possono innescare, in una fase successiva della vita, l'insorgenza di morbilità respiratorie [6].

2.6.1. Apnea Dell'immaturità

Tra le principali complicanze respiratorie, i neonati prematuri possono sperimentare periodi di interruzione della respirazione, noti come apnea della prematurità (AOP) [48]. La definizione di attacco di apnea implica una cessazione della respirazione per 20 o più secondi o una pausa più breve accompagnata da bradicardia, cioè una frequenza cardiaca inferiore a 80 battiti al minuto, o da un livello di desaturazione dell'ossigeno più basso dell'85%, cianosi e pallore [49, 50]. Sulla base dello sforzo respiratorio, l'AOP può essere classificata come centrale, che prevede la cessazione dello sforzo respiratorio, ostruttiva, che consiste nell'ostruzione del flusso aereo generalmente a livello faringeo, o mista [49].

Conseguenze

Tra le conseguenze a breve termine dell'AOP, giocano un ruolo chiave la desaturazione ed episodi bradicardici. Apnea e bradicardia prolungate possono ridurre la perfusione sanguigna sistemica e portare a ipoperfusione cerebrale, con conseguente contributo al danno ipossico-ischemico del cervello immaturo. Le conseguenze a lungo termine dell'apnea sono, invece, ancora controverse. In generale quanto più è bassa l'età gestazionale, tanto più è lungo il periodo di persistenza dell'AOP. L'AOP scompare nella maggior parte dei bambini entro 36-40 settimane dall'età post-concezionale; tuttavia, i neonati estremamente prematuri, sono a rischio di soffrire di apnea oltre le 30-40 settimane di età post-concezionale [51]. Se non trattata l'AOP può portare a ritardo della crescita, ritardi nello sviluppo e altre forme di morbilità e mortalità, accanto a queste complicanze, va ad incrementare la probabilità di disturbi come insufficienza respiratoria, emorragia polmonare e intracranica, problemi cardiovascolari e morte improvvisa. Dati i molteplici problemi di salute sottostanti, è difficile stabilire l'associazione tra l'AOP e i ritardi dello sviluppo neurologico per i neonati pretermine [50].

Prevenzione e monitoraggio

Sebbene non sia sempre possibile prevenire completamente l'insorgenza, ci sono alcune misure che possono essere adottate per ridurre il rischio o gestire questa condizione nei neonati prematuri. Per prevedere e ridurre l'incidenza e la gravità di eventi di apnea, bradicardia e ipossia (ABH), che possono talvolta portare a morbilità neurologiche o addirittura alla morte, uno dei metodi più accurati consiste nella registrazione del movimento come segnale fisiologico utile da abbinare a caratteristiche cardiorespiratorie [52]. È opportuno un attento monitoraggio dei parametri vitali nelle unità di terapia intensiva neonatale, quali la frequenza cardiaca, la frequenza respiratoria e la saturazione di ossigeno, per rilevare precocemente gli episodi di apnea ed eventualmente avviare trattamenti adeguati in modo tempestivo [49].

Trattamento

Le opzioni di trattamento AOP sono piuttosto limitate e includono la posizione prona, la terapia con metilxantina, la ventilazione a pressione positiva intermittente nasale (NIPPV) o la pressione positiva continua delle vie aeree (CPAP). Altri trattamenti consistono nella stimolazione sensoriale, inalazione di CO_2 e le trasfusioni di globuli rossi, anche se non ampiamente utilizzati [51]. Il miglior trattamento a livello di efficienza e pochi effetti collaterali è quello che prevede la caffeina citrato, uno dei numerosi farmaci a base di metilxantina che è un broncodilatatore che aiuta a rilassare i muscoli delle vie aeree. La caffeina è indicata in modo particolare per l'uso a breve termine per un intervallo limitato di età gestazionali, ci sono comunque delle specifiche che riguardano il momento in cui

iniziare il trattamento, la dose e la durata, quando deve essere interrotto e se la caffeina potrebbe avere effetti avversi, come aumento della ventilazione al minuto, vomito e nervosismo [49, 50]. La pressione positiva continua nasale delle vie aeree (NCPAP), solitamente in combinazione con il trattamento con una xantina, è efficace nel ridurre la frequenza e la gravità dell'apnea nei neonati prematuri, in particolare blocca le vie aeree superiori e diminuisce il rischio di apnea ostruttiva. La cannula nasale umidificata ad alto flusso o la ventilazione nasale intermittente a pressione positiva (NIPPV) possono essere sostituti accettabili dell'NCPAP [49], in quanto prevengono il fallimento dell'estubazione e possono evitare la ventilazione meccanica nei neonati con AOP [50]. Quasi tutti gli esiti che comparano queste due tecniche di trattamento sono concordi nell'affermare che la NIPPV, che non è altro che un'estensione della NCPAP [51], si è rivelata più efficace di essa nel ridurre episodi di bradicardia, desaturazione e apnea centrale [50]. Spesso si ricorre a ossigenoterapia nel caso di bambini in difficoltà, per fornire ossigeno adeguato alla perfusione tissutale senza causare tossicità da ossigeno e retinopatia della prematurità [50]. È stato, inoltre, dimostrato che posizionare il neonato in posizione prona riduce l'AOP, oltre a migliorare il sonno nei neonati prematuri, la sincronia toraco-addominale e a stabilizzare la parete toracica [51]. Altri trattamenti rilevanti dell'AOP, ma con poche prove a sostegno della loro efficacia, sono la trasfusione di globuli rossi e l'inalazione di anidride carbonica. I neonati si adattano rapidamente a questi trattamenti, rendendoli meno efficaci nel tempo, anche se le conseguenze a lungo termine non sono state analizzate [50].

La pratica e la gestione delle decisioni di dimissione per i neonati con apnea della prematurità variano ampiamente, ma la maggior parte dei medici è d'accordo nel pretendere un periodo di tempo, compreso tra 5 e 7 giorni e non necessariamente uniforme per tutti i bambini, libero da apnea/bradicardia prima della dimissione [49]. Come si è visto, esistono diverse modalità di trattamento più o meno efficaci, che possono, talvolta, essere associati anche ad effetti collaterali [50].

2.6.2. Sindrome Da Distress Respiratorio

La sindrome da distress respiratorio (SDR) è la principale causa di morte neonatale. Il termine "distress respiratorio" significa difficoltà a respirare, la SDR è una complicanza respiratoria grave che colpisce molti neonati prematuri nati prima delle 28 settimane di gestazione, nel caso in cui i polmoni non producano abbastanza surfattante, sostanza lipoproteica che contribuisce al mantenimento dell'apertura degli alveoli polmonari e che facilita lo scambio di ossigeno e anidride carbonica. Di solito il feto inizia a produrre questa sostanza dopo circa 24 settimane di gestazione, e i suoi polmoni raggiungono una quantità sufficiente solo tra le 34 e 36 settimane. Più il neonato è prematuro, pertanto, più la quantità di surfattante disponibile è esigua e maggiore è la probabilità che

si sviluppi la SDR [47]. Storicamente la sindrome da distress respiratorio neonatale, era nota anche come malattia della membrana ialina (MIP), a causa di una membrana eosinofila che riveste gli spazi aerei distali, solitamente bronchioli terminali o dotti alveolari, nelle autopsie di neonati con SDR. La MIP può essere considerata una forma della SDR, poiché il deficit di surfattante è alla base dei problemi respiratori [53]. I nomi di queste due patologie sono, infatti, spesso usati come sinonimi [54].

Cause e sintomi

La SDR è causata principalmente da una ridotta sintesi di tensioattivo e si manifesta con apnea, cianosi, emissione di suoni simili a grugniti, stridore inspiratorio e allargamento delle narici durante l'inspirazione, ma anche scarsa alimentazione, tachipnea e retrazioni dei muscoli toracici. La SDR può provocare atelettasia, uno squilibrio ventilazione-perfusione, ipoventilazione, ipossiemia e ipercapnia [55]. Se non trattati i livelli di ossigeno, il neonato può andare in contro a danni, al cervello e ad altri organi, che spesso possono risultare anche letali [47]. Accanto a un basso peso alla nascita, sinonimo di immaturità fisiologica e anatomica, anche l'ipossia derivante da asfissia può ridurre la produzione di tensioattivo, giocando un ruolo rilevante nell'aumento dell'incidenza di SDR [55]. Le cause di SDR sono diverse e multisistemiche, non sempre risiedono nei polmoni. Un esame obiettivo dettagliato dovrebbe concentrarsi oltre i polmoni per identificare altri fattori di rischio non polmonari, quali ostruzioni delle vie aeree, anomalia della parete toracica, malattie cardiovascolari e neuromuscolari. Accanto a queste condizioni, anche ipoglicemia e anomalie ematologiche possono alterare il trasporto di ossigeno e di conseguenza indurre distress respiratorio [56].

Conseguenze

La SDR spesso sfocia in morbilità come la displasia broncopolmonare e una prolungata degenza ospedaliera, è un fattore di rischio, inoltre, per emorragia intraventricolare/intracerebrale, leucomalacia periventricolare che, a sua volta, aumenta la possibilità di paralisi cerebrale e di epilessia. La morte per SDR è più probabile quando sono presenti determinati fattori di rischio, tra cui la prematurità e il basso peso alla nascita, nonché la sepsi neonatale [55]. Le complicazioni dovute alla ventilazione a pressione positiva o alla ventilazione meccanica invasiva includono sindromi da perdita d'aria come pneumotorace, pneumomediastino ed enfisema interstiziale polmonare. Specialmente nei bambini che hanno ricevuto ventilazione meccanica a lungo termine, inoltre, non sono da escludere paralisi cerebrale e un potenziale ritardo dello sviluppo neurologico [53].

Prevenzione e monitoraggio

Prima della nascita i medici possono valutare la maturità dei polmoni del feto misurando il livello di surfattante nel liquido amniotico prelevato tramite la procedura comunemente nota come amniocentesi. Il rischio di SDR si riduce notevolmente se il parto può essere rimandato fino a quando i polmoni non sono sufficientemente forniti di surfattante. Quando, però, il parto prematuro non può essere evitato, si possono somministrare alla madre iniezioni di corticosteroide, come il betametasone, che, nel momento in cui raggiunge il feto, ne accelera la produzione di tensioattivo [47]. Ci sono prove a favore del fatto che l'uso continuato di corticosteroidi prenatali, per le madri di bambini nati a 23, 24 e 25 settimane di gestazione, è un garante di una più accelerata maturazione polmonare del feto nelle donne a rischio di parto pretermine [57]. Oltre a ridurre i rischi di SDR, la terapia corticosteroidea prenatale è utile anche nella diminuzione di rischio di morte perinatale, morte neonatale, enterocolite necrotizzante, necessità di supporto respiratorio e ricovero in terapia intensiva neonatale [58]. Come componente di imaging standard di riferimento viene spesso utilizzata la radiografia del torace, tramite la quale è possibile visualizzare il livello di opacità polmonare che corrisponde all'estensione della malattia [59]. La SDR è caratterizzata, come visibile in *Figura 2.18*, da campi di vetro smerigliato diffusi, bilaterali, con broncogrammi aerei secondari ad atelettasia diffusa [56]. I neonati prematuri affetti da SDR grave ricevono spesso una pressione positiva continua delle vie aeree (CPAP) per migliorare la ventilazione, l'ossigenazione e la somministrazione intratracheale del surfattante, per cui, la conferma della posizione del tubo endotracheale, tramite radiografia del torace, riduce la probabilità di danno polmonare. Purtroppo, però, la radiografia al torace comporta l'esposizione a radiazioni ionizzanti, che espongono i neonati, specialmente quelli prematuri, a un rischio elevato. Di recente è emersa un'altra tecnica usata come strumento diagnostico promettente e altamente sensibile, affidabile e preciso per la predizione di SDR, che è l'ecografia polmonare [59], il cui vantaggio primario è l'avvalersi di ultrasuoni non ionizzanti, quanto invece economici e facili da usare. L'aspetto ecografico del polmone normale è "nero". Nei casi affetti da SDR l'ecografia polmonare, in *Figura 2.19*, rivela un'area significativa di consolidamento polmonare con broncogrammi aerei, anomalie della linea pleurica, versamento pleurico, polmone bianco bilaterale e sindrome interstiziale. In *Figura 2.20*, in modo specifico, vi è un'immagine fotografica di un polmone bianco, un reperto ecografico comune della sindrome da distress respiratorio [60]. Gli effetti a lungo termine degli ultrasuoni sul tessuto polmonare neonatale non sono noti; tuttavia, attraverso un uso clinico prudente ed evitando le radiazioni ionizzanti, l'ecografia polmonare è teoricamente un'alternativa più sicura e accurata alla radiografia al torace [59].



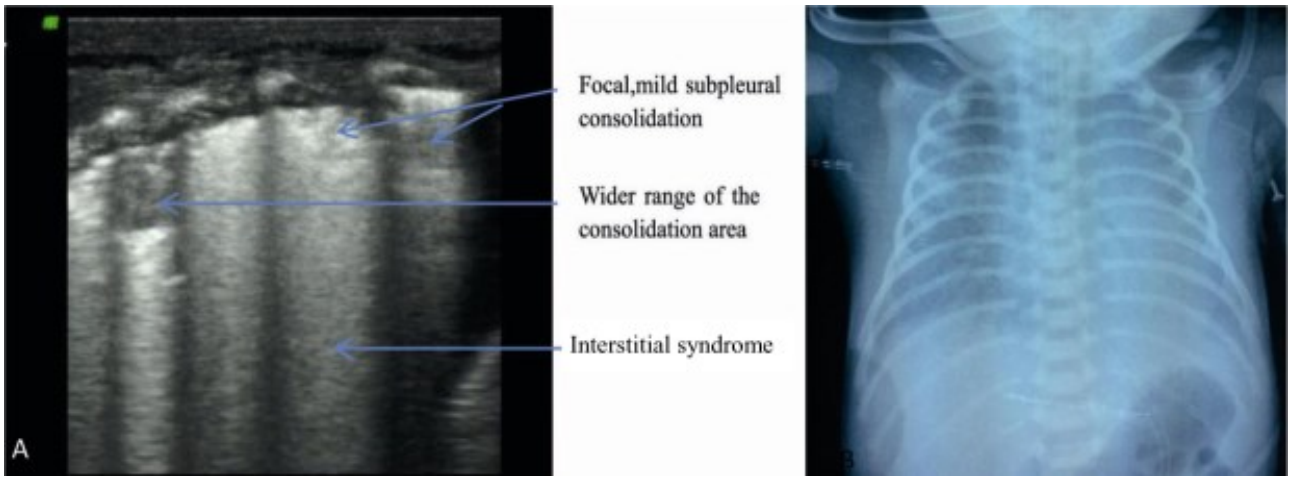


Figura 2.18 (in alto [56] e in basso a destra [60]): Radiografia del torace che mostra segni di SDR.

Figura 2.19 (in basso a sinistra [60]): Ecografia polmonare che mostra consolidamento polmonare con broncogramma aereo, sindrome interstiziale, aspetto irregolare o grossolano della linea pleurica, scomparsa della linea A e scarso versamento pleurico nel torace destro.

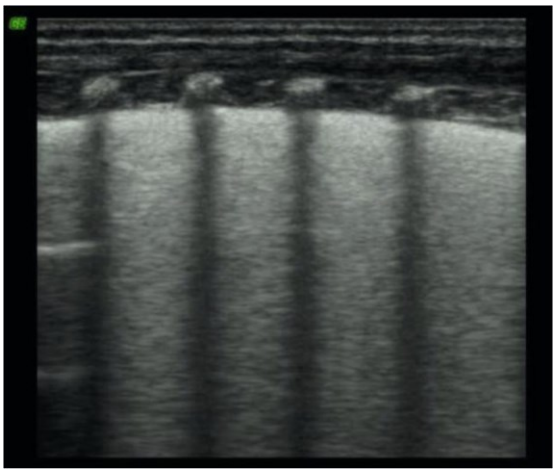


Figura 2.20: Immagine ecografica del polmone bianco [60].

Trattamento

Con il trattamento gran parte dei neonati sopravvive. La produzione naturale di surfattante aumenta dopo la nascita, per cui se ad una produzione continua di surfattante, si aggiunge, talvolta, un supporto respiratorio e una terapia con surfattante sintetico, la SDR si risolve di norma entro 4 o 5 giorni. Il surfattante sintetico, il cui dosaggio varia di caso in caso, viene somministrato attraverso il tubo endotracheale, direttamente collegato a un ventilatore, ossia un macchinario che fa entrare e uscire l'aria dai polmoni. In casi con SDR più lieve, può bastare anche solo un trattamento che implica somministrazione di ossigeno supplementare mediante CPAP, che attraverso tubicini inseriti nelle narici del neonato, gli consente di respirare autonomamente mentre riceve ossigeno lievemente pressurizzato [47]. Superiore alla sola CPAP, sembra essere la ventilazione nasale intermittente a pressione positiva (NIPPV) [53]. Il trattamento mirato per la carenza di tensioattivo è la terapia sostitutiva del tensioattivo intra-tracheale tramite un tubo endotracheale. Il surfattante se somministrato entro 30-60 minuti dalla nascita di un neonato pretermine, agisce a suo favore andando ad accelerarne il recupero e diminuire il rischio di pneumotorace, enfisema interstiziale, emorragia intraventricolare e mortalità neonatale. Tuttavia, i neonati che ricevono surfattante per SDR presentano un rischio maggiore di apnea della prematurità. La mortalità è inferiore al 10%, con alcuni studi che mostrano tassi di sopravvivenza fino al 98% con cure avanzate. Con il solo supporto ventilatorio adeguato, alla fine inizia la produzione di surfattante, dopo di che si riscontra un miglioramento della SDR entro 4 o 5 giorni [53].

2.6.3. Infezioni Respiratorie

È noto che i neonati prematuri presentano un potenziale svantaggio immunologico. Avendo un sistema immunitario ancora in via di sviluppo, polmoni immaturi e una disabilità dello sviluppo, sono resi più suscettibili alle infezioni respiratorie con conseguente ricovero ospedaliero, richiesta di cure di emergenza e maggiore utilizzo dei costi sanitari. Le infezioni respiratorie rappresentano la preoccupazione principale tra tutte le infezioni e sono la principale causa di morte durante l'infanzia [61].

Cause e sintomi

Tra le infezioni polmonari che possono causare gravi problemi respiratori per cui sono necessari trattamenti antibatterici, la più comune è la polmonite, che è caratterizzata dall'infiammazione degli alveoli (vedi *Figura 2.21*) [4]. Alcune delle infezioni del tratto respiratorio superiore, responsabili di congestione nasale, tosse, starnuti e febbre, sono il raffreddore comune, l'influenza e il virus sinciziale

respiratorio (RSV). L'RSV è l'agente eziologico predominante per le infezioni respiratorie in generale e, in particolare, per le infezioni del tratto respiratorio inferiore (LRTI) nell'infanzia, come bronchiolite, un'infezione delle vie aeree più piccole, e polmonite [62]. L'RSV è correlato a epidemie e infezioni simultanee che coinvolgono condizioni respiratorie in tutto il mondo, inoltre, è la principale causa di mortalità infantile [63].

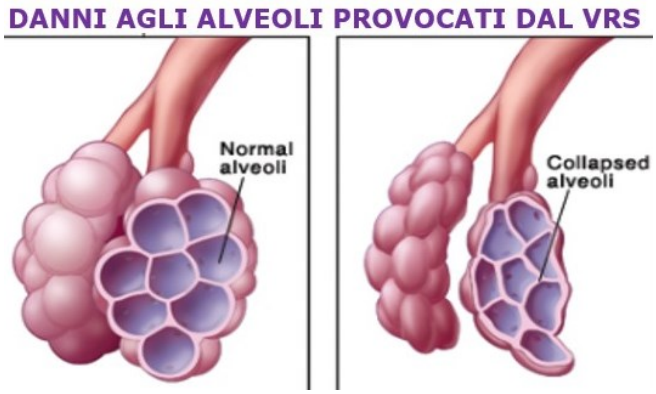


Figura 2.21: Collasso alveolare dovuto al virus respiratorio sinciziale.

Prevenzione e monitoraggio

Fondamentale è la prevenzione delle infezioni respiratorie nei neonati prematuri. I medici tendono a seguire più da vicino i neonati pretermine e raccomandano una serie di strategie di profilassi, come il miglioramento della nutrizione, vaccinazioni aggiornate del bambino, igiene, limitati contatti stretti con persone malate e riduzione dell'esposizione in luoghi affollati e al fumo, ma anche l'allattamento al seno non è da sottovalutare per rafforzare il sistema immunitario del bambino e ridurre il rischio di infezioni [61]. Tra le strategie nutrizionali, è stato dimostrato che il latte materno riduce il carico di infezioni respiratorie nei primi anni di vita, fornisce un effetto protettivo contro il respiro sibilante, ed è appurato da vari studi che più lunga è la durata dell'allattamento al seno, minore è la morbilità respiratoria [64]. Attualmente non esiste un vaccino autorizzato per prevenire l'infezione da RSV, ma negli ultimi anni è stata implementata un'immunoprofilassi passiva per i neonati ad alto rischio, utilizzando un anticorpo monoclonale, il palivizumab, che però ha un prezzo molto elevato [62, 63]. Nonostante la profilassi in corso con palivizumab, è stato dimostrato che tra i pazienti con BPD grave l'infezione da RSV è più critica [62]. Le strategie nell'assistenza sanitaria di base, come le visite domiciliari e durante il primo anno di vita, il sostegno e l'incoraggiamento all'allattamento al seno, sono strumenti potenti per ridurre al minimo episodi di ospedalizzazione [63].

2.6.4. Displasia Broncopolmonare

Una grande percentuale di neonati pretermine, circa il 30-68%, sviluppa la displasia broncopolmonare (BPD), che è considerata una delle conseguenze più gravi della nascita pretermine [6]. L'esposizione a iperossia, ventilazione meccanica invasiva e sepsi locale/sistemica sono importanti antecedenti dell'infiammazione postnatale nella patogenesi della BPD. Nonostante parecchi progressi nelle tecniche di ventilazione neonatale, l'uso diffuso di surfattanti e corticosteroidi prenatali, così come la gestione aggressiva dei fluidi, l'incidenza di BPD è rimasta la stessa, se non aumentata [9].

Definizione

L'attuale definizione clinica definisce la BPD sulla base del numero di giorni postnatali di ossigeno supplementare ricevuti e dell'uso di ossigeno e ventilazione a pressione positiva a 36 settimane di età post mestruale [65]. In precedenza, la definizione più diffusa di BPD era la necessità di ossigenoterapia per almeno 28 giorni e l'evidenza radiografica di disturbi polmonari. La "nuova" definizione tenta di quantificare la gravità di questa patologia [66]. Grazie alle moderne cure perinatali, si assiste alla comparsa di un "nuovo" fenotipo BPD, lo sviluppo polmonare interrotto, che si distingue per patogenesi dal "vecchio" BPD, cioè il danno polmonare acuto. Il "nuovo" BPD presenta, rispetto al precedente fenotipo, tessuto polmonare molto più immaturo, alveolarizzazione compromessa e minore fibrosi, condizioni che si traducono clinicamente in uno scambio gassoso anormale [6]. Sono stati proposti tre livelli di gravità della malattia per i neonati pretermine la cui età gestazionale era inferiore a 32 settimane: BPD lieve, Disturbo Morderline Moderato e BPD grave [66].

Conseguenze

È stato dimostrato che la BPD e la durata dell'ossigeno hanno effetti negativi a lungo termine sui risultati cognitivi e accademici. I neonati con BPD presentano patologie del sistema nervoso centrale, tra cui atrofia cerebrale e lesioni cerebrali ipossico-ischemiche. A partire dall'età prescolare fino all'età adulta, sono state osservate in bambini che avevano una storia di BPD la ridotta funzionalità polmonare, l'aumento della resistenza e della reattività delle vie aeree superiori e la ridotta tolleranza all'esercizio [67].

Cause e sintomi

La patogenesi della BPD è multifattoriale [68], l'eziologia implica, ad esempio, la suscettibilità genetica e i fattori ambientali [65]. La ricerca si sta dando da fare per identificare i percorsi genetici e biologici implicati nel danno polmonare e nello sviluppo, nel tentativo di sviluppare terapie

innovative per ridurre l'incidenza di BPD. Gli studi genetici sono approcci potenti e relativamente non invasivi per chiarire i processi patologici e per selezionare in modo più giudizioso i bambini a rischio aventi maggiori necessità di beneficiare degli interventi al fine di evitare effetti collaterali dannosi [69]. Dopo la nascita, la ventilazione invasiva e l'ossigeno supplementare sono i pilastri su cui si basa la gestione dei neonati prematuri. C'è da tenere presente, tuttavia, che l'esposizione prolungata a queste terapie salvavita può danneggiare il tessuto polmonare tramite formazione di radicali liberi [65]. La malnutrizione intrauterina è un comune fattore di rischio prenatale per lo sviluppo di BPD quando si verifica un parto pretermine [6].

Prevenzione e trattamento

È noto che la BPD abbia una miriade di fattori causali e le strategie di trattamento applicate fino ad oggi non sono state in grado di ridurre l'incidenza di questa malattia. Pertanto, è necessario che le strategie si concentrino per lo più sulla prevenzione dello sviluppo della BPD [70]. La strategia di trattamento ideale è quella di mantenere il volume corrente e la concentrazione di ossigeno inspirato il più bassi possibile. Approcci alternativi nel tentativo di ridurre la BPD prevedono l'uso precoce della CPAP nasale, mostrata in *Figura 2.22*, e l'evitamento dell'intubazione e della ventilazione meccanica. Per quanto riguarda il rischio e il beneficio di steroidi per brevi periodi sono ancora in discussione. Un altro trattamento disponibile per la prevenzione di BPD è l'ossido nitrico, la cui inalazione migliora la struttura polmonare; tuttavia, la sua effettiva efficacia è ancora oggetto di studio e dibattito [70]. La prevenzione della BPD e delle sue conseguenze a lungo termine rimane sfuggente a causa dell'origine multifattoriale, di una complessa fisiopatologia e dei diversi fenotipi della malattia [71]. Gli studi futuri dovrebbero concentrarsi su un ulteriore chiarimento dei fattori di rischio per lo sviluppo di malattie gravi e, in definitiva, sull'aumento del rischio di mortalità e morbilità, al fine di consentire l'identificazione precoce, il follow-up di routine e il trattamento regolare e più adeguato dei soggetti a più alto rischio [72].



Figura 2.22: Ventilazione meccanica non invasiva mediante CPAP.

2.6.5. Ipertensione Polmonare Persistente Del Neonato

Ad influire negativamente sulla circolazione e sulla capacità di scambio di gas nei polmoni, vi è spesso l'aumento della pressione arteriosa nei polmoni o, più comunemente definita, ipertensione polmonare persistente (PPHN). Nei neonati prematuri può verificarsi a causa del collasso dei piccoli vasi sanguigni nei polmoni. La mortalità copre una percentuale compresa tra il 5-10% e la PPHN rimane una delle principali cause di malattia critica nell'unità di terapia intensiva neonatale [73].

Cause e sintomi

In genere si usa suddividere la PPHN in due tipologie: primaria e secondaria. La PPHN primaria, o idiopatica, giustifica l'elevata pressione arteriosa polmonare con l'assenza di malattia polmonare parenchimale e implica un rimodellamento vascolare polmonare intrauterino. Solo il 10-20% circa dei casi di PPHN sono idiopatici, mentre la maggior parte dei casi di PPHN, caratterizzati da un sistema vascolare polmonare anormalmente ristretto, sono dovuti ad altre patologie respiratorie acute, tra cui sindrome da aspirazione di meconio (MAS), SDR o polmonite, questo è indicato come PPHN secondario. Nella *Figura 2.23* sono mostrate le cause di PPHN secondario [73, 74]. I neonati che presentano questa patologia sono spesso cianotici a causa dello shunt extrapolmonare destro-sinistro, cioè delle deviazioni anormali del flusso sanguigno [75]. È fondamentale comprendere l'eziopatogenesi, la fisiologia alterata e l'impatto degli interventi sulla fisiopatologia, che è complessa, multifattoriale e dinamica, al fine di gestire questi pazienti in modo efficace e ridurre la morbilità e mortalità [73]. Caratteristico della PPHN è l'aumento della resistenza vascolare polmonare con conseguente diminuzione del flusso sanguigno polmonare e, quindi, una diminuzione della quantità di sangue ossigenato e della perfusione degli organi terminali. L'ipossiemia e l'acidosi sono vasocostrittori rilevanti che portano all'aumento di questa resistenza vascolare polmonare, aggravando la condizione di PPHN [73].

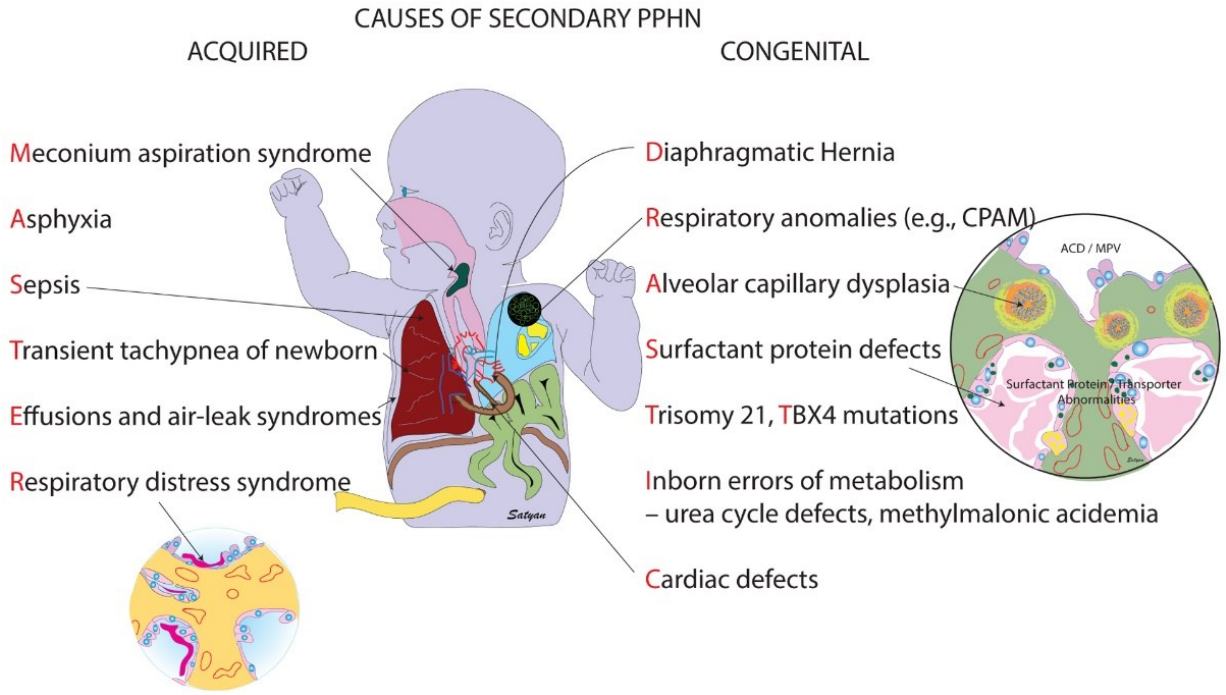


Figura 2.23: Cause di PPHN secondario [73].

Diagnosi, monitoraggio e prevenzione

La valutazione iniziale dovrebbe includere un'anamnesi approfondita dei fattori di rischio per PPHN. A questo proposito, la radiografia del torace è particolarmente utile nella diagnosi di patologie respiratorie e può aiutare a differenziare l'eziologia della PPHN [73]. Nella *Figura 2.24* è mostrata la radiografia del torace di un neonato con PPHN, caratterizzata da cianosi con polmoni normali e diminuzione dei segni vascolari [56]. Tuttavia, il gold standard per confermare la diagnosi di questa patologia, monitorare la risposta agli interventi terapeutici, escludere una sottostante malattia coronarica cianotica o critica e valutare la gravità della PPHN, è l'ecocardiografia [73]. L'ecocardiogramma è in grado di determinare la direzione predominante dello shunt extra-polmonare [74], monitorare il progresso della malattia, i cambiamenti della fisiopatologia [73], la risposta al trattamento mirato e prevenire morbilità e mortalità [76].



Figura 2.24: Radiografia del torace che mostra segni di PPHN [56].

Trattamento

L'ossido nitrico inalato (iNO), il vasodilatatore polmonare solitamente preferito, si è dimostrato un trattamento efficace per migliorare l'ossigenazione e ridurre la necessità di terapia di ossigenazione extracorporea a membrana nei neonati con diverse cause di PPHN. La soglia ottimale per l'introduzione della terapia con iNO rimane poco chiara [74] e ha, inoltre, diversi potenziali effetti collaterali, cosa che sottolinea l'importanza di ottenere un ecocardiogramma prima della suddetta terapia. In concomitanza dell'alto tasso di fallimento dell'iNO, altri farmaci approvati e risultati efficaci, sono stati il sildenafil, attualmente disponibile sia in forma orale che endovenosa, il milrinone e il bosentan [75]. Quando esiste una significativa malattia parenchimale polmonare, può essere utile, invece, la somministrazione di surfattante; tuttavia, il trattamento con tensioattivi ha aumentato l'incidenza di malattie polmonari croniche e il tasso di mortalità [74].

2.6.6. Sindrome Da Aspirazione Di Meconio

La sindrome da aspirazione di meconio (MAS) è stata definita in base ad alcuni criteri clinici. In primo luogo, il distress respiratorio in un neonato nato attraverso liquido amniotico macchiato di meconio, in secondo luogo la necessità di ossigeno supplementare per mantenere la saturazione di ossigeno dell'emoglobina ad una percentuale pari o maggiore al 92%. Oltre a questi due parametri, sono da tenere in considerazione anche il fabbisogno di ossigeno durante le prime due ore di vita e l'assenza di malformazioni congenite delle vie aeree, del polmone o del cuore [77]. La sindrome da aspirazione di meconio si verifica quando un bambino stressato evacua mentre è ancora in grembo materno e poi respira parte di questo materiale nei polmoni [78].

Cause e sintomi

Il meconio, il cui pH è compreso tra 7,1 e 7,2, è costituito da numerose sostanze di origine ospite derivate principalmente dal tratto digestivo, compresi succhi salivari, gastrici, pancreatici e intestinali, muco, bile, acidi biliari, detriti cellulari, peli lanuginosi, cera fetale e sangue, ed è tossico per il polmone del neonato [77]. Nel feto compromesso, l'ipossia o l'acidosi possono indurre il passaggio di meconio nell'utero, nel quale può verificarsi l'aspirazione, oppure può avvenire immediatamente dopo la nascita [56]. Non è ancora del tutto chiara la fisiopatologia della MAS, a causa della complessa composizione del meconio, che rende difficile l'identificazione di un singolo agente responsabile [77]. I segni comprendono tachipnea, rantoli, ronchi e cianosi o desaturazione. La diagnosi si sospetta quando esiste un distress respiratorio dopo un parto in cui il liquido amniotico era tinto di meconio ed è confermata dalla radiografia del torace. La MAS provoca una polmonite chimica, un'ostruzione parziale delle vie aeree e un'inattivazione localizzata del tensioattivo che porta radiograficamente ad aree di iperinflazione miste a infiltrati diffusi e irregolari, come raffigurato in *Figura 2.25*. La carenza di tensioattivo o la disfunzione del tensioattivo possono contribuire all'insufficienza respiratoria in un ampio gruppo di disturbi, inclusa la MAS [78].



Figura 2.25: Radiografia del torace che mostra segni di sindrome da aspirazione di meconio [56].

Prevenzione e trattamento

I trattamenti consigliati per sopperire agli effetti della MAS non si discostano molto da quelli visti per altre malattie respiratorie tipiche dei neonati pretermine. Si parla ancora di intubazione endotracheale e ventilazione meccanica al bisogno, di somministrazione di ossigeno supplementare, nonché di surfattante e antibiotici. Tuttavia, diversi studi hanno dimostrato che questi trattamenti non riducono in modo significativo la mortalità, l'incidenza di sepsi e la durata della degenza ospedaliera

o del bisogno di supporto respiratorio [34]. Altri approcci per prevenire o trattare la MAS comprendono l'amnio-infusione, cioè l'infusione di soluzione salina nella cavità amniotica, l'aspirazione oro-nasofaringea dei neonati colorati con meconio prima del parto e l'uso del lavaggio con tensioattivo nei neonati con diagnosi di MAS. L'ossido nitrico inalato (iNO) riduce selettivamente la vasocostrizione polmonare e migliora l'ossigenazione in una varietà di condizioni patologiche dei polmoni neonati, inclusa l'aspirazione di meconio. Gli interventi possono variare a seconda della condizione del neonato e della specifica situazione [78].

2.6.7. Pneumotorace Neonatale

Lo pneumotorace nei bambini pretermine è la condizione in cui c'è una fuoriuscita d'aria all'interno della cavità pleurica, lo spazio tra i polmoni e la parete toracica. Questo accumulo di aria nella pleura può comprimere il polmone, impedendo una corretta espansione durante la respirazione, con conseguenti difficoltà respiratorie, affanno, cianosi e altri segni di insufficienza respiratoria. A seconda delle dimensioni del collasso polmonare, lo pneumotorace può essere parziale o completo, unilaterale o bilaterale [79].

Cause e sintomi

L'aria creata nello spazio interpleurico porta alla condizione patologica nota come pneumotorace neonatale (NP) spontaneo, o primario o idiopatico. Le ragioni dello pneumotorace secondario nei neonati può essere la sindrome da distress respiratorio, la ventilazione meccanica, la polmonite, la sepsi, l'aspirazione di meconio, sangue e liquido amniotico o malformazioni polmonari congenite [79]. Indipendentemente dalla causa che lo ha determinato, lo pneumotorace non permette l'espansione dei polmoni, che si afflosciano in maniera direttamente proporzionale alla quantità di aria che è penetrata nella cavità pleurica. Questa condizione richiede spesso il drenaggio dell'aria accumulata, come in *Figura 2.26* [4].

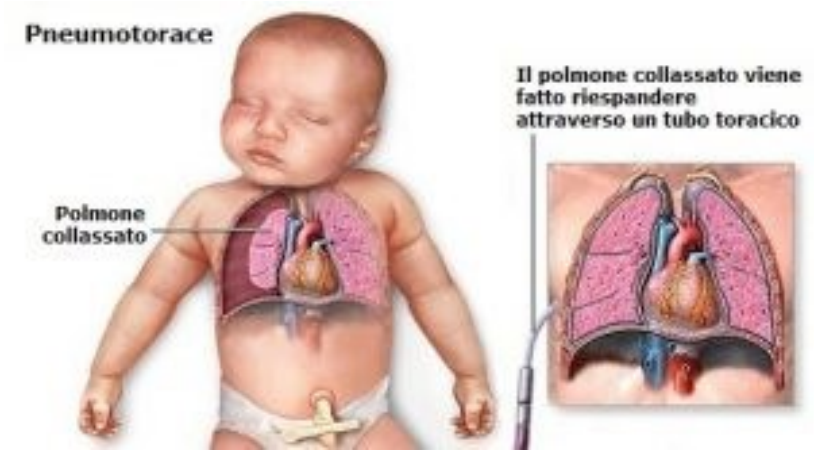


Figura 2.26: Collasso polmonare e iperventilazione per far espandere il polmone collassato in caso di pneumotorace.

Conseguenze

Lo pneumotorace compromette la ventilazione e l'ossigenazione e il grado di compromissione respiratoria dipende dalla sua gravità. Gli effetti cardiovascolari deleteri dello pneumotorace si verificano attraverso il suo impatto sulla pressione pleurica. In particolare, la pressione intra-pleurica supera quella atmosferica provocando la compressione meccanica delle strutture intratoraciche, come la vena cava, la cui compressione fa diminuire il ritorno venoso al cuore, con conseguente collasso cardiovascolare e morte [80].

Diagnosi, prevenzione e monitoraggio

Nella diagnosi dello pneumotorace vengono utilizzati metodi di ecografia polmonare e radiografia del torace, in *Figura 2.27*. La radiografia del torace è uno dei primi e dei miglior metodi di diagnosi e monitoraggio del trattamento di PN [79]. Non c'è dubbio, però, che l'ecografia polmonare stia guadagnando sempre più spazio sia nell'assistenza diagnostica che nelle procedure mediche, viene utilizzata per diagnosticare lo PN, per sapere quando è possibile iniziare l'eventuale trattamento, per monitorarlo e per migliore prognosi. Rispetto alla semplice radiografia del torace, l'ecografia fornisce una conferma migliore del drenaggio nello spazio intercostale dopo la procedura [79]. La tomografia computerizzata (TC) è considerata il gold standard nella diagnosi di PN poiché è in grado di rilevare volumi di aria molto più piccoli rispetto alle radiografie; tuttavia, richiede più tempo per l'impostazione e l'esecuzione delle radiografie, è più costoso e può esigere la sedazione o l'anestesia preventiva del paziente. È raramente utilizzato, perciò, come strumento diagnostico primario, ma per lo più è un'ottima strategia per determinare la causa sottostante e per la pianificazione preoperatoria [80].

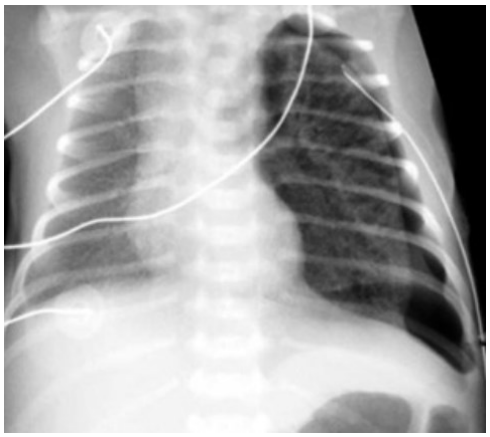


Figura 2.27: Radiografia del torace che mostra segni di pneumotorace [56].

Trattamento

Il trattamento varia di caso in caso, in funzione della gravità del quadro clinico e della quantità di aria nello spazio interpleurico. Si può procedere in modo conservativo mediante posizionamento sdraiato sul lato dello pneumotorace, oppure, se la forma dello PN è più grave, con un drenaggio chirurgico urgente del torace o aspirazione con ago [79]. Le opzioni terapeutiche per lo pneumotorace spontaneo comprendono l'osservazione, la toracocentesi intermittente, il drenaggio con aspirazione intermittente o continua tramite tubi per toracostomia e la pleurodesi. Le terapie accessorie prevedono, inoltre, l'integrazione di ossigeno e il trattamento mirato alla malattia di base, come antibiotici, antifungini e antiparassitari [81].

3. Il Segnale Respiratorio

3.1. Segnale Respiratorio Nel Soggetto Adulto

Con il termine "segnale respiratorio" si fa riferimento a una serie di indicatori, segnali o misurazioni che riflettono l'attività del sistema respiratorio di un individuo. Questi segnali possono includere vari parametri che forniscono informazioni sulla frequenza, profondità e regolarità della respirazione di una persona. Il ciclo respiratorio può essere descritto attraverso alcune grandezze meccaniche fondamentali:

- il volume,
- la frequenza respiratoria,
- il flusso,
- la pressione.

Tali grandezze singolarmente o combinate tra loro, definiscono lo stato fisiologico e patologico dell'apparato respiratorio. Essendo la respirazione un processo vitale e automatico, il suo monitoraggio può essere sfruttato per controllare il nostro stato fisico e mentale. I tre aspetti critici principali della respirazione, che dovrebbero essere di particolare interesse per i neuroscienziati, risultano essere: la ritmicità, la plasticità e l'chemiosensibilità. I movimenti ritmici come la respirazione sono comportamenti fondamentali e complessi. Il ritmo respiratorio è generato dai neuroni del tronco cerebrale. Una conoscenza approfondita della generazione del ritmo respiratorio, della plasticità e della chemiosensibilità è essenziale prima di comprendere l'eziologia di disturbi respiratori devastanti. Tale comprensione può fornire la base logica per nuove strategie terapeutiche per questi e altri disturbi, che causano insufficienza respiratoria [82].

La frequenza respiratoria

La frequenza e la variabilità respiratoria sono indicatori di cambiamenti nelle condizioni di salute. Nella gestione delle malattie croniche, sta diventando sempre più desiderabile l'utilizzo di dispositivi indossabili al fine di ridurre al minimo l'invasività e massimizzare il comfort [83]. La valutazione dell'attività respiratoria basata su dispositivi indossabili, accessori esteticamente accettabili che possono essere indossati dall'utente senza risultare ingombranti o restringenti per le sue attività quotidiane, sta diventando un'area di crescente interesse a causa dell'ampia gamma di sensori disponibili. Negli ultimi decenni questi dispositivi stanno prendendo sempre più piede nell'ambito del monitoraggio delle funzioni respiratorie sia nella vita quotidiana che in contesti clinici [84]. Tuttavia, non tutti i dispositivi indossabili integrano sensori per l'acquisizione diretta del segnale

respiratorio (DAR, acronimo di "Direct Acquisition of Respiratory"), per cui si rende necessaria l'estrazione respiratoria tramite metodi indiretti, tipicamente dall'elettrocardiogramma (ECG) [83]. Molti studi hanno incentrato la loro attenzione principalmente sulla frequenza respiratoria, in quanto può diagnosticare con precisione i pazienti a rischio di malattie cardio-polmonari e quelli che hanno bisogno di essere ricoverati in terapia intensiva. La frequenza respiratoria è definita come il numero di respiri al minuto ed è sensibile ad altri fattori, tra cui lo stress emotivo, il carico cognitivo, il dolore, le sfide ambientali, il disagio e il tasso di attività fisica [84]. Sembra essere tra le variabili più promettenti e misurate perché fornisce informazioni fondamentali [85]. I valori normali della frequenza respiratoria vanno da 12 respiri/min a 20 respiri/min negli adulti, mentre i valori normali per i bambini variano in funzione dell'età. Diversi fattori di stress agenti sul corpo umano determinano variazioni di questo parametro [86]. La frequenza respiratoria è un indicatore precoce del deterioramento fisiologico e un predittore di eventi avversi potenzialmente gravi, come l'arresto cardiaco. È anche un marcatore prognostico indipendente per la valutazione del rischio dopo infarti miocardico acuto. Alcuni studi affermano l'importanza del monitoraggio della frequenza respiratoria durante le attività lavorative, come indicatore sensibile del carico cognitivo, con importanti implicazioni per i lavoratori esposti a compiti altamente impegnativi, e di stress termico, perché influenzato dalla temperatura corporea. Recentemente esaminata è stata anche l'importanza di misurare la frequenza respiratoria durante l'esercizio fisico, essendo un indicatore migliore dello sforzo fisico rispetto alle variabili fisiologiche comunemente monitorate come il consumo di ossigeno, il lattato nel sangue e la frequenza cardiaca. Sono disponibili diverse tecnologie per la misurazione di questo parametro vitale, che possono essere classificate in basate sul contatto o senza contatto. Nel caso della prima categoria il sensore deve essere in contatto con il corpo del soggetto. Sensori molto accurati e sensibili sono i flussometri utilizzati per il monitoraggio delle attività respiratorie, sebbene le ridotte dimensioni dell'elemento sensibile, sono però piuttosto invasivi. I sensori microfonici stanno diventando interessanti per il monitoraggio dell'attività respiratoria, per il loro ingombro ridotto e la loro integrabilità a dispositivi indossabili; tuttavia, restano sensibili sia al rumore di fondo che all'attività del soggetto non correlata alla respirazione. Oltre a questi, anche i sensori di temperatura possono essere utilizzati per il monitoraggio della frequenza respiratoria, dal momento che consentono di registrare la forma d'onda nel tempo e l'analisi respiro per respiro della frequenza respiratoria [85]. Come strumento adatto per la stima del segnale respiratorio derivato dall'elettrocardiogramma (EDR) e per l'identificazione della frequenza respiratoria, può essere sfruttata una procedura a derivazione singola ECG basata sul metodo della modulazione del battito segmentato (SBMM). A partire da misurazioni combinate di segnali ECG e DAR a due derivazioni (I e II), ciascuna derivazione ECG è stata sottoposta a una procedura basata su SBMM appositamente

progettata per la stima dell'EDR mediante sottrazione dell'ECG. L'output di SBMM era, infatti, un ECG pulito non influenzato dalla respirazione, per cui è stato possibile ricavare EDR per sottrazione. La frequenza respiratoria è stata identificata come la frequenza alla quale lo spettro di ampiezza della Fast Fourier Transform (FFT) aveva un massimo nell'intervallo di frequenza respiratoria compreso tra 0,07 e 1,00 Hz. Se lo spettro presenta più di un picco, viene preso il picco di frequenza più vicino a 0,20 Hz come frequenza respiratoria. Nella *Figura 3.1* vengono mostrati gli spettri di segnali di respirazione acquisiti direttamente (DAR) e derivati dall'ECG (EDR_I e EDR_II), nei quali viene identificata la frequenza respiratoria in corrispondenza del picco massimo. È stato riscontrato da queste analisi che i segnali EDR sono in generale più uniformi rispetto ai segnali DAR, come si osserva in *Figura 3.2*. In genere la respirazione viene vista come un fattore di corruzione dell'ECG; perciò, l'SBMM è stato concepito per essere in grado di estrarre una versione pulita dell'ECG in modo che la respirazione possa essere derivata per sottrazione [83]. Questi sono solo alcuni dei metodi oggi a disposizione per la stima e il monitoraggio della frequenza respiratoria, la difficoltà sta nella scelta della tecnica appropriata per soddisfare le diverse esigenze di misurazione, che possono cambiare ampiamente sulla base dei più svariati fattori [85]. A partire dalla frequenza respiratoria, che si misura in bpm, cioè respiri/min, possono essere calcolati altri parametri:

- il periodo di respirazione, definito come la durata temporale di uno o più cicli respiratori,
- il tempo inspiratorio è la parte del periodo respiratorio che corrisponde all'inspirazione
- il tempo espiratorio è la parte del periodo respiratorio che corrisponde all'espirazione [87].

Essa, però, non mostra informazioni relative all'effettivo trasferimento di gas nei polmoni e può, talvolta, portare a risultati imprecisi in caso di respirazione irregolare o transitoria. Al contrario, la valutazione del volume corrente è più adatta a descrivere lo stato ventilatorio di un soggetto [84].

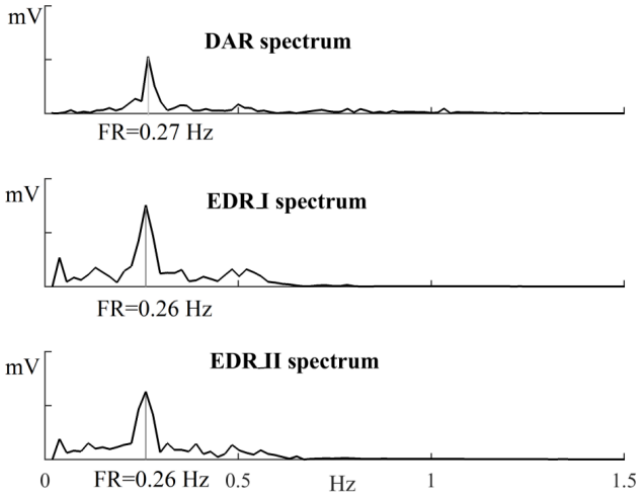


Figura 3.1: Spettri di segnali DAR, EDR_I e EDR_II, nei quali viene specificata la rispettiva frequenza respiratoria indicata con FR [83].

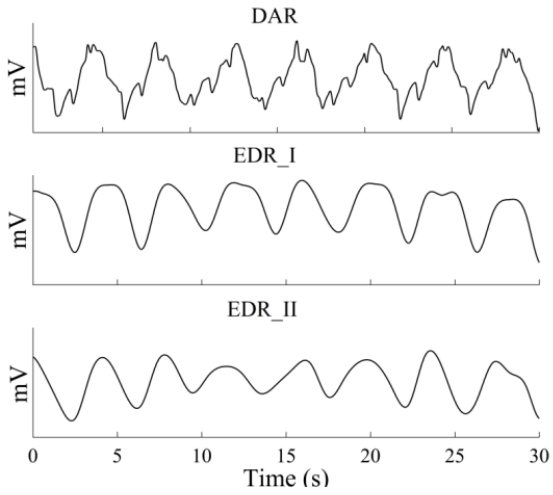


Figura 3.2: Finestra di 30 s di segnale di respirazione acquisito direttamente (DAR) e corrispondenti segnali di respirazione derivati dall'ECG (EDR_I, EDR_II) [83].

Il volume

Attraverso il volume corrente, cioè il volume di aria che viene inspirata ed espirata ad ogni respiro, si possono prevedere con precisione le complicanze cardio-polmonari, si può provvedere al monitoraggio di problemi respiratori, esso è inoltre sensibile all'attività fisica e può riflettere diverse condizioni respiratorie, comprese le ostruzioni. I cambiamenti nel volume corrente sono associati ai cambiamenti nell'elasticità polmonare dovuti all'invecchiamento e alle malattie respiratorie croniche. Il volume corrente viene valutato indirettamente come variazione della circonferenza del torace e dell'addome attraverso un modello di calibrazione. Altri approcci esplorati si basano su unità di misura inerziali (IMU), sensori acustici o sulla valutazione di adeguati segnali elettrofisiologici provenienti dal tronco. Nonostante questa apparentemente ampia gamma di possibilità, va riconosciuto che il monitoraggio continuo del volume corrente è estremamente impegnativo. I pattern respiratori possono essere caratterizzati da una significativa variabilità interciclo, ulteriormente alterata da eventuali patologie, comportamenti o eventi imprevedibili come apnea o tosse [84]. Le metriche che forniscono informazioni sul volume ottenute dall'aria inalata o espirata durante la respirazione comprendono una serie di sottometriche relative al volume di aria disponibile nei polmoni. Grazie agli studi sui sensori di respirazione, è stato possibile definire alcune metriche, quali:

- il volume corrente (VC) è il volume di aria inspirata o espirata durante la respirazione normale, senza che questa venga forzata, e si misura in litri;
- il volume minuto (MV) è il volume di aria inspirata o espirata da un soggetto in un minuto durante la respirazione normale, per cui si misura in litri/min;

- il flusso inspiratorio di picco (PIF) è il flusso massimo al quale può essere erogato un dato respiro con volume corrente, si misura in litri/min;
- la portata di espirazione (EFR) è espresso in litri/secondo e rappresenta il volume di aria espirata per unità di tempo;
- il volume compartimentale misura la variazione di volume delle parti del corpo correlate alla respirazione, come il torace o l'addome [87].

Generalmente la quantità di aria, che viene mossa durante il ciclo respiratorio, viene divisa in quattro volumi polmonari:

- volume corrente (VC) di cui è stata già data la definizione, è, di solito in situazione di riposo, pari a 500 mL;
- volume di riserva inspiratoria (VRI) consiste nel volume aggiuntivo inspirato forzatamente oltre al VC ed è di circa 3000 mL;
- volume di riserva espiratoria (VRE) in genere di circa 1100 mL, è il volume di aria emessa tramite sforzo dopo la fine di un'espirazione tranquilla;
- volume residuo (VR) non è altro che la quantità di aria presente dopo un'espirazione massimale, e cioè alla fine di VRE. Il valore del VR è leggermente superiore a quello del VRE, può raggiungere, infatti, i 1200 ml.

Dalla misura di questi volumi è possibile ricavare le capacità statiche, denominate così perché grandezze ricavate in presenza di flusso nullo. La somma di due o più volumi viene definita capacità. In modo particolare possono essere calcolate diverse tipologie di capacità polmonare:

- capacità vitale (CV) (4) è data dalla somma del volume di riserva inspiratoria, del volume di riserva espiratoria e del volume corrente e diminuisce con l'età. Rappresenta il massimo volume di aria che può essere espulso dai polmoni con una espirazione forzata dopo un'inspirazione massimale, cioè il massimo volume di aria volontariamente spostato dentro e fuori l'apparato respiratorio durante un ciclo di inspirazione-espirazione.

$$CV = VRI + VRE + VC \quad (4)$$

- capacità totale polmonare (TLC) (5) rappresenta la quantità d'aria contenuta nei polmoni dopo la massima inspirazione ed è la somma della capacità vitale e del volume residuo.

$$TLC = CV + VR \quad (5)$$

- capacità inspiratoria (IC) (6) è definita come la massima quantità di aria che può essere inspirata a partire dalla posizione di fine espirazione del volume di aria corrente, si esprime come la somma tra il volume corrente e il volume di riserva inspiratoria.

$$IC = VC + VRI \text{ (6)}$$

- capacità residua funzionale (FRC) (7) indica il volume di aria che permane nei polmoni dopo una normale espirazione, dato dalla somma del volume di riserva espiratoria e il volume residuo.

$$FRC = VRE + VR \text{ (7) [88].}$$

Il flusso di aria

Un altro parametro che riflette l'attività del sistema respiratorio è il flusso d'aria. Con questo termine si intende il movimento dell'aria attraverso le vie respiratorie durante il processo di respirazione. Descrive la quantità e la velocità dell'aria che entra ed esce dai polmoni mentre una persona respira ed è variabile a seconda della frequenza respiratoria, della profondità della respirazione e dell'apertura delle vie aeree. Tramite lo pneumotacografo è possibile misurare la velocità dei gas inspirati o espirati, la quale è indispensabile per ottenere il valore del flusso (Q o dV) e cioè della portata di un gas, o di una miscela di gas. La portata (Q) (8) è data dal prodotto della sezione (S) del condotto all'interno del quale scorre il gas e la velocità media (v) del gas nella sezione.

$$Q = S * v \text{ (8)}$$

La pressione respiratoria

Connesso alla fisiologia respiratoria, altra misura essenziale è la pressione, che nel corso del ciclo respiratorio si stabilisce nello spazio intrapleurico, negli alveoli e nelle vie aeree superiori. Da questo parametro si possono dedurre le funzionalità del sistema polmonare. La depressione esistente nel doppio foglietto è sempre negativa e varia nel campo compreso tra -15 mmHg e -4 mmHg rispettivamente in inspirazione ed espirazione. La pressione alveolare è positiva, cioè maggiore di quella atmosferica, in espirazione e negativa in inspirazione. La pressione alveolare resta sempre maggiore di quella tra i due foglietti pleurici, ciò conferisce ai polmoni la capacità di aumentare il proprio volume per seguire l'incremento di volume offerto dall'espansione della gabbia toracica [88]. Utile nel quantificare la pressione alveolare è un'apparecchiatura nota come pletismografo, che garantisce anche la misura dei volumi racchiusi nel sistema respiratorio, cioè nei polmoni, bronchi, trachea e bocca.

Oltre a questi parametri fondamentali per valutare la funzione respiratoria ed eventuali problematiche ad essa correlate, sono da tenere sotto controllo anche l'efficienza della ventilazione, che descrive la capacità dei polmoni di scambiare, più o meno agevolmente, ossigeno e anidride carbonica con l'ambiente circostante, il tempo inspiratorio ed espiratorio, cioè la durata di un ciclo completo di

respirazione, movimenti toracici e addominali, i livelli di ossigeno nel sangue e di anidride carbonica nell'aria espirata.

3.2. Segnale Respiratorio Nei Neonati Pretermine

I segnali respiratori rivestono nei neonati pretermine un'importanza rilevante, dovuta al fatto che i loro polmoni e, più in generale, il loro sistema respiratorio non sono del tutto maturi. È opportuno tenere sotto attento e costante monitoraggio alcuni dei segnali respiratori chiave dei neonati pretermine che riflettono lo stato di salute. Nell'unità di terapia intensiva neonatale, la frequenza cardiaca, la frequenza respiratoria e la saturazione di ossigeno sono segni vitali (VS) continuamente sorvegliati nei neonati, mentre la pressione sanguigna viene spesso tenuta d'occhio immediatamente dopo la nascita o durante una malattia critica. In *Figura 3.3* è rappresentato il diagramma che illustra come la frequenza cardiaca (HR), la pressione sanguigna (BP), la frequenza respiratoria (RR) e la percentuale di ossigeno nel sangue (SpO2) sono fisiologicamente regolati nel neonato pretermine e modelli di cambiamenti dei segnali vitali che possono essere associati a stati fisiopatologici [89]. È interessante analizzare i vari segnali vitali in quanto riflettono predizioni delle condizioni di sepsi, enterocolite necrotizzante, lesioni cerebrali, displasia broncopolmonare, scompenso cardiorespiratorio e mortalità.

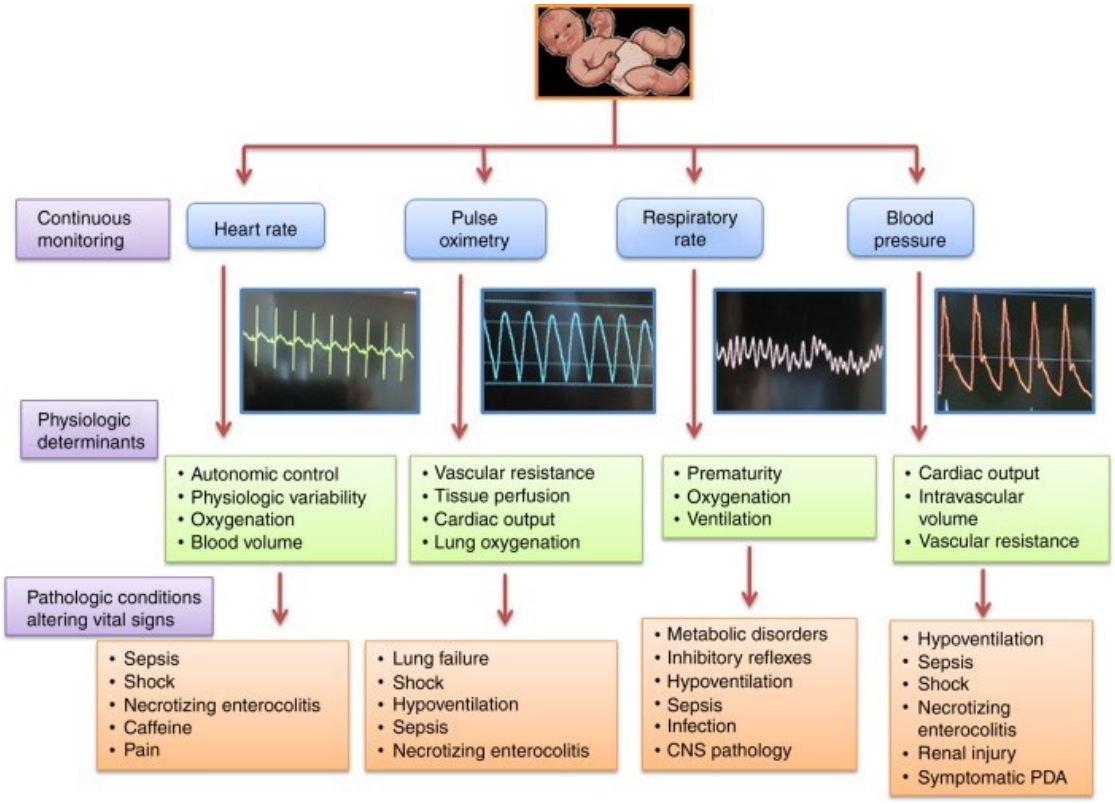


Figura 3.3: Fattori fisiologici e patologici che regolano i segni vitali.

La frequenza respiratoria

La frequenza respiratoria nei neonati pretermine potrebbe essere più elevata rispetto a quelli nati a termine. Essa viene misurata tramite le alterazioni dell'impedenza toracica tra due elettrodi posizionati sul torace e sull'addome. L'impedenza differenziale dell'aria e del tessuto permette agli elettrodi di rilevare un cambiamento dell'impedenza man mano che il rapporto aria-tessuto aumenta durante l'inspirazione, consentendo la visualizzazione della frequenza respiratoria. Tuttavia, vi sono alcuni aspetti imprevedibili che ne limitano l'accuratezza, come l'apnea ostruttiva che non viene rilevata poiché l'impedenza della parete toracica cambia in corrispondenza di un'ostruzione delle vie aeree. Altro svantaggio è dato dai respiri irregolari e talvolta superficiali dei neonati, ma anche dal movimento e da artefatti cardiaci. Tecnica di monitoraggio più affidabile della frequenza respiratoria è rappresentata dalla pletismografia a induttanza respiratoria. Purtroppo, non si presta ad essere una pratica applicabile sui neonati in terapia intensiva neonatale richiedendo necessario il posizionamento di più elettrodi attorno al torace. Il monitoraggio continuo della frequenza respiratoria e i dati da esso ricavati possono essere utili nella previsione e la prognosi nei neonati prematuri. Alcuni studi sono concordi nell'associare ad un rischio di mortalità più elevato, un valore medio di frequenza respiratoria inferiore a 35 o superiore a 75 respiri al minuto [89]. La variabilità della frequenza respiratoria a breve termine, non comunemente presa come marcatore fisiologico, può essere associata ad un aumento del rischio di morbilità [90].

La saturazione di ossigeno

Per quanto riguarda la misurazione dei livelli di ossigeno nel sangue, c'è da sottolineare che i pretermine potrebbero essere più suscettibili ad una bassa saturazione di O_2. La pulsossimetria ne consente la stima transcutanea tramite i principi della spettrofotometria. La sonda per questa pratica contiene due diodi emettitori di luce posti su un lato del tessuto, in genere la mano o il piede, e un fotorilevatore sul lato opposto. Tramite questa sonda viene misurato l'assorbimento differenziale della luce di deossiemoglobina e ossiemoglobina alle lunghezze d'onda di 600 nm (rosso) e 949 nm (infrarosso), con l'obiettivo di ottenere le rispettive concentrazioni nel sangue che passa attraverso i tessuti e calcolare la percentuale di ossiemoglobina (SpO_2). Se la crescita fetale avviene in un ambiente intrauterino ipossico, i prematuri si trovano in un ambiente iperossico extrauterino, per cui sono svantaggiati nel mantenere un'ossigenazione ottimale per garantire una crescita e uno sviluppo adeguati [89]. Le curve di rischio che descrivono la saturazione di ossigeno suggeriscono che il rischio aumenta molto con saturazioni medie inferiori al 92% e tempo trascorso prolungato, cioè oltre il 5% del tempo totale, con saturazioni di ossigeno inferiori all'85%. Vi è un rischio di morbilità più

elevato nel caso in cui l'intervento del medico, volto a manipolare correttamente l'ossigenazione, fallisca e quindi non si riesca a mantenere la saturazione in un intervallo specifico [90].

Gli eventi di apnea

La valutazione della funzione respiratoria in terapia intensiva neonatale si limita alla documentazione infermieristica della saturazione di ossigeno, della frequenza respiratoria e degli eventi di apnea. Le pause apnoiche prolungate possono essere associate a una riduzione della frequenza cardiaca e/o della ossiemoglobina. Per catturare le tendenze dei modelli respiratori o dell'apnea, è stato messo a punto un sistema automatizzato per pazienti pretermine in terapia intensiva neonatale, che analizza la forma d'onda del segnale dell'impedenza toracica, dopo aver rimosso eventuali artefatti di movimento e cardiaci. È stato, inoltre, sviluppato un algoritmo per quantificare la respirazione periodica, che, se prolungata, può essere patologica. Oltre alle apnee, anche la respirazione periodica, comunemente definita come brevi cicli ripetitivi di pause respiratorie, può essere sinonima di potenziale malattia [89]. Tutti i neonati prematuri di età gestazionale minore o uguale a 34 settimane, ricoverati in terapia intensiva neonatale, vengono regolarmente monitorati per l'apnea centrale tramite un monitor che registra gli eventi cardiorespiratori, come la frequenza cardiaca ogni 2 s calcolando la media degli intervalli RR degli otto battiti precedenti e la frequenza respiratoria, ottenuta dal numero di oscillazioni dell'impedenza. Questi monitor sono stati programmati per rilevare e allertare tutte le pause respiratorie di durata superiore ai 15 s, la frequenza cardiaca al di sotto dei 100 battiti al minuto e saturazione di ossigeno inferiore dell'85%. Ciascun evento di apnea registrato sui monitor viene poi ispezionato visivamente e approfondito tramite tracciati elettronici continui della forma d'onda. Alcuni studi affermano che pause respiratorie inferiori ai 15 s sono predittorie di bradicardia e desaturazione nei neonati prematuri [91].

La pressione arteriosa

La pressione arteriosa è determinata dal prodotto della gittata cardiaca e della resistenza vascolare sistemica e aumenta con il peso alla nascita, con l'aumento dell'età gestazionale e con l'adattamento postnatale alla vita extrauterina. La sua variabilità si deve a vari fattori, come limitate compliance e contrattilità miocardica, steroidi prenatali, corioamnionite, insufficienza surrenalica relativa e ventilazione meccanica. Può essere misurata tramite l'uso di braccialetti appositi in grado di stimare la pressione sanguigna dalla quantificazione delle variazioni oscillometriche nella parete arteriosa generate dal flusso sanguigno pulsante. Tuttavia, è un metodo che può dare esiti errati, soprattutto nei neonati pretermine malati e ipotesi può fornire pressioni sovrastimate. Nei neonati prematuri, una bassa pressione arteriosa media nella prima settimana di vita, è sintomo di un maggiore rischio di mortalità e peggiori esiti sullo sviluppo neurologico. Vari dati stimano la pressione arteriosa media

ottimale a circa 33-36 mmHg. In uno studio su neonati con età gestazionale inferiore alle 31 settimane, una pressione arteriosa media inferiore ai 30 mmHg per più di un'ora, è stata associata a lesioni cerebrali ischemiche e mortalità entro 48 ore [89].

Sebbene sia stato riconosciuto che i cambiamenti nelle caratteristiche della frequenza cardiaca o nella variabilità possono suggerire malattie imminenti e morte in una serie di scenari clinici, dalla sepsi in terapia intensiva neonatale all'intolleranza fetale al travaglio, l'accuratezza di un singolo parametro è limitata. Si cerca di valutare molteplici segnali fisiologici in tempo reale per salvaguardare la salute [90]. È sempre più evidente che la valutazione continua dei VS può migliorare gli esiti dei neonati in terapia intensiva neonatale. La prospettiva futura dovrebbe prevedere un'analisi multilivello computerizzata e basata sull'intelligenza artificiale, che incorpora diversi segni vitali, al fine di prevenire le malattie neonatali [89].

4. Correlazione Tra Respirazione E L'età Gestazionale

4.1. Fasi Di Maturazione Del Sistema Respiratorio Fetale Durante La Gestazione

Durante il periodo di gestazione il sistema respiratorio fetale attraversa diverse fasi di maturazione, fondamentali nella predisporre i polmoni al corretto operato al momento della nascita. Per garantire lo scambio di gas, il polmone possiede un'enorme superficie interna e un sistema di condutture ad albero che ventila l'area di scambio gassoso. È proprio durante lo sviluppo polmonare, che si formano le vie aeree di conduzione, e si verificano la formazione e l'ampliamento di questa superficie. Oltre ad un efficiente albero di vie aeree conduttrici, costituito da bronchi e bronchioli, e ad un'ampia area per lo scambio di gas, altri elementi costitutivi di un polmone funzionante sono: un efficace sistema vascolare, che alimenta il sangue nell'area di scambio gassoso e lo porta a stretto contatto con l'aria, e un sistema di tensioattivi, che agevola il lavoro respiratorio, facilitando la stabilità dell'inflazione. La morfogenesi del polmone umano viene analizzata in cinque fasi morfologicamente distinte:

- embrionale,
- pseudo-ghiandolare,
- canalicolare,
- sacculare,
- alveolare.

La transizione dallo stadio sacculare a quello alveolare avviene nell'utero e, a termine, i polmoni umani si trovano nello stadio alveolare iniziale. Possiamo racchiudere in un unico periodo fetale gli stadi pseudo-ghiandolare, canalicolare e sacculare, mentre la fase alveolare fa parte dello sviluppo polmonare postnatale. Quest'ultimo lasso di tempo, in particolare, comprende oltre agli stadi di alveolarizzazione classica e continua, anche la fase di maturazione microvascolare. Gli stati sono definiti da criteri morfologici e il loro inizio e fine non rappresentano confini netti, spesso, infatti, queste fasi possono sovrapporsi, come si vede in *Figura 4.1*, e sono comuni anche le differenze regionali, soprattutto tra regioni centrali e periferiche. La *Figura 4.1* presenta la scala temporale dello sviluppo polmonare. Tutte le fasi si sovrappongono perché la maggior parte dei processi inizia a livello centrale e progredisce verso la periferia. L'inizio e la fine della maturazione microvascolare, così come la fine dell'alveolarizzazione, sono incerti. Nella *Figura 4.2*, invece, è mostrata la

correlazione tra le fasi di sviluppo dei polmoni (blu), lo sviluppo delle vie aeree (nero) e delle arterie (rosso).

Facendo una panoramica generale, nello sviluppo polmonare si possono identificare due meccanismi distinti che caratterizzano la superficie interna del polmone [92]:

- La morfogenesi ramificata, cioè la crescita polmonare che rappresenta lo sviluppo strutturale ed è influenzata da diversi fattori fisici, inclusi movimenti respiratori fetali, la secrezione di fluido polmonare e il volume toracico. La morfogenesi ramificata antagonizza la maturazione alveolare, pertanto, entrambi i processi non possono procedere contemporaneamente [93]. Inizialmente si formano due abbozzi polmonari, chiamati anlage polmonare, che dopo essersi allungati, iniziano un processo ripetitivo di ramificazione e di crescita nel mesenchima circostante. Ogni ramificazione dà origine a nuove vie aeree; pertanto, tutte le vie aeree, che costituiscono circa il 10% della superficie di scambio gassoso, sono formate da una morfogenesi ramificata.
- La settazione prevede una maturazione polmonare che si riferisce allo sviluppo funzionale, ed è un processo biochimico guidato da ormoni come glucocorticoidi, steroidi sessuali, prolattina, insulina, catecolamine e diversi fattori di crescita, tra cui il fattore fibroblasi-pneumociti (FPF) e il fattore di crescita epidermico (EGF). Il restante 90% della superficie polmonare si originano tramite il meccanismo di settazione, o più noto come alveolarizzazione, che implica la suddivisione degli spazi aerei dei dotti alveolari e, se presenti, dei bronchioli respiratori, mediante la formazione di nuove pareti interintercapedini denominate setti alveolari. Uno dei processi di rifinitura finale consiste nell'assottigliamento dei setti alveolari e nella maturazione della loro microvascolarizzazione. L'alveolarizzazione, è stato dimostrato, è un periodo che continua fino alla giovane età adulta, ciò sottoscrive il parallelismo tra la settazione e la maturazione microvascolare.

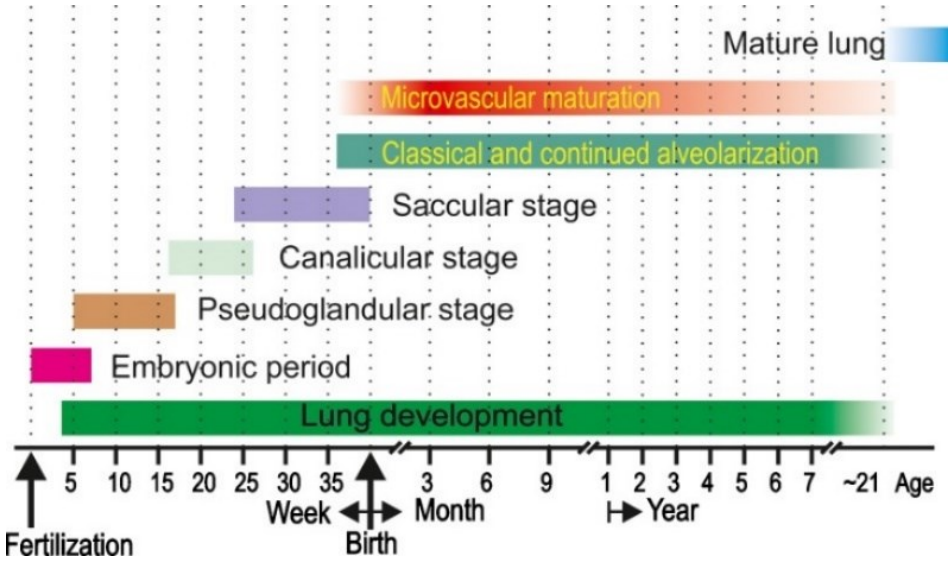


Figura 4.1: Scala temporale dello sviluppo polmonare umano [92].

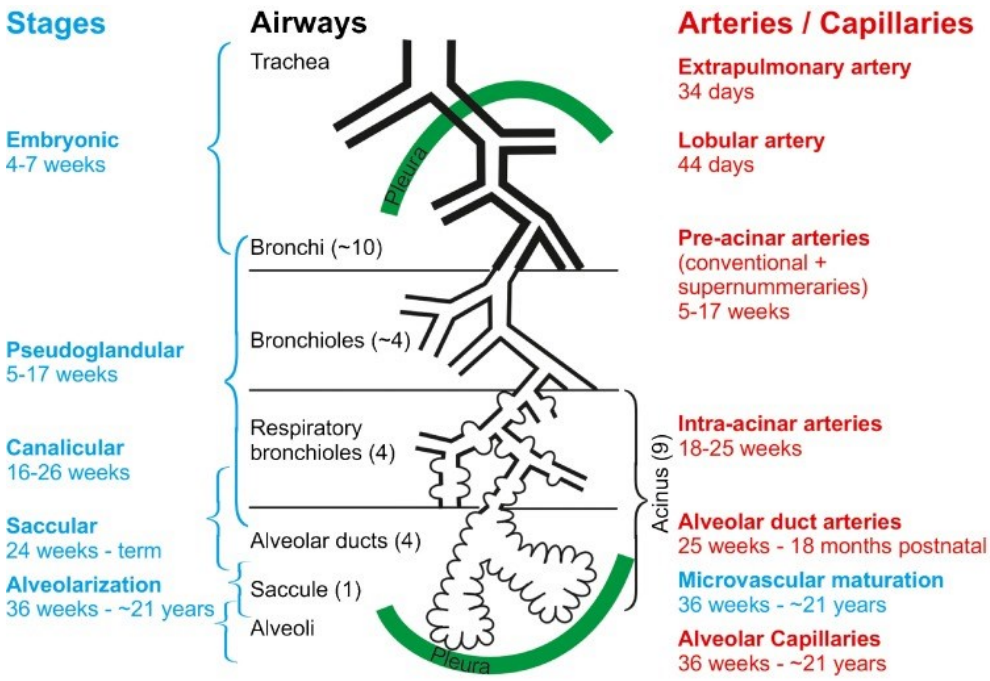


Figura 4.2: Sviluppo delle vie aeree e delle arterie [92].

Fase embrionale

Tra le prime 4-7 settimane di gestazione si parla di fase embrionale, durante la quale iniziano a svilupparsi l'anlage dei polmoni, cioè dei germi, abbozzi iniziali, destro e sinistro, che appaiono come due estroflessioni della parete ventrale dell'intestino anteriore primitivo [92]. L'intestino anteriore primitivo si divide in esofago e trachea, mentre verso la fine di questo periodo le cellule

mesenchimali, che circondano la trachea, si condensano e iniziano a comportarsi da precursori della cartilagine. Durante le settimane 5-7 si formano anche la pleura viscerale e quella parietale. Successivamente, grazie al ripiegamento della pleura viscerale nel polmone, si forma la fessura lobare che separa i lobi polmonari. Le arterie polmonari corrono parallelamente alle vie aeree, fornendo il sangue alla rete capillare degli alveoli, mentre le vene polmonari, incastonate in tessuto connettivo interassiale, raccolgono il sangue e corrono interassialmente sulla superficie delle unità polmonari. Come per qualsiasi altro organo, malformazioni durante l'organogenesi polmonari sono precursori di un'elevata mortalità e morbilità postnatale.

Fase pseudoghiandolare

Lo stadio pseudoghiandolare copre le settimane di gestazione che vanno dalla 5 alla 17. Il nome di questo lasso di tempo, si deve all'aspetto, simile a una ghiandola tubolare, che assume il polmone durante la formazione dell'albero bronchiale. Alla fine di questa fase sono già state depositate le prime generazioni di dotti alveolari, i vasi sanguigni iniziano a svilupparsi intorno agli alveoli. Nelle pareti della trachea e dei bronchi iniziano a formarsi germogli epiteliali solidi, che daranno origine alle future ghiandole mucose, che vengono trovate per la prima volta tra le 12-14 settimane di gestazione. Durante questo stadio, lo sviluppo polmonare dipende da stimoli meccanici, intorno alla decima settimana di gestazione iniziano i movimenti respiratori fetali, che provocano un ulteriore allungamento del tessuto polmonare e spostano i liquidi dentro e fuori i polmoni.

Fase canalicolare

Dalle 16 alle 26 settimane di gestazione, la differenziazione degli epiteli che permette la distinzione morfologica tra vie aeree conduttrici respiratori, caratterizza lo stadio canalicolare. Si verifica una maggiore ramificazione dei bronchi e bronchioli, e si inizia a formare la struttura dei futuri alveoli. Viene detta canalicolare, perché è durante questa fase che le future vie aeree, che si trasformano in dotti alveolari, iniziano a crescere in larghezza e lunghezza, prendendo una forma simile a quella di "canalicoli". La giunzione del dotto bronchioalveolare rappresenta l'ingresso degli acini polmonari, definiti come piccoli alberi delle vie aeree scambiatrici di gas, che sono ventilate dai bronchioli terminali. I capillari sanguigni iniziano a formare una sottile barriera intorno agli alveoli, che sarà coinvolta nello scambio di gas. Questo periodo è molto importante per i neonati nati prematuramente. A questo punto, infatti, si formano le prime future barriere aria-sangue e viene prodotta almeno una minima quantità di tensioattivo. Ai neonati pretermine, tramite un opportuno supporto specializzato in terapia intensiva neonatale, è possibile garantire la sopravvivenza; tuttavia, a inficiare l'esito di tale tentativo, contribuiscono anche le quantità di superficie di scambio gassoso e di tensioattivo

disponibile nel polmone neonatale. Un trattamento invasivo in concomitanza di polmoni immaturi può provocare una malattia polmonare cronica, nota come displasia broncopolmonare.

Fase sacculare

Il quarto stadio, quello sacculare, copre le settimane di gestazione 24-38. Questo periodo intermedio, in cui cessa la morfogenesi ramificata e l'alveolarizzazione deve ancora iniziare, è fondamentale per garantire un distacco non troppo netto tra questi due meccanismi completamente diversi che apparentemente non avvengono in parallelo. All'inizio della fase sacculare, le vie aeree terminali crescono in lunghezza e si allargano, formando spazi aerei sempre più grandi. La maggior parte della superficie dei setti primari è ricoperta da cellule epiteliali di tipo I, mentre la superficie rimanente da cellule epiteliali di tipo II che producono tensioattivo. Viene depositata una rete fibrosa di fibre elastiche e fibrille collagene che rappresentano il prerequisito per la successiva alevolarizzazione. I neonati prematuri molto precoci devono utilizzare i polmoni per lo scambio gassoso alla fine dello stadio canalicolare e all'inizio di quello sacculare. Vengono spesso somministrati tensioattivo, steroidi o ossigeno e vengono ventilati meccanicamente, ma se, da una parte, queste procedure vengono attenuate come salvavita, dall'altra, possono causare danni a livello cellulare a causa della tossicità dell'ossigeno e del volutrauma.

Fase alveolare

Ultima fase, che va dalla settimana 36 di gestazione fino alla giovane età adulta, è l'alveolarizzazione. Inizialmente si pensava che questo stadio terminasse dopo che gli strati capillari nei setti alveolari maturavano durante la maturazione microvascolare. Recenti studi hanno riscontrato, invece, che nuovi setti alveolari possono essere prodotti sia a partire da setti alveolari immaturi che maturi, pertanto, possono formarsi in qualsiasi momento, anche durante l'età adulta. Si distinguono l'alveolarizzazione classica, o massiva, da quella continua. Nel primo caso, dalla settimana 36 ai 3 anni circa, nuovi setti vengono sollevati da setti preesistenti immaturi e divideranno gli spazi aerei esistenti. L'alveolarizzazione classica inizia "a raffica" e riduce la sua velocità durante il passaggio a quella continua. L'alveolarizzazione continua inizia intorno ai 2 anni e prosegue fino alla giovane età adulta. La produzione di surfattante inizia in modo significativo intorno alla settimana 24 circa [92]. La maturazione del sistema tensioattivo aumenta tra circa 30 settimane di gestazione e il termine. Gli esseri umani nati prima delle 34-36 settimane di gestazione possono presentare la sindrome da distress respiratorio che può essere in parte corretta, come si è visto, con il trattamento con tensioattivi. Quando i bambini nascono prima delle 30 settimane di gestazione, hanno una carenza di tensioattivo, e prima delle 28 settimane di gestazione potrebbe essere scarsamente sviluppata la superficie di scambio gassoso [94].

La crescita polmonare intrauterina è promossa dalla secrezione attiva di liquidi, fase che deve essere superata dal polmone prima della nascita. Il polmone deve procedere all'assorbimento dei liquidi in modo da garantire una corretta respirazione aerea. Il tensioattivo è una miscela di fosfolipidi, lipidi neutri e proteine che formano uno strato tra le vie aeree terminali/superfici alveolari e il gas alveolare. La carenza di tensioattivo provoca atelettasia, che in combinazione con le piccole unità respiratorie porta ad alveoli non ventilati con conseguente ipossia, ipercapnia e acidosi, compromette, quindi, la stabilità alveolare che impedisce la funzione polmonare postnatale e lo scambio di gas. Si vuole sottolineare la presenza non ancora risolta del cosiddetto "svantaggio maschile", cioè uno squilibrio tra sessi, tale per cui i neonati pretermine maschi hanno un'incidenza quasi doppia delle malattie respiratorie rispetto al sesso femminile pretermine. Di conseguenza, è stato dimostrato che la mortalità, correlata ai problemi respiratori, maschile supera la mortalità femminile durante la prima settimana di vita tra i bambini nati tra le 24 e le 32 settimane di gestazione. La terapia con tensioattivo ha migliorato i tassi di mortalità dei prematuri, ma persistono differenze sessuali nella sopravvivenza. I maschi, ad esempio, richiedono più dosi di surfattante rispetto alle femmine, per non parlare della differenza di incidenza di queste malattie dopo il trattamento materno, del 40,9% contro il 7,1% rispettivamente nei maschi e nelle femmine [93].

Fattori influenti nello sviluppo polmonare

Ci sono una serie di fattori che influiscono sullo sviluppo polmonare, giocando un ruolo chiave anche nella successiva salute respiratoria, tra cui la denutrizione materna e perinatale. In maniera sia diretta che indiretta la dieta materna durante la gravidanza influenza la maturazione dell'intero organismo e, in modo specifico, dei polmoni. Controlla, inoltre, i sistemi endocrini della madre, della placenta e del feto, importanti nell'assorbimento e distribuzione dei nutrienti al feto e nella regolazione dello sviluppo del tessuto polmonare. Alla guida della morfogenesi polmonare giocano un ruolo chiave alcuni ormoni e fattori di crescita, responsabili del controllo metabolico, cole insulina, glucocorticoidi e ormoni tiroidei. La denutrizione fetale si deve a differenti situazioni che prevedono, in primis, un grave periodo di nausea e vomito che persiste oltre il trimestre, in secondo luogo la "sindrome da deplezione materna", cioè una conseguenza di un intervallo di tempo troppo breve tra le gravidanze, da non consentire una corretta ricostruzione delle riserve energetiche e il recupero della madre. Influiscono, a questo riguardo, anche gravidanze adolescenziali, uso e abuso di tabacco, alcol e droghe. La denutrizione in gravidanza promuove numerosi cambiamenti nel controllo metabolico e nei livelli ormonali, necessari per adattare le richieste energetiche alle ridotte scorte e fondamentali per molti organi, come il polmone, tra cui leptina, grelina e GLP-1 [95].

La restrizione della crescita fetale (FGR) è una complicanza grave della gravidanza in cui il feto non raggiunge il suo potenziale di crescita genetico. La causa principale della FGR è un ridotto apporto di ossigeno e sostanze nutritive, che provoca ipossia cronica. In molti neonati con crescita limitata, l'insufficienza placentare si verifica nella fase finale della gravidanza parallelamente allo sviluppo polmonare distale, ossia durante la maturazione delle strutture acinari e alveolari, suggerendo che la FGR può gravare lo sviluppo polmonare distale. Cambiamenti nello sviluppo polmonare hanno un impatto sia sulla funzione del polmone stesso che sulle malattie respiratorie nei primi anni di vita, così come in età adulta. I potenziali benefici derivanti dalla ricerca in questo ambito potrebbero includere la riduzione dei nati morti e il miglioramento dei risultati nelle gravidanze affette da FGR. La prevenzione, il riconoscimento e il trattamento della FGR potrebbero avere importanti riflessi positivi sulla salute [96].

4.2. Disturbi Respiratori Nei Neonati Prematuri In Base All'età Gestazionale

L'età gestazionale, come si è visto nel paragrafo precedente, gioca un ruolo cruciale nello sviluppo dei polmoni e del sistema respiratorio dei neonati prematuri. È già stata definita la classificazione dei neonati pretermine in funzione dell'età gestazionale:

- Estremamente prematuri nati prima di 28 settimane di gestazione;
- Molto pretermine nati tra le 28 e le 31 settimane di età gestazionale e 6-7 giorni;
- Moderatamente pretermine tra le 32 e le 33 settimane e 6-7 giorni;
- Pretermine tardivi venuti al mondo dalle 34 alle 36 settimane di gestazione e 6-7 giorni.

Quando un neonato nasce prematuramente, cioè prima che abbia avuto il tempo di completare del tutto lo sviluppo intrauterino, possono sorgere una serie di problemi respiratori. L'incidenza e la gravità di queste complicazioni aumentano con la diminuzione dell'età gestazionale. Alcune patologie, più di altre, si verificano principalmente in uno dei suddetti gruppi invece che in un altro [34]. Solo per citare un esempio, alcuni studi riferiscono che l'incidenza di apnea ricorrente aumenta con la diminuzione dell'età gestazionale, osservabile nella *Tabella 4.1*. A tutti i bambini nati a meno di 28 settimane di gestazione, cioè, è stata diagnosticata l'apnea. La percentuale dei neonati con apnea diminuiva oltre le 28 settimane, dall'85% dei bambini nati a 30 settimane di gestazione al 20% di quelli nati a 34 settimane. Questo referto influisce in maniera considerevole sulle politiche della

terapia intensiva neonatale, ove i bambini nati a meno di 35 settimane di gestazione richiedono monitoraggio cardiorespiratorio dopo la nascita a causa del loro rischio di apnea. Ad aggiungersi a questi, spesso vi sono anche bambini nati tra le 35 e le 36 settimane, in quanto possono presentare instabilità del controllo respiratorio. Dopo le 37 settimane di gestazione, gli episodi di apnea si arrestano per circa il 92% dei neonati e a 40 settimane per oltre il 98% dei casi [49]. Finora, la maggior parte degli studi sulla nascita pretermine si è concentrata sui neonati molto pretermine, poiché il gruppo di neonati pretermine con il maggior rischio di morbilità e mortalità comprendeva quelli nati a meno di 32 settimane di gestazione. Tuttavia, questo fatto ha creato gravi lacune circa la conoscenza degli esiti dei neonati con pretermine moderato e tardivo, che rappresentano il maggior numero di bambini nati prematuri [97]. Di seguito viene riportato le modalità in cui i disturbi respiratori possono variare in funzione all'età gestazionale. Sebbene la distinzione dei neonati pretermine in diverse categorie in funzione dell'età gestazionale sia alquanto arbitraria, raggruppare le donne e i neonati in epoche di parto pretermine può aiutare a facilitare la ricerca e la strategia di prevenzione clinica. Le donne che presentano sintomi di travaglio pretermine prima delle 34 settimane di gestazione, infatti, sono state trattate in modo più aggressivo con corticosteroidi e tocolisi, mentre quelle con gli stessi sintomi dopo le 34 settimane, generalmente non hanno ricevuto questi interventi [33].

Età gestazionale	Incidenza dell'apnea della prematurità
34-35 settimane	7%
32-33 settimane	15%
30-31 settimane	54%
<29 settimane	~100%

Tabella 4.1: L'incidenza della AOP è inversamente proporzionale all'età gestazionale [50].

4.2.1. Estremamente Prematuri

È stato dimostrato che un'ampia percentuale di bambini nati estremamente pretermine esprime una compromissione della meccanica delle vie aeree e un'evidente riduzione ostruttiva della funzione polmonare. La metà dei bambini nati a 22-24 settimane di età gestazionale ha dimostrato una funzione polmonare al di sotto dei limiti inferiori della norma [6]. La porzione di neonati con eventi di apnea/bradicardia persistenti oltre le 38 settimane è maggiore nei neonati di età gestazionale alla nascita compresa tra 24 e 26 settimane rispetto a quello nati oltre le 28 settimane di gestazione. L'apnea del pretermine interessa il 100% dei neonati che hanno un'età gestazionale minore di 28

settimane; la scomparsa degli eventi di apnea in questa categoria di neonati avverrà inoltre più tardivamente, fino a circa 40 settimane di età post-mestruale [98].

I neonati con età gestazionale estremamente bassa nascono prima che si siano formati i precursori degli alveoli, cioè sacculi, dotti alveolari e sacche di aria alveolari, precedentemente al fatto che il letto capillare sia aumentato e sia stata raggiunta una quantità sufficiente di tensioattivo prodotto dalle cellule di tipo II. La membrana alveolo-capillare cresce considerevolmente tra le 22 e le 32 settimane di gestazione, ed è per questo che la prematurità e il danno polmonare durante il periodo neonatale compromettono la crescita, la ramificazione e la distribuzione del sistema vascolare polmonare [97]. La sindrome da distress respiratorio, causata dalla mancanza di surfattante, è frequente in percentuale maggiore tra o neonati nati prima delle 28 settimane di gestazione [98]. La SDR colpisce fino alla metà dei bambini nati estremamente pretermine e un terzo dei bambini nati prima delle 32 settimane di gestazione [58]. Più precoce è l'età gestazionale, maggiore è l'incidenza di tale patologia, basti pensare, infatti, che nel neonato estremamente pretermine la produzione di surfattante sarà appena cominciata [98]. Dalle 28 alle 35 settimane di gestazione si contano gli alveoli che, con l'aumentare dell'età, diventano più maturi, mentre tra le 29 settimane e il termine, aumenta di quattro volte il volume polmonare. Nel neonato pretermine, un basso numero di alveoli, produttori di surfattante necessario al mantenimento della stabilità durante l'espirazione, contribuisce alla disfunzione respiratoria [58]. In età gestazionale più avanzata altri fattori possono contribuire allo sviluppo della patologia, tra cui il sesso del feto, il diabete materno e il tipo di travaglio. A migliorare la gestione terapeutica della SDR e a ridurne l'incidenza, contribuisce in maniera preponderante la profilassi cortisonica effettuata prima del parto pretermine. La popolazione target della profilassi steroidea antenatale è quella delle donne gravide tra le 24 e le 34 settimane di gestazione con travaglio pretermine. Dal punto di vista terapeutico è fondamentale il supporto ventilatorio e l'uso di surfattante esogeno [98].

4.2.2. Molto Pretermine

I neonati che vengono al mondo prima delle 28-30 settimane di gestazione, sono quelli maggiormente caratterizzati dal rischio di incorrere nella condizione in cui i polmoni non raggiungono un completo sviluppo a causa dell'uso prolungato di ossigeno e ventilazione meccanica, conosciuta come displasia broncopolmonare. La displasia broncopolmonare rimane l'esito avverso più frequente per i bambini nati a meno di 30 settimane di età gestazionale e la malattia polmonare cronica più comune nell'infanzia. Altre patologie che colpiscono con probabilità maggiore i neonati molto prematuri sono lo pneumotorace e l'ipertensione polmonare persistente del neonato. I neonati molto pretermine sono

a rischio elevato di SDR e necessitano spesso di ossigeno supplementare [34]. Alcuni studi hanno evidenziato che il rischio di ospedalizzazione per bronchiolite è molto più elevato nei neonati molto prematuri, rispetto a quelli pretermine moderati o tardivi [61]. Mentre le complicanze respiratorie a breve termine della prematurità sono ben note, si sa meno sulle conseguenze della prematurità sulla funzione polmonare più avanti nella vita. Diversi studi hanno sancito che il rischio è proporzionale al grado di prematurità, con i bambini nati molto prematuri che corrono un rischio tre volte superiore rispetto ai neonati a termine. Data l'importanza delle conseguenze respiratorie della prematurità nei primi anni di vita, si pone la questione di quali misure possano essere adottate per migliorare questo risultato [64].

4.2.3. Prematuri Moderati

I neonati moderatamente pretermine presentano morbilità neonatali significative e, spesso, necessitano di supporto respiratorio e nutrizione endovenosa. Fino al 19% dei neonati prematuri moderati vengono dimessi a casa con necessità mediche continue, avendo un maggior rischio di paralisi cerebrale, ritardo mentale o ritardi nello sviluppo. I tassi di diversi esiti, tra cui mortalità, paralisi cerebrale, infezione da virus respiratorio sinciziale, mortalità a breve termine e riammissione, in questi neonati sono inferiori rispetto ai neonati molto prematuri, ma superiori rispetto ai neonati a termine [99]. La cessazione temporanea della respirazione, precedentemente analizzata nota con il nome di apnea della prematurità, si verifica più comunemente tra i bambini nati prima delle 34-35 settimane. Simile alla sindrome da distress respiratorio, causata dalla mancanza di surfattante, è la malattia delle membrane ialine, che si associa specialmente al peggioramento dello stato di salute dei neonati moderatamente pretermine. I problemi respiratori tipicamente guariscono senza sequele permanenti. Gli episodi di apnea si risolvono tipicamente tra le 37 e 38 settimane di gestazione e quasi sempre entro le 43 settimane [34].

Diversi studi hanno dimostrato che i neonati moderatamente pretermine e tardivamente pretermine possono soffrire di SDR e altre morbilità che richiedono supporto respiratorio e ricovero in unità di terapia intensiva neonatale. Sebbene i problemi respiratori si presentano in maniera transitoria nella maggior parte dei neonati pretermine che fanno parte di questa categoria, alcuni possono sviluppare ipertensione polmonare persistente del neonato o grave insufficienza respiratoria ipossica. Inoltre, i neonati a termine moderato e tardivo corrono un rischio più elevato di malattie respiratorie e di ricoveri ospedalieri per infezioni respiratorie durante l'infanzia e la prima infanzia rispetto ai loro coetanei a termine. In considerazione del fatto che il passaggio del feto dalla vita intrauterina all'ambiente extrauterino inizia la sua preparazione durante le ultime settimane di gestazione, le cause

di distress respiratorio osservate nei neonati nati dopo le 32 settimane di età gestazionale sono da ricondurre all'immaturità della struttura polmonare [97]. La sindrome da distress respiratorio per i neonati di età gestazionale superiore alle 32 settimane, in genere si risolve completamente senza sequele a lungo termine, al contrario di quelli con età gestazionale inferiore a 32 settimane, che sono a rischio di displasia broncopolmonare.

L'incidenza di apnea della prematurità decresce progressivamente a partire dai neonati pretermine, fino a interessare circa il 20% dei neonati con età gestazionale superiore a 32 settimane, in cui gli episodi di apnea si risolvono entro le 36-37 settimane di età post-mestruale. Le xantine giocano un ruolo importante nel contribuire a ridurre questa percentuale di influenza. La caffeina è il farmaco di scelta e viene in genere somministrato fino alle 33-34 settimane di età post-concezionale o fino alla scomparsa degli episodi di apnea per almeno 5-7 giorni.

4.2.4. Prematuri Tardivi

Anche se i medici tendono a concentrare le loro attenzioni verso le manifestazioni più drammatiche ed ovvie dei problemi di quelli nati prima delle 34 settimane di gestazione, è importante notare, che anche i neonati pretermine tardivi sono spesso a rischio di molti degli stessi disturbi. Tuttavia, alcune complicanze della prematurità, come enterocolite necrotizzante, retinopatia della prematurità, displasia broncopolmonare ed emorragia intraventricolare, non sono molto comuni tra quest'ultima categoria di neonati [34]. Al contrario dei bambini nati nelle prime fasi di gestazione, che sono a maggior rischio di esiti avversi durante il periodo neonatale e oltre, poiché gli effetti della prematurità possono persistere durante l'infanzia e l'adolescenza, quelli nati a 34-36 settimane di gestazione presentano generalmente un decorso più benigno rispetto ai loro omologhi pretermine precoci. Tuttavia, i neonati pretermine tardivi costituiscono il sottogruppo più numeroso di bambini prematuri (circa il 75%) e continuano ad avere una maggior frequenza di morbilità e mortalità sia immediata che a lungo termine rispetto ai neonati a termine [32].

4.3. Valutazione E Monitoraggio Dei Segnali Respiratori Dei Neonati Pretermine

È noto che i bambini pretermine richiedono una supervisione più attenta rispetto a quelli nati a termine. La valutazione e il monitoraggio dei segnali respiratori nei neonati prematuri sono fondamentali per identificare tempestivamente eventuali problemi respiratori e intervenire di

conseguenza. Monitorare è sinonimo di evidenziare la presenza di anomalie dei parametri vitali, per poter allertare a tempo opportuno i genitori dando la possibilità di intervenire. Il significato del monitoraggio sta anche nella possibilità di memorizzare tali eventi in modo da consentire al medico di esaminarli successivamente. La registrazione può avvenire all'interno o al di fuori dell'ospedale, nel proprio domicilio, o in qualsiasi altro luogo e, comunque, anche senza la presenza del personale sanitario [100]. La scelta di quale tecnica adoperare per il controllo dei neonati pretermine si basa sull'età gestazionale e sulle specifiche esigenze di ciascun bambino. L'interesse sempre crescente per quelle che possono essere soluzioni tecnologiche per il monitoraggio respiratorio, è manifestato dal rilevante numero di recenti revisioni pubblicate su questo argomento [86]. In primo luogo, nella valutazione della frequenza respiratoria, del ritmo e della profondità dei respiri, il personale medico e infermieristico gioca sicuramente un ruolo primordiale. I medici valutano l'aspetto generale del neonato, l'uso dei muscoli accessori, il colore della pelle, l'ascolto dei suoni polmonari e altri segni visibili di difficoltà respiratoria. In funzione alle esigenze neonatali, l'unità di terapia intensiva neonatale (UTIN) si pone l'obiettivo di fornire le più adeguate cure intensive e specifiche.

L'UTIN è un ambiente specializzato nella cura dei neonati a termine e, in modo ancora più accorto, di quelli pretermine in condizioni di pericolo di vita che richiedono un monitoraggio continuo e/o trattamenti particolari. All'interno della UTIN, i neonati possono ricevere una serie di trattamenti e supporti, tra cui il monitoraggio intensivo per i segni vitali che sono: ossigenazione, frequenza cardiaca, pressione sanguigna, frequenza respiratoria e altre metriche importanti [101]. Da tenere sotto controllo sono i valori della frequenza respiratoria, una cui eventuale deviazione dal range di normalità può essere indicativa di problemi respiratori, i valori dell'ossigenazione, in quanto livelli troppo bassi di ossigeno possono essere segno di insufficienza respiratoria, nonché quelli della saturazione di ossigeno durante l'alimentazione [34].

La misurazione e il monitoraggio della frequenza respiratoria (RR) ha un grande valore in una vasta gamma di ambiti. Prove sostanziali suggeriscono, ad esempio, che un elevato valore di frequenza respiratorio a riposo è associato all'arresto cardiaco, infatti, tra i segni vitali, la frequenza respiratoria è sicuramente quello più accurato ed utilizzato per prevedere questo evento avverso. Come detto in precedenza, i valori normali di RR vanno da 12-20 respiri/min negli adulti, mentre nei neonati varia a seconda dell'età [86]. È associato a una mortalità più elevata un intervallo di valori di RR medio inferiore a 35 o superiore a 75 respiri/minuto [89]. Il potere prognostico della RR è stato documentato anche in pazienti con infarto miocardico acuto. Anche se il monitoraggio accurato e obiettivo della RR si rivelerebbe di grande utilità anche per una varietà di altre applicazioni, è spesso il segnale vitale meno registrato. Grazie alle notevoli tecnologie per il monitoraggio continuo del segnale ECG, si è

tentato di estratte da esso la RR o di utilizzare elettrodi ECG per misurarla tramite pletismografia ad impedenza. Tuttavia, quest'ultimo approccio alternativo ha di solito prestazioni inferiori. La stima della RR dall'ECG può presentare, però, alcune problematiche durante le attività della vita quotidiana. Particolarmente rilevante quando il segnale respiratorio è influenzato da artefatti di movimento, è la valutazione dei segnali raccolti con diversi sensori di sforzo applicati al torace o all'addome [86]. Nella maggior parte dei monitori delle UTIN, la frequenza respiratoria viene misurata rilevando le alterazioni dell'impedenza toracica tra due elettrodi posizionati sul torace e sull'addome. Sebbene la misurazione dell'impedenza toracica della frequenza respiratoria sia universalmente utilizzata, presenta numerosi inconvenienti, tra cui il fatto che può fornire un valore di RR impreciso. Alcuni studi suggeriscono che i valori di RR monitorati continuamente possono essere utilizzati come mezzi di previsione e prognosi nei neonati prematuri [89].

Per valutare i livelli di ossigeno e anidride carbonica nel sangue, risultano indispensabili attenti esami del sangue al fine di fornire informazioni sulla funzione respiratoria e l'equilibrio acido-base. Pulsossimetria e, talvolta, trancutanea o endolitica sono monitorati continuamente; i test dei gas ematici arteriosi o capillari vengono eseguiti secondo necessità [34]. Idealmente, i neonati vengono sottoposti al monitoraggio dei gas nel sangue utilizzando un catetere arterioso ombelicale o periferico posizionato tramite una tecnica sterile. La pressione parziale dell'ossigeno arterioso (PaO_2) sull'emogasanalisi viene mantenuta tra 50 e 80 mmHg, mentre la pressione parziale dell'anidride carbonica ($PaCO_2$) intorno ai 40-55 mmHg, con un pH maggiore di 7,25 [53]. Per quanto riguarda il sensore di misurazione della saturazione di ossigeno, per mezzo del quale otteniamo una misura della quantità percentuale di ossigeno nel sangue, si presenta composto da due parti, una che trasmette la luce e l'altra che riceve. Il sensore trasmettitore di luce è un diodo luminoso, quello che la riceve è un fotodiodo applicato al lato opposto. Il pulsossimetro è lo strumento più conosciuto per la misura della quantità di ossigeno nel sangue, della frequenza del polso, ossia la frequenza cardiaca esaminata dalla pulsazione del polso. L'onda grafica delle pulsazioni che ne deriva viene detta pletismogramma, se le pulsazioni misurate dal pulsossimetro sono regolari, garantiscono una corretta lettura della saturazione [100]. La pulsossimetria non invasiva è oggi lo standard di cura per tenere sotto controllo la saturazione di ossigeno (SaO_2). L'utilità di questa tecnica di monitoraggio può essere, tuttavia, limitata da una PaO_2 troppo elevata a livelli di SaO_2 superiori al 95%. La capnografia non invasiva e il monitoraggio transcutaneo dell'anidride carbonica vengono utilizzati come elementi aggiuntivi per sorvegliare la ventilazione [53].

La temperatura è un altro VS importante per la valutazione dello stato di salute del neonato, ma la sua misurazione è confusa dall'uso di fonti di calore [89]. È opportuno mantenere la temperatura

corporea del neonato nel range appropriato per supportare la funzione respiratoria. Tra i monitor più utili, vi sono quelli appositi per la rilevazione di periodi di apnea, i quali possono essere collegati ad un allarme per avvisare il personale medico, e i sensori posti sul torace per rilevare l'attività muscolare associata alla respirazione del bambino. Il monitoraggio cardiorespiratorio esterno di solito continua fino alla dimissione [34]. Alcuni neonati possono richiedere un supporto respiratorio tramite ventilazione meccanica, che aiuta a mantenere una corretta ossigenazione, e un supporto nutrizionale attraverso un sondino nasogastrico o un'infusione endovenosa [100].

I neonati pretermine che hanno avuto crisi di bradicardia o apnea poco prima della dimissione potrebbero avere necessità di monitoraggio domiciliare fino al raggiungimento di un'età gestazionale pari alla settimana 43 post-concezionale. Episodi di apnea, arresto temporaneo del respiro, sono considerati patologici quando la durata di ogni singolo evento di apnea è superiore ai 20 s, ma anche di durata inferiore se associato ad altri sintomi quali il rallentamento della frequenza cardiaca, meglio noto come bradicardia, il pallore e la cianosi della cute, la flaccidità muscolare o la riduzione della quantità di ossigeno nel sangue, cioè la desaturazione. La bradicardia, condizione per cui la frequenza cardiaca scende al di sotto di valori ritenuti normali, può comportare un'inadeguata ossigenazione a tessuti e organi e può essere particolarmente rischiosa per la vita quando scende sotto i 60 battiti/minuto. Il limite inferiore di ossigeno nel sangue necessario all'organismo viene impostato solitamente intorno a 85-90% circa, pertanto, un valore inferiore a 80% viene giudicato grave. Nel caso dell'apnea è usuale una misurazione indiretta detta impedenzometria transtoracica, che implica che il passaggio di una debole corrente tra due elettrodi posti sul torace del paziente incontra una resistenza testimone dell'attività respiratoria. Le modificazioni di tale resistenza, infatti, variano in concomitanza degli atti respiratori. Si possono, in tal modo, registrare l'onda del respiro, l'apnea di tipo centrale e il respiro periodico; al contrario, le apnee ostruttive non vengono misurate perché in questo caso l'atto respiratorio, sebbene sia presente, è inefficace. Il monitor registra, comunque sia, dei segnali indiretti che possono essere suggestivi di apnea ostruttiva, come bradicardia o desaturazione [100].

La valutazione del distress respiratorio neonatale inizia con un'anamnesi e un esame obiettivo accurati. La prima si concentra sulla storia materna e prenatale, in modo specifico sull'età gestazionale, eventuali infezioni materne o sanguinamento, presenza di meconio nel liquido amniotico, anamnesi familiare di disturbi genetici o anamnesi di fratelli o altri membri della famiglia con significative difficoltà respiratorie o morte nel periodo neonatale. L'esame obiettivo, invece, si focalizza su cuore e polmoni, in modo particolare su eventuali anomalie che potrebbero essere sintomo di conseguenti complicazioni. Parete toracica asimmetrica o un addome infossato

suggeriscono un'ernia diaframmatica, la diminuzione dell'aria o la respirazione rumorosa sono sinonimo di una scarsa espansione alveolare come si osserva nel deficit di surfattante. Pneumotorace o polmonite sono in genere prevenuti da rumori respiratori asimmetrici [34].

L'analisi dei dati continui dei segnali respiratori vitali può migliorare gli esiti dei neonati in terapia intensiva neonatale. Sebbene, però, varie valutazioni SpO_2, RR e apnea, da sole o in combinazione, mostrino promettenti esiti per la prevenzione o l'attenuazione delle malattie, richiedono una convalida maggiore da parte di ulteriori studi futuri [89]. È importante sottolineare che il monitoraggio dei segnali respiratori deve essere eseguito da personale medico e infermieristico specializzato, in particolare nei reparti di terapia intensiva neonatale.

5. Associazione Tra Caratteristiche Respiratorie Ed Età Gestazionale Nel Pretermine

5.1. Database

Nel tentativo di indagare la correlazione tra la respirazione del neonato pretermine e la sua età gestazionale, ci si è serviti in questo studio del database noto con il nome di "Preterm Infant Cardio-respiratory Signal (PICS)" [100]. Questa banca dati contiene registrazioni simultanee di ECG e respirazione di dieci neonati prematuri raccolti dall'Unità di terapia intensiva neonatale (NICU) del Memorial Healthcare dell'Università di Massachusetts. I dieci neonati prematuri presi in esame avevano un'età gestazionale compresa tra 29 settimane e 3/7 e 34 settimane e 2/7, in media 31 e 1/7 settimane, e un peso compreso tra 832 e 2100 g, per una media di 1463 g. Nella *Tabella 5.1* sono elencate le età gestazionali dei singoli neonati. Non sono stati analizzati soggetti affetti da infezioni congenite o perinatali del sistema nervoso centrale, emorragia intraventricolare di grado II o superiore ed encefalopatia ipossico-ischemica, ma i neonati respiravano spontaneamente aria ambiente. Ci si è avvalsi dell'utilizzo, per circa 20-70 ore per neonato, di monitor paziente al posto letto, l'"Intellivue MP70, Philips Medical Systems", con lo scopo di registrare un singolo canale di un segnale ECG a 3 derivazioni a 500 Hz. Quando non disponibile un canale ECG, è stato registrato un segnale ECG composto a 250 Hz, cioè un segnale integrato dei 3 canali delle derivazioni ECG. Per quanto riguarda, invece, il rilevamento dei segnali respiratori, sono state adoperate bande di induttanza esterne posizionate attorno alla parete toracica e all'addome. Questi segnali respiratori sono stati registrati ad una frequenza di 50 Hz, ad eccezione del neonato 1 che viene registrato a 500 Hz, e sincronizzati utilizzando VueLoggerTm, un sistema di acquisizione dati sviluppato presso il Wyss Institute all'Università di Harvard. Nel caso del primo neonato, le informazioni sulla banda di induttanza dell'addome non erano disponibili al momento dello studio, per cui il segnale di respirazione è stato ottenuto direttamente dal monitor Philips. Gli orari di inizio della registrazione sono sincronizzati per ciascun bambino. Nell'analisi dei segnali respiratori è fondamentale un'accurata identificazione dei picchi, tramite i quali è possibile estrapolare dati cruciali per comprendere il comportamento respiratorio di un individuo. I picchi di respirazione vengono estratti algoritmicamente; tuttavia, queste annotazioni non sono state ancora controllate manualmente. Questo aspetto potrebbe influire negativamente sull'analisi del segnale, in quanto si potrebbero riscontrare anomalie legate a errori tecnici e a un algoritmo o metodo di rilevazione non ottimale o inadatto al tipo di segnale registrato [102, 100].

#	Età gestazionali (GA) (settimane)	Età gestazionale (GA) (giorni)
1	29 3/7	206
2	30 5/7	215
3	30 5/7	215
4	30 1/7	211
5	32 2/7	226
6	30 1/7	211
7	30 1/7	211
8	32 3/7	227
9	30 4/7	214
10	34 2/7	240

Tabella 5.1: Età gestazionale di ogni bambino.

5.2. Metodo Di Estrazione Della Frequenza Respiratoria E Del Volume Respiratorio

I segnali sono stati elaborati nell'ambiente di programmazione Matlab, ampiamente utilizzato in ambito accademico e industriale per la risoluzione di problemi di ingegneria. Al fine di estrarre la frequenza respiratoria e il volume respiratorio, come parametri significativi da correlare con l'età gestazionale dei singoli neonati, sono stati studiati il segnale respiratorio e quello contenente i rispettivi picchi per tutti i 10 neonati pretermine presi in esame. Con il termine "correlazione" si intende la valutazione del legame matematico per verificare un'eventuale associazione tra variabili. La correlazione è una misura statistica che stabilisce l'entità e la forza dell'interazioni tra due variabili, cioè, indica se e quando esse si muovono insieme. Si parla di correlazione positiva, nel caso in cui due variabili si muovono nella stessa direzione, negativa, se all'aumentare di una l'altra diminuisce, e neutra o assenza di correlazione, quando non sussiste una relazione lineare evidente tra le due variabili e le variazioni dell'una non sono associate in modo significativo a quelle dell'altra. Nel caso specifico di questo studio, si vuole valutare la correlazione che sussiste tra parametri, ritenuti rappresentativi del segnale respiratorio, quali volume respiratorio e frequenza respiratoria, e l'età gestazionale dei singoli neonati.

Dopo che le registrazioni dei segnali presi in considerazione sono state caricate su Matlab, è stata estratta una finestra di 60 s del segnale respiratorio e successivamente vi sono stati plottati sopra i rispettivi picchi di respirazione. I "picchi" nel contesto del segnale respiratorio si riferiscono a punti

massimi significativi nel segnale che rappresenta il flusso di aria. I picchi indicano il momento in cui l'aria viene inspirata (picco positivo) o espirata (picco negativo) durante ciascun ciclo respiratorio. L'analisi di questi massimi del segnale respiratorio è fondamentale per estrarre informazioni sulla frequenza, il volume e altre metriche legate alla respirazione. Nel caso del primo neonato il segnale respiratorio non appariva ben definito nell'estrazione della finestra compresa tra l'inizio del tracciato e i 60 s successivi, nello specifico non venivano rilevati picchi nel suddetto intervallo. Ciò potrebbe essere dovuto ad eventuali episodi di apnea della prematurità, in cui il neonato effettivamente non stava respirando nel momento in cui è stata acquisita la registrazione del segnale. Potrebbe essere, invece, spiegato da un ritmo respiratorio molto lento e regolare, ad esempio durante il sonno, che rende l'ampiezza dei picchi meno evidente nell'analisi del segnale. Non c'è da escludere nemmeno un potenziale errore di registrazione legato all'uso di un sensore difettoso. In seguito ad alcune prove, diversamente da quanto accadeva per i restanti nove, per il primo neonato è stato riscontrato che i primi picchi apparivano in maniera più marcata a partire da 300 s di segnale. Come esemplificativa, non presentando artefatti iniziali, è stata estratta la finestra di segnale compresa tra 360 s e 420 s, osservabile in *Figura 5.1*. Sebbene la finestra in questione non presenti un andamento alterato nella parte iniziale, si può comunque osservare la presenza di artefatti intermedi. Sono stati, cioè, rilevati picchi fasulli, evidenziati in *Figura 5.1* tramite dei cerchietti rossi, ma anche un andamento non regolare del segnale respiratorio soprattutto nella parte finale. Questi artefatti sono probabilmente il frutto di errori nell'acquisizione e di rumori e disturbi che si sovrappongono ai segnali stessi. Tutti i procedimenti fatti per il segnale respiratorio del neonato numero 1 sono stati effettuati in maniera analoga anche per i restanti bambini prematuri.

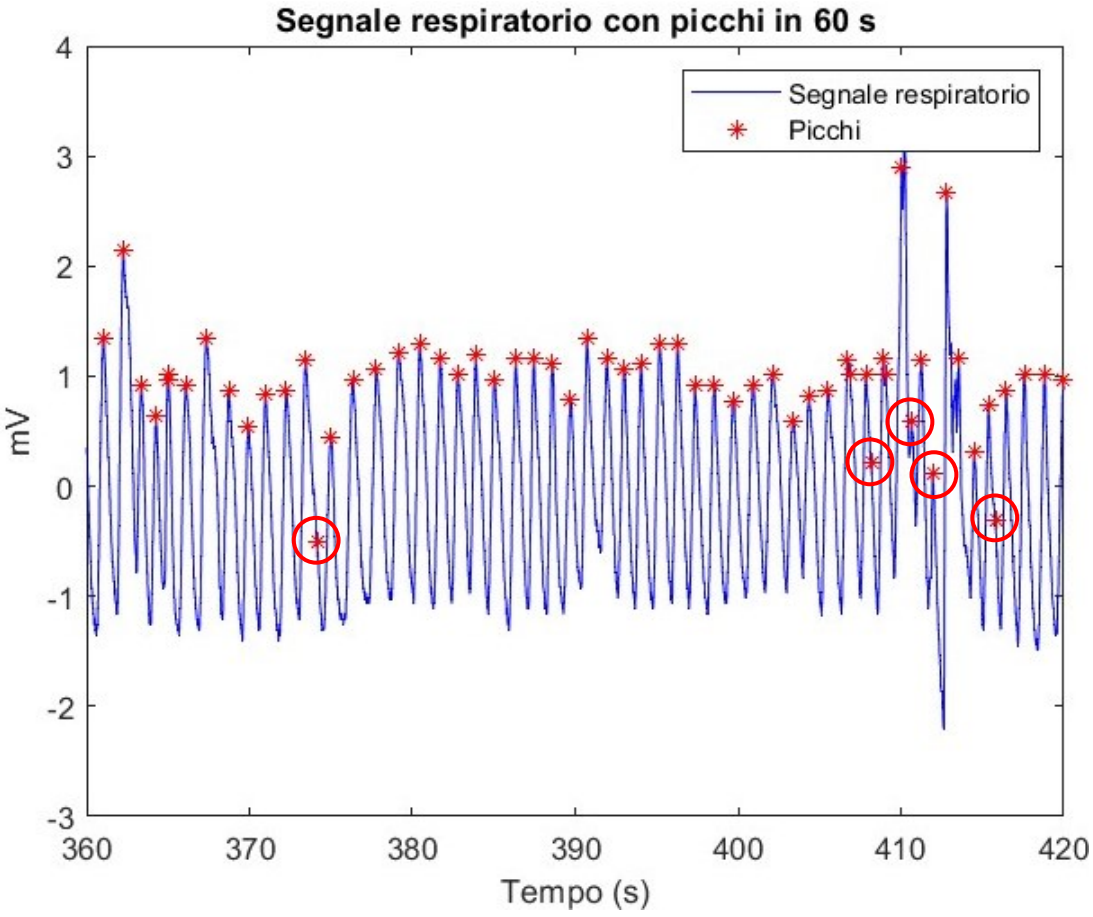


Figura 5.1: Finestra di 60 s di segnale respiratorio sovrapposto dai picchi respiratori.

Con lo scopo di estrapolare due delle metriche più rappresentative della respirazione, cioè la frequenza respiratoria e il volume respiratorio, per poterle successivamente mettere in relazione con l'età gestazionale, ci si è serviti del calcolo dell'intervallo di tempo tra picchi consecutivi. La frequenza respiratoria, cioè il numero di respirazioni complete che una persona compie al minuto, è il reciproco dell'intervallo medio tra i picchi. Metodo alternativo tramite il quale ottenere il valore della frequenza respiratoria è quello che sfrutta la lunghezza del vettore contenente i picchi respiratori in un minuto. È stato calcolato un ciclo for che desse come risultato una matrice con tutte le frequenze respiratorie di tutti i soggetti esaminati. In primo luogo, è stata inizializzata una matrice vuota che avrebbe dovuto contenere i valori della frequenza respiratoria indicativa di ciascuna finestra temporale di 60 s all'interno dell'intero segnale per tutti i 10 bambini. Dovendo differenziare la frequenza di campionamento del primo neonato da quella dei restanti 9, è stato utilizzato un ciclo for esterno che avrebbe assegnato alla frequenza di campionamento valore pari a 500 Hz, qualora si fosse trattato del neonato numero 1, o pari a 50 Hz negli altri casi. Sono stati estratti i picchi respiratori dal file caricato e in seguito sono stati salvati all'interno di un vettore di iterazione i picchi respiratori che

si sarebbero verificati all'interno della finestra di 60 s corrente. Andando a calcolare la lunghezza di questa variabile che avrebbe contenuto tutti i picchi racchiusi in ogni singolo intervallo temporale di un minuto, si sarebbe ottenuto il valore della frequenza respiratoria (FR). È stato possibile memorizzare nella posizione corrispondente al bambino (numero di riga) e alla finestra (numero di colonna) il numero di picchi respiratori e quindi, in definitiva, le frequenze respiratorie calcolate per ogni finestra da 60 s in ogni soggetto. Per sapere il numero totale di finestre da 60 s nel segnale in base alla frequenza di campionamento, occorre dividere la lunghezza del vettore che rappresenta il tempo per 60 s e quindi per 60 moltiplicato per il valore della frequenza di campionamento, dal momento che Matlab lavora in campioni. All'interno dello stesso ciclo for si è calcolato anche il volume respiratorio, inteso come il quadruplo della deviazione standard del segmento del segnale respiratorio all'interno della finestra da 60 s. Oltre alla matrice contenente le frequenze respiratorie per ogni finestra di un minuto per ognuno dei dieci bambini, è figurata anche la matrice con al suo interno i volumi respiratori calcolati per le stesse finestre.

I dati ottenuti nelle matrici precedentemente commentate, sono stati successivamente riportati sul foglio di calcolo Excel per poter essere gestiti e analizzati in maniera più agevole. In modo particolare sono stati calcolati il 25°, il 75° percentile e la mediana delle frequenze respiratorie e dei volumi respiratori di ciascun neonato. Sono state create tre tabelle, contenenti le distribuzioni di frequenza respiratoria, volume ed età gestazionale per tutti i bambini, che considerassero rispettivamente: tutte le finestre dei segnali respiratori la prima, solo le finestre corrispondenti alle prime 12 ore di acquisizione la seconda e solo le finestre relative alle prime 24 ore di acquisizione la terza. Grazie all'uso di queste tabelle, si è potuta calcolare la correlazione dei valori mediani delle frequenze respiratorie e dei valori mediani del volume con le età gestazionali.

Per stimare la correlazione e vedere se fosse presente un legame tra la frequenza respiratoria e l'età gestazionale e tra il volume respiratorio e l'età gestazionale, si è misurato il coefficiente di correlazione tra le due coppie di insiemi di dati. Il coefficiente di correlazione è una misura numerica della correlazione tra due variabili, quello più comunemente utilizzato è il coefficiente di Pearson, che misura la correlazione lineare tra le variabili e ha un dominio compreso tra -1 e +1. Nello specifico il coefficiente pari a -1 indica una correlazione negativa perfetta, viceversa se ha valore +1 è indice di una correlazione positiva perfetta, lo 0 rappresenta una correlazione neutra, ossia assenza di correlazione. Tuttavia, è importante notare che la correlazione non implica necessariamente una relazione di causa-effetto tra le variabili, ma solo una relazione statistica. È interessante, inoltre, tenere a mente che non sempre i dati che si hanno a disposizione sono completamente corretti ed esemplificativi della realtà. Può, talvolta, accadere che i valori siano affetti da errori e rumori di

acquisizioni o di campionamento. Possono sussistere artefatti da movimento del paziente durante la registrazione, interferenze elettriche, come il rumore di rete, attività muscolare addominale e toracica sovrapposta al segnale respiratorio, ma anche rumore ambientale e un errato posizionamento degli elettrodi o malfunzionamento dei sensori utilizzati. È quindi necessario accertarsi in maniera preventiva che i dati acquisiti abbiano il minimo rumore possibile, siano ben schermati gli strumenti di registrazione e che algoritmi di analisi siano affidabili. In ogni caso, però, non si può prescindere dal tener conto di potenziali influenze esterne non prevedibili e da possibili condizioni fisiologiche che richiedono esami scrupolosi specifici.

Per visualizzare meglio la presenza di una correlazione tra queste variabili, si è tentato di presentare in un grafico a dispersione la linea di tendenza seguita. Tra le varie tipologie, il grafico a dispersione, o scatter plot, è quello più opportuno per rappresentare visivamente la distribuzione dei dati e vedere se esistono, ed eventualmente evidenziare, relazioni o tendenze tra due insiemi di valori. Ogni punto del grafico, in questo caso, è indicativo di un bambino prematuro, sono espressi accanto ad essi i valori della mediana della FR (o del V) e l'età gestazionale di ciascuno. Per un impatto più evidente è stata tracciata anche la linea di tendenza, la formula matematica che esprime l'equazione di questa linea e il coefficiente di correlazione R^2. Quella che in Excel viene definita "linea di tendenza", non è altro che quella in statistica si chiama "retta di regressione". Sebbene entrambe le nozioni riguardino la rappresentazione grafica di una relazione tra variabili, la retta di regressione rappresenta una relazione matematica specifica tra due variabili, calcolata con metodi statistici attraverso una retta o un'altra forma di equazione, mentre la linea di tendenza è per lo più utilizzata per scopi di visualizzazione nei grafici a dispersione e non scaturisce da complesse analisi statistiche. Poiché esprimono la stessa, si usa utilizzare questi due termini come sinonimi. La regressione lineare è una tecnica statistica che tenta di scovare una relazione matematica approssimativa tra una variabile indipendente (X) e una variabile dipendente (Y). L'espressione grafica di questa relazione approssimativa è proprio la retta di regressione. La linea di tendenza può essere utile per estrarre visivamente informazioni e tendenze dai dati e per fare previsioni o stime basate sull'eventuale relazione approssimata identificata. La pendenza e la direzione della retta forniscono informazioni sulla natura della correlazione. Se il coefficiente angolare è positivo, è sinonimo del fatto che, se X aumenta, anche Y fa la medesima cosa, se è negativo, indica, invece, una relazione negativa e quindi che all'aumentare di X, Y diminuisce, se è vicino allo zero significa che non vi è una relazione lineare tra le variabili, o al più è debole. La retta di regressione cerca di minimizzare la differenza tra i valori osservati della variabile dipendente (Y) e i valori previsti dalla relazione lineare con la variabile indipendente (X); in altre parole, cerca di adattarsi ai dati nel miglior modo possibile. Il valore di R^2 è una misura statistica della bontà di adattamento della linea di tendenza ai dati del grafico, ha un

valore compreso tra 0 e 1, dove 0 indica una scarsa adattabilità, cioè nessuna correlazione e 1 è esplicativo di un'adattabilità perfetta, ossia tutti i dati seguono perfettamente la linea.

5.3. Risultati

In questo paragrafo vengono presentati e analizzati i risultati ottenuti nell'ambito dello studio condotto. Il tentativo è quello di valutare la correlazione tra la respirazione dei neonati pretermine e la rispettiva età gestazionale, per trarre deduzioni interessanti e utili nel campo medico. Una correlazione significativa tra questi parametri potrebbe, infatti, essere sfruttata da clinici e neonatologi per comprendere come lo sviluppo polmonare nei neonati influisca sulla loro capacità di respirare, mantenere una funzione respiratoria adeguata e potrebbe fornire anche previsioni su eventuali potenziali malattie respiratorie che colpiscono i neonati pretermine. Nella *Tabella 5.2* sono stati riportati i valori di mediana, 25° e 75° percentile di frequenza respiratoria (FR), volume respiratorio (V) ed età gestazionale (GA) dei 10 bambini prematuri protagonisti dello studio, considerando tutte le finestre da 60 s dell'intero segnale. Sono stati calcolati i suddetti valori eliminando gli zeri dalla matrice della FR e del V. La presenza di zeri potrebbe rappresentare dati errati o non validi, in questo modo porterebbe ad un'imprecisione statistica e quindi ad un errore nella correlazione. In alcuni casi gli zeri potrebbero essere dovuti a rumore nel segnale o a valori molto bassi non clinicamente rilevanti, eliminandoli, quindi, si evidenzierebbero le informazioni più significative. Le stesse accortezze valgono per le altre due tabelle che considerano rispettivamente le prime 12 (*Tabella 5.3*) e 24 ore (*Tabella 5.4*) di acquisizione del segnale respiratorio. I valori delle correlazioni tra i valori mediani, non tenendo in considerazione gli zeri, di frequenza respiratoria e di volume con le età gestazionali dei neonati pretermine, sono stati riportati nella *Tabella 5.5*, nel caso del segnale totale, nella *Tabella 5.6* nel caso delle prime 12 ore e nella *Tabella 5.7* per le prime 24 ore. Osservando i valori della correlazione ottenuti, si nota che sono tutti più o meno vicini allo zero. Da ciò si può evincere che non sussiste un forte legame tra le variabili considerate, non hanno la tendenza a muoversi verso una stessa o un'opposta direzione e non si evince un'evidente influenza dell'una sull'altra.

Segnale totale					
#	Frequenza Respiratoria (FR) (respiri/min)		Volume (V) (mL)		Età gestazionale (GA) (giorni)
	Numero finestre temporali	Valore	Numero finestre temporali	Valore	
1	2732	84 [71; 101]	2737	3,15 [1,98; 5,21]	206,0
2	2525	57 [43; 60]	2621	3,62 [2,16; 5,65]	215,0
3	2574	48 [41; 56]	2609	3,48 [2,24; 5,32]	215,0
4	2806	74 [64; 83]	2806	2,64 [2,08; 3,59]	211,0
5	1549	52 [44; 62]	2933	0,78 [0,02; 2,63]	226,0
6	2916	71 [60; 81]	2916	3,39 [2,33; 5,37]	211,0
7	1220	54 [46;63]	1220	2,90 [2,03; 4,11]	211,0
8	1311	67 [59; 76]	1463	2,58 [1,82; 3,47]	227,0
9	4138	57 [49; 65]	4218	2,90 [1,95; 4,28]	214,0
10	2501	53 [45; 62]	2836	5,83 [2,48; 9,49]	240,0
Totale	24272	57 [44,25; 79,75]	26359	3,02 [1,96; 5,36]	214,5

Tabella 5.2: Età gestazionale (GA), mediana, 25° e 75° percentile della frequenza respiratoria (FR) e del volume (V) di tutti i 10 bambini inclusi nello studio, considerando tutte le finestre di 60 s dell'intero segnale, nel caso in cui gli zeri non sono stati inclusi nei calcoli.

12 ore					
#	Frequenza Respiratoria (FR) (respiri/min)		Volume (V) (mL)		Età gestazionale (GA) (giorni)
	Numero finestre temporali	Valore	Numero finestre temporali	Valore	
1	718	86,0 [75,0; 98,0]	720	3,53 [2,60; 6,17]	206,0
2	659	55,0 [46,0; 64,5]	711	3,84 [2,55; 5,82]	215,0
3	686	52,0 [44,0; 59,0]	707	3,32 [2,36; 4,70]	215,0
4	720	72,0 [62,0; 81,0]	720	2,97 [2,47; 3,93]	211,0
5	21	56,0 [46,0; 64,0]	668	0,02 [0,01; 0,02]	226,0
6	720	65,0 [56,0; 75,0]	720	2,95 [1,89; 4,45]	211,0
7	720	55,0 [47,0; 63,0]	720	3,18 [2,27; 4,27]	211,0
8	707	68,0 [61,0; 77,0]	707	2,57 [1,99; 3,32]	227,0
9	711	52,0 [44,0; 63,0]	720	4,85 [3,89; 6,27]	214,0
10	717	57,0 [50,0; 65,0]	720	6,82 [3,84; 9,96]	240,0
Totale	6379	56,5 [46,0; 76,5]	7113	3,25 [2,06; 6,09]	214,5

Tabella 5.3: Età gestazionale (GA), mediana, 25° e 75° percentile della frequenza respiratoria (FR) e del volume (V) di tutti i 10 bambini inclusi nello studio, considerando le finestre di 60 s corrispondenti a 12 ore di acquisizione, nel caso in cui gli zeri non sono stati inclusi nei calcoli.

24 ore					
#	Frequenza Respiratoria (FR) (respiri/min)		Volume (V) (mL)		Età gestazionale (GA) (giorni)
	Numero finestre temporali	Valore	Numero finestre temporali	Valore	
1	1437	85,0 [73,0; 101,0]	1440	3,36 [2,23; 5,63]	206,0
2	1379	53,0 [44,0; 62,0]	1431	4,07 [2,64; 5,90]	215,0
3	1406	51,0 [43,0; 58,0]	1427	3,36 [2,24; 4,80]	215,0
4	1440	72,0 [63,0; 83,0]	1440	2,83 [2,31; 3,74]	211,0
5	21	56,0 [46,0; 64,0]	1388	0,02 [0,01; 0,02]	226,0
6	1440	65,0 [57,0; 75,0]	1440	3,01 [2,10; 4,61]	211,0
7	1220	54,0 [46,0; 63,0]	1220	2,90 [2,03; 4,11]	211,0
8	1311	67,0 [59,0; 76,0]	1427	2,60 [1,90; 3,51]	227,0
9	1431	54,0 [45,0; 65,0]	1440	4,51 [3,56; 5,87]	214,0
10	1437	56,0 [49,0; 65,0]	1440	6,71 [3,59; 9,83]	240,0
Totale	11522	56,0 [45,3; 75,8]	14093	3,18 [2,05; 5,81]	214,5

Tabella 5.4: Età gestazionale (GA), mediana, 25° e 75° percentile della frequenza respiratoria (FR) e del volume (V) di tutti i 10 bambini inclusi nello studio, considerando le finestre di 60 s corrispondenti a 24 ore di acquisizione, nel caso in cui gli zeri non sono stati inclusi nei calcoli.

Segnale Totale			
#	FR (respiri/min)	V (mL)	GA (giorni)
1	84,00	3,15	206
2	57,00	3,62	215
3	48,00	3,48	215
4	74,00	2,64	211
5	52,00	0,78	226
6	71,00	3,39	211
7	54,00	2,90	211
8	67,00	2,58	227
9	57,00	2,90	214
10	53,00	5,83	240
correlazione	**-0,47**	**0,32**	

Tabella 5.5: Correlazione tra i valori mediani di FR e V con l'età gestazionale di ogni neonato, considerando tutte le finestre da 60 s ciascuna dell'intero segnale, nel caso in cui gli zeri non sono stati inclusi nel calcolo.

12 Ore			
#	FR (respiri/min)	V (mL)	GA (giorni)
1	86,00	3,53	206
2	55,00	3,84	215
3	52,00	3,32	215
4	72,00	2,97	211
5	56,00	0,02	226
6	65,00	2,95	211
7	55,00	3,18	211
8	68,00	2,57	227
9	52,00	4,85	214
10	57,00	6,82	240
correlazione	**-0,34**	**0,25**	

Tabella 5.6: Correlazione tra i valori mediani di FR e V con l'età gestazionale di ogni neonato, considerando le finestre da 60 s ciascuna delle prime 12 ore di acquisizione, nel caso in cui gli zeri non sono stati considerati nel calcolo.

24 Ore			
#	FR (respiri/min)	V (mL)	GA (giorni)
1	85,00	3,36	206
2	53,00	4,07	215
3	51,00	3,36	215
4	72,00	2,83	211
5	56,00	0,02	226
6	65,00	3,01	211
7	54,00	2,90	211
8	67,00	2,60	227
9	54,00	4,51	214
10	56,00	6,71	240
correlazione	**-0,36**	**0,27**	

Tabella 5.7: Correlazione tra i valori mediani di FR e V con l'età gestazionale di ogni neonato, considerando le finestre da 60 s ciascuna delle prime 24 ore di acquisizione, nel caso in cui gli zeri sono stati non sono stati considerati nel calcolo.

Nella *Figura 5.2*, che riporta il grafico a dispersione che ha nelle ascisse i valori delle età gestazionale espressa in giorni e nelle ordinate i valori mediani delle frequenze dei 10 neonati considerando il segnale intero, si può evincere che la correlazione non è molto evidente. La retta di regressione che tende a scendere verso basso ma con una pendenza non particolarmente pronunciata, suggerisce una correlazione leggermente negativa ma molto vicina ad una correlazione assente. Inerente all'intero segnale, oltre a quello in *Figura 5.2*, vi è anche il grafico equivalente per il volume in *Figura 5.3*, ossia quello che in ordinata riporta i valori delle mediane del volume respiratorio. In questo caso la pendenza tende a crescere leggermente, ciò è sinonimo di una correlazione positiva, ma resta ancora una correlazione irrilevante non essendo molto pendente. A seguire sono stati riportati per completezza ulteriori grafici analoghi ai precedenti, nella fattispecie quello che esprime la correlazione tra GA e FR in 12 ore (*Figura 5.4*), tra GA e V in 12 ore (*Figura 5.5*), tra GA e FR in 24 ore (*Figura 5.6*) e tra GA e V in 24 ore (*Figura 5.7*). Il valore di R^2 ottenuto in ogni grafico va a marcare ancora una volta che la correlazione è debole. Sia a partire dai grafici che dalle tabelle è interessante notare che, nonostante in tutte le casistiche la correlazione ha un valore prossimo allo zero, essa presenta un andamento leggermente positivo per quanto riguarda la correlazione tra età

gestazionale e volume e leggermente negativo nel caso della correlazione tra età gestazionale e frequenza respiratoria.

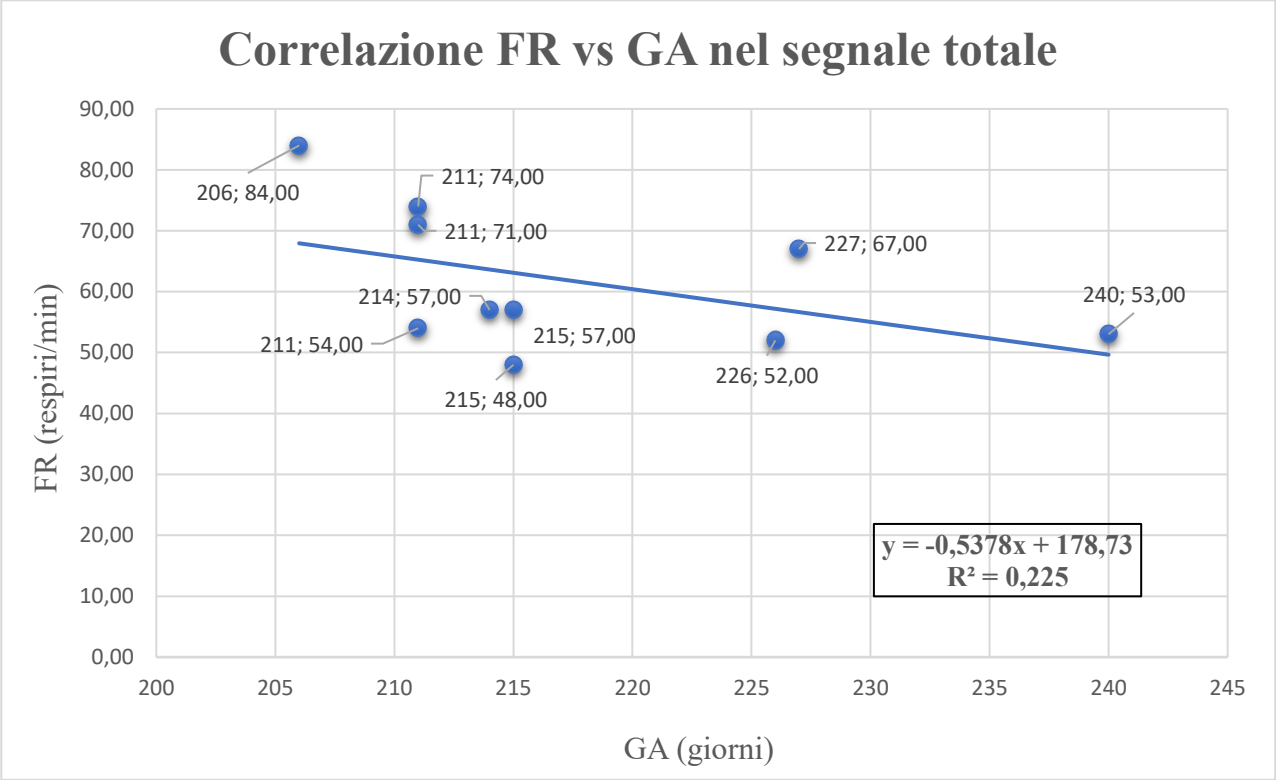


Figura 5.2: Grafico a dispersione della correlazione tra FR, non considerando gli zeri, e GA nel segnale totale.

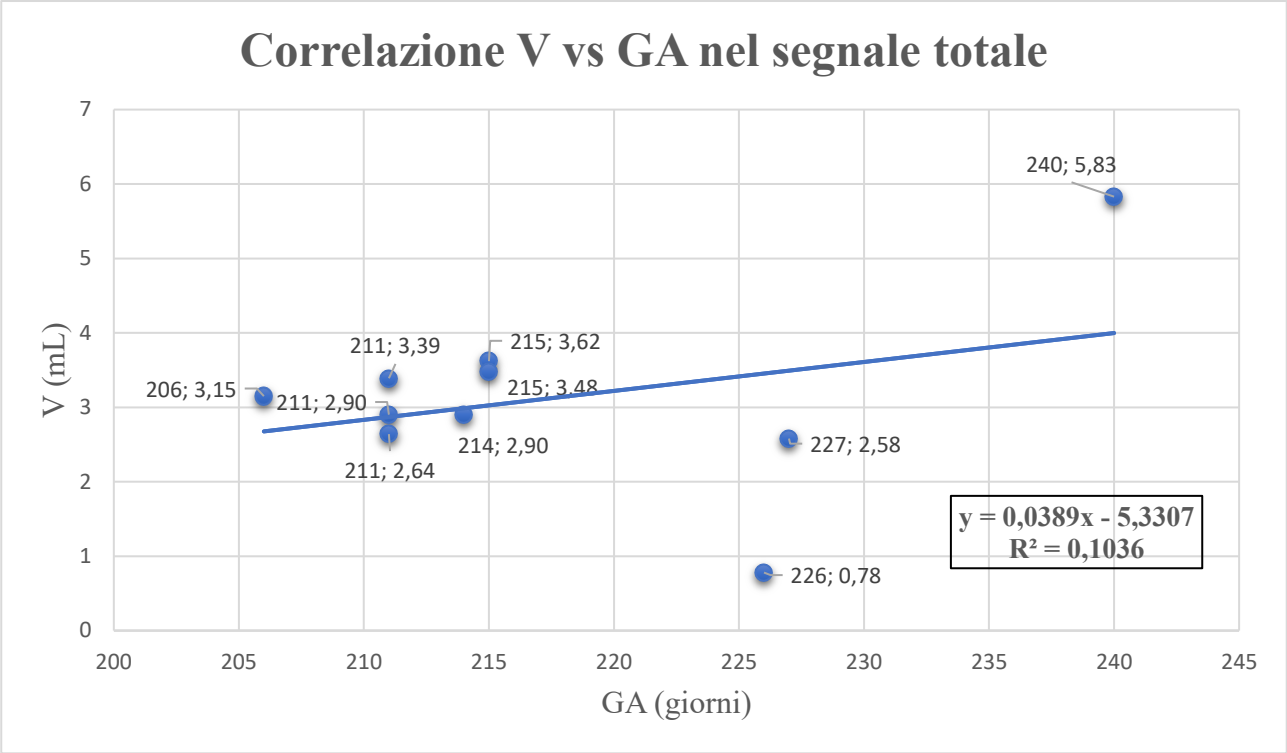


Figura 5.3: Grafico a dispersione della correlazione tra V, non considerando gli zeri, e GA nel segnale totale.

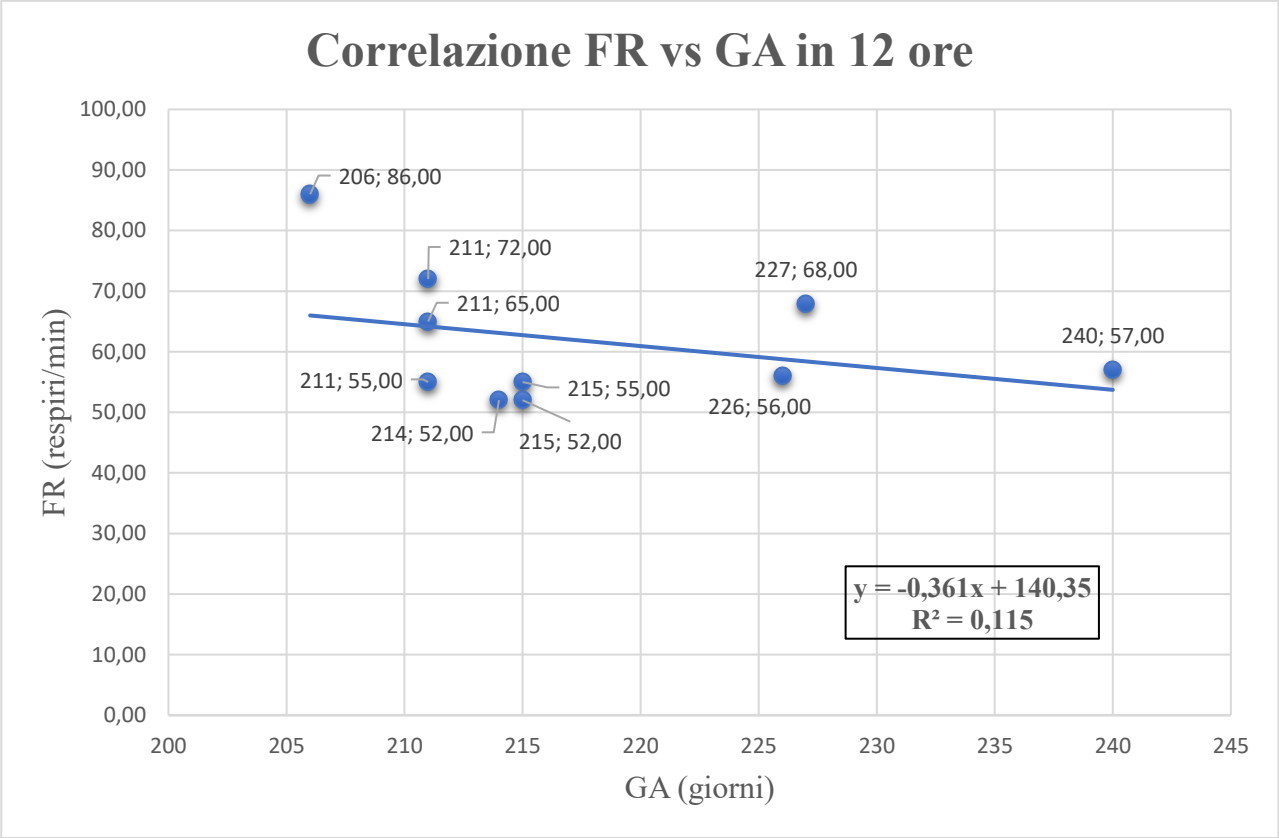


Figura 5.4: Grafico a dispersione della correlazione tra FR, non considerando gli zeri, e GA in 12 ore.

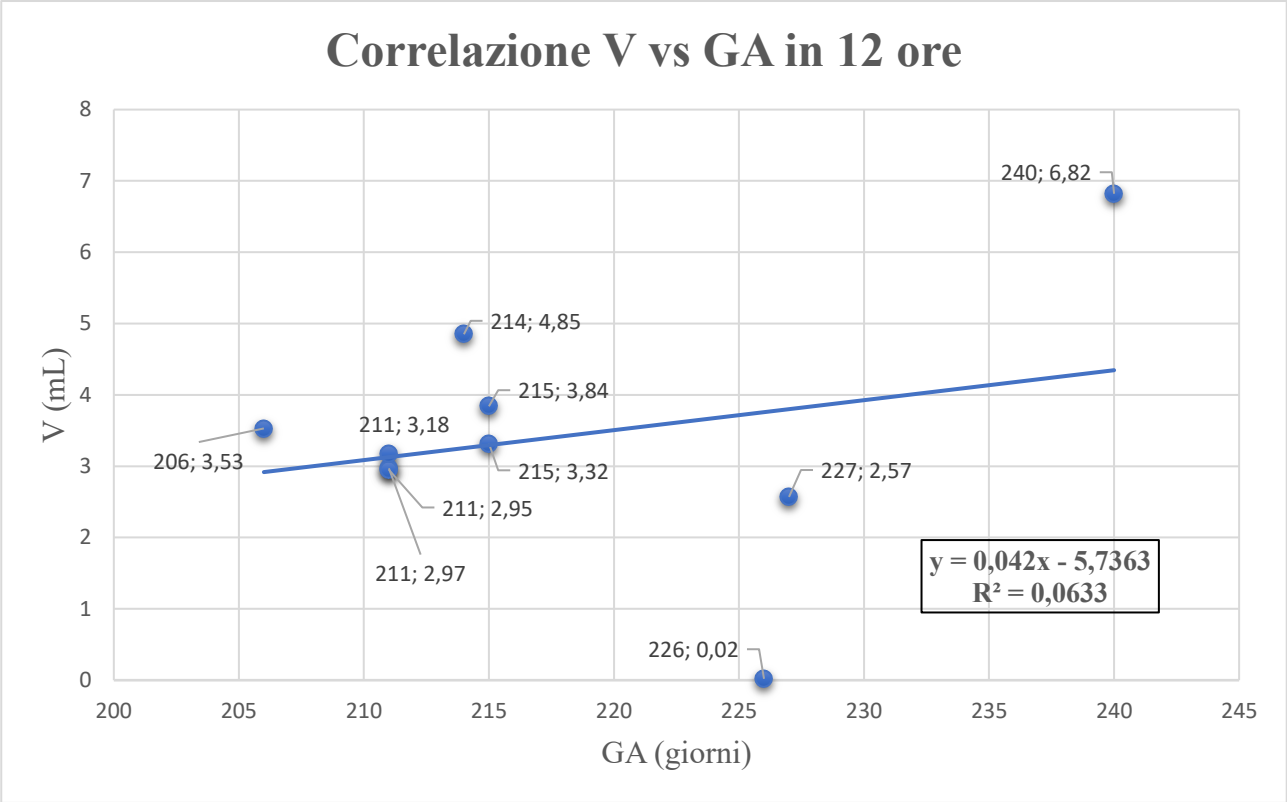


Figura 5.5: Grafico a dispersione della correlazione tra V, non considerando gli zeri, e GA in 12 ore.

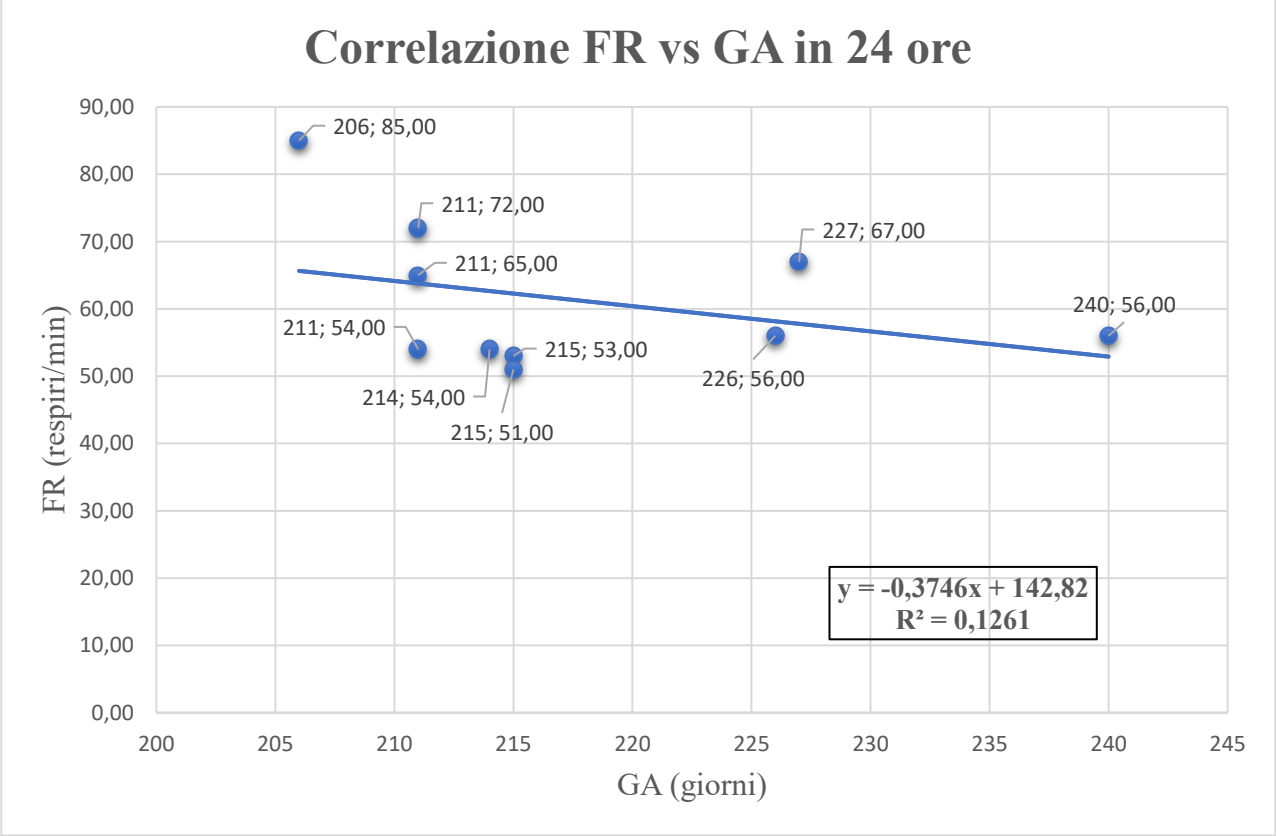


Figura 5.6: Grafico a dispersione della correlazione tra FR, non considerando gli zeri, e GA in 24 ore.

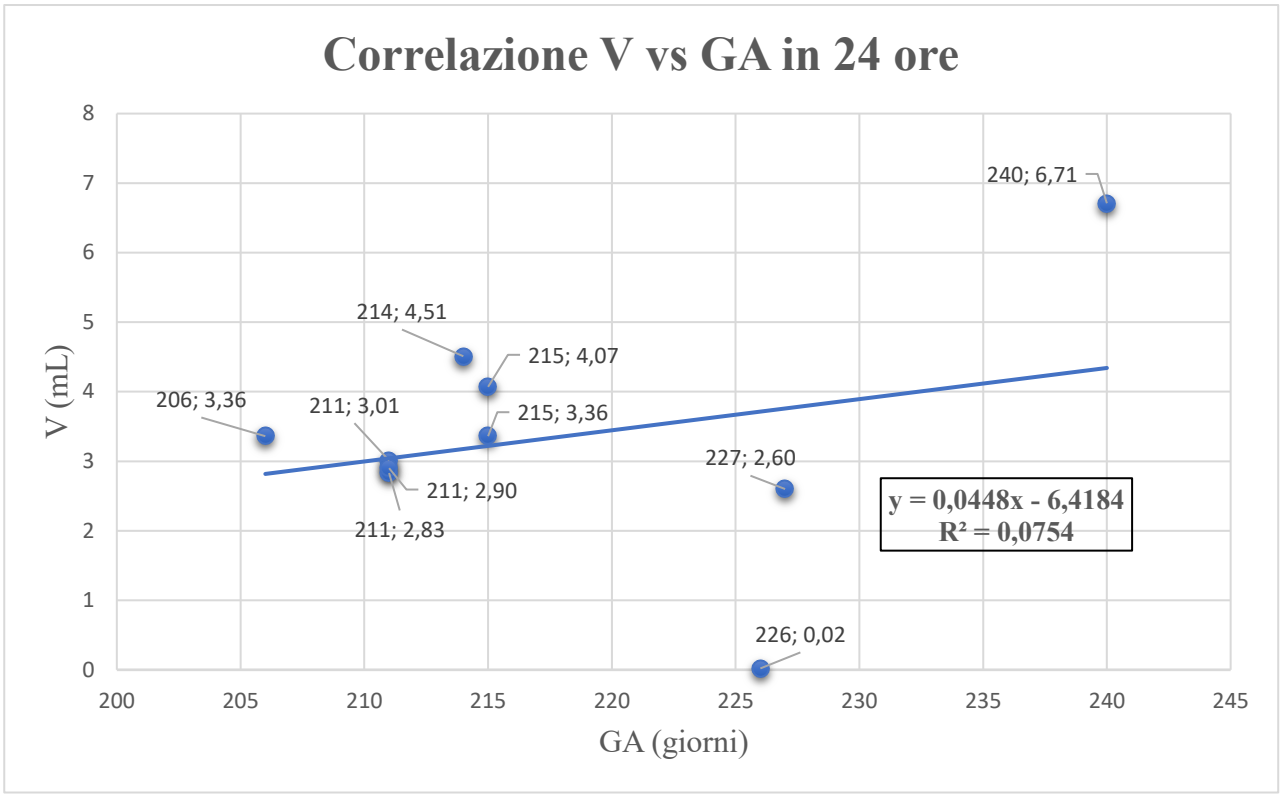


Figura 5.7: Grafico a dispersione della correlazione tra V, non considerando gli zeri, e GA in 24 ore.

Discussione e Conclusioni

Lo studio mira a fornire informazioni utili a clinici e neonatologi per comprendere meglio il comportamento respiratorio dei neonati prematuri e prevedere potenziali complicanze. Le analisi si propongono di indagare l'associazione tra l'età gestazionale e i parametri respiratori, in modo specifico la frequenza respiratoria e il volume respiratorio, nei neonati prematuri. L'obiettivo principale è comprendere come lo sviluppo polmonare dei neonati pretermine sia influenzato dalla loro età gestazionale. Questa ricerca si è fornita di un database di segnali vitali provenienti da dieci neonati pretermine, registrati durante il loro soggiorno nell'Unità di terapia intensiva neonatale (NICU) presso il Memorial Healthcare dell'Università di Massachusetts. I dati raccolti comprendevano registrazioni simultanee di elettrocardiogrammi (ECG) e segnali respiratori, consentendo un'analisi dettagliata della loro salute respiratoria in relazione all'età gestazionale.

Nel corso dell'analisi dei segnali, è stato fondamentale estrarre i picchi respiratori, che rappresentano i momenti in cui l'aria viene inspirata o espirata durante ciascun ciclo respiratorio. Tuttavia, va notato che questa estrazione è stata effettuata utilizzando algoritmi automatici e non è stata sottoposta a verifica manuale. Ciò può aver, quindi, introdotto delle incertezze nell'analisi, poiché potrebbero esserci stati errori tecnici o discrepanze dovute a un algoritmo di rilevazione non ottimale. Non sono da escludere nemmeno potenziali rumori di fondo e interferenze che possono sovrapporsi ai segnali andando a inficiare i risultati. Quando si lavora con dati neonatali, è fondamentale considerare le implicazioni etiche e garantire che tali dati siano accurati e protetti. Nonostante queste possibili limitazioni, lo studio ha cercato di stabilire se esistesse, ed eventualmente quantificare, una correlazione tra i parametri respiratori e l'età gestazionale dei neonati prematuri.

I risultati ottenuti in questo studio sono stati vari e interessanti. Inizialmente, sono state calcolate le mediane di frequenza respiratoria e volume respiratorio per ogni neonato, escludendo eventuali valori pari a zero, che potrebbero essere sinonimo di dati errati o non clinicamente rilevanti. Queste mediane sono state poi confrontate con l'età gestazionale di ciascun bambino, cercando di determinare se esistesse una correlazione significativa tra questi parametri. Tuttavia, gli esiti ricavati in generale hanno evidenziato una correlazione debole e poco rilevante. La correlazione tra l'età gestazionale e la frequenza respiratoria è stata leggermente negativa; quindi, si è visto che all'aumentare dell'età gestazionale, la frequenza respiratoria diminuiva, mentre la correlazione tra l'età gestazionale e il volume respiratorio mostra una tendenza appena positiva, tendono, cioè, ad andare nella stessa

direzione. Va sottolineato che tutti questi valori di correlazione erano piuttosto vicini allo zero, segno di una correlazione insignificante o debole tra le variabili considerate.

I grafici a dispersione hanno ulteriormente confermato, tramite visualizzazione visiva, questa debolezza nell'associazione tra le caratteristiche respiratorie e l'età gestazionale, mostrando rette di regressione con pendenze minime. La misura di R^2, che rappresenta la bontà di adattamento della linea di tendenza ai dati, era molto piccola in tutte le casistiche osservate a prova del fatto che i dati non seguivano una correlazione esplicita. È opportuno tenere presente che il valore molto piccolo di R^2 e la pendenza poco pronunciata della retta di regressione sono dovuti anche al fatto che il numero di soggetti studiati è esiguo e non particolarmente rappresentativo dell'intera popolazione.

Lo studio si presta anche a identificare un'eventuale possibilità di predire complicazioni respiratorie in questo gruppo di pazienti in funzione alla loro età gestazionale, al fine di valutare anche possibili trattamenti per contrastarle. Questo è importante per migliorare la gestione medica dei neonati prematuri e ridurre il rischio di morbilità e complicanze polmonari. Le ricerche condotte esaminano, inoltre, se esistono differenze significative nei parametri respiratori tra diverse categorie di neonati prematuri in base all'età gestazionale. Grazie ad esso si potrebbe, infatti, giungere a una miglior comprensione delle esigenze di assistenza respiratoria per gruppi specifici di neonati.

In conclusione, questo studio ha cercato di esplorare e quantificare la correlazione tra l'età gestazionale e i parametri respiratori nei neonati prematuri, al fine di fornire informazioni cruciali per la gestione medica e la cura di questi piccoli pazienti. Tuttavia, i risultati indicano che, sebbene possa essere notata una leggera tendenza in alcune direzioni, questa correlazione è generalmente molto debole o assente. Questo suggerisce che altri fattori potrebbero influenzare in modo più significativo la salute respiratoria nei neonati prematuri, oltre all'età gestazionale che sembra non essere particolarmente condizionante.

Pertanto, ulteriori ricerche e analisi sono necessarie per una comprensione più completa e dettagliata dei determinanti della salute respiratoria in questa popolazione vulnerabile. Nonostante la correlazione limitata, questo studio fornisce un contributo prezioso alla ricerca sulla salute neonatale e potrebbe aiutare medici e specialisti a esplorare in maniera più dettagliata quali sono i fattori che influenzano la respirazione dei neonati pretermine. Le analisi conseguite presentano una base per ulteriori indagini nel campo della neonatologia e dell'ingegneria biomedica e aprono la strada a interventi personalizzati per migliorare l'assistenza medica di questi bambini. Possibili sviluppi potrebbero includere l'uso di intelligenza artificiale per l'analisi dei segnali respiratori o lo sviluppo di nuove tecnologie di monitoraggio. Oltre a portare a protocolli di cura personalizzati per i neonati prematuri e migliorare i risultati clinici, un'analisi più approfondita potrebbe stimolare lo sviluppo di

tecnologie più avanzate anche in grado di prevedere il rischio di complicazioni respiratorie nei neonati prematuri in base alla loro età gestazionale. La collaborazione interdisciplinare tra professionisti medici e ingegneri è essenziale per tradurre queste scoperte scientifiche in applicazioni pratiche che possano migliorare la gestione e, di conseguenza, la vita dei neonati prematuri e delle loro famiglie.

Bibliografia e Sitografia

[1] https://www.gavazzeni.it/enciclopedia/anatomia-corpo-umano/apparato-respiratorio/

[2] Algarni SS, Ali K, Alsaif S, Aljuaid N, Alzahrani R, Albassam M, Alanazi R, Alqueflie D, Almutairi M, Alfrijan H, Alanazi A, Ghazwani A, Alshareedah S, Alotaibi TF, Alqahtani MM, Aljohani H, Ismaeil TT, Alwadeai KS, Siraj RA, Alsaif A, Asiri S, Halabi S, Alanazi AMM. Changes in the patterns of respiratory support and incidence of bronchopulmonary dysplasia; a single center experience. BMC Pediatr. (2023); 23: 357.

[3] http://lnx.istruzioneverona.it/educazionefisica/wp-content/uploads/2020/03/appcardiorespiratorio.pdf

[4] Taylor MR, Simon EJ, Dickey JL, Hogan K, Reece JB. Il Campbell. Edizione azzurra (2018)

[5] Fiona B. McDonald, Eugene M. Dempsey, Ken D. O'Halloran. The impact of preterm adversity on cardiorespiratory function, Experimental Physiology. (2019).

[6] Briana DD, Malamitsi-Puchner A. An Update on Lung Function of Extremely and Very Preterm Infants in Later Life: The Role of Early Nutritional Interventions. Nutrients. (2023); 15: 3353.

[7] Kotecha S. Lung growth for beginners, Paediatric Respiratory Reviews. (2000); 1: 308-313.

[8] Balany J, Bhandari V. Understanding the Impact of Infection, Inflammation, and Their Persistence in the Pathogenesis of Bronchopulmonary Dysplasia. Front Med (Lausanne). (2015); 2: 90.

[9] Bhandari V. Postnatal inflammation in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. (2014); 100: 189-201.

[10] Hooper SB, Harding R. Fetal lung liquid: a major determinant of the growth and functional development of the fetal lung. Clin Exp Pharmacol Physiol. (1995); 22: 235-47.

[11] https://www.ospedalebambinogesu.it/neonato-pretermine-80529/#:~:text=Si%20definisce%20pretermine%20(o%20prematuro,primo%20giorno%20dell'ultima%20mestruazione

[12] https://www.humana.it/it/consigli-per-te/i-neonati-prematuri

[13] Dodd V. Gestational age assessment. Neonatal Netw. (1996); 15(1): 27-36.

[14] https://www.msdmanuals.com/it-it/professionale/pediatria/problemi-perinatali/neonati-pretermine

[15] Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. Lancet. (2008); 371(9606): 75-84.

[16] Granese R, Gitto E, D'Angelo G, Falsaperla R, Corsello G, Amadore D, Calagna G, Fazzolari I, Grasso R, Triolo O. Preterm birth: seven-year retrospective study in a single centre population. Ital J Pediatr. (2019); 45(1): 45.

[17] Hamilton BE, Mathews TJ, Ventura SJ. Declines in state teen birth rates by race and Hispanic origin. NCHS Data Brief. (2013); 123: 1-8.

[18] Berghella V, Baxter JK, Hendrix NW. Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery. Cochrane Database Syst Rev. (2013).

[19] Lee AC, Mullany LC, Ladhani K, Uddin J, Mitra D, Ahmed P, Christian P, Labrique A, DasGupta SK, Lokken RP, Quaiyum M, Baqui AH. Projahnmo Study Group. Validity of Newborn Clinical Assessment to Determine Gestational Age in Bangladesh. Pediatrics. (2016).

[20] Wilson K, Ward V, Chakraborty P, Darmstadt GL. A novel way of determining gestational age upon the birth of a child. J Glob Health. (2021); 11: 03078.

[21] Prasad, Nishi; Kumar, Kavita; Dubey, Aditi. Fetal hemoglobin, blood transfusion, and retinopathy of prematurity in preterm infants: An observational, prospective study. (2023).

[22] https://www.uppa.it/parto-prematuro-cause-rischi/

[23] Kovács G, Abonyi-Tóth Z, Fadgyas-Freyler P, Kaló Z. Incremental cost of premature birth - a public health care payer perspective from Hungary. BMC Health Serv Res. 2023); 23: 686.

[24] https://www.nichd.nih.gov/health/topics/preterm

[25] https://www.msdmanuals.com/it-it/professionale/pediatria/problemi-perinatali/neonato-piccolo-per-l-et%C3%A0-gestazionale

[26] Benagiano G, Mancuso S, Gianaroli L, Di Renzo GC. Gestation vs pregnancy. (2023).

[27] Declercq E, Wolterink A, Rowe R, de Jonge A, De Vries R, Nieuwenhuijze M, Verhoeven C, Shah N. The natural pattern of birth timing and gestational age in the U.S. compared to England, and the Netherlands. PLoS One. (2023).

[28] Shen L, Zheng J, Lee EH, Shpanskaya K, McKenna ES, Atluri MG, Plasto D, Mitchell C, Lai LM, Guimaraes CV, Dahmoush H, Chueh J, Halabi SS, Pauly JM, Xing L, Lu Q, Oztekin O, Kline-Fath BM, Yeom KW. Attention-guided deep learning for gestational age prediction using fetal brain MRI. Sci Rep. (2022); 12(1): 1408.

[29] Papageorghiou AT, Kemp B, Stones W, Ohuma EO, Kennedy SH, Purwar M, Salomon LJ, Altman DG, Noble JA, Bertino E, Gravett MG, Pang R, Cheikh Ismail L, Barros FC, Lambert A, Jaffer YA, Victora CG, Bhutta ZA, Villar J; International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (INTERGROWTH-21st). Ultrasound-based gestational-age estimation in late pregnancy. Ultrasound Obstet Gynecol. (2016); 48(6): 719-726.

[30] Eichler J, Schmidt R, Poulain T, Hiemisch A, Kiess W, Hilbert A. Maternal depressive symptoms and stress during pregnancy as predictors of gestational age at birth and standardized body mass index from birth up to 2 years of age. BMC Pregnancy Childbirth. (2021); 21(1): 635.

[31] Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. Lancet. (2008); 371: 261-9.

[32] Yamauchi T, Ochi D, Matsukawa N, Saigusa D, Ishikuro M, Obara T, Tsunemoto Y, Kumatani S, Yamashita R, Tanabe O, Minegishi N, Koshiba S, Metoki H, Kuriyama S, Yaegashi N, Yamamoto M, Nagasaki M, Hiyama S, Sugawara J. Machine learning approaches to predict gestational age in normal and complicated pregnancies via urinary metabolomics analysis. Sci Rep. (2021); 11(1):17-777.

[33] Manuck TA, Rice MM, Bailit JL, Grobman WA, Reddy UM, Wapner RJ, Thorp JM, Caritis SN, Prasad M, Tita AT, Saade GR, Sorokin Y, Rouse DJ, Blackwell SC, Tolosa JE; Eunice Kennedy

Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Preterm neonatal morbidity and mortality by gestational age: a contemporary cohort. Am J Obstet Gynecol. (2016); 215: 103-114.

[34] https://www.msdmanuals.com/it-it/professionale/pediatria/problemi-perinatali/neonati-pretermine

[35] Ekwo EE, Gosselink CA, Moawad A. Unfavorable outcome in penultimate pregnancy and premature rupture of membranes in successive pregnancy. Obstetrics and Gynecology. (1992); 80: 166–172.

[36] Vincenzo Berghella MD. Progesterone and preterm birth prevention: translating clinical trials data into clinical practice. Am J Obstet Gynecol. (2012); 206: 376–386.

[37] Manfredini M, Pozzi L. Mortalità infantile e condizione socioeconomica. Una riflessione sull'esperienza italiana fra '800 e '900. Revista de Demografia Historica, XXII, II, (2004); segunda época, pp. 127-156.

[38] Eichler J, Schmidt R, Poulain T, Hiemisch A, Kiess W, Hilbert A. Maternal depressive symptoms and stress during pregnancy as predictors of gestational age at birth and standardized body mass index from birth up to 2 years of age. BMC Pregnancy Childbirth. (2021); 21: 635.

[39] Whittaker M, Greatholder I, Kilby MD, Heazell AEP. Risk factors for adverse outcomes in twin pregnancies: a narrative review. J Matern Fetal Neonatal Med. (2023); 36: 2240467.

[40] Berghella V, Baxter JK, Hendrix NW. Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery. Cochrane Database Syst Rev. (2013); 2013: CD007235.

[41] Michael M. Slattery, MB. Prof. John J. Morrison, MD, Preterm Delivery. (2002).

[42] https://www.ospedalebambinogesu.it/neonato-pretermine-80529/#:~:text=Si%20definisce%20pretermine%20(o%20prematuro,primo%20giorno%20dell'ultima%20mestruazione

[43] Gyamfi-Bannerman C. The scope of the problem: the epidemiology of late preterm and early-term birth. Semin Perinatol. (2011); 35: 246-8.

[44] Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. N Engl J Med. (2011); 364: 255-64.

[45] https://www.msdmanuals.com/it-it/casa/problemi-di-salute-dei-bambini/infezioni-del-neonato/sepsi-del-neonato

[46] Berardi A, Lugli L, Rossi C, China MC, Vellani G, Contiero R, Calanca F, Camerlo F, Casula F, Di Carlo C, Rossi MR, Chiarabini R, Ferrari M, Minniti S, Venturelli C, Silvestrini D, Dodi I, Zucchini A, Ferrari F. Infezioni da Streptococco B Della Regione Emilia-Romagna. Neonatal bacterial meningitis. Minerva Pediatr. (2010); 62: 51-4.

[47] https://www.msdmanuals.com/it-it/casa/problemi-di-salute-dei-bambini/problemi-generali-dei-neonati/neonati-pretermine-prematuri

[48] Gauda EB, McLemore GL, Tolosa J, Marston-Nelson J, Kwak D. Maturation of peripheral arterial chemoreceptors in relation to neonatal apnoea. Semin Neonatol. (2004); 9: 181-94.

[49] Eichenwald EC. Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Apnea of Prematurity. Pediatrics. (2016); 137.

[50] Pergolizzi J, Kraus A, Magnusson P, Breve F, Mitchell K, Raffa R, LeQuang JAK, Varrassi G. Treating Apnea of Prematurity. Cureus. (2022); 14: 217-83.

[51] Zhao J, Gonzalez F, Mu D. Apnea of prematurity: from cause to treatment. Eur J Pediatr. (2011); 170: 1097-105.

[52] Zuzarte I, Sternad D, Paydarfar D. Predicting apneic events in preterm infants using cardio-respiratory and movement features. Comput Methods Programs Biomed. (2021); 209: 106-321.

[53] Yadav S, Lee B, Kamity R. Neonatal Respiratory Distress Syndrome. Treasure Island (FL): StatPearls. (2023).

[54] https://www.ospedalebambinogesu.it/malattia-delle-membrane-ialine-80201/

[55] Legesse BT, Abera NM, Alemu TG, Atalell KA. Incidence and predictors of mortality among neonates with respiratory distress syndrome admitted at West Oromia Referral Hospitals, Ethiopia, 2022. Multi-centred institution based retrospective follow-up study. PLoS One. (2023); 18.

[56] Reuter S, Moser C, Baack M. Respiratory distress in the newborn. Pediatr Rev. (2014); 35: 417-28.

[57] Carlo WA, McDonald SA, Fanaroff AA, Vohr BR, Stoll BJ, Ehrenkranz RA, Andrews WW, Wallace D, Das A, Bell EF, Walsh MC, Laptook AR, Shankaran S, Poindexter BB, Hale EC, Newman NS, Davis AS, Schibler K, Kennedy KA, Sánchez PJ, Van Meurs KP, Goldberg RN, Watterberg KL, Faix RG, Frantz ID 3rd, Higgins RD; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Association of antenatal corticosteroids with mortality and neurodevelopmental outcomes among infants born at 22 to 25 weeks' gestation. JAMA. (2011); 306: 2348-58.

[58] Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst Rev. (2017); 3.

[59] Hiles M, Culpan AM, Watts C, Munyombwe T, Wolstenhulme S. Neonatal respiratory distress syndrome: Chest X-ray or lung ultrasound? A systematic review. Ultrasound. (2017); 25: 80-91.

[60] Liu J, Cao HY, Wang HW, Kong XY. The role of lung ultrasound in diagnosis of respiratory distress syndrome in newborn infants. Iran J Pediatr. (2014); 24: 147-54.

[61] Diggikar S, Paul A, Razak A, Chandrasekaran M, Swamy RS. Respiratory infections in children born preterm in low and middle-income countries: A systematic review. Pediatr Pulmonol. (2022); 57: 2903-2914.

[62] Vakrilova L, Nikolova SH, Slavov S, Radulova P, Slancheva B. An outbreak of RSV infections in a neonatology clinic during the RSV-season. BMC Pediatr. (2021); 21: 567.

[63] Bonati PCR, Furtado MCC, Mello DF, Wolkers PCB, Faria GO, Ferreira DMLM. Evaluation of respiratory complications in a cohort of preterm infants who did not receive palivizumab monoclonal antibodies. Rev Bras Enferm. (2022); 75.

[64] Nava C, Di Gallo A, Biuso A, Daniele I, Lista G, Comberiati P, Peroni D, Zuccotti GV, D'Auria E. Early-Life Nutrition in Preterm Infants and Risk of Respiratory Infections and Wheezing: A Scoping Review. Nutrients. (2023); 15: 30-31.

[65] Berger J, Bhandari V. Animal models of bronchopulmonary dysplasia. The term mouse models. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. (2014); 307: L936-47.

[66] Short EJ, Kirchner HL, Asaad GR, Fulton SE, Lewis BA, Klein N, Eisengart S, Baley J, Kercsmar C, Min MO, Singer LT. Developmental sequelae in preterm infants having a diagnosis of bronchopulmonary dysplasia: analysis using a severity-based classification system. Arch Pediatr Adolesc Med. (2007); 161: 1082-7.

[67] Short EJ, Klein NK, Lewis BA, Fulton S, Eisengart S, Kercsmar C, Baley J, Singer LT. Cognitive and academic consequences of bronchopulmonary dysplasia and very low birth weight: 8-year-old outcomes. Pediatrics. (2003); 112: 359.

[68] Bhandari A, Bhandari V. Pathogenesis, pathology, and pathophysiology of pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia in premature infants. Front Biosci. (2003); 8: 370-80.

[69] Lavoie PM, Dubé MP. Genetics of bronchopulmonary dysplasia in the age of genomics. Curr Opin Pediatr. (2010); 22: 134-8.

[70] Pasha AB, Chen XQ, Zhou GP. Bronchopulmonary dysplasia: Pathogenesis and treatment. Exp Ther Med. (2018); 16: 4315-4321.

[71] Neumann RP, Schulzke SM, Pohl C, Wellmann S, Metze B, Burdensky AK, Boos V, Barikbin P, Bührer C, Czernik C. Right ventricular function and vasoactive peptides for early prediction of bronchopulmonary dysplasia. PLoS One. (2021); 16.

[72] Aoyama BC, Rice JL, McGrath-Morrow SA, Collaco JM. Mortality in Outpatients with Bronchopulmonary Dysplasia. J Pediatr. (2022); 241: 48-53.

[73] Singh Y, Lakshminrusimha S. Pathophysiology and Management of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. Clin Perinatol. (2021); 48: 595-618.

[74] Mei-Yin Lai, Shih-Ming Chu, Satyan Lakshminrusimha, Hung.Chih Lin; Beyond the inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. (2017).

[75] Nair J, Lakshminrusimha S. Update on PPHN: mechanisms and treatment. Semin Perinatol. (2014); 38: 78-91.

[76] de Boode WP, Singh Y, Molnar Z, Schubert U, Savoia M, Sehgal A, Levy PT, McNamara PJ, El-Khuffash A; European Special Interest Group 'Neonatologist Performed Echocardiography' (NPE). Application of Neonatologist Performed Echocardiography in the assessment and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. Pediatr Res. (2018); 84: 68-77.

[77] Lindenskov PHH; Castellheim A; Saugstad OD; Mollnes TE. Meconium Aspiration syndrome: possible Pathophysiological Mechanism and Future Potential Therapies. (2015).

[78] El Shahed AI, Dargaville PA, Ohlsson A, Soll R. Surfactant for meconium aspiration syndrome in term and late preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. (2014); 2014.

[79] Jovandaric MZ, Milenkovic SJ, Dotlic J, Babovic IR, Jestrovic Z, Milosevic B, Culjic M, Babic S. Neonatal Pneumothorax Outcome in Preterm and Term Newborns. Medicina (Kaunas). (2022); 58: 965.

[80] Gilday C, Odunayo A, Hespel AM. Spontaneous Pneumothorax: Pathophysiology, Clinical Presentation and Diagnosis, Topics in Companion Animal Medicine. (2021); 45.

[81] Gilday C, Odunayo A, Hespel AM. Spontaneous Pneumothorax: Management and Prognosis, Topics in Companion Animal Medicine. (2021); 45: 1938-9736.

[82] Feldman JL, Mitchell GS, Nattie EE. Breathing: rhythmicity, plasticity, chemosensitivity. Annu Rev Neurosci. (2003); 26: 239-66.

[83] Electrocardiogram Derived Respiratory Signal through the Segmented-Beat Modulation Method / Pambianco, Benedetta; Sbrollini, Agnese; Marcantoni, Ilaria; Morettini, Micaela; Fioretti, Sandro; Burattini, Laura. - ELETTRONICO. - 2018-:(2018), pp. 5681-5684.

[84] Monaco V, Stefanini C. Assessing the Tidal Volume through Wearables: A Scoping Review. Sensors (Basel). (2021); 21: 4124.

[85] Massaroni C, Nicolò A, Lo Presti D, Sacchetti M, Silvestri S, Schena E. Contact-Based Methods for Measuring Respiratory Rate. Sensors (Basel). (2019); 19: 908.

[86] Nicolò A, Massaroni C, Schena E, Sacchetti M. The Importance of Respiratory Rate Monitoring: From Healthcare to Sport and Exercise. Sensors (Basel). (2020); 20: 6396.

[87] Vanegas E, Igual R, Plaza I. Sensing Systems for Respiration Monitoring: A Technical Systematic Review. Sensors (Basel). (2020); 20: 5446.

[88] Silverthorn DU, PassatoreM. Fisiologia umana: un approccio integrato, Pearson, Milano. (2010).

[89] Kumar N, Akangire G, Sullivan B, Fairchild K, Sampath V. Continuous vital sign analysis for predicting and preventing neonatal diseases in the twenty-first century: big data to the forefront. Pediatr Res. (2020); 87: 210-220.

[90] Saria S, Rajani AK, Gould J, Koller D, Penn AA. Integration of early physiological responses predicts later illness severity in preterm infants. Sci Transl Med. (2010); 2: 48-65.

[91] Amin SB, Burnell E. Monitoring apnea of prematurity: validity of nursing documentation and bedside cardiorespiratory monitor. Am J Perinatol. (2013); 30: 643-8.

[92] Schittny JC. Development of the lung. Cell Tissue Res. (2017); 367: 427-444.

[93] Laube M, Thome UH. Y It Matters-Sex Differences in Fetal Lung Development. Biomolecules. (2022); 12: 437.

[94] Warburton D. Overview of Lung Development in the Newborn Human. Neonatology. (2017); 111: 398-401.

[95] Fandiño J, Toba L, González-Matías LC, Diz-Chaves Y, Mallo F. Perinatal Undernutrition, Metabolic Hormones, and Lung Development. Nutrients. (2019); 11: 2870.

[96] D'Agostin M, Di Sipio Morgia C, Vento G, Nobile S. Long-term implications of fetal growth restriction. World J Clin Cases. (2023); 11: 2855-2863.

[97] Moschino L, Bonadies L, Baraldi E. Lung growth and pulmonary function after prematurity and bronchopulmonary dysplasia. Pediatr Pulmonol. (2021); 56: 3499-3508.

[98] https://www.sipps.it/wp/wp-content/uploads/2022/01/SIP069_numero3-2021-noADV_2021-0903.pdf

[99] Escobar GJ, McCormick MC, Zupancic JA, Coleman-Phox K, Armstrong MA, Greene JD, Eichenwald EC, Richardson DK. Unstudied infants: outcomes of moderately premature infants in the neonatal intensive care unit. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. (2006); 91: 238-44.

[100] https://www.ospedalebuccherilaferla.it/wp-content/uploads/2020/11/Il-Monitoraggio-domiciliare_2020.pdf

[101] https://www.scielo.br/j/reeusp/a/xDPH6M7snxG5fJpbxKK548b/?lang=en

[102] Gee AH, Barbieri R, Paydarfar D, Indic P. Predicting Bradycardia in Preterm Infants Using Point Process Analysis of Heart Rate. IEEE Trans Biomed Eng. (2017); 64: 2300-2308.