



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI INGEGNERIA

Corso di Laurea Triennale in
Ingegneria Biomedica

**VALUTAZIONE DELL'ASSOCIAZIONE TRA LE
CARATTERISTICHE DI RESPIRAZIONE E PESO
ALLA NASCITA NEL PRETERMINE**

**ASSESTMENT OF ASSOCIATION BETWEEN
THE RESPIRATORY FEATURES AND THE
BIRTH WEIGHT IN THE PRETERM INFANT**

Relatore:
Dott. Agnese Sbröllini

Tesi di Laurea di:
Alessia Rossi

Correlatore:
Prof. Laura Burattini

A.A. 2022/2023

Abstract

Una nascita pretermine si verifica quando il bambino viene al mondo prima di aver compiuto 37 settimane di sviluppo nel grembo materno. Questa situazione è alla base di numerose complicanze che possono portare alla morte del neonato. Il rischio di decesso aumenta notevolmente col diminuire dell'età gestazionale al momento del parto, poiché molti organi e sistemi del corpo non hanno ancora terminato il loro sviluppo e non sono in grado di svolgere le loro funzioni normali in modo completo. La nascita prematura può essere sia spontanea che indotta e tra i fattori che determinano una o l'altra troviamo: precedenti gravidanze della madre, gravidanze multiple, l'età della madre, problematiche uterine, complicazioni mediche, preclampsia o rottura prematura delle membrane.

Si possono avere gravi conseguenze sia per il neonato che per la madre, principalmente dovute all'immatunità degli organi e dei sistemi del neonato.

A livello cerebrale, la prematurità può interrompere lo sviluppo del sistema nervoso centrale, portando a potenziali problemi neurologici, cognitivi e comportamentali. Inoltre, possono verificarsi difficoltà di coordinazione tra deglutizione e respirazione. Altri organi, come i polmoni, il cuore e l'intestino, possono essere colpiti, causando una serie di problemi respiratori, cardiaci e gastrointestinali con conseguenze anche a lungo termine sulla salute del neonato.

Per i polmoni in particolare, le problematiche più importanti possono essere l'apnea, ovvero una sospensione della respirazione che va dai dieci ai venti secondi o di più, in un bambino nato prima delle 37 settimane di gestazione, l'ipossia, ovvero una carenza di ossigeno ai tessuti e anche la sindrome da distress respiratorio, una condizione polmonare grave in cui i polmoni del neonato non producono abbastanza surfattante, una sostanza che aiuta a mantenerne aperti gli alveoli, causando gravi difficoltà respiratorie.

Come si evince quindi dalle osservazioni sopra riportate, un monitoraggio e un'analisi del segnale respiratorio è importante per rilevare le irregolarità e intervenire in modo tempestivo sul bambino.

In terapia intensiva neonatale, vengono monitorati parametri vitali come temperatura corporea, saturazione, pressione arteriosa, frequenza cardiaca e respiratoria e sono utilizzati dispositivi come bilance per neonati, monitor dell'ossigeno ematico e monitor della frequenza cardiaca.

I neonati prematuri possono essere inoltre intubati per monitorare il bilancio idrico e la concentrazione di anidride carbonica nel sangue con l'utilizzo anche di sensori di flusso d'aria e sistemi computerizzati per controllare la funzione respiratoria.

Esiste poi una correlazione tra lo sviluppo degli organi, in particolare quelli del sistema respiratorio, e il peso del bambino al momento della nascita: i polmoni, ad esempio, possono presentare

un'immaturità strutturale e funzionale che rende la respirazione difficile ed il peso del bambino è un importante indicatore dello sviluppo di tali organi.

A conferma di ciò a livello sperimentale è stata studiata la correlazione tra la frequenza ed il volume respiratorio di un campione di dieci bambini ed il peso di tali neonati al momento della nascita, per verificare che tipo di legami esistano tra questi indicatori.

Tramite l'elaborazione di un programma, sono state ricavate la frequenza ed il volume respiratori dei dieci bambini per ogni finestra temporale e grazie a questi dati abbiamo potuto calcolare la correlazione ed osservare che questa ha valori molto bassi, ovvero $-0,47$ per la frequenza e $0,19$ per il volume. Visualizzando inoltre, questi dati attraverso una retta di regressione è stato possibile evincere che si distanziano notevolmente da questa. Quello che emerge da queste analisi è che i valori ricavati sono troppo diversi tra loro. Può essere affermato che la procedura utilizzata per ricavare i valori dal segnale respiratorio non è ottimizzata e per questo devono essere effettuati miglioramenti nelle analisi di tale segnale.

Indice

Introduzione	I
1) I neonati prematuri	1
1.1 DEFINIZIONE DI NEONATO PREMATURO	1
1.2 FATTORI CHE PORTANO ALLA NASCITA PRETERMINE	2
1.3 CONSEGUENZE DELLA NASCITA PRETERMINE	4
1.4 CLASSIFICAZIONE DELLE NASCITE PRETERMINE	6
1.5 RITARDO DI CRESCITA INTRAUTERINO	9
2) La respirazione	11
2.1 SISTEMA RESPIRATORIO DELL'ADULTO	11
2.2 CIRCOLAZIONE FETALE.....	14
2.3 SISTEMA RESPIRATORIO NEI NEONATI A TERMINE	16
2.4 SISTEMA RESPIRATORIO NEI NEONATI PRETERMINE	20
2.5 PROBLEMATICHE RESPIRATORIE LEGATE ALL' IMMATURITÁ DEI POLMONI	22
2.5.1 <i>Apnea nei neonati prematuri</i>	22
2.5.2 <i>Ipossia</i>	25
2.5.3 <i>Sindrome da distress respiratorio</i>	27
3) Il segnale respiratorio	30
3.1 SEGNALE RESPIRAZIONE	30
3.2 CAPACITÁ POLMONARE IN RELAZIONE AL PESO ALLA NASCITA.....	31
3.3 SISTEMI DI MONITORAGGIO DEL PESO E DELLA RESPIRAZIONE.....	33
4) La respirazione e il peso neonatali	36
4.1 IPOSVILUPPO DEGLI ORGANI IN BASE AL PESO	36
5) Associazione tra la respirazione e il peso alla nascita nei neonati pretermine	38
5.1 DESCRIZIONE DEL DATABASE	38
5.2 METODI	39
5.3 RISULTATI.....	40
5.4 DISCUSSIONE.....	45
Conclusioni	II
Bibliografia	IV

Introduzione

La nascita prematura, secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), avviene quando un bambino nasce prima del completamento della 37a settimana di gravidanza. Queste nascite premature sono suddivise principalmente in tre categorie: prematuro tardivo (32-33 settimane), molto prematuro (28-31 settimane) ed estremamente prematuro (meno di 28 settimane).

I sintomi di un parto pretermine includono contrazioni uterine regolari prima della 37a settimana, rottura precoce delle membrane e dilatazione cervicale superiore a 2 cm. Nel mondo, il 5-12% delle gravidanze si traduce in una nascita prematura, mentre in Italia, circa il 7% dei neonati nasce prematuro.

La nascita prematura comporta rischi significativi, con una mortalità nel primo anno di vita del 3,7%, principalmente dovuta a decessi neonatali. Inoltre, i bambini nati prematuri affrontano maggiori rischi di disabilità permanenti come la paralisi cerebrale e problemi respiratori cronici.

Le complicanze della prematurità coinvolgono molti organi e sistemi, tra cui il sistema respiratorio, con problematiche come l'apnea o la sindrome da distress respiratorio

Nei neonati prematuri, la frequenza respiratoria è più elevata (oltre 60 respiri/minuto) e la respirazione può essere superficiale e irregolare. La capacità polmonare è influenzata dal peso alla nascita, con bambini più pesanti che mostrano una maggiore capacità.

É quindi importante monitorare il segnale respiratorio del neonato pretermine in modo continuo, per rilevare le irregolarità e intervenire in modo tempestivo.

In terapia intensiva neonatale, vengono monitorati parametri vitali come temperatura corporea, saturazione, pressione arteriosa, frequenza cardiaca e respiratoria e sono utilizzati dispositivi come bilance per neonati, monitor dell'ossigeno ematico e monitor della frequenza cardiaca.

I neonati prematuri possono essere intubati e monitorati per il bilancio idrico e la concentrazione di anidride carbonica nel sangue con l'utilizzo anche di sensori di flusso d'aria e sistemi computerizzati per monitorare la funzione respiratoria.

Questi monitoraggi sono essenziali a causa della loro immaturità e delle sfide respiratorie che affrontano nei primi giorni di vita e aiutano a valutare e gestire il loro stato di salute polmonare.

Come esempio di ciò è stato analizzato un campione di dieci bambini prematuri, analizzandone l'associazione tra la respirazione e il peso alla nascita, tramite segnali come la frequenza respiratoria e il volume, in modo da ottenere una correlazione tra questi indicatori e il peso del bambino.

1) I neonati prematuri

1.1 DEFINIZIONE DI NEONATO PREMATURO

Secondo l'organizzazione mondiale della sanità (OMS) un bambino viene definito prematuro quando nasce prima del termine della gravidanza, ovvero prima del completamento della 37^o settimana di gestazione (o prima del 259^o giorno della comparsa dell'ultimo ciclo mestruale) [12].

Circa l'85% di queste nascite riguardano bambini pretermine tardivi (che nascono a 32-33 settimane), il 10% a bambini molto pretermine (nati a 28-31 settimane) e il 5% a bambini estremamente pretermine (con età gestazionale inferiore a 28 settimane).

La differenza principale tra travaglio pretermine e quello a termine è il momento in cui si verifica: mentre il travaglio pretermine inizia prima del tempo previsto, il quello a termine inizia nel periodo di gestazione considerato normale, ovvero tra la 37^a e la 42^a settimana, quando si verificano contrazioni regolari, il collo dell'utero si dilata e il bambino si posiziona per la nascita [23].

Alcuni dei sintomi che possono indicare un parto pretermine sono:

- Contrazioni uterine regolari che si verificano prima della 37^a settimana di gestazione
- Rottura precoce delle membrane
- Dilatazione cervicale maggiore di 2 cm

Attualmente, nel mondo, la nascita prematura si verifica nel 5-12% delle gravidanze, per cause spesso non ancora identificabili. In Italia si calcola che nascono quasi 35.000 bambini prematuri, pari a circa il 7% dei nuovi nati. Il tasso di mortalità (Figura 1.1) nel primo anno di vita è, in generale, intorno al 3,7% ed il 71,2% di questa mortalità è dovuta ai decessi in età neonatale (1-28 giorni di età) che per più del 90% colpisce soggetti nati pretermine [17].

Inoltre, la nascita pretermine può aumentare il rischio di insorgenza di diverse disabilità permanenti come la paralisi cerebrale, la difficoltà di apprendimento, i disturbi visivi e le malattie polmonari croniche. La sopravvivenza di questi neonati dipende in gran parte dal paese di origine: in popolazioni ancora poco sviluppate decedono anche i neonati lievemente pretermine. Nei paesi maggiormente sviluppati si stanno abbassando sempre di più i limiti di età gestazionale che permettono la sopravvivenza; basti pensare al fatto che negli anni '90 solamente pochi bambini nati sotto le 25 settimane rimanevano in vita, mentre ad oggi sopravvive quasi il 95% dei bambini nati sotto le 28 settimane, e queste percentuali oscillano tra l'8- 25% per i bambini nati tra le 23 e le 24 settimane [34]. Questi miglioramenti sono stati permessi dall'evoluzione delle cure neonatali degli ultimi decenni: una più efficiente rianimazione primaria, nuove metodiche di ventilazione, attenzione all'impiego di ossigeno e nuove misure di prevenzione e trattamento delle infezioni [7].

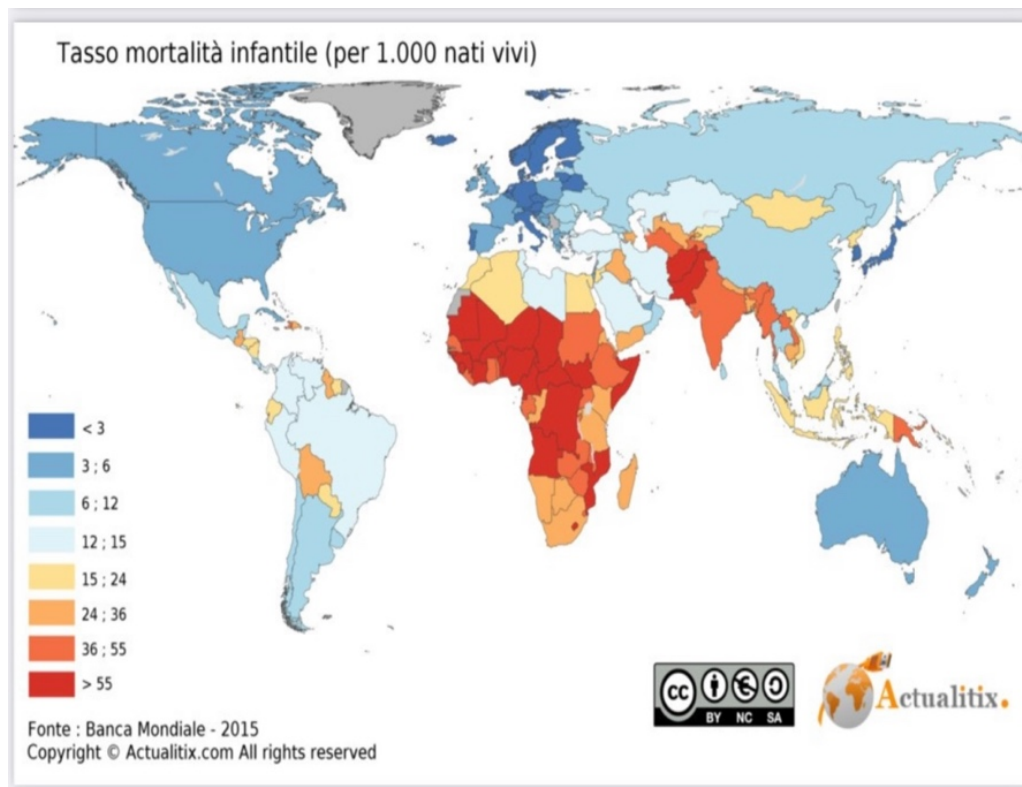


Figura 1.1: Tasso di mortalità infantile nei vari paesi del mondo

1.2 FATTORI CHE PORTANO ALLA NASCITA PRETERMINE

Una nascita prematura si classifica in due sottogruppi: la nascita pretermine spontanea e quella indotta.

Il parto spontaneo si verifica quando una serie di fattori, la maggior parte di questi ancora sconosciuta, interagendo, attivano le contrazioni uterine prima della 37^o settimana completa di gestazione.

Questo sottogruppo rappresenta la maggior parte dei casi di parto pretermine [6].

Data la mancanza di conoscenza riguardo agli elementi determinanti il parto spontaneo è ancora difficile prevedere e gestire questa problematica [28].

Si possono comunque individuare alcuni fattori come:

- Precedenti gravidanze con esito in parto pretermine: se una donna ha già avuto un parto pretermine in una gravidanza precedente, aumenta il rischio di un altro parto prematuro
- Età della madre: l'età della madre può influenzare il rischio di nascita pretermine, in particolare quando la madre è troppo giovane, o in età avanzata
- Brevi intervalli tra una gravidanza e l'altra: un intervallo di tempo adeguato tra le gravidanze consente al corpo della madre di recuperare completamente e di prepararsi per una nuova, mentre

una gravidanza che inizia troppo presto dopo una precedente può mettere sotto stress il corpo della madre e aumentare il rischio di complicazioni, inclusa la nascita pretermine

- Gravidanze multiple: gravidanze multiple aumentano il rischio di parto pretermine poiché l'utero può non essere in grado di sostenere la crescita di più di un feto fino al termine completo
- Problemi uterini o cervicali: anomalie anatomiche dell'utero o del collo dell'utero possono aumentare il rischio di parto pretermine
- Problemi placentari: problemi come la placenta previa¹ o l'insufficienza placentare² possono influire sulla durata della gravidanza
- Infezioni del tratto genitale, come l'infezione del tratto urinario o vaginale che possono aumentare il rischio di parto pretermine
- Condizioni socioeconomiche disagiate, come l'accesso limitato alle cure prenatali, l'alimentazione non adeguata, lo stress nella madre o un lavoro fisico e gravoso

Il secondo sottogruppo riguarda la nascita pretermine indotta, che si verifica quando il parto viene programmato e indotto prima delle 37 settimane di gestazione per ragioni mediche, alcune delle quali includono:

- Complicazioni mediche: alcune condizioni mediche possono richiedere un parto pretermine per proteggere la salute della madre o del bambino
- Preeclampsia³: la preeclampsia è una complicazione grave della gravidanza caratterizzata da pressione alta e danni agli organi interni. In alcuni casi, può essere necessario un parto pretermine per proteggere la salute della madre e del bambino
- Ritardo di crescita intrauterina: se il bambino non sta crescendo adeguatamente nell'utero o non riceve abbastanza nutrimento, un parto pretermine può essere programmato per evitare complicazioni
- Rottura prematura delle membrane: Se le membrane amniotiche⁴ si rompono prima delle 37 settimane di gestazione e c'è rischio di infezione o altre complicazioni, può essere necessario un parto pretermine

¹ La placenta previa è considerata una delle emergenze ostetriche del terzo trimestre di gravidanza, soprattutto durante il parto. Anatomicamente la placenta si viene a trovare davanti (previa vuol dire davanti) alla parte di presentazione fetale (testa, spalle, podice). Può essere causa di emorragie gravi.

² L'insufficienza placentare è una condizione patologica che consiste in un deficit funzionale placentare, a eziologia multifattoriale che può essere responsabile di complicanze materne

³ Patologia che può svilupparsi durante la gravidanza caratterizzata da un innalzamento eccessivo della pressione sanguigna, spesso in combinazione con il riscontro di una quantità significativa di proteine nelle urine

⁴ Membrana che avvolge l'embrione, essa delimita una cavità (cavità amniotica) entro la quale è contenuto un liquido acquoso (liquido amniotico) che ha funzioni protettive nei confronti dell'organismo

1.3 CONSEGUENZE DELLA NASCITA PRETERMINE

Un parto pretermine può comportare diverse conseguenze sia per il neonato che per la madre (Figura 1.2).

La maggior parte delle complicanze della prematurità è causata da organi e sistemi di organi sottosviluppati e immaturi. Il rischio di complicanze aumenta con il grado di prematurità.

A livello cerebrale, va ricordato come il procedere di una normale gravidanza sia accompagnato da una rapida crescita del sistema nervoso centrale (SNC), con cui il cervello si modifica in dimensioni, peso ed aspetto all'aumentare dell'età gestazionale⁵ (EG). Tale maturazione avviene prevalentemente nell'ultima parte del secondo trimestre di gravidanza e all'inizio del terzo, col verificarsi di numerosi fenomeni come la migrazione neuronale, la proliferazione cellule gliali, l'elaborazione di assoni e spine dendritiche, la formazione di sinapsi, la mielinizzazione, la morte cellulare programmata e la stabilizzazione della connettività corticale [2].

In caso di nascita pretermine questo sviluppo viene interrotto in un momento in cui la struttura e la vascolarizzazione del cervello non sono ancora state interamente formate, e, con il passaggio dall'ambiente intrauterino a quello esterno il neonato subisce stimolazioni di natura e qualità estremamente differenti da quelle che sarebbe predisposto a ricevere nell'ambiente uterino, mettendo a rischio lo sviluppo del SNC e delle competenze psicologiche.

Il neonato prematuro può presentare una minore superficie della corteccia cerebrale e del cervelletto rispetto a quelle dei nati a termine, ciò può essere dovuto a un ritardo nello sviluppo delle strutture cerebrali e può influenzare il funzionamento neurologico [32].

Tra le conseguenze della nascita pretermine, inoltre, si possono evidenziare a livello cerebrale difficoltà di coordinazione tra deglutizione e respirazione: le aree del cervello che controllano i riflessi che coinvolgono bocca e gola sono immature e pertanto, i neonati, potrebbero non essere in grado di succhiare e inghiottire normalmente, con conseguenti difficoltà di coordinazione tra deglutizione e respirazione.

Altre complicanze a livello cerebrale sono rappresentate da disfunzioni neurologiche come la paralisi cerebrale, che può causare problemi di movimento, tono muscolare anormale e difficoltà nel controllo motorio, problemi di sviluppo cognitivo e del linguaggio, con ritardi dunque nell'apprendimento e infine difficoltà nell'attenzione e nell'autocontrollo, comportando dunque problemi nel concentrarsi e nell'autoregolazione del comportamento [4].

Accanto alle profonde complicazioni a livello cerebrale, la nascita pretermine può portare ad uno sviluppo alterato di altri apparati ed organi.

⁵ Numero di settimane tra il primo giorno dell'ultimo ciclo mestruale normale della madre e il giorno del parto

Importanti conseguenze, che determinano strascichi a lungo termine, si osservano nell'apparato respiratorio, dal momento che i polmoni dei neonati possono non aver avuto abbastanza tempo per svilupparsi completamente prima della nascita [26].

Tra le problematiche più comuni si evidenziano: apnee, a causa dell'incompleta maturità del tronco encefalico che controlla la respirazione; bradicardia, ovvero un rallentamento del battito cardiaco; la sindrome da distress respiratorio, che si verifica quando i polmoni del neonato non producono abbastanza surfattante⁶, una sostanza che aiuta a mantenere gli alveoli polmonari aperti; broncodisplasia polmonare, malattia cronica dei polmoni caratterizzata da infiammazione polmonare, danni ai tessuti dei polmoni e formazione di cicatrici; infezioni respiratorie come la bronchiolite e la polmonite, dovute ad un sottosviluppato sistema immunitario.

Può inoltre verificarsi una maggiore sensibilità e predisposizione all'asma [15].

Anche il sistema cardiaco può essere compromesso, con conseguenze quali la persistenza del dotto arterioso, ovvero una connessione tra l'aorta e l'arteria polmonare presente nel feto che, normalmente, si chiude poco dopo la nascita, mentre nei neonati prematuri può rimanere aperto causando un flusso sanguigno anomalo, la bradicardia, ovvero un rallentamento del battito cardiaco e l'ipotensione⁷.

Oltre a problemi cardiaci i neonati prematuri sono a forte rischio di problemi sanguigni quali l'anemia, cioè una carenza di globuli rossi, e l'ittero⁸ [18].

Sul piano della temperatura corporea i bambini nati pretermine, possedendo poco tessuto adiposo, non sono in grado di mantenere il proprio calore corporeo, esponendoli al rischio di ipotermia.

Vanno infine considerate conseguenze a livello gastrointestinale, in particolare l'enterocolite necrotizzante, un'infiammazione dell'intestino che può portare alla necrosi⁹ e alla perforazione dell'intestino [30].

⁶ Sostanza tensioattiva a composizione chimica complessa, prodotta dopo la 35° settimana di gestazione, che rivestendo l'epitelio stesso di un film monomolecolare evita l'adesione delle pareti alveolari durante gli atti espiratori, ne mantiene l'elasticità e ne favorisce la detersione dalle impurezze pervenute con l'aria atmosferica, prevenendo il collasso degli alveoli polmonari.

⁷ Pressione sanguigna eccessivamente bassa

⁸ Eccessivo accumulo di bilirubina nel sangue che rende gialla pelle, gli occhi e altri tessuti del corpo

⁹ Morte dei tessuti

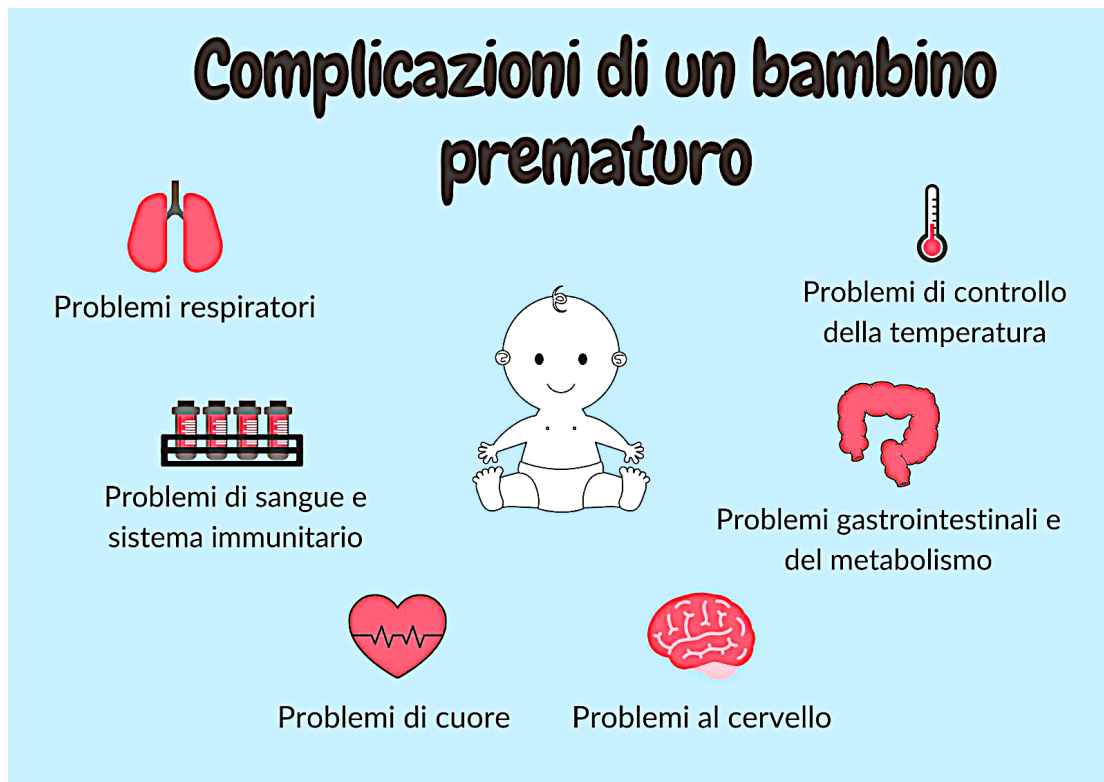


Figura 1.2: Conseguenze della nascita pretermine

1.4 CLASSIFICAZIONE DELLE NASCITE PRETERMINE

La nascita prematura determina l'interruzione dello sviluppo degli organi, degli apparati e delle competenze che il bambino deve possedere per poter sopravvivere nel mondo extra-uterino.

Il bambino prematuro nasce con organi non ancora completamente sviluppati e di conseguenza, non in grado di funzionare in maniera autonoma. I parametri comunemente utilizzati per la valutazione e classificazione dello stato del prematuro sono essenzialmente due: il peso alla nascita (PN), che è un indice del buon funzionamento degli organi del neonato, considerato che, più basso è il peso, maggiori sono i rischi per la salute del neonato, e l'età gestazionale (EG), indice della maturazione neurologica. L'importanza di una corretta classificazione del neonato risiede nel fatto che le classi identificate in base a questi parametri, presentano un diverso rischio di morbosità¹⁰ e mortalità.

Rispetto alla classificazione in base al peso si possono evidenziare tre categorie di neonati prematuri:

- Peso alla nascita estremamente basso (ELBW, dall'inglese Extremely Low Weight), cioè < 1000g;

¹⁰ La morbosità è un indice della statistica sanitaria che esprime la frequenza di una malattia in una popolazione. È definito come il rapporto tra il numero di soggetti malati e la popolazione totale

- Peso alla nascita molto basso (VLBW, dall'inglese Very Low Birth Weight), cioè tra 1000g e 1500g;
- Peso alla nascita basso (LBW, dall'inglese Low Birth Weight), cioè tra i 1500g e i 2500g;
- Infine, si definisce neonato di peso incredibilmente basso (dall'inglese Incredibly low birth weight), per sottolineare l'alto tasso di mortalità, se di peso inferiore a 750 grammi.

Va sottolineato, tuttavia, come un basso peso alla nascita possa non essere sintomo di parto prematuro, ma essere influenzato da fattori come il ritardo di crescita intrauterina (intrauterine growth restriction-IUGR).

La valutazione del nato prematuro sulla base del peso alla nascita può quindi essere considerata con riferimento all'età gestazionale.

Riguardo a questa relazione, la letteratura distingue le seguenti categorie:

- Neonati il cui peso alla nascita rientra nell'intervallo considerato adeguato all'età gestazionale (dall'inglese Appropriate for Gestational Age, AGA), compreso tra il 10° e il 90° percentile. Ciò significa che il loro peso è in linea con quanto ci si aspetta per la durata della gravidanza.
- Neonati il cui peso alla nascita è inferiore sia all'età gestazionale che al 10° percentile (dall'inglese Small for Gestational Age, SGA). Gli SGA possono essere il risultato di una crescita ritardata o di una restrizione della crescita intrauterina.
- Neonati il cui peso alla nascita è superiore sia all'età gestazionale che al 90° percentile (dall'inglese Large for Gestational Age, LGA): il cui peso alla nascita è superiore sia all'età gestazionale che al 90° percentile. LGA può essere il risultato di fattori come il diabete gestazionale, una crescita accelerata del feto o fattori genetici [33,23].

La procedura con cui viene calcolato correttamente il momento del concepimento, e quindi l'età gestazionale al momento del parto, si è servita nel corso degli anni di tecnologie sempre più precise e specifiche. In passato, l'utilizzo dell'età gestazionale come parametro è stato limitato, in quanto basato su informazioni altamente imprecise, quali dati sulla storia della gravidanza (comprese le sensazioni materne dei primi movimenti fetali), aspetti fisici, quali la lunghezza della cervice al primo trimestre, la precoce rilevazione del battito fetale (10-12 settimane) o auscultazione (19-21 settimane), la misura dell'altezza del fondale uterino.

Attualmente, la valutazione dell'età gestazionale avviene tramite complesse metodiche ultrasonografiche¹¹ che comprendono la misurazione del sacco amniotico, della lunghezza del feto

¹¹ Le metodiche ultrasonografiche, o ecografiche, sono procedure diagnostiche che utilizzano onde sonore ad alta frequenza per creare immagini degli organi e dei tessuti all'interno del corpo

nel primo trimestre, della circonferenza cranica, addominale e della lunghezza del femore nel secondo e terzo trimestre¹².

In base a tale parametro, i neonati prematuri si distinguono in:

- Estremamente pretermine: nati tra la 22° settimana e la 28° non completa; Essendo nati molto prematuramente, presentano un rischio significativo per la loro salute e richiedono cure specializzate in unità di terapia intensiva neonatale
- Molto pretermine: nati tra la 28° settimana e la 32° non completa; Anche se ancora prematuri, hanno un maggior grado di sviluppo rispetto ai neonati estremamente pretermine, ma potrebbero comunque richiedere cure speciali e monitoraggio per affrontare possibili complicanze
- Lievemente pretermine: nati tra la 32° settimana e la 37° non completa. Non sono considerati prematuri estremi o molto prematuri, ma possono comunque avere una maggiore suscettibilità a problemi di salute rispetto ai neonati nati a termine completo [17]

La gran parte dei neonati prematuri, circa l'84%, nasce tra la 32° settimana e la 37° settimana non completa, il 10% nasce tra la 28° e la 32° non completa e solo il 5% tra la 22° e la 28° non completa, in alcuni casi possono verificarsi gravi complicazioni e un piccolo 1% può non sopravvivere (Figura 1.3).

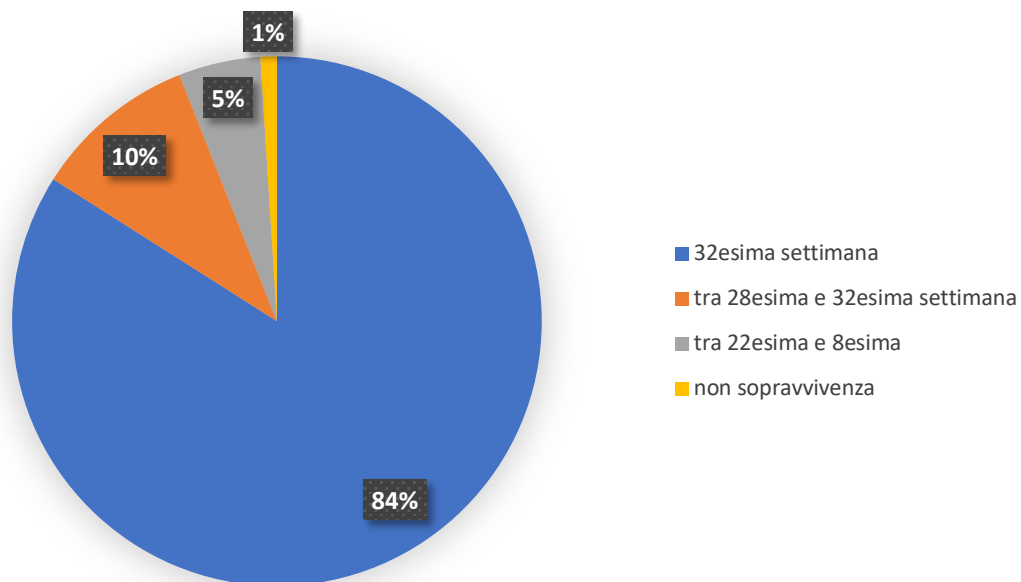


Figura 1.3: Percentuali di nascita in relazione all'età gestazionale

¹² MacGregor, Sabbagha, 2008

Queste classificazioni sono utili in quanto ad ogni categoria corrisponde una differenza nella distribuzione della frequenza e nell'eventuale presenza e gravità di patologie conseguenti alla prematurità.

1.5 RITARDO DI CRESCITA INTRAUTERINO

Il ritardo di crescita intrauterino (IUGR¹³) definisce una evoluzione fetale ridotta rispetto alla norma e un limitato potenziale di crescita nel bambino che, nella maggior parte dei casi, nasce pretermine. Generalmente un feto si indica affetto da IUGR se il peso e/o la lunghezza durante la gravidanza sono inferiori al decimo percentile rispetto alla specifica età gestazionale e la circonferenza dell'addome è sotto al 2,5esimo percentile [1].

Questa condizione implica possibili problemi di salute associati morbidità neonatale, disturbi della crescita, come deficit di tipo neurocognitivo, aumentata suscettibilità al diabete e altre patologie fino addirittura alla morte fetale.

Lo IUGR è principalmente causato dal rallentamento patologico del percorso di accrescimento, palesandosi in un feto che non è in grado di raggiungere il suo potenziale di crescita.

Si stima che il tasso di incidenza di tale patologia possa essere pari circa al 5%, con un progressivo aumento negli ultimi due decenni.

Non a tutti i feti che presentano dimensioni corporee ridotte è attribuita questa condizione medica. Quando si parla di IUGR è importante e necessario operare una distinzione rispetto ai soggetti con grandezza inferiore rispetto all'età gestazionale (SGA¹⁴): l'IUGR è un termine che descrive specificamente il ritardo nella crescita fetale causato da fattori interni al feto, mentre SGA indica che il feto ha un peso inferiore rispetto al normale per la sua età gestazionale, che può essere causato da diversi motivi, tra cui il ritardo di crescita intrauterino [14].

Un feto IUGR può essere classificato come simmetrico o asimmetrico a seconda delle caratteristiche e proporzioni che il corpo ha assunto durante la crescita in età gestazionale.

Nel caso dell'IUGR simmetrico, si verifica una restrizione bilanciata e proporzionata della crescita. Ciò significa che il peso e le dimensioni principali del feto, come la lunghezza del femore, la

¹³ Intrauterine growth restriction (o retardation), cioè restrizione (o ritardo) della crescita intrauterina

¹⁴ small for gestational-age

circonferenza del bacino e la circonferenza della testa, sono affette da una crescita proporzionata, sebbene ridotta.

La patologia di tipo asimmetrico invece, è associata ad un disordine evolutivo che insorge solamente verso la fine della gestazione, durante il terzo trimestre, quando la crescita ha già raggiunto i due terzi del totale. In questi soggetti l'accrescimento osseo non è influenzato, in quanto già quasi del tutto terminato e di conseguenza neanche le dimensioni corporee risultano corrotte. È invece penalizzata la crescita muscolare e la formazione di grasso.

In entrambi i casi, le cause scatenanti di questa condizione clinica sono da ricercare ed attribuire principalmente a due macro-aree relative allo stile di vita della madre e a fattori strettamente fetodipendenti [35].

La diagnosi di stato IUGR è eseguita valutando ed utilizzando principalmente il dato relativo al peso del feto e confrontandolo con curve normali di riferimento associate ai pesi dei feti alla medesima età gestazionale delle popolazioni in simili condizioni sociali e demografiche.

Valutare il peso del feto prima della nascita, quando si trova nel grembo materno, è un'operazione di stima basata su alcuni parametri relativi alle dimensioni fisiche dell'oggetto di analisi. Il parametro che si ricava è infatti definito come "stima del peso del feto"¹⁵.

Esistono vari modelli utilizzati per ottenere tale stima, tutti basati su una combinazione di alcuni parametri ricavati tipicamente grazie ad un ecografo con cui si conduce un'analisi ad ultrasuoni sul ventre della madre per poter misurare alcune dimensioni fisiche del feto. Uno dei modelli più diffusi ed utilizzati è quello di Hadlock et.al [16], descritto in equazione (Equazione 4.1):

$$\log_{10} EFW = 1,3596 - 0,00386(AC \cdot FL) + 0,0064(HC)(1.1) + 0,00061(BPD \cdot AC) + 0,0424(AC) + 0,174(FL)$$

Equazione 4.1: modello di Hadlock

Questo utilizza una regressione multipla di quattro parametri relativi al feto per valutare il logaritmo di estimated total weight (EFW). Nell'equazione la circonferenza del cranio (HC), la lunghezza del femore (FL), la circonferenza dell'addome (AC) e il diametro biparietale (BPD) sono pesati per alcuni valori numerici che sono stati ricavati sperimentalmente.

¹⁵ Estimated Fetal Weight, EFW

2) La respirazione

2.1 SISTEMA RESPIRATORIO DELL'ADULTO

L'apparato respiratorio (Figura 2.1) è l'insieme degli organi e delle strutture che consentono gli scambi gassosi tra l'ambiente circostante (carico di ossigeno) e l'organismo umano (il cui sangue è carico di anidride carbonica). Il funzionamento dell'apparato respiratorio risulta dunque strettamente connesso al funzionamento del sistema circolatorio.

Il sistema respiratorio si compone delle vie aeree e dei polmoni, organi che ospitano gli scambi gassosi. I polmoni, situati nella cavità toracica, sono avvolti da una membrana sierosa¹⁶, la pleura, fondamentale per lo svolgimento delle loro funzioni. Tra di loro risultano separati da uno spazio compreso tra la colonna vertebrale e lo sterno, il mediastino, che comprende al suo interno il cuore, l'esofago, la trachea, i bronchi, il timo e i grossi vasi. Ognuno dei due polmoni all'estremità superiore presenta un apice che si estende verso l'alto fino alla base del collo e l'estremità inferiore, poggia sul muscolo diaframmatico. Il loro compito principale è quello di ricevere il sangue carico di anidride carbonica e prodotti di scarto dalla circolazione sanguigna e di ripulirlo: una volta ripulito il sangue viene poi inviato al cuore, da dove viene "spedito" a tutti gli organi e tessuti. I polmoni hanno un alto grado di elasticità che favorisce l'espulsione dell'aria durante l'espirazione.

Le vie aeree superiori includono:

- Il naso esterno e le cavità nasale, dove si aprono i seni paranasali, che scaldano l'aria;
- La faringe, connessa all'orecchio medio della tuba di Eustachio, all'esofago e alla laringe;
- La laringe, contenente le corde vocali e agente come cassa di risonanza;

Le vie aeree inferiori includono la trachea, i bronchi e i bronchioli, dotati di una parete ad anelli cartilaginei, i quali conferiscono una rigidità strutturale che garantisce la loro pervietà; questi si diramano ulteriormente fino a presentare, alle loro estremità, gli alveoli polmonari che, a loro volta, si diramano in sacchi (o infundiboli) alveolari, piccole strutture a forma di sacchetto disposte a grappolo d'uva che rappresentano la parte terminale delle vie respiratorie, attraverso le cui pareti avvengono gli scambi gassosi con il sangue.

L'aria che transita nelle vie aeree viene riscaldata e umidificata dal contatto con la mucosa respiratoria, responsabile della produzione del muco, che intrappola le sostanze e gli organismi nocivi nell'aria inspirata e che viene spinto dalle ciglia dell'epitelio respiratorio verso il sistema digerente.

¹⁶ Si dicono tonache o membrane sierose le membrane che delimitano nel torace e nell'addome cavità chiuse, le quali prendono rapporto con vari organi degli apparati digerente, respiratorio, urogenitale

All'interno del parenchima polmonare¹⁷, i bronchioli si ramificano in modo dicotomico fino ad aprirsi negli alveoli, unità morfo-funzionali del parenchima polmonare rappresentata da camere e pareti estremamente sottili e avvolte dai capillari del circolo polmonare.

La respirazione indica il processo di scambio di ossigeno e anidride carbonica tra i tessuti dell'organismo e l'ambiente, la ventilazione indica il circolo dell'aria tra i polmoni e l'ambiente. La respirazione o atto respiratorio è suddiviso in due fasi: la fase d'inspirazione e la fase d'espiazione. L'inspirazione prevede il richiamo di aria dall'esterno verso i polmoni e necessita della riduzione della pressione attraverso l'aumento del volume della gabbia toracica. Questo processo necessita della contrazione dei muscoli inspiratori. I muscoli inspiratori principali sono il diaframma e i muscoli intercostali esterni, che estendono il torace verso l'addome e l'esterno.

I muscoli inspiratori accessori, che intervengono durante l'inspirazione forzata caratteristica dell'attività fisica, sono gli sternocleidomastoidei e gli scaleni. La fase d'espiazione prevede la fuoriuscita di aria dai polmoni verso l'esterno e necessita dell'aumento della pressione attraverso la riduzione del volume della gabbia toracica. Non vi sono muscoli espiratori principali: questo processo avviene normalmente con il rilasciamento del diaframma e degli intercostali esterni. I muscoli espiratori accessori intervengono durante l'espiazione forzata e sono i muscoli addominali e intercostali interni, che aumentano la velocità di espiazione.

La barriera tra il sangue del circolo polmonare e gli alveoli, a diretto contatto con l'esterno, è estremamente sottile ed è rappresentata dalla sola parete alveolare e dall'endotelio capillare [22]. Attraverso la barriera avvengono scambi di gas che seguono il gradiente di concentrazione¹⁸: ciascun gas si sposta dallo spazio a pressione parziale maggiore verso lo spazio a pressione parziale minore (Tabella 2.1).

Ambiente	Spazio alveolare	Arteria Polmonare
PO ₂	100mmHg	40mmHg
PCO ₂	40mmHg	46mmHg

Tabella 2.1: Valori di pressione

¹⁷ Il parenchima polmonare è tutta la regione dei polmoni intorno all'albero bronchiale ed è formato dall'insieme di tutti i lobuli polmonari

¹⁸ In chimica, il gradiente di concentrazione è il gradiente associato ad una differenza di concentrazione di una stessa specie chimica tra due volumi adiacenti

I capillari che avvolgono gli alveoli trasportano sangue povero di ossigeno e ricco di anidride carbonica, il gradiente di pressione¹⁹ parziale richiama nell'alveolo l'anidride carbonica e nel capillare l'ossigeno; quindi, dopo aver percorso gli alveoli i capillari abbondano in ossigeno e sono poveri in anidride carbonica. L'ossigeno nel sangue viaggia in gran parte legato all'emoglobina, sotto forma di ossiemoglobina; l'anidride carbonica viaggia solo in minima parte legata all'emoglobina, sotto forma di carbossiemoglobina. Gran parte dell'anidride carbonica viaggia nel sangue come acido carbonico²⁰. L'emoglobina (Hb) è una proteina quaternaria situata negli eritrociti ed è formata da quattro catene polipeptidiche uguali a due a due: 2a e 2b. Ciascuna catena contiene un gruppo eme, molecola organica complessa che ospita un atomo di ferro al suo centro. Ciascun atomo di ferro, contenuto nei gruppi eme, è in grado di unirsi con un legame dativo²¹ a una molecola di ossigeno; quindi, una molecola di emoglobina è in grado di legare quattro molecole di ossigeno. La funzione principale dell'emoglobina è infatti l'acquisizione dell'ossigeno a livello degli alveoli polmonari e la sua cessione ai tessuti periferici. L'affinità dell'emoglobina per l'ossigeno dipende dal pH, dalla temperatura e dalla pressione parziale: negli alveoli la pressione parziale di ossigeno è alta e corrisponde a quella atmosferica, quindi l'emoglobina lega molto efficacemente l'ossigeno, nei tessuti periferici la pressione parziale di ossigeno è bassa perché il gas viene consumato e progressivamente ridotto in acqua; quindi, l'emoglobina tende a cedere l'ossigeno al tessuto.

Tutto il sistema cardio-respiratorio viene controllato dal sistema nervoso: la regolazione del respiro avviene tramite un centro che si trova nel midollo allungato che elabora una moltitudine di stimoli afferenti provenienti dal polmone, dalle alte vie respiratorie e da chemorecettori periferici e intra-arteriosi (nel globo carotideo e nell'arco aortico).

In risposta a tutti questi impulsi, vengono elaborati i segnali che sono inviati ai muscoli respiratori. Tra le strutture periferiche è di rilievo l'attività svolta dai recettori che si trovano a livello carotideo, sensibili alle variazioni della concentrazione ematica di ossigeno, anidride carbonica e al pH. Questi recettori trasmettono tramite i nervi vago e glossofaringeo segnali al midollo allungato. Sulla mucosa laringea si trovano invece recettori sensibili a stimoli di natura meccanica nonché chimica attivati ad esempio nel caso di aspirazione di materiale gastrico [13, 31].

Valori normali di frequenza respiratoria:

- 14-20 atti respiratori al minuto nell'adulto
- 30-80 atti respiratori al minuto nel neonato

¹⁹ gradiente pressorio è la grandezza fisica che descrive in quale direzione e con quale velocità si ha la massima variazione di pressione in un dato luogo

²⁰ L'acido carbonico è un ossiacido diprotico poco stabile in cui l'atomo centrale è il carbonio che in questo composto ha come numero di ossidazione +4

²¹ Il legame dativo un particolare legame covalente in cui la coppia di elettroni che viene condivisa è fornita da uno solo dei due atomi (atomo donatore), mentre l'altro (atomo accettore) mette a disposizione l'orbitale libero

- 20-40 atti respiratori al minuto nel bambino

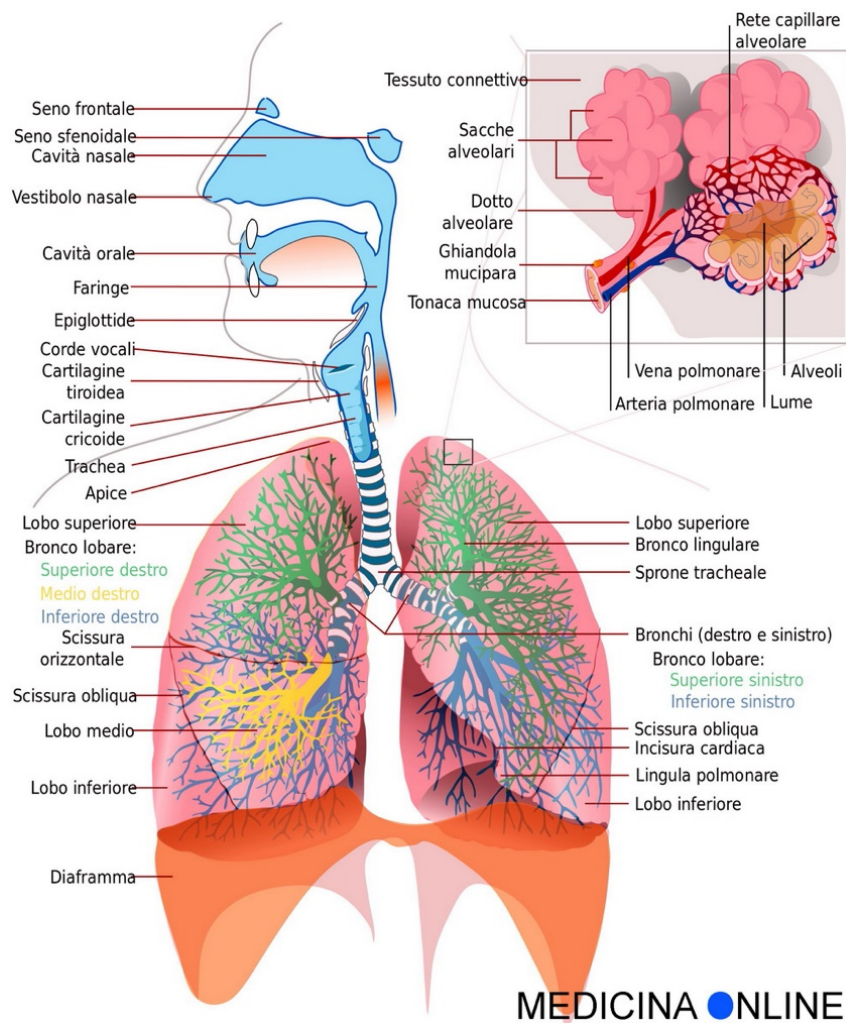


Figura 2.1: Sistema respiratorio sviluppato

2.2 CIRCOLAZIONE FETALE

Mentre si trova nel grembo materno, il feto non usa i polmoni per respirare nel modo in cui lo fa successivamente al parto, poiché gli apparati respiratorio, digerente e urinario non sono in grado di svolgere le loro funzioni. Durante la vita intrauterina la circolazione corporea è organizzata in modo che gli scambi gassosi e l'apporto di sostanze nutritive si realizzino attraverso la placenta, a livello della quale avvengono gli scambi metabolici fra il sangue fetale e il sangue materno. Il sangue del

feto giunge alla placenta mediante le due arterie ombelicali: sono questi rami delle arterie iliache²² interne che, attraverso il cordone ombelicale raggiungono la placenta portando sangue venoso.

Lì poi si capillarizzano per permettere gli scambi tra sangue fetale e sangue materno. Dai capillari placentari si forma la vena ombelicale che, mediante il cordone ombelicale, raggiunge il feto, trasportando sangue ossigenato e ricco di sostanze nutritive (sangue arterioso) (Figura 2.2).

Poiché i polmoni non svolgono le funzioni che sono proprie ad essi nella vita postnatale, l'arteria polmonare è collegata all'aorta mediante il dotto arterioso di Botallo²³, che consente al sangue spinto dal ventricolo destro, di evitare il circolo polmonare e di passare direttamente nella circolazione generale. Da ricordare che nel feto, e fino alla nascita, i due atri sono collegati attraverso il forame ovale di Botallo.

Nella circolazione fetale, quindi, non esiste una netta separazione fra sangue arterioso e sangue venoso. Dopo la nascita il cordone ombelicale viene reciso e la placenta viene espulsa.

Il benessere del feto dipende da un adeguato rapporto dei villi coriali²⁴ con il sangue materno. Una riduzione della circolazione utero- placentare porta a ipossia fetale, per livelli di ossigeno inferiori alla norma, e ritardo di crescita intrauterina (IUGR). Marcate riduzioni della circolazione possono provocare la morte dell'embrione /feto [31].

Di seguito sono elencati i valori normali in un campione di sangue arterioso ombelicale in un neonato a termine:

- pH: 7.18 – 7.38
- PaCO₂: 32 – 66 (mmHg)
- HCO₃: 17 – 27 (mmol/L)
- PaO₂: 6 – 31 (mmHg)
- Base excess: -8 – 0 (mmol/L); (Base deficit: 0 – 8)

Valori normali di sangue arterioso ombelicale in un neonato prematuro:

- PH: 7.14 – 7.4
- PaCO₂: 32 – 69 (mmHg)
- HCO₃: 16 – 27 (mEq/L)
- Base excess: -7.6 – 1.3 (mEq/L)

²² Vaso sanguigno di grandi dimensioni che si trova nella regione pelvica del corpo umano

²³ Il dotto arterioso di Botallo è un piccolo vaso che nel feto collega l'arteria polmonare all'aorta. Solitamente si chiude spontaneamente a 10-15 ore dal parto, ma quando ciò non avviene il sangue dall'aorta continua a passare nell'arteria polmonare.

²⁴ Villi coriali (villi del corion) costituiscono la parte embrionale della placenta. Sono ricchi di capillari, assorbono ossigeno e nutrimento dal sangue materno e, contemporaneamente, cedono alla madre anidride carbonica e altre sostanze di rifiuto del feto

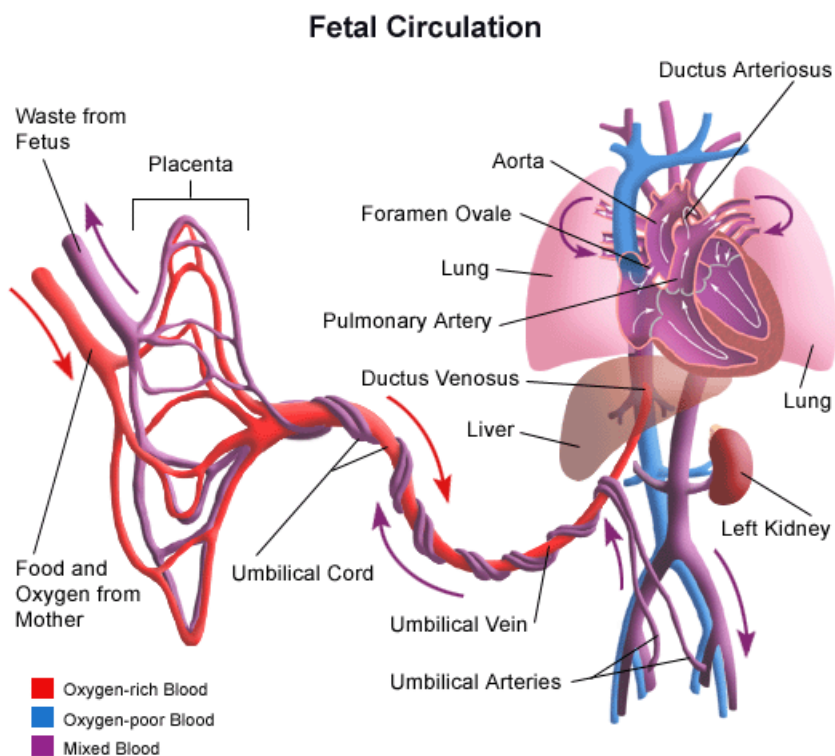


Figura 2.2: Circolazione fetale

2.3 SISTEMA RESPIRATORIO NEI NEONATI A TERMINE

Il sistema respiratorio dei neonati a termine è ancora in via di sviluppo e può differire leggermente da quello degli adulti. Tuttavia, alla nascita, i neonati a termine dovrebbero essere in grado di respirare autonomamente senza assistenza.

A circa 3.5 settimane compare nel pavimento della faringe una piccola tasca chiamata solco polmonare²⁵. Questa cresce verso il basso e si divide in due gemme polmonari entro la quarta settimana. Le gemme polmonari si ramificano, occupando la parte posteriore del cuore, e dando origine all'albero bronchiale che si completa entro la fine del sesto mese. Gli alveoli si formano per gemmazione dei bronchioli per tutto il periodo della gestazione e dopo la nascita. Alla ventottesima settimana l'apparato respiratorio risulta sufficientemente sviluppato per consentire la respirazione in modo indipendente, cioè senza assistenza.

Entro l'undicesima settimana il feto inizia la respirazione fetale: inspira ed espira il liquido amniotico, in modo da stimolare lo sviluppo dei polmoni ed allenare i muscoli respiratori. Per i neonati

²⁵ Solcatura profonda normalmente presente nei polmoni, di cui delimita i lobi

inizialmente è molto difficile respirare perché i polmoni del feto sono collassati e senza aria, e deve fare dei respiri molto energetici per aprire gli alveoli. Quando le resistenze polmonari diminuiscono, il forame ovale si chiude così come il dotto arterioso ed il flusso del sangue polmonare aumenta per adattarsi al flusso d'aria. Lo sviluppo e la crescita dei polmoni iniziano durante la gravidanza e continuano dopo la nascita, nei primi anni di vita.

La maturazione dei polmoni è suddivisa in quattro fasi istologiche: stadio pseudo ghiandolare, stadio canicolare, stadio del sacco terminale o sacculare e, infine, stadio alveolare (Figura 2.3).

- Stadio pseudo ghiandolare (5-17 settimane): durante questo stadio, i polmoni in via di sviluppo assomigliano alle ghiandole esocrine. Alla fine della sedicesima settimana tutti gli elementi principali del polmone si sono formati, ad eccezione di quelli coinvolti nello scambio gassoso. La respirazione non è possibile, di conseguenza i feti che nascono in questo periodo non sono in condizioni di sopravvivere.
- Stadio canicolare (16-26 settimane): questo stadio si sovrappone allo stadio pseudo ghiandolare. Durante questo stadio, il lume dei bronchioli e dei bronchioli terminali si dilata, mentre il tessuto polmonare è soggetto a un'intensa vascolarizzazione. Entro la ventiquattresima settimana, ciascun bronchiolo terminale ha formato due o più bronchioli respiratori, ciascuno dei quali si suddivide ulteriormente da tre a sei passaggi, i dotti alveolari primordiali. Al termine dello stadio canicolare (26 settimane) la respirazione è possibile perché alle estremità dei bronchioli alveolari si sono sviluppati dei sacchi terminali (alveoli primordiali) costituiti da una sottile parete, inoltre il tessuto polmonare è ben vascolarizzato. Sebbene un feto nato alla fine di questo periodo possa sopravvivere se sottoposto a terapia intensiva, questo neonato prematuro presenta ancora un alto rischio di mortalità poiché non solo il sistema respiratorio, ma anche altri apparati, sono ancora relativamente immaturi [25].
- Stadio del sacco terminale (24 settimane-nascita): durante lo stadio terminale si assiste allo sviluppo di numerosi altri sacchi terminali (alveoli primordiali) il cui epitelio diventa molto sottile. In questi sacculi iniziano ad apparire i capillari. Il contatto profondo tra cellule epiteliali ed endoteliali costituisce la barriera sangue-aria (o ematoaerea), che permette, in caso di nascita prematura, uno scambio gassoso adeguato alla sopravvivenza del feto. A 26 settimane i sacchi terminali sono rivestiti principalmente di cellule epiteliali pavimentose di origine endodermica, gli pneumociti di tipo I, attraverso i quali si verificano gli scambi gassosi. La rete capillare prolifera rapidamente nel mesenchima che circonda gli alveoli, ed è presente un concomitante attivo sviluppo dei capillari linfatici. Tra le cellule epiteliali pavimentose sono disseminate anche delle cellule epiteliali secernenti, gli pneumociti di tipo II, che producono il surfattante polmonare,

complessa miscela di fosfolipidi e proteine. Il surfattante forma una pellicola monomolecolare sulle pareti interne dei sacchi alveolari che si contrappone alle forze di tensione superficiale nell'interfaccia tra aria e alveoli. Ciò facilita l'espansione dei sacchi terminali e previene l'atelectasia²⁶ (collasso dei sacchi durante l'espirazione). La maturazione degli pneumociti di tipo II²⁷ e la produzione del surfattante variano abbondantemente tra feti e differente età gestazionale. La produzione del surfattante aumenta durante gli stadi terminali della gravidanza, particolarmente nelle ultime due settimane. La produzione di surfattante inizia tra la ventesima e la ventiduesima settimana e, sebbene sia presente in piccole quantità anche nei prematuri, raggiunge livelli adeguati solo nel tardo periodo fetale. Tra la ventiseiesima e ventottesima settimana il feto di solito pesa circa un chilo e i sacchi alveolari e il surfattante sono presenti in quantità sufficiente da permettere la sopravvivenza di un bambino nato prematuramente. Prima di tale periodo i polmoni sono di solito incapaci di sostenere un adeguato scambio di gas, in parte per la scarsa ampiezza della superficie alveolare e in parte per un'incompleta vascolarizzazione. Per la sopravvivenza e lo sviluppo neurologico dei prematuri è fondamentale lo sviluppo di una corretta vascolarizzazione polmonare e una quantità di surfattante piuttosto che la presenza del sottile sacco terminale o dell'epitelio alveolare primitivo. I feti che nascono tra la ventiquattresima e ventiseiesima settimana dalla fecondazione possono sopravvivere se trattati in terapia intensiva; tuttavia, possono essere affetti da sindrome da insufficienza respiratoria per carenza del surfattante. La sopravvivenza di questi neonati è aumentata notevolmente con l'utilizzo, prima della nascita, dei corticosteroidi²⁸, in quanto questi inducono la produzione di surfattante, nonché con la terapia postnatale sostituita con surfattante.

- Stadio alveolare (32 settimane- 8 anni): esattamente al termine dello stadio di sacco terminale ha inizio lo stadio alveolare, così chiamato sulla base del termine alveolo. I sacchi terminali analoghi agli alveoli sono presenti a 32 settimane. Il rivestimento epiteliale dei sacchi si riduce ulteriormente fino a diventare un sottile rivestimento pavimentoso. Gli pneumociti di tipo I²⁹ diventano così sottili che i capillari adiacenti si ramificano nei sacchi alveolari. Al termine del periodo fetale (38 settimane), i polmoni sono capaci di respirare perché la membrana alveolo-

²⁶ L'atelectasia è una condizione caratterizzata dall'assenza di aria e dal collasso di una porzione o di tutto il polmone

²⁷ Gli pneumociti di tipo II sono cellule tondeggianti, più piccoli degli pneumociti di tipo I ma sono molto più numerosi. Possono trovarsi in gruppi oppure isolati. Per la loro particolare morfologia (cellule cilindriche) occupano solo il 5% della superficie alveolare.

²⁸ Anche conosciuti come farmaci corticosteroidi, semplicemente corticosteroidi o farmaci antinfiammatori steroidei, i cortisonici sono farmaci di sintesi aventi struttura chimica analoga a quella degli ormoni corticosteroidi naturalmente prodotti dal nostro organismo e, più precisamente, dalle ghiandole surrenali

²⁹ Gli pneumociti di tipo I, definiti anche "piccole cellule alveolari", ricoprono circa il 90% della superficie alveolare totale. Sono cellule piccole, sottili, le quali si sviluppano come un sottile film che ricopre la superficie dell'alveolo. Gli pneumociti di tipo I aderiscono alla superficie dei vasi capillari tramite la membrana basale, permettendo la diffusione e lo scambio dei gas.

capillare³⁰ è sufficientemente sottile da consentire lo scambio gassoso. Sebbene non inizino a eseguire questa funzione vitale se non dopo la nascita, i polmoni sono ben sviluppati e capaci di funzionare immediatamente. All'inizio dello stadio alveolare (32 settimane), ciascun bronchiolo respiratorio termina in un grappolo di sacchi alveolari dalle pareti molto sottili e separati gli uni dagli altri da tessuto connettivo lasso³¹. Questi sacchi sono i futuri dotti alveolari. Lo scambio gassoso, nella transizione della dipendenza dalla placenta alla completa autonomia, richiede nei polmoni le seguenti fasi di adattamento: produzione del surfattante nei sacchi alveolari, trasformazione dei polmoni da organi secernenti a organi capaci di scambio gassoso, formazione in parallelo della circolazione sistemica e di quella polmonare [24].

Circa il 95% degli alveoli maturi si sviluppa nel periodo postnatale. Prima della nascita, gli alveoli primitivi appaiono come piccole sporgenze sulle pareti dei bronchioli respiratori e dei sacchi alveolari, dilatazioni terminali dei dotti alveolari. Dopo la nascita, gli alveoli primitivi si ampliano consentendo l'espansione dei polmoni, tuttavia il notevole aumento delle dimensioni dei polmoni è dovuto a un aumento del numero di bronchioli respiratori e degli alveoli primitivi piuttosto che a un aumento delle dimensioni degli alveoli. Lo sviluppo alveolare è ampiamente completato entro i tre anni di età, ma ulteriori alveoli si aggiungono fino agli otto anni. A differenza di quelli maturi, gli alveoli immaturi hanno il potenziale per formare ulteriori alveoli primordiali. A mano a mano che gli alveoli aumentano di dimensione, diventano maturi.

Lo sviluppo dei polmoni durante i primi mesi dopo la nascita è caratterizzato da un aumento esponenziale nell'area di superficie della barriera aria-sangue attraverso la moltiplicazione degli alveoli e dei capillari. Circa 150 milioni di alveoli primitivi, la metà del numero negli adulti, sono presenti nei polmoni di un neonato nato a termine. Tra il terzo e l'ottavo anno di età, viene raggiunto il numero totale di 300 milioni di alveoli. Alla nascita, i polmoni sono approssimativamente riempiti per metà di liquido derivato dalla cavità amniotica, dalle ghiandole polmonari e tracheali. L'aerazione dei polmoni alla nascita non consiste tanto nell'insufflare organi vuoti e collassati quanto piuttosto nella rapida sostituzione del fluido intralveolare con l'aria [8].

³⁰ Barriera di diffusione polmonare o membrana respiratoria

³¹ È il più diffuso dei tessuti connettivi e si trova dove è richiesta poca resistenza allo stress meccanico. Si trova sotto il derma della cute, e immediatamente al di sotto di molti epitelii. Forma il supporto del mesotelio che riveste le pleuriche e peritoneali

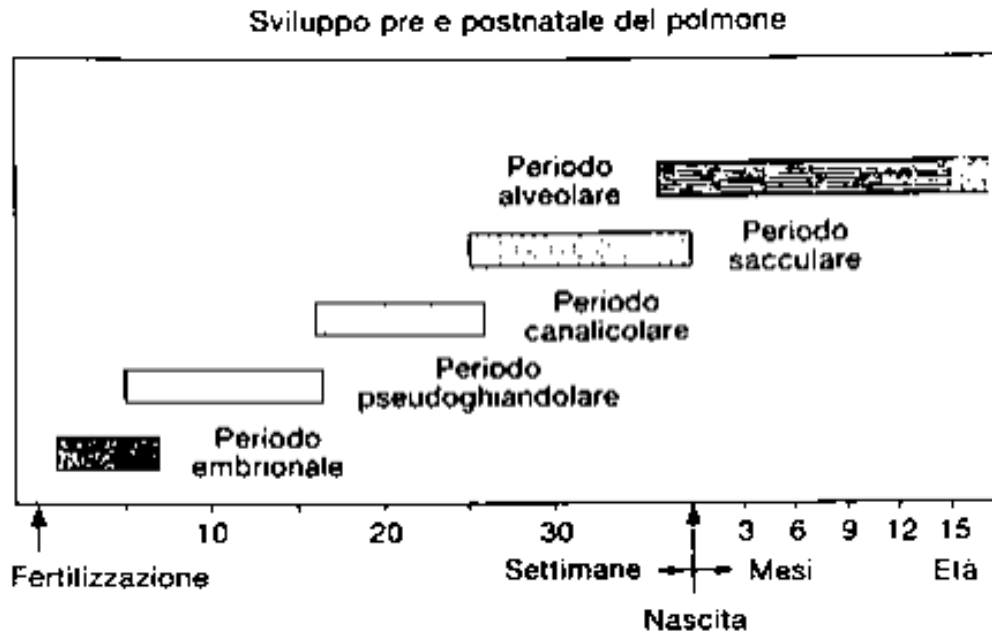


Figura 2.3: Le cinque fasi dello sviluppo del polmone

2.4 SISTEMA RESPIRATORIO NEI NEONATI PRETERMINE

I neonati pretermine, nati prima del completamento delle trentasette settimane di gestazione, devono affrontare numerose sfide a causa della loro immaturità, sia anatomica che fisiologica.

Il sistema respiratorio è ancora in fase di sviluppo e i meccanismi di difesa sono ancora immaturi, hanno una scarsa coordinazione motoria e respiratoria; anche il cuore è incompleto e il dotto arterioso non si è ancora chiuso. La nascita normalmente, a termine, innesca una sequenza di adattamenti fisiologici per la sopravvivenza del neonato al di fuori dell'utero, riempiendo i polmoni per ossigenare il sangue e stabilendo una nuova omeostasi³².

La nascita pretermine interrompe i normali processi di sviluppo; di conseguenza i bambini pretermine presenteranno dei sintomi (come grugniti, narici allargate, tachipnea e ritiro del torace) che indicano insufficienza respiratoria, mancanza di surfattante, ostruzione delle vie aeree e mancato funzionamento del diaframma, o altre gravi condizioni. Quando un bambino nasce tra la ventiquattresima e la trentaduesima settimana, i polmoni non hanno subito la fase sacculare. La maggior parte delle vie respiratorie e i vasi sanguigni sono formati, così come lo sviluppo dei bronchioli e i dotti alveolari è quasi completo.

³² Con il termine omeostasi si indica la capacità di un organismo di autoregolarsi mantenendo costante l'ambiente interno pur nel variare delle condizioni che riguardano l'ambiente esterno

Tuttavia, la divisione dei sacculi alveolari e dei dotti in veri alveoli deve ancora completarsi così come la distribuzione della rete capillare. Il sistema di produzione di surfattante non è completo nel periodo sacculare e se la produzione non avviene dopo il parto si andrà incontro a distress respiratorio³³; pertanto, i polmoni non sono pronti ancora per gli scambi gassosi [24].

Se il sistema di produzione di surfattante non fosse maturo il fluido alveolare potrebbe rimanere massimo per aumentare la superficie di diffusione per gli scambi gassosi. Questo contribuisce a sviluppare l'ipossia³⁴, la quale riduce l'entità della dilatazione arteriosa e porta a ipertensione polmonare.

Senza il surfattante, inoltre, si ha una elevata tensione superficiale che porta al collasso alveolare durante l'espiazione. Mentre negli adulti la rigidità e la naturale tendenza della parete toracica ad andare verso l'esterno impediscono il collasso polmonare; nei neonati, essendo le costole più cedevoli, il collasso alveolare è più frequente. Questo porta il neonato ad aumentare il lavoro della respirazione per espandere sufficientemente i polmoni e garantire così gli scambi gassosi.

L'aumento del lavoro respiratorio si verifica ad ogni respiro, non soltanto per il primo respiro, come normalmente avviene. I neonati con questa caratteristica solitamente svilupperanno la sindrome da distress respiratorio (RDS) [23]. La parete del torace ha una matrice di collagene poco sviluppata, che contribuisce a diminuire il contraccolpo verso l'esterno e porta ad una maggior tendenza al collasso polmonare.

I neonati pretermine mantengono il volume dei polmoni in modo da aumentare la capacità residua funzionale e prevenire l'atelettasia³⁵, mantenendo una frequenza respiratoria elevata, per adduzione laringea durante l'espiazione in modo da incrementare la resistenza al flusso d'aria, tramite il tono muscolare del diaframma durante l'espiazione e riducendo il tempo di espiazione.

Il diaframma è il principale muscolo inspiratorio e nei neonati pretermine viene sforzato particolarmente perché, gli altri muscoli respiratori, come gli intercostali esterni, lavorano per impedire il collasso della gabbia toracica, piuttosto che aumentare il volume d'aria nei polmoni. I neonati sono affetti quindi da un'elevata frequenza respiratoria che li rende vulnerabili a due tipologie di apnea: centrale ed ostruttiva. Il sistema respiratorio è strettamente collegato a quello cardiovascolare che permette il trasporto del sangue ossigenato dai polmoni a tutti gli organi e tessuti ed il ritorno del sangue povero di ossigeno ai polmoni. Nei neonati pretermine la concentrazione di

³³ La Sindrome da Distress Respiratorio Acuto (ARDS, Acute Respiratory Distress Syndrome) è una malattia potenzialmente mortale perché le pareti dei capillari polmonari non funzionano bene e diventano permeabili, per cui si verifica un passaggio di liquido dai capillari agli alveoli polmonari

³⁴ L'ipossia è una condizione di carenza dell'ossigeno a livello dei tessuti dell'organismo

³⁵ Collasso del tessuto polmonare con perdita di volume

emoglobina, una proteina contenente ferro, capace di legare l'ossigeno, risulta inferiore rispetto quella dei nati a termine [8].

Inoltre, i bambini pretermine hanno una curva di dissociazione dell'ossiemoglobina³⁶ spostata verso destra, il cui significato fisiologico è la grave ipossia. Anche l'anemia, quindi, è molto comune nei nati pretermine e per ridurla (prevenendo anche l'ipossia), vengono utilizzate flebo e trasfusioni di sangue.

La formazione strutturale dei vasi sanguigni, in particolare dei capillari nel cervello dei nati pretermine, è più debole e può andare più facilmente incontro a rottura. La debolezza dei vasi sanguigni e l'imaturità della rete strutturale possono contribuire a traumi acuti del tessuto neuronale, come emorragia intraventricolare e leucomalacia periventricolare³⁷.

2.5 PROBLEMATICHE RESPIRATORIE LEGATE ALL'IMMATURITÀ DEI POLMONI

La transizione dalla vita fetale alla realtà extra-uterina prevede il raggiungimento di una dinamica respiratoria stabile per garantire un adeguato scambio gassoso. Come tutti gli apparati anche quello respiratorio deve essere completamente sviluppato per svolgere correttamente la propria funzione, ed è proprio la mancanza di una completa maturazione delle strutture anatomiche e delle competenze funzionali che rende il neonato prematuro un soggetto particolarmente vulnerabile [37].

2.5.1 *Apnea nei neonati prematuri*

Come tutti gli apparati anche quello respiratorio deve essere completamente sviluppato per svolgere correttamente la propria funzione, ed è proprio la mancanza di una completa maturazione delle strutture anatomiche e delle competenze funzionali che rende il neonato prematuro un soggetto particolarmente vulnerabile. Si possono verificare episodi quali l'apnea, cioè una sospensione della respirazione che va dai dieci ai venti secondi o di più, in un bambino nato prima di trentasette settimane di gestazione.

³⁶ Composto labile, di colore rosso brillante, risultante dall'associazione dell'ossigeno molecolare con l'emoglobina del sangue; si forma a livello dei capillari polmonari durante la respirazione e si scinde a livello dei tessuti, ai quali cede ossigeno, costituendo quindi il veicolo della distribuzione dell'ossigeno nel corpo)

³⁷ Rammollimento della sostanza bianca intorno ai polmoni

Questa si verifica comunemente nel 25% circa dei neonati e in genere è associata a bradicardia³⁸ e desaturazione³⁹.

Se la parte del cervello che controlla la respirazione (il centro respiratorio) non è completamente sviluppata, si possono verificare episodi di apnea nei neonati prematuri e questa può ridurre la quantità di ossigeno nel sangue, con conseguente rallentamento della frequenza cardiaca e colorazione bluastra delle labbra e/o della pelle.

Il disturbo viene diagnosticato mediante osservazione o a seguito di un allarme emesso dal monitor collegato al neonato.

Man mano che il centro cerebrale del respiro matura, gli episodi di apnea diventano meno frequenti, quindi scompaiono del tutto [8].

Se un delicato massaggio non aiutasse il neonato a ricominciare a respirare, potrebbe rendersi necessaria la respirazione artificiale.

L'apnea è spesso più frequente e più grave quanto più prematuro è il neonato (meno frequente nei nati a termine).

Il disturbo di solito inizia due o tre giorni dopo la nascita e solo raramente il primo giorno. Nell'apnea della prematurità il neonato può presentare episodi ripetuti di respiro normale alternati a brevi pause e in alcuni neonati la sospensione della respirazione può durare meno di 20 secondi, ma causare una riduzione della frequenza cardiaca o della quantità di ossigeno nel sangue.

Sospensioni della respirazione più brevi che causano una riduzione della frequenza cardiaca o dei livelli di ossigeno nel sangue sono considerate comunque apnea della prematurità [10].

Si distinguono tre tipi di apnea, anche se dati recenti suggeriscono che la distinzione non sia così netta essendo la fisiopatologia delle varie forme in parte sovrapponibile:

- L'apnea centrale si verifica quando la parte del cervello che controlla la respirazione (centro respiratorio) non funziona in modo corretto, non invia segnali adeguati ai muscoli respiratori perché non è completamente matura. Si tratta del tipo più comune di apnea della prematurità.
- L'apnea ostruttiva, in cui l'assenza della ventilazione si associa a sforzi respiratori inefficaci, spesso di intensità crescente. Questo tipo di apnea caratterizza il decorso clinico dei neonati con patologie congenite delle alte vie aeree, ma può presentarsi anche in assenza

³⁸ Si definisce bradicardia la presenza di un battito cardiaco lento o irregolare, in genere al di sotto delle 60 pulsazioni al minuto

³⁹ La diminuzione del normale livello di ossigenazione del sangue viene definita desaturazione

di difetti anatomici, come conseguenza di un'alterazione dei sistemi di controllo deputati a garantire la pervietà⁴⁰ delle alte vie aeree;

- L'apnea mista, che possiede caratteristiche sia delle apnee centrali che ostruttive; inizialmente si ha un arresto dell'attività respiratoria, seguito da sforzi respiratori inefficaci o viceversa;

La percentuale d'incidenza dei tre tipi di apnea è di circa del 40% per le centrali, del 50% per le miste e del 10% per le ostruttive. Va però tenuto presente che l'incidenza dei vari tipi di crisi varia al variare dell'età gestazionale dei pazienti; infatti, le crisi miste sono le più frequenti nel prematuro, mentre con l'aumentare di questa prevalgono quelle centrali.

Inoltre, l'apnea è correlata all'età gestazionale perché la frequenza aumenta progressivamente col diminuire dell'età gestazionale, presentandosi nel 7% dei bambini nati tra la trentaquattresima e la trentacinquesima settimana di gestazione, nel 15% di quelli nati tra la trentaduesima e la trentatreesima settimana, nel 54% tra la trentesima e la trentunesima settimana e in quasi tutti quelli nati con meno di ventinove settimane di età gestazionale.

Gli episodi di apnea tendono a risolversi al raggiungimento delle trentasei/trentasette settimane di età gestazionale.

Uno studio ha riscontrato un'alta incidenza tale fenomeno prima della dimissione ospedaliera in neonati con peso alla nascita molto basso, dimessi da almeno tre giorni dall'unità di terapia intensiva neonatale. Tra questi neonati più dell'80% presentava ancora brevi episodi di apnea alla trentasettesima settimana. Il picco d'incidenza si verifica tra il quinto e il settimo giorno dopo la nascita.

In tutti i tipi di apnea la frequenza cardiaca può rallentare e i livelli di ossigeno possono diminuire. Non tutte le pause della respirazione rappresentano un problema. La respirazione periodica corrisponde a 5-20 secondi di respirazione normale seguiti da periodi di apnea che durano meno di 20 secondi. La respirazione periodica è comune nei neonati prematuri e non è ritenuta problematica. Anche i neonati a termine possono presentare respirazione periodica e questa non causa un calo della frequenza cardiaca o dei livelli di ossigeno e di solito non provoca altri problemi.

Il trattamento delle apnee nei neonati prematuri dipende dalla gravità e dalla frequenza delle pause respiratorie e le possibili terapie impiegate riguardano il monitoraggio e l'osservazione: se le apnee sono di breve durata e non causano problemi significativi, potrebbe essere sufficiente monitorare

⁴⁰ Capacità di un canale o di un condotto organico di consentire il passaggio di fluidi (liquidi o gassosi) in condizioni fisiologiche

attentamente il bambino e osservare la situazione mentre, in altri casi occorre una stimolazione tattile, durante una pausa respiratoria

Il personale medico può stimolare il bambino attraverso compressioni delicate per indurre la respirazione. Questo può aiutare a ripristinare il normale ritmo respiratorio e, se non dovesse risultare efficace, si potrebbe posizionare il bambino in determinate posizioni, sulla pancia o leggermente inclinato, per cercare di mantenere aperte le vie respiratorie.

Talvolta, potrebbe essere necessario utilizzare dispositivi come tubi nasali per fornire ossigeno supplementare o per mantenere aperte le vie aeree e nei casi più gravi, quando le apnee sono frequenti e prolungate, si fa ricorso alla ventilazione meccanica⁴¹, che fornisce ossigeno.

La ventilazione meccanica può essere effettuata attraverso una maschera o un tubo inserito nelle vie respiratorie. In alcuni casi, possono essere prescritti farmaci broncodilatatori⁴² (le metilxantine), come la teofillina e la caffeina.

Le metilxantine riducono il numero di apnee attraverso meccanismi multipli come aumento della ventilazione, aumento della sensibilità alla CO₂ e miglioramento del controllo respiratorio. Inoltre, aumentano le capacità muscolari, sia del diaframma che dei muscoli respiratori accessori [24].

2.5.2 Ipossia

L'ipossia è definita come una carenza di ossigeno a livello tissutale. Molte sono le cause potenziali dell'ipossia, ma possiamo classificarle in quattro categorie generali: ipossia ipossica, in cui si ha una riduzione della Po₂ arteriosa (pressione parziale dell'ossigeno nel sangue arterioso); ipossia anemica o da monossido di carbonio, in cui il valore di Po₂ arterioso è normale ma il contenuto totale di ossigeno è ridotto a causa di un numero inadeguato di eritrociti⁴³, di una scarsa o anomala emoglobina, o per la competizione, da parte del monossido di carbonio, per le molecole di emoglobina; ipossia ischemica (chiamata anche ipossia da ipoperfusione⁴⁴), in cui il flusso sanguigno ai tessuti è troppo basso; ipossia istotossica, in cui la quantità di ossigeno che raggiunge i tessuti è normale, ma le cellule non sono in grado di utilizzarlo perché un agente tossico ha interferito con il metabolismo cellulare.

⁴¹ La ventilazione meccanica è una forma di terapia strumentale che, attraverso un macchinario detto "ventilatore meccanico" (VM), supporta il paziente con insufficienza respiratoria grave, permettendogli di ventilare adeguatamente e mantenendo scambi gassosi nella norma fra polmoni e ambiente

⁴² I farmaci broncodilatatori vengono utilizzati per facilitare la respirazione

⁴³ Gli eritrociti o globuli rossi sono cellule del sangue prive di nucleo la cui funzione è trasportare l'ossigeno e l'anidride carbonica attraverso l'emoglobina in essi contenuta

⁴⁴ Per ipoperfusione s'intende un apporto inadeguato di sangue a un organo o estremità come il cervello o le dita

L'ipossia fetale indica una carenza di apporto di ossigeno ai tessuti del feto nel ventre materno. Se tale situazione si verifica durante il processo di travaglio fino al momento del parto, viene definita come ipossia neonatale. Nel caso in cui la carenza di ossigeno emerga nei sette giorni seguenti alla nascita, viene identificata come ipossia perinatale, e, se l'insufficienza di ossigeno coinvolge il flusso sanguigno, ci si riferisce a essa come ipossiemia [8].

Le conseguenze sulla salute del bambino, derivanti da sofferenza fetale o perinatale, possono variare in gravità, a seconda dell'intensità e della durata della situazione. Le lesioni al momento della nascita non sono sempre evitabili, ma è essenziale intervenire tempestivamente al primo manifestarsi dei primi segni di ipossia fetale.

L'ipossia durante il periodo perinatale, insieme all'asfissia⁴⁵, costituisce la causa di circa un terzo di tutte le morti neonatali. Un bambino che sopravvive, ma ha ricevuto insufficiente ossigeno durante il processo di parto, potrebbe subire danni cerebrali, anche irreversibili.

Nel corso della gravidanza, l'ossigeno viene trasferito dalla madre attraverso la placenta e il cordone ombelicale fino alla nascita. Dopo che il cordone ombelicale viene tagliato, il neonato inizia a respirare autonomamente attraverso i polmoni. A seconda dell'intensità e della durata della carenza o dell'assenza di ossigeno, è possibile identificare vari livelli di ipossia, dalla forma acuta a quella subacuta e cronica. Il monitoraggio dello stato di salute del neonato è fondamentale prima, durante e dopo il parto (si tenga presente che l'ipossia potrebbe manifestarsi anche nei giorni seguenti al parto). Vi sono numerose spiegazioni per le quali un neonato potrebbe non ottenere una quantità adeguata di ossigeno prima, durante o successivamente al processo di nascita. Tra le circostanze frequenti possono essere contemplate:

- Distacco della placenta;
- Rottura dell'utero;
- Compressione del cordone ombelicale;
- Prolasso del cordone ombelicale;
- Bassa pressione sanguigna;
- Bassi livelli di ossigeno nella madre

Uno degli esiti più seri della mancanza di ossigeno è l'ipossia ischemica cerebrale che costituisce uno dei principali fattori responsabili di decesso e disabilità neurologica nel neonato. Il lasso temporale in cui il cervello è rimasto senza ossigeno determina in genere la gravità del danno.

⁴⁵ L'asfissia perinatale è caratterizzata da un periodo variabile di ipossia-ischemia globale, seguito da riperfusione e riossigenazione

I neonati che subiscono carenza di ossigeno durante il processo di travaglio o al momento del parto hanno a disposizione diverse opzioni terapeutiche per minimizzare i danni al cervello: tra le più comuni si può evidenziare l'ipotermia, trattamento che serve a rallentare il metabolismo cerebrale tramite l'abbassamento della temperatura corporea.

Questo provoca un'alterazione dei processi chimici del cervello riducendo il rischio di danni cerebrali permanenti nel bambino.

Altri metodi di trattamento comprendono la somministrazione di farmaci per la regolazione della pressione sanguigna, l'utilizzo della ventilazione meccanica, la dialisi, l'impiego di pompe cardiache, l'adozione di vasche respiratorie e l'utilizzo di farmaci anticonvulsivanti [29].

Uno degli strumenti utili a verificare se ci sono sintomi di ipossia fetale è l'indice di Apgar, una metodica valutativa per descrivere lo stato di vitalità del bambino dal momento in cui esce dal ventre materno. I parametri di monitoraggio vengono presi a 60 secondi e a distanza di 5 minuti dalla nascita per essere messi a confronto.

Altro strumento di valutazione è l'Emogasanalisi⁴⁶ (EGA) cordonale, che serve a misurare il pH arterioso del cordone ombelicale e analizzare l'equilibrio acido-base del feto. Anche l'esame dell'eritropoietina fetale⁴⁷ è importante per verificare se c'è stata ipossia intrauterina, specie quando si rinviene presenza di meconio⁴⁸ nel liquido amniotico e/o vi sia stata alterazione della frequenza cardiaca fetale in corso di cardiocografia⁴⁹ (CTG).

2.5.3 *Sindrome da distress respiratorio*

La sindrome da insufficienza respiratoria (Respiratory Distress Syndrome, RDS) colpisce circa il 2% dei neonati e fra loro i nati prematuri che sviluppano una rapida e difficoltosa respirazione poco dopo la nascita, sono i più suscettibili.

⁴⁶ L'emogasanalisi è un esame diagnostico che consente la misurazione di alcuni importanti parametri sanguigni, tra cui i livelli circolanti di ossigeno e anidride carbonica, e il pH ematico

⁴⁷ L'eritropoietina, nota ai più con la sigla EPO, è un ormone glicoproteico (costituito da 193 aminoacidi di cui i primi 27 vengono persi al momento della secrezione) che regola la produzione di globuli rossi (eritropoiesi). Viene sintetizzata soprattutto dalle cellule del rene e in piccola parte dal fegato che diviene il principale produttore solo durante la vita fetale. L'utilizzo dell'eritropoietina in campo medico permette di curare alcuni tipi di anemie, come quella dovuta ad insufficienza renale cronica

⁴⁸ Il meconio è il termine utilizzato per descrivere le prime feci di un neonato. Diversamente dalle feci tardive, il meconio è costituito dal materiale ingerito dal feto durante la vita intrauterina: liquido amniotico, cellule epiteliali intestinali, muco, bile e acqua

⁴⁹ La cardiocografia - dal greco tokos, nascita, e graphein, scrivere - consente di monitorare la frequenza cardiaca fetale e le contrazioni uterine. A tale scopo si utilizza un'apparecchiatura chiamata cardiocografo, costituita da un box centrale e da due sonde poste sul ventre materno

Questa interessa il 15% circa di tutti i neonati di peso inferiore ai 2500 g e circa il 50% dei prematuri nati tra la 25 a e la 30 a settimana di gestazione ed è conosciuta anche come malattia delle membrane ialine (Figura 2.4). Si stima che circa il 30% di tutte le patologie neonatali derivi da RDS o sue associate complicazioni [24].

Tale malattia deriva da una carenza del surfattante che, come già sopra spiegato, Il surfattante è una sostanza costituita principalmente da lipidi (90%), ma anche da proteine (10%) e tracce di carboidrati, che viene prodotta dagli pneumociti di tipo II a partire dalla ventiquattresima settimana di gestazione, ma solo dalla trentaseiesima in quantità sufficienti. Questo tensioattivo⁵⁰ ha funzione di: diminuire la tensione superficiale degli alveoli, permettere agli alveoli di riempirsi di aria, prevenire il collasso degli alveoli durante l'espiazione e mantenere il volume residuo degli stessi [20].

I polmoni non sono sufficientemente areati e gli alveoli contengono un liquido a elevato contenuto di proteine simile a una membrana vetrosa o ialina. Si ritiene che tale membrana derivi da una combinazione di sostanze in circolo e tessuto epiteliale polmonare danneggiato. Si è ipotizzato che una prolungata asfissia intrauterina (riduzione o totale assenza dello scambio di ossigeno e anidride carbonica) possa produrre variazioni irreversibili nelle cellule alveolari di tipo II, rendendole incapaci di produrre il surfattante. Altri fattori quali sepsi⁵¹, aspirazione e polmonite possono inattivare il surfattante, determinandone l'assenza o la carenza nei neonati prematuri o a termine.

Non tutti i fattori di crescita e gli ormoni controllano la produzione di tale tensioattivo sono stati identificati, ma i corticosteroidi e la tiroxina⁵², entrambi coinvolti nella maturazione polmonare del feto, ne sono dei potenti stimolatori per la sintesi [5].

Il trattamento della madre in gravidanza con glucocorticoidi⁵³ accelera lo sviluppo polmonare e la produzione di surfattante nel feto. Questo dato ha portato all'uso clinico di routine dei corticosteroidi per la prevenzione della RDS nel travaglio pretermine. Inoltre, la somministrazione di surfattante esogeno, mediante terapia sostitutiva dello stesso, riduce la gravità della sindrome da insufficienza respiratoria (RDS) e, di conseguenza, l'incidenza della mortalità neonatale [8].

⁵⁰ Sostanza capace di abbassare fortemente (anche se aggiunta in piccola quantità) la tensione superficiale dei sistemi liquido-vapore, liquido-liquido e liquido-solido, la cui molecola è costituita da una parte polare idrofila (cationica nei *t. cationici*, anionica nei *t. anionici*), che si combina con l'acqua, e una idrofoba, priva di polarità, che tende a miscelarsi con le sostanze grasse

⁵¹ La sepsi è un'infezione generalizzata che può interessare uno o più organi e che può arrivare a comprometterne la funzionalità. Spesso è dovuta al passaggio nel circolo sanguigno di microrganismi che provengono da altre sedi colpite da infezioni

⁵² La tiroxina è un ormone tiroideo che ha la funzione di regolare i processi metabolici che avvengono all'interno del nostro organismo

⁵³ I glucocorticoidi (detti anche cortisonici) sono ormoni steroidei prodotti naturalmente nella corteccia del surrene ed appartengono alla classe dei corticosteroidi

Altri fattori che possono causare RDS sono: immaturità strutturale polmonare, maggiore permeabilità dell'epitelio alveolare alle proteine plasmatiche⁵⁴, pervietà del dotto arterioso di Botallo e cedevolezza della gabbia toracica. La carenza o assenza del tensioattivo polmonare può essere causata, oltre che dalla prematurità, anche da mutazioni a uno o più geni codificanti per le proteine del surfattante. Prima della nascita i medici possono valutare la maturità dei polmoni del feto misurando il livello di surfattante nel liquido amniotico, che viene prelevato dalla sacca che circonda il feto mediante una procedura chiamata amniocentesi⁵⁵.

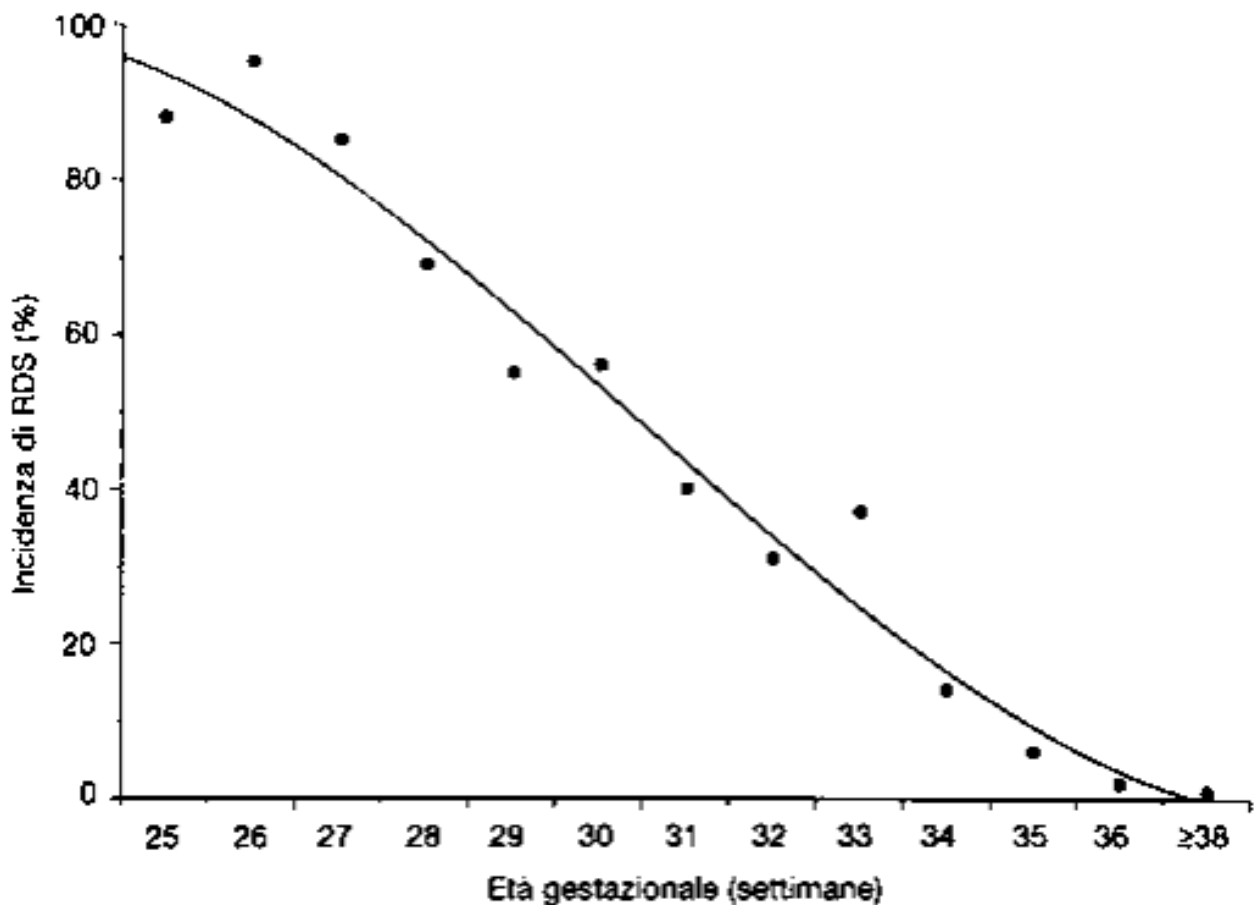


Figura 2.4: Rapporto tra età gestazionale ed incidenza da RDS

⁵⁴ Le proteine plasmatiche circolano nel sangue ricoprendo le funzioni più disparate

⁵⁵ L'amniocentesi consiste nel prelievo di una piccola quantità di liquido amniotico, il liquido che circonda e protegge il feto nell'utero, per analizzarlo in laboratorio e costruire la mappa cromosomica del feto

3) Il segnale respiratorio

3.1 SEGNALE RESPIRAZIONE

Le caratteristiche di un segnale respiratorio in un soggetto adulto possono variare a seconda di fattori individuali e delle condizioni del soggetto. Tuttavia, ci sono alcune caratteristiche generali che possono essere osservate nel segnale respiratorio di un adulto la cui morfologia è assimilabile ad una sinusoide di periodo⁵⁶ compreso tra 3.3 e 5 s avendo dunque una frequenza compresa tra 0.2 e 0.4 hertz (Hz). Questi valori sono identificativi di assenza di patologia, quindi di un individuo in cui a riposo la respirazione può variare tra 12 e 20 atti/min.

I tratti ascendenti del segnale rappresentano le inspirazioni e quelli discendenti le espirazioni, mentre la profondità del respiro dipende dal soggetto e dall'attività che sta svolgendo. Infatti, in base al tipo di respirazione ed allo stato della persona, questo segnale può avere diversa ampiezza e, i picchi, possono essere più o meno ravvicinati nel tempo.

Il segnale respiratorio presenta un andamento ciclico, con regolari cicli di inspirazione ed espirazione e, normalmente, la prima è più breve e rappresenta circa un terzo della sequenza, mentre i due terzi rimanenti riguardano l'espirazione [36].

Possono verificarsi variazioni nella durata, nell'ampiezza e nella frequenza respiratoria in risposta a stimoli esterni, attività fisica o condizioni di salute e pertanto, da tale frequenza e dalla morfologia del suo segnale è possibile risalire ad eventuali alterazioni.

La frequenza respiratoria è strettamente legata a quella cardiaca, se essa sale, per un'intensa attività fisica del soggetto, anche la respiratoria salirà per aumentare la ventilazione polmonare, soddisfare il fabbisogno di ossigeno e facilitare l'espulsione di anidride carbonica (CO₂); un soggetto in apnea, invece, registrerà un abbassamento di quella cardiaca [38].

La frequenza respiratoria è governata dai centri della respirazione situati nelle zone del bulbo e del ponte, nel tronco encefalico⁵⁷.

Per quanto riguarda le caratteristiche di un segnale di un soggetto prematuro, esso presenterà delle differenze in quanto i neonati pretermine tendono ad avere una frequenza respiratoria più elevata rispetto ai neonati a termine e quella di un soggetto adulto. La frequenza può variare notevolmente,

⁵⁶ La sinusoide è la curva che rappresenta la funzione $y = \sin(x)$ nel piano cartesiano. La funzione seno è definita per ogni x appartenente a \mathbb{R} . Inoltre, è periodica di periodo 2π

⁵⁷ Il tronco encefalico è la struttura localizzata alla base del cervello che lo mette in continuità diretta con il midollo spinale

ma in generale è più alta e può superare i 60 respiri al minuto. Inoltre, i neonati pretermine possono avere una tendenza a respirare in modo più superficiale⁵⁸ rispetto ai neonati a termine [19].

Il loro ciclo inspiro-espiro può essere meno profondo e meno regolare con la presenza di episodi di apnea che possono durare pochi secondi e sono spesso seguiti da respiri profondi o sospiri. Oltre a ciò, la respirazione può essere irregolare nel ritmo, con pause o ventilazioni più veloci alternate a periodi più lenti. È importante sottolineare che le caratteristiche del segnale respiratorio possono variare da neonato a neonato e dipendono da diversi fattori, come l'età gestazionale, lo stato di salute e le condizioni individuali [11].

3.2 CAPACITÀ POLMONARE IN RELAZIONE AL PESO ALLA NASCITA

La capacità polmonare di un neonato è influenzata da diversi fattori, tra cui, per esempio, il peso alla nascita (Figura 3.1).

In generale, si osserva una correlazione positiva al momento del parto tra il peso e la capacità polmonare: i neonati con un peso più elevato tendono ad avere un maggiore volume polmonare rispetto a quelli con una massa inferiore.

Il peso alla nascita può essere considerato un indicatore approssimativo della maturità polmonare dell'infante poiché i polmoni si sviluppano in modo significativo durante gli ultimi mesi di gravidanza, e di conseguenza un peso alla nascita più elevato è spesso collegato ad un'età gestazionale maggiore e quindi a una più elevata maturità polmonare.

Un neonato con un peso più elevato avrà generalmente polmoni più sviluppati, con un maggior numero di alveoli⁵⁹ e una maggiore superficie di scambio gassoso: ciò permette una migliore capacità di respirazione e una maggiore efficienza nel trasferimento di ossigeno e anidride carbonica [27].

È stato osservato che la ventilazione di un neonato nei primi giorni di vita subisce diversi cambiamenti, infatti, la quota respiratoria diminuisce e il peso corporeo cala del 10% circa, mentre nei 5-6 mesi successivi raddoppia.

Il volume polmonare è legato al peso corporeo secondo delle equazioni di regressione⁶⁰ che permettono di calcolarne le diverse capacità e, in particolare, quella vitale dei neonati si stima misurando il volume d'aria durante un forte pianto, ed il suo valore varia da 56 ml a 110 ml, aumentando proporzionalmente con il peso. Durante il primo atto respiratorio invece, una quantità di

⁵⁸ Una respirazione superficiale significa che il respiro è rapido e corto

⁵⁹ I piccoli sacchetti d'aria nei polmoni

⁶⁰ Nelle statistiche viene utilizzata un'equazione di regressione per scoprire quale relazione esiste, se esiste, tra i set di dati

aria (da 15 ml/kg a seconda del tempo intercorso tra la misurazione e la nascita) viene immagazzinato nei polmoni per il resto della vita.

La compliance polmonare, che definisce la variazione del volume dei polmoni in seguito a cambiamenti unitari della pressione applicata all'organo, ed è, dunque, un indice della distensibilità della struttura, è un altro parametro la cui alterazione comincia subito dopo il parto: aumenta ogni minuto che passa (da 2 ml/cm di acqua nei primi 3 minuti di vita, 4 ml/cm di acqua dopo 60 minuti); dopo la prima settimana però quest'aumento cessa e il valore rimane di 5-6 ml/cm di acqua.

I neonati hanno una struttura ossea meno rigida, che rende la capacità toracica dei bambini molto più elevata rispetto a quella degli adulti. Quando i polmoni sono poco sviluppati e i tentativi di respirazione sono marcati, come nel caso dei neonati pretermine, lo sterno con profonde inspirazioni si avvicina alla colonna vertebrale, tanto da produrre deformazioni che vengono comunemente notate durante il distress respiratorio.

La dimensione delle vie aeree degli infanti è inferiore rispetto a quella degli adulti, ma ciò non è proporzionale alla corporatura del bambino: solo il numero di alveoli è minore. La frequenza respiratoria varia dai 60 cpm ai 20 cpm⁶¹ nei primi giorni di vita.

La fame, il cambiamento di temperatura e il maneggiamento del bambino fanno sì che la frequenza respiratoria⁶² aumenti.

Presumibilmente le variazioni di compliance polmonari delle resistenze dovute alle vie aeree ne causano l'alterazione: numerosi studi hanno infatti messo in evidenza come un livello di lavoro da parte dei polmoni minimo abbia come effetto basse RR.

Un'adeguata respirazione comporta anche la diffusione di gas attraverso la membrana alveolare ed un'appropriata perfusione del sangue venoso negli alveoli ventilati. I primi giorni di vita le tensioni arteriose sono minori di quelle trovate nei bambini di età superiore, così come negli adulti, e questo indica un livello di ipossiemia⁶³ significativo, nonostante risultino bassi i livelli di pressione parziale di anidride carbonica (pCO₂) che implicano iperventilazione alveolare.

Anche la frequenza respiratoria è un parametro variabile con l'età:

- 30-60 cpm nel neonato di età compresa tra 0 e 6 mesi;
- 24-30 cpm per un neonato di età compresa tra 6 e 12 mesi;
- 20-30 cpm per un bambino di età compresa tra gli 1 e i 5 anni;
- 12-20 cpm per un bambino di età compresa tra i 6 e gli 11 anni;
- 12-18 cpm per un adolescente sopra i 12 anni di età.

⁶¹ quindi in media 34 cpm

⁶² Respiratory Rate, RR

⁶³ Ovvero ridotta quantità di ossigeno disponibile nel sangue

Considerando queste caratteristiche fondamentali, è possibile discernere le differenze sostanziali tra la respirazione dell'adulto e quella del neonato [9].

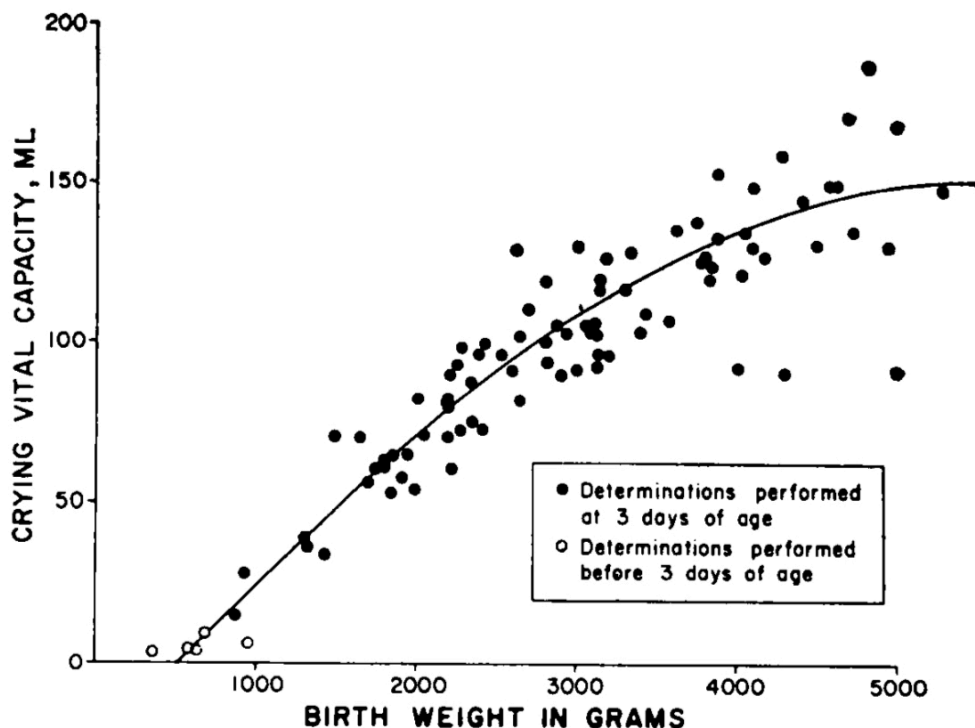


Figura 3.1: Relazione tra la capacità polmonare vitale e il peso alla nascita in novantatre bambini

3.3 SISTEMI DI MONITORAGGIO DEL PESO E DELLA RESPIRAZIONE

La terapia intensiva neonatale (TIN) è un reparto ospedaliero specializzato nella cura e nell'assistenza dei neonati prematuri e di quelli affetti da gravi patologie congenite o chirurgiche.

Le malattie che colpiscono i neonati possono essere direttamente collegate all'imaturità di organi e apparati vitali e sono tanto più gravi quanto maggiore è la prematurità del neonato stesso.

La durata della degenza ospedaliera dipende dal momento in cui il bambino è venuto al mondo rispetto alla scadenza della gravidanza e dal suo stato generale di salute: si va da qualche settimana ai 4- 5 mesi (e oltre) per i casi più complessi. Quando le condizioni si stabilizzano, l'infante viene dimesso ma in genere necessita di un adeguato follow up⁶⁴ per monitorarne lo stato di salute.

⁶⁴ In ambito medico descrive il percorso verso la guarigione di un paziente che ha affrontato una malattia e che, dopo la cura, necessita di controlli periodici ed esami.

In questo reparto il neonato riceve le cure di cui ha bisogno in un ambiente che cerca di riprodurre il più possibile le condizioni della vita intrauterina, al fine di promuoverne il completamento dello sviluppo.

In terapia intensiva neonatale vengono monitorati costantemente i parametri vitali quali la temperatura corporea, la saturazione, la pressione arteriosa, la frequenza cardiaca e quella respiratoria.

Talvolta i neonati prematuri sono intubati e in questo caso è registrata la quantità di secrezioni aspirate per il bilancio idrico⁶⁵. Se è presente una via transcutanea⁶⁶ è misurata anche la concentrazione di anidride carbonica (CO₂) nel sangue e vengono pesati quotidianamente [10].

Esistono diversi sistemi di monitoraggio del peso e della respirazione nei neonati che vengono utilizzati in ambito clinico per valutare la loro salute e il loro benessere. Ecco alcuni dei sistemi comuni utilizzati:

- Bilancia per il peso: una bilancia per neonati è un dispositivo che consente di misurare il peso del neonato in modo accurato. Questi dispositivi sono progettati per supportare il neonato in modo sicuro durante la pesatura e possono essere utilizzati regolarmente per monitorare la crescita e il guadagno di peso.
- Monitor dell'ossigeno ematico: i monitor dell'ossigeno ematico, noti anche come pulsossimetri, sono dispositivi che misurano la saturazione di ossigeno nel sangue del neonato. Un sensore viene solitamente posizionato su un dito o su un piede del neonato per rilevare la quantità di ossigeno presente nel sangue. Questi monitor sono utilizzati per valutare la funzione respiratoria e l'apporto di ossigeno del neonato.
- Monitor della frequenza cardiaca: i monitor della frequenza cardiaca sono dispositivi che registrano la frequenza cardiaca del neonato. Possono essere indossati come un braccialetto o possono essere collegati a elettrodi posizionati sul corpo del neonato. Questi monitor forniscono informazioni importanti sulla funzione cardiaca del neonato e possono essere correlati alla respirazione.

Esistono inoltre altre strumentazioni necessarie per la valutazione della funzione respiratoria come i sensori di flusso aereo e i sistemi computerizzati per la registrazione e l'elaborazione dei segnali acquisiti.

Il sensore di flusso aereo si divide a sua volta in tre categorie, ovvero sensori di pressione differenziale⁶⁷ o pneumotacometri, tra i più accurati, permettono di ottenere una relazione lineare tra

⁶⁵ Per bilancio idrico si intende il rapporto tra entrate ed uscite idriche

⁶⁶ La somministrazione per via transcutanea si basa soprattutto sull'applicazione topica della forma farmaceutica

⁶⁷ La pressione differenziale è la caduta di pressione fra due ambienti che presentano pressioni assolute differenti

flusso e pressione differenziale entro uno specifico range e per tale motivo è molto utilizzato nelle apparecchiature dedicate allo studio della meccanica polmonare del neonato; sensori termici o anemometri a filo caldo con un brevissimo tempo di risposte e un utilizzo ideale nei respiratori che realizzano la respirazione trigger⁶⁸, misurano la velocità dell'aria attraverso un sottile filo riscaldato: l'aria in movimento raffredda il filo, causando una variazione nella sua resistenza elettrica che è proporzionale alla velocità dell'aria e viene utilizzata per calcolare il flusso d'aria nell'ambiente monitorato; infine sensori ad ultrasuoni, costituito da due dispositivi, posti sulla branca inspiratoria ed espiratoria del circuito di ventilazione, che inviano (trasduttore) e ricevono (recettore) ultrasuoni, comportandosi entrambi sia da ricettore che da trasduttore.

I segnali di flusso e volume poi vengono visualizzati in tempo reale per mezzo di un sistema computerizzato e rappresentati sottoforma di tracciati scalari⁶⁹ o di diagrammi “flusso-volume” o anche utilizzando la pressione come diagrammi “pressione-volume”.

Tutti i dispositivi elencati sono necessari al fine di monitorare i parametri vitali dei bambini pretermine, in quanto lo sviluppo degli organi ed apparati fondamentali per la sopravvivenza, come il cervello, i polmoni e del sistema nervoso autonomo di questi neonati non è completo. Ciò causa infatti, instabilità termica, apnea, bradicardia, e scarso controllo dei meccanismi di suzione, deglutizione e respirazione.

La valutazione seriale degli esiti polmonari nell'immediato periodo postnatale e durante i primi mesi di vita rappresenta un mezzo per seguire l'evoluzione o la risoluzione di una patologia polmonare e in conclusione, lo studio meccanizzato della meccanica polmonare ci permette di disporre in maniera rapida e accurata di informazioni preziose per la gestione del supporto ventilatorio del neonato [8].

⁶⁸ Il trigger (= grilletto) rappresenta un sistema di comunicazione tra paziente e ventilatore, è quel segnale che se viene rilevato dal ventilatore dà inizio alla fase inspiratoria o alla fase espiratoria. È quindi lo strumento utile a sincronizzare il ciclaggio del ventilatore alle richieste del paziente. Il trigger inspiratorio è il segnale che dà inizio alla fase inspiratoria mentre quello espiratorio dà inizio alla fase espiratoria

⁶⁹ I tracciati scalari sono rappresentazioni grafiche di grandezze scalari, cioè quantità che sono completamente definite da un valore numerico e da un'unità di misura, ma non da una direzione

4) La respirazione e il peso neonatali

4.1 IPOSVILUPPO DEGLI ORGANI IN BASE AL PESO

L'iposviluppo è una condizione in cui gli organi di un individuo non raggiungono le dimensioni e le funzioni normalmente attese per l'età gestazionale o per l'età cronologica⁷⁰. Questa condizione può essere riscontrata principalmente nei neonati prematuri o nei bambini affetti da ritardo di crescita intrauterina⁷¹.

Nei primi, il peso alla nascita è un importante indicatore dello sviluppo degli organi vitali che, come i polmoni, il cuore, il cervello e i reni, possono essere immaturi e non funzionare adeguatamente.

I polmoni, ad esempio, possono presentare un'immaturità strutturale e funzionale che rende la respirazione difficile.

Anche il sistema nervoso centrale può essere meno sviluppato, influenzando il controllo delle funzioni vitali come la respirazione, la temperatura corporea e il sonno.

Allo stesso modo, nei bambini affetti da ritardo di crescita intrauterina, l'iposviluppo degli organi può essere correlato a una ridotta fornitura di nutrienti e ossigeno durante la gravidanza.

Gli organi sono più piccoli rispetto al normale, con conseguente compromissione delle loro funzioni, come nel caso del cervello, che può avere una ridotta densità cellulare o una minore complessità delle strutture neuronali, con effetto sullo sviluppo cognitivo e motorio [21].

Tuttavia, è importante notare che l'iposviluppo degli organi non è strettamente correlato solo al peso alla nascita; alcuni bambini, infatti, seppur con una massa al momento del parto normale, possono comunque presentare un ritardo di sviluppo degli organi a causa di condizioni genetiche, malformazioni congenite o altre complicanze.

Le procedure per la gestione del sottosviluppo degli organi dipendono dalla causa determinante tale evenienza e dalle specifiche condizioni dell'individuo. Possono includere interventi medici, come terapia nutrizionale, monitoraggio e supporto respiratorio; interventi chirurgici correttivi per malformazioni o deficit funzionali degli organi; terapie riabilitative e interventi farmacologici mirati. L'obiettivo principale è massimizzare il potenziale di crescita e maturazione dell'individuo, ridurre le complicanze e migliorare la qualità della vita. Una gestione tempestiva e appropriata, spesso in

⁷⁰ L'età cronologica indica il tempo trascorso dalla nascita in anni

⁷¹ Il termine ritardo di crescita intrauterino si riferisce ad un feto che non ha raggiunto uno specifico valore antropometrico o un peso stimato soglia per una specifica epoca gestazionale, comunemente inferiore al 10° percentile

collaborazione con un team multidisciplinare di specialisti, può contribuire a mitigarne le conseguenze e favorire il raggiungimento di migliori risultati clinici a lungo termine.

Alcune correlazioni tra i principali organi e il peso al momento della nascita sono riportate di seguito:

- Il cervello subisce un significativo sviluppo durante la gestazione, ma continua crescere anche dopo la nascita, nei neonati con peso alla nascita molto basso potrebbe essere più piccolo rispetto a quelli a termine. Ciò comporterebbe un rischio leggermente aumentato di problemi neurologici o ritardo dello sviluppo.
- I polmoni dei neonati prematuri o con peso alla nascita molto basso potrebbero non essere completamente sviluppati. Spesso presentano una quantità insufficiente di surfattante, causando diverse patologie e la conseguente necessaria assistenza respiratoria.
- Il cuore nei neonati pretermine è meno sviluppato rispetto a quello dei neonati a termine. Tutto ciò può influire sulla capacità dell'organo di pompare sangue in modo efficiente ed essere associato a problemi cardiaci a lungo termine [24].

5) Associazione tra la respirazione e il peso alla nascita nei neonati pretermine

5.1 DESCRIZIONE DEL DATABASE

Il database Preterm Infant Cardio-respiratory Signals (PICS) [39] contiene registrazioni simultanee di ECG e respirazione di dieci neonati pretermine raccolte dall'unità di terapia intensiva neonatale (NICU) dell'University of Massachusetts Memorial Healthcare. Le caratteristiche statistiche basate sulle stime lineari della frequenza cardiaca sono utilizzate per prevedere gli episodi di bradicardia.

Sono stati studiati dieci neonati pretermine, con età postconcezionale compresa tra 29 ³/₇ e 34 ²/₇ settimane (media: 31 ¹/₇ settimane) e peso di studio compreso tra 843 e 2100 grammi (media: 1468 grammi). I neonati respiravano spontaneamente aria ambiente e non presentavano infezioni congenite o perinatali del sistema nervoso centrale, emorragia intraventricolare di grado II o superiore ed encefalopatia ipossico-ischemica. Un singolo canale di un segnale di elettrocardiogramma (ECG) a 3 derivazioni è stato registrato a 500 Hz (quando disponibile) da monitor paziente a bordo letto (Intellivue MP70, Philips Medical Systems) per circa 20-70 ore per neonato. In assenza di un canale ECG, è stato registrato un segnale ECG composto (250 Hz). Il segnale ECG composto è un segnale integrato dei tre canali ECG. La scelta della disponibilità dell'ECG era soggetta alle preferenze del personale infermieristico e i ricercatori non hanno interferito con i segnali visualizzati sul monitor Philips. Anche i segnali respiratori, utilizzando bande di induttanza esterne posizionate intorno alla parete toracica e all'addome, sono stati registrati (50 Hz) e sincronizzati utilizzando VueLogger™, un sistema di acquisizione dati sviluppato presso il Wyss Institute, Harvard University.

Le registrazioni dell'ECG e della respirazione a canale singolo sono fornite in formato WFDB standard. Gli orari di inizio della registrazione sono sincronizzati per ogni neonato. Gli ECG sono registrati a 500 Hz, ad eccezione dei neonati 1 e 5, che sono registrati come segnale ECG composto a 250 Hz. Le derivazioni dell'ECG sono specificate nei file di intestazione. I picchi R vengono estratti dagli ECG utilizzando un algoritmo Pan-Tompkins modificato. Le annotazioni vengono poi ispezionate visivamente dai ricercatori per rimuovere gli artefatti dovuti al movimento, alla disconnessione e a qualsiasi rilevamento errato dei picchi.

I segnali di respirazione sono registrati a 50Hz dalle bande di induttanza dell'addome, ad eccezione del neonato 1, che è registrato a 500Hz. Il segnale di respirazione del neonato 1 è stato registrato utilizzando il segnale di respirazione del monitor Philips (le informazioni sulla banda di induttanza

dell'addome non erano disponibili al momento dello studio). I picchi di respirazione sono stati estratti algebricamente; tuttavia, queste annotazioni non sono ancora state verificate manualmente.

Vengono inoltre fornite annotazioni sull'insorgenza della bradicardia. Definiamo bradicardia gli eventi in cui la frequenza cardiaca rallenta a meno di 100 bpm (o equivalentemente $R-R > 0,6$ s) e per almeno due battiti ($> 1,2$ s) di durata. Consideriamo anche il raggruppamento di bradicardie (cioè bradicardie successive dopo una bradicardia principale). Nel nostro studio, abbiamo aggregato tutte le bradicardie entro una finestra di tre minuti da una bradicardia principale in un'unica bradicardia per evitare distorsioni statistiche durante la fase di previsione.

5.2 METODI

I segnali respiratori e i relativi picchi respiratori del bambino 1, sono stati caricati su Matlab, è stata definita la frequenza di campionamento e creato un vettore temporale per il grafico.

Successivamente è stata estratta una finestra temporale di 60 s del segnale respiratorio.

Fatto questo, è stato creato il grafico del segnale, con sovrapposti i relativi picchi (RP), in modo da ottenere la frequenza respiratoria del neonato nella finestra temporale di 60 s in base ai picchi rilevati (Figura 5.1).

In seguito a ciò sono stati caricati i suddetti segnali relativi a tutti i bambini e attraverso un ciclo for è stata calcolata la frequenza respiratoria di ogni finestra temporale (ogni 60 s) per tutti i neonati.

Attraverso un secondo ciclo for è stato calcolato il volume della respirazione, in base alla deviazione standard del segmento respiratorio, per ognuno dei dieci bambini in ogni finestra temporale di 60 s.

Infine, i dati ottenuti sono stati importati su Excel per calcolare il venticinquesimo e settantacinquesimo percentile e la mediana relativi alla frequenza e al volume, per tutto il segnale; successivamente sono stati calcolati gli stessi indici per le prime 12 ore e per le 24 ore.

Come ultima cosa è stata valutata la correlazione tra la frequenza respiratoria e il peso dei dieci bambini, sia per tutto il segnale, che, come già detto, per le 12 e le 24 ore, e subito dopo è stato effettuato lo stesso calcolo per il volume.

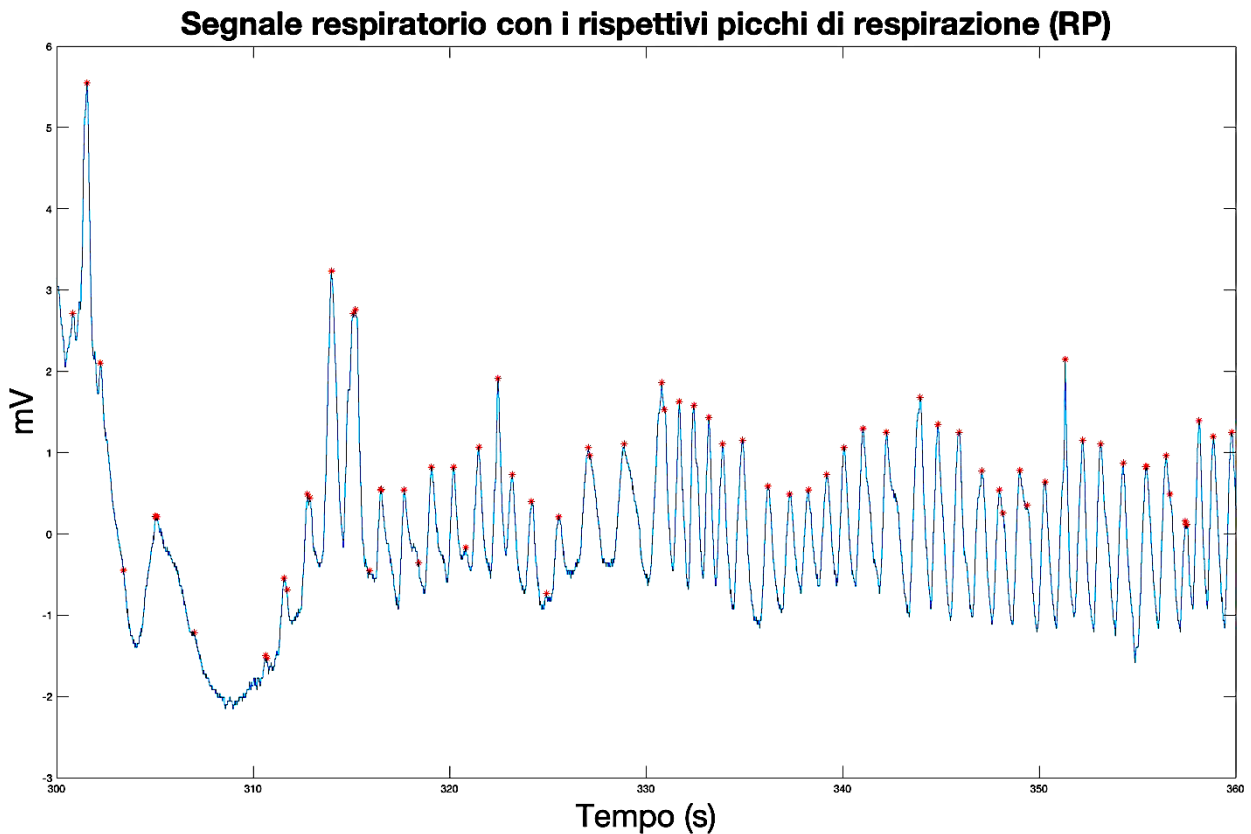


Figura 5.1: Primi 60s-rispettivi picchi di respirazione

5.3 RISULTATI

Dall'analisi dei dati è possibile evidenziare che esiste una lieve correlazione negativa tra le frequenze respiratorie dei neonati e il loro peso: all'aumentare del peso del bambino, infatti, diminuisce la frequenza respiratoria, come si evince dal coefficiente di correlazione lineare con segno negativo (Tabella 5.1).

Al passare delle ore, si nota come il coefficiente diventa sempre più negativo, con l'aumentare del peso del neonato, passando da un valore di -0,30 ad un valore di -0,32 (Tabella 5.2; 5.3).

Per quanto riguarda il volume invece abbiamo un basso coefficiente di relazione lineare positivo, il che implica che all'aumentare del peso, l'ampiezza del volume respiratorio cresce a sua volta.

Si nota infine che tra le 12 e le 24 ore il coefficiente aumenta, passando da un valore di 0,073 ad un valore di 0,151 (Figure 5.2-5.7).

BAMBINO	FREQUENZA (cpm)	VOLUME (ml)	PESO (Kg)
1	84 [71;101]	3,15 [1,98;5,21]	1,20
2	51 [42;60]	3,61 [2,14;5,65]	1,76
3	48 [40;55]	3,47 [2,22;5,32]	1,71
4	74 [64;83]	2,64 [2,08;3,59]	0,84
5	32 [44;53]	0,69 [0,02;2,59]	1,67
6	71 [60;81]	3,39 [2,33;5,37]	1,14
7	54 [46;63]	2,90 [2,03;4,11]	1,11
8	66 [57;75]	2,57 [1,78; 3,47]	2,10
9	57 [48;65]	2,90 [1,95;4,28]	1,23
10	53 [45;62]	5,83 [2,48;9,49]	1,90
COEFF DI CORR	-0,47	0,19	

Tabella 5.1: Risultati

BAMBINO	FREQUENZA (cpm)	VOLUME (ml)	PESO (Kg)
1	86 [75;98]	3,53 [2,60;6,17]	1,20
2	54 [43;64]	3,79 [2,49;5,77]	1,76
3	51 [43;59]	3,31 [2,29;4,69]	1,71
4	72 [62;81]	2,97 [2,47;3,93]	0,84
5	56 [46;64]	0,02 [0,01;0,02]	1,67
6	65 [56;75]	2,95 [1,89;4,45]	1,14
7	55 [47;63]	3,18 [2,27;4,27]	1,11
8	68 [60;76]	2,55 [1,93; 3,30]	2,10
9	52 [44;62]	4,85 [3,89;6,27]	1,23
10	57 [50;65]	6,82 [3,84;9,96]	1,90
COEFF DI CORR	-0,30	0,07	

Tabella 5.2: Risultati 12 ore

BAMBINO	FREQUENZA (cpm)	VOLUME (ml)	PESO (Kg)
1	85 [73;101]	3,36 [2,23;5,63]	1,20
2	52 [43;62]	4,05 [2,62;5,90]	1,76
3	50 [42;58]	3,34 [2,19;4,79]	1,71
4	72 [63;83]	2,83 [2,31;3,74]	0,84
5	56 [46;64]	0,02 [0,01;0,02]	1,67
6	65 [57;75]	3,01 [2,10;4,61]	1,14
7	52 [41;61]	2,56 [1,59;3,85]	1,11
8	66 [56;75]	2,59 [1,86;3,50]	2,10
9	54 [45;65]	4,51 [3,56;5,87]	1,23
10	56 [49;65]	6,71 [3,59;9,83]	1,90
COEFF DI CORR	-0,32	0,15	

Tabella 5.3: Risultati 24 ore

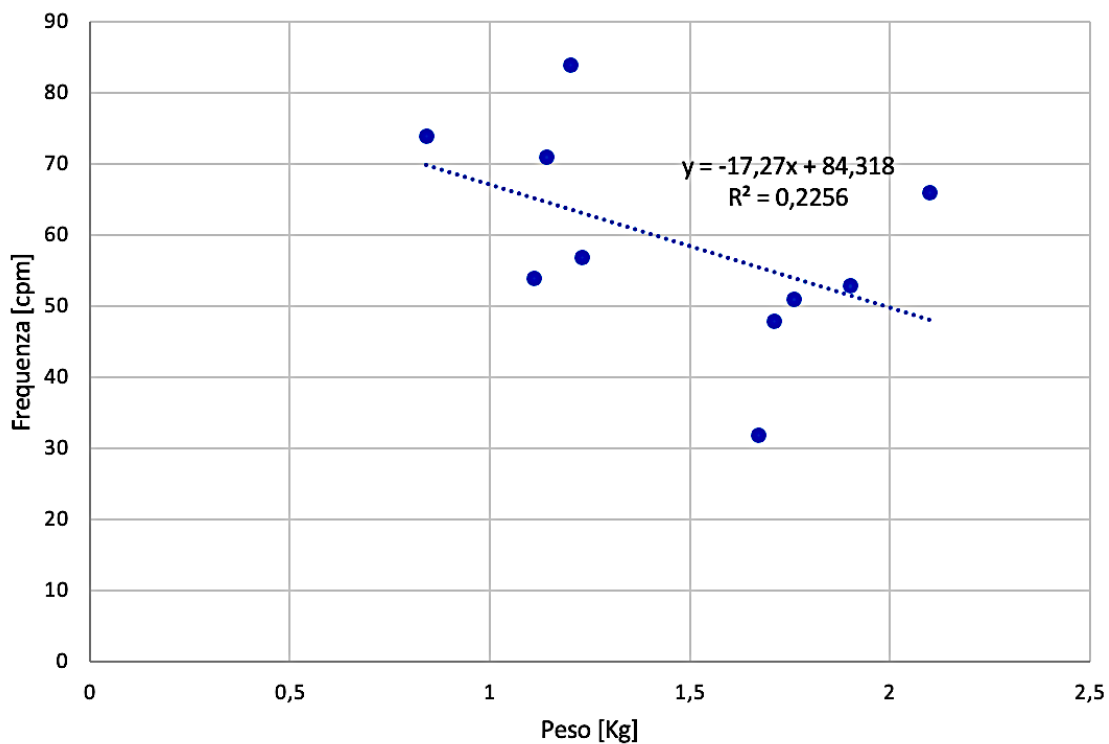


Figura 5.2: Grafico a dispersione della frequenza

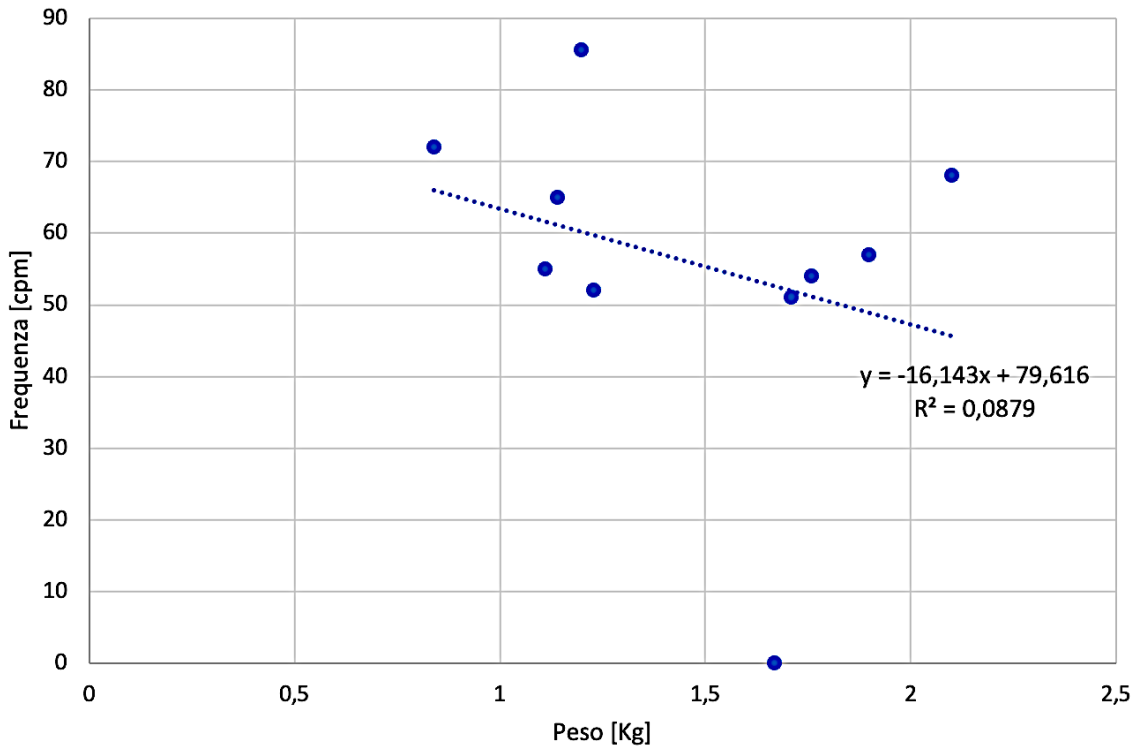


Figura 5.3: Grafico a dispersione della frequenza nelle 12 ore

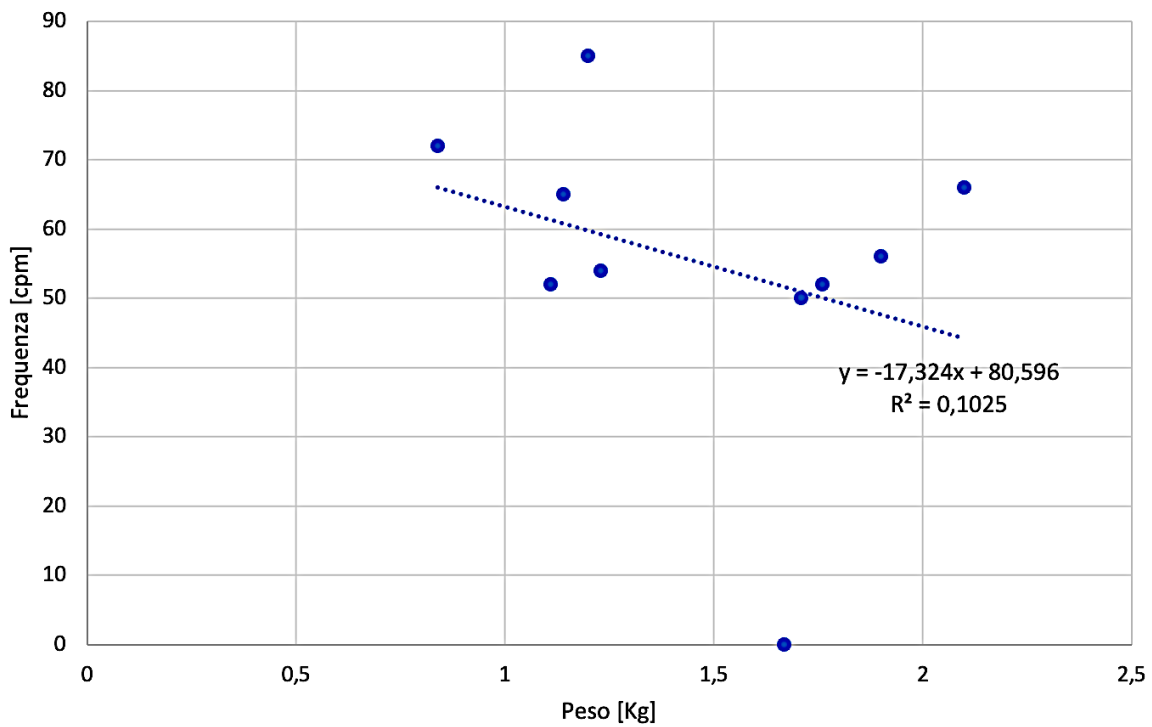


Figura 5.4: Grafico a dispersione della frequenza nelle 24 ore

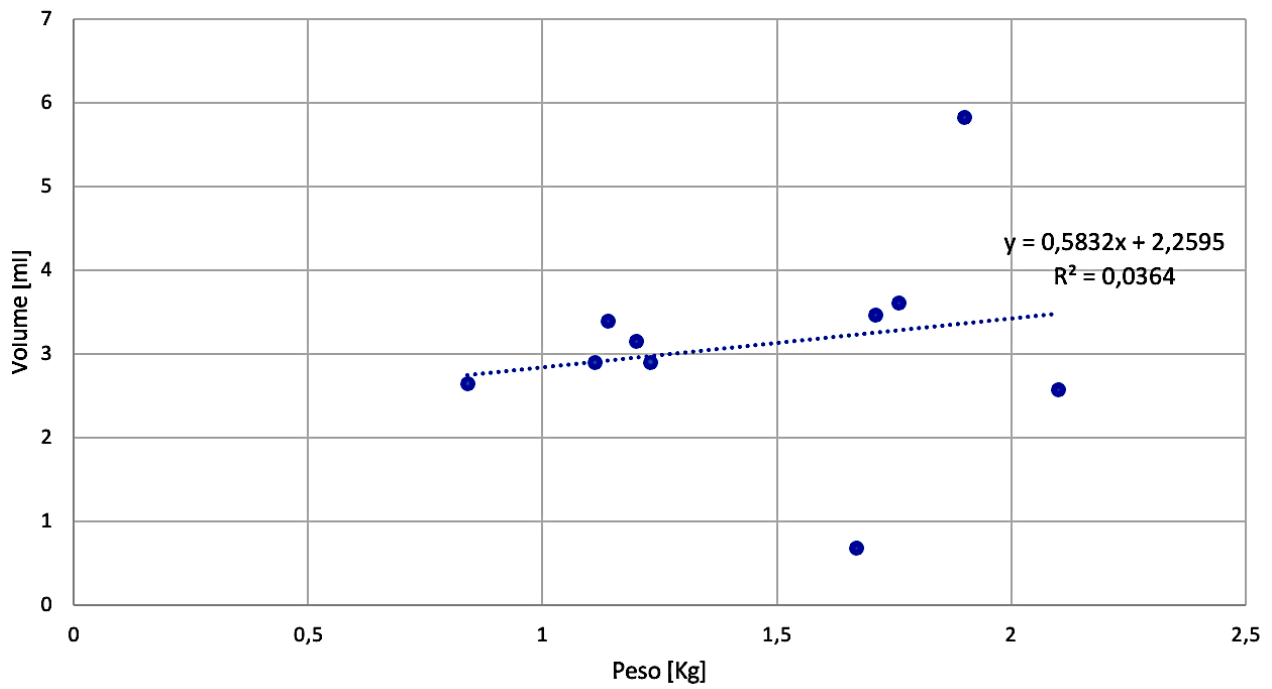


Figura 5.5: Grafico a dispersione del volume

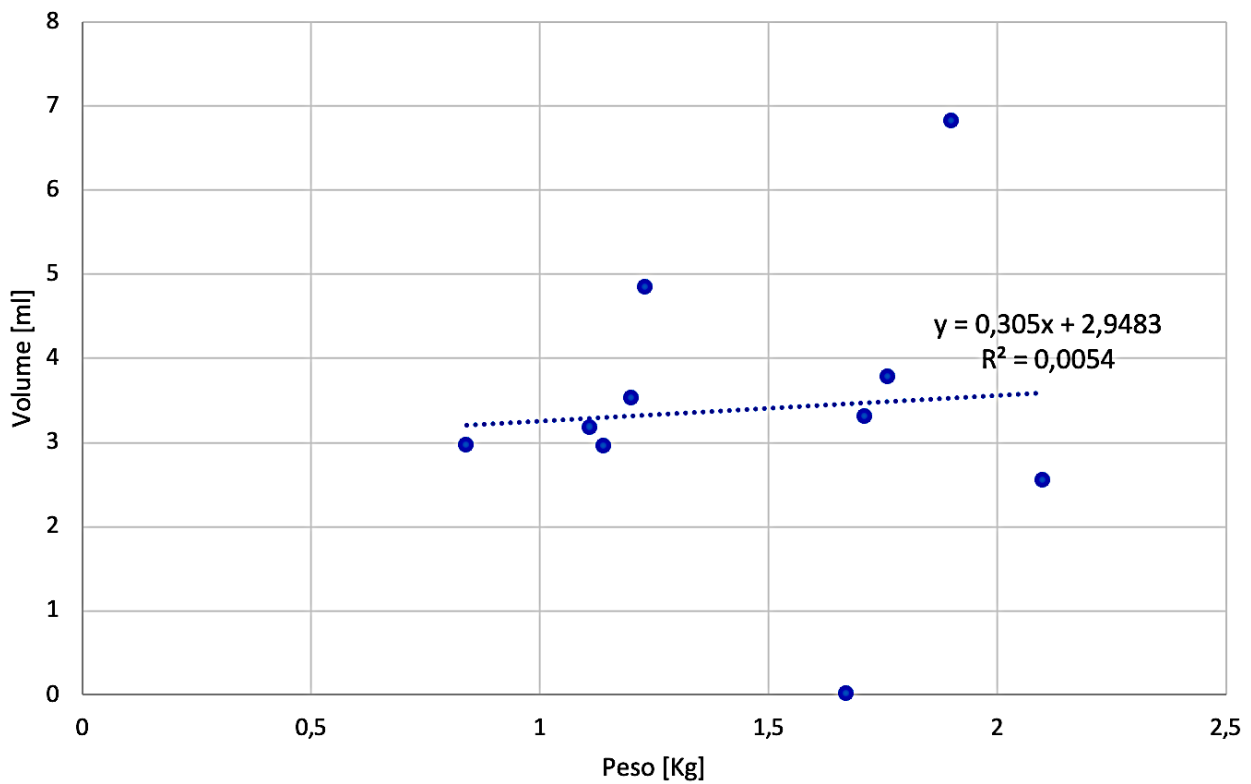


Figura 5.6: Grafico a dispersione del volume nelle 12 ore

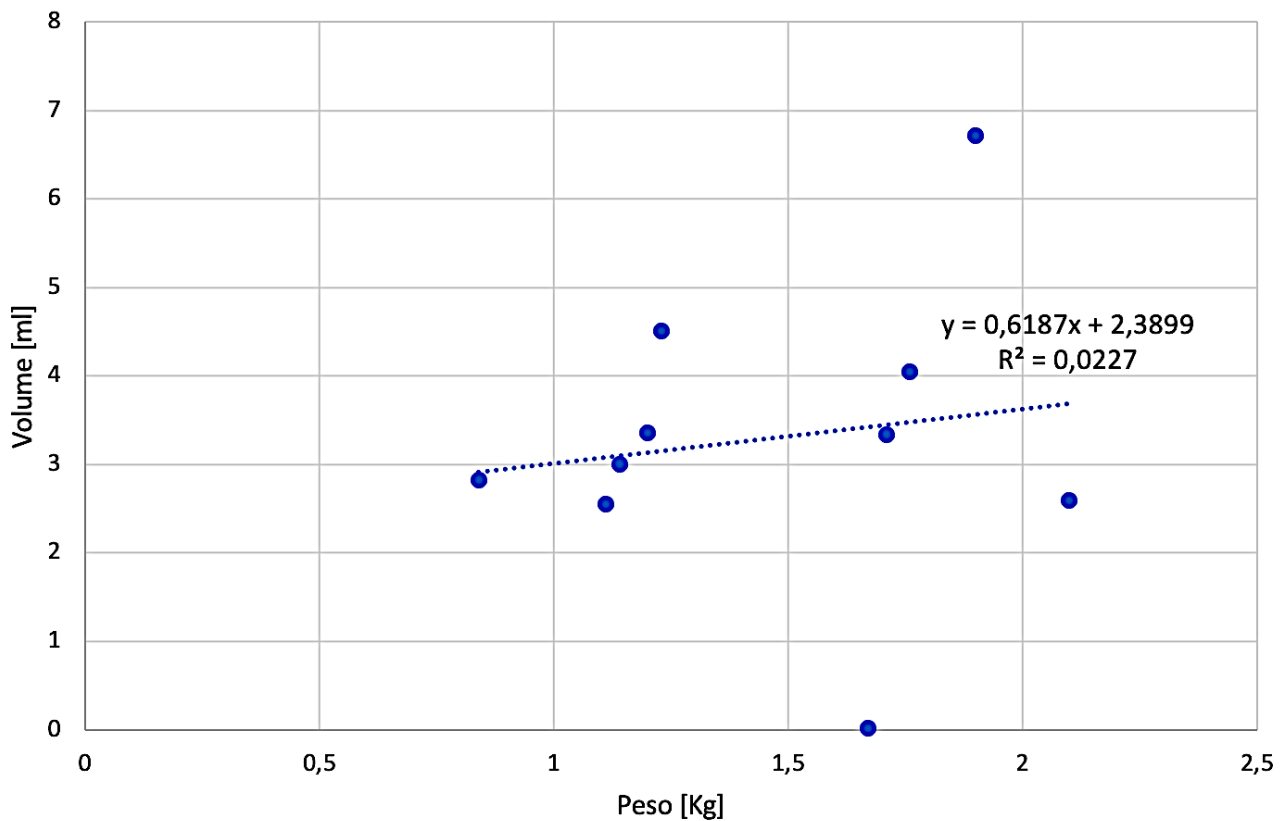


Figura 5.7: Grafico a dispersione del volume nelle 24 ore

5.4 DISCUSSIONE

Il lavoro svolto sul segnale respiratorio, permette, andando a esaminare i dati e i parametri dei dieci bambini prematuri, di evidenziare le varie anomalie alla base delle osservazioni.

Dai grafici a dispersione sopra indicati (Figura 5.2-5.7) si evince che la retta di regressione, utilizzata per spiegare la relazione tra due variabili quantitative, non è lineare; quindi, i vari punti del grafico non possono essere riassunti tramite una retta, distaccandosi molto da questa.

In particolare, sono presenti quelli che in statistica vengono definiti degli “outlier”, ovvero molti valori tra loro diversi, che si distanziano notevolmente dalle altre osservazioni disponibili.

Ciò può essere dovuto all’esiguo numero di campioni analizzati, essendo stati presi in considerazione solo dieci bambini, che non rappresentano una popolazione sufficientemente ampia per un’analisi statisticamente accurata.

Altro dato da tenere in considerazione è il fatto che il segnale respiratorio studiato non sia stato ripulito da rumori e distorsioni, cioè non è stato né filtrato né è stata tolta la media ai vari dati: per questo, è ancora presente del rumore nel segnale, che risulta infatti distorto e disturbato.

Come si evince anche dalla Figura 5.1, i primi minuti del segnale sono rappresentati solo da rumore, e questo giustifica la presenza di zeri, ovvero di valori nulli, quando ricaviamo la frequenza ed il volume in ogni finestra temporale di 60 s.

Il segnale non presenta più interferenze circa dal sesto minuto in poi.

Dai dati ricavati si nota inoltre che alcuni bambini, in particolare il numero 5, presentano disturbi durante la registrazione del segnale, che possono essere dovuti ad un'errata o imprecisa acquisizione: ne è prova, anche in questo caso, la presenza di valori nulli in mezzo a quelli di frequenza e volume ottenuti.

Il database esaminato, Preterm Infant Cardio-respiratory Signals (PICS), è costituito da registrazioni simultanee dei segnali respiratori ed ECG, di dieci neonati pretermine, per un periodo che va dalle 20 alle 70 h, e questo dettaglio rappresenta una problematica dato che dopo le prime ore di vita inizia una fase in cui il respiro può essere irregolare in ritmo ed ampiezza, in relazione al completamento dei fisiologici meccanismi di riassorbimento di liquidi: dopo una fase di irregolarità, generalmente con tachicardia fino a 180 bpm, a 5-10 minuti di vita inizia una fase di graduale decelerazione con un picco intorno alla sesta ora, quando di solito il neonato è in sonno quieto (100- 110 bpm).

Successivamente, i valori della frequenza cardiaca si ristabilizzano tra 120-140 bpm.

Brevi fasi di apnea alternate periodicamente a fasi di respiro irregolare per ritmo e frequenza possono, entro certi limiti di frequenza e di durata, essere considerati espressione della "normale" funzionalità dei centri nervosi della respirazione nei primi giorni di vita. La normale frequenza respiratoria neonatale oscilla fra 40 e 60 cpm.

Conclusioni

La ricerca svolta ha permesso di definire e studiare dettagliatamente le nascite pretermine, concentrandosi in particolare su tutto quello che riguarda l'apparato respiratorio.

Questo è stato definito prima nelle sue caratteristiche standard presenti in un bambino nato a termine, poi nelle deviazioni che presenta in un neonato venuto alla luce in modo prematuro, tramite l'analisi delle problematiche collegate a tale evento, come l'apnea, l'ipossia o la sindrome da distress respiratorio.

Il focus dello studio, in particolare, è centrato sull'associazione tra la respirazione e il peso nel neonato pretermine: molti bambini presentano un iposviluppo degli organi, non avendo raggiunto le dimensioni e le funzioni previste per l'età gestazionale o cronologica. Questo può verificarsi nei neonati prematuri o in quelli con ritardo di crescita intrauterina: nel primo caso, gli organi vitali possono essere immaturi e causare problemi, come difficoltà respiratorie, mentre nel secondo, la carenza di nutrienti durante la gravidanza può influenzare le dimensioni e le funzioni degli organi portando a conseguenze sullo sviluppo cognitivo e motorio.

A conferma di ciò, sono state utilizzate registrazioni simultanee di ECG e respirazione di dieci neonati pretermine, raccolte dall'unità di terapia intensiva neonatale dell'University of Massachusetts Memorial Healthcare, di cui è stato studiato il segnale respiratorio, ricavandone diverse informazioni, come la frequenza respiratoria ed il volume.

I segnali di respirazione sono registrati a 50Hz dalle bande di induttanza dell'addome, ad eccezione del neonato 1, che è registrato a 500Hz. I picchi di respirazione sono stati ricavati algoritmicamente, permettendo di andare a calcolare la frequenza respiratoria ogni 60 s.

Una volta ottenuti questi parametri è stato possibile, tramite una correlazione con il peso dei dieci neonati, osservare come esista un legame tra il peso e la frequenza o il volume respiratorio.

La frequenza ha una correlazione negativa con il peso, e ciò indica che all'aumento del secondo corrisponde una diminuzione della prima, mentre il volume è correlato positivamente al peso, un aumento del primo corrisponde ad un aumento del secondo.

Ciò che però è emerso è un valore delle correlazioni molto basso, poiché i valori ricavati sono troppo diversi tra loro.

Può essere dunque affermato, in conclusione, che la procedura utilizzata per l'estrazione del segnale respiratorio non è ottimizzata e va quindi migliorata e aggiornata.

Proprio un miglioramento della qualità dell'acquisizione del segnale può essere uno degli obiettivi futuri che ulteriori ricerche in questo campo si devono porre, in modo da ottenere dati sempre più puliti da distorsioni e da anomalie e nuove tecnologie e strumentazioni, da applicare ai trattamenti e

alle cure dei neonati pretermine, in modo da migliorarne le condizioni di vita e aumentarne il tasso di sopravvivenza, con degli effetti positivi anche sulle conseguenze a lungo termine.

Bibliografia

- [1]. Adam Rosenberg. Department of Pediatrics. University of Colorado School of Medicine. The Children's Hospital. Aurora. CO. Seminars in Perinatology. Elsevier. (2008). Volume 32: 219-224.
- [2]. Adnan T Bhutta. K J Sanand. Vulnerability of the developing brain. Neuronal mechanisms. (2002). Volume 29: 357-372.
- [3]. Adnan T Bhutta. Mario A Cleves. Patrick H Casey. Mary M Craddock. K J S Anand. Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis. (2002). Volume 288: 728-727.
- [4]. Ajayi-Obe. Saeed. Cowan. Rutherford, Edwards. Reduced development of cerebral cortex in extremely preterm infants. (2000). Volume 356: 1162-1163.
- [5]. Al-Matary A, AlMalki Y, Khalil S, AlHulaimi E. The potential effects of vitamin D deficiency on respiratory distress syndrome among preterm infants. Clin Nutr ESPEN. (2021). Volume 44: 243-246.
- [6]. Cipullo S, Cipullo G, De Falco CL, Ruggiero A. La sindrome del parto pretermine: lo stato dell'arte. Med 2000 Journal. (2015). Cipullo S, Cipullo G, De Falco CL, Ruggiero A. La sindrome del parto pretermine: lo stato dell'arte. Med 2000 Journal. (2015). Volume 1: 47-51.
- [7]. Corchia. Orzalesi. Geographic variations in outcome of very low birth weight infants in Italy. (2007). Volume 96: 35-38.
- [8]. Corrado Moretti. Disturbi respiratori del neonato: dalla patogenesi alla terapia. Masson. 2002.
- [9]. Dennis L. Kasper Anthony S. Fauci Dan L. Longo Stephen L. Hauser J. Larry Jameson Joseph Loscalzo, Harrison. Principi di Medicina interna. Zanichelli. 2016. Diciannovesima edizione.
- [10]. Di Fiore JM, et al. Neonatal cardiorespiratory monitoring techniques. Seminars in neonatology. (2004). Volume 9:195-203.

- [11]. Diliang Chen, Fei Chen, Alan Murray, and Dingchang Zheng. A method for extracting respiratory frequency during blood pressure measurement, from oscillometric cuff pressure pulses and Korotkoff sounds recorded during the measurement. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* (2016). Volume 2016: 4268-4271.
- [12]. Eduardo B. da Fonseca, Rievani Damiao, Daniela Aires Moreira: Preterm birth prevention. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology.* (2020). Volume 69: 40-49.
- [13]. Eric P. Widmaier. Hershel Raff. Kevin T. Strang. *Vander Fisiologia.* Casa Editrice Ambrosiana. 2020. Seconda edizione.
- [14]. Faruk Uguz. Kazim Gezginc. Fatma Yazıcı. “Are major depression and generalized anxiety disorder associated with intrauterine growth restriction in pregnant women? A case-control study”. *Elsevier.* (2011). Volume 33: 640.e7- 640.e9.
- [15]. Filippo Di Pasquale e Paola Magnano. Rischio neuroevolutivo e disturbi neuropsicologici nei nati pretermine: uno studio longitudinale. *Ciclo Evolutivo e Disabilità.* (2008). Volume 2: 189-207.
- [16]. Hadlock F.P. et al. “Estimation of fetal weight with the use of head, body and femur measurements—a prospective study”. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* (1985). Volume 151: 333-337.
- [17]. Heather A. Frey, Mark A. Klebanoff. The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine.* (2016). Volume 21: 68-73.
- [18]. Humberg A, Fortmann I, Siller B, Kopp MV, Herting E, Göpel W, Härtel C; German Neonatal Network, German Center for Lung Research and Priming Immunity at the beginning of life (PRIMAL) consortium. Preterm birth and sustained inflammation: consequences for the neonate. *Semin Immunopathol.* (2020); Volume 42: 451-468.
- [19]. J. Flaherty et al. Influence of Respiration on Recording Cardiac Potentials. *The American journal of cardiology.* (1967). Volume 20: 21-28.

- [20]. JingHua Luo, Jia Chen, QiuPing Li, ZhiChun Feng. Differences in Clinical Characteristics and Therapy of Neonatal Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) and respiratory distress syndrome (RDS): A Retrospective Analysis of 925 Cases. *Med Sci Monit.* (2019); Volume 25: 4992- 4998.
- [21]. John Dobbing. Jean Sans. Quantitative growth and development of human brain. (1973). Volume 48: 757-767.
- [22]. Joseph C. Segen. *Concise Dictionary of Modern Medicine.* McGraw-Hill. 2006. Prima edizione.
- [23]. Joshua P. Vogel, Saifon Chawanpaiboon, Ann-Beth Moller, Kanokwaroon Watananirun, Mercedes Bonet, Pisake Lumbiganon. The global epidemiology of preterm birth. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology.* (2018). Volume 52: 3-12.
- [24]. Keith L. Moore. T.V.N. Persaud. Mark G. Torchia. *Lo sviluppo prenatale dell'uomo: Embriologia ad orientamento clinico.* Edra. 2017. Decima edizione.
- [25]. Lucia J. Smith, Karen O. McKay, Peter P. van Asperen, Hiran Selvadurai, Dominic A. Fitzgerald. Normal Development of the Lung and Premature Birth. *Paediatric Respiratory Reviews.* (2010). Volume 11 :135–142.
- [26]. M Hack. A A Fanaroff. Outcomes of children of extremely low birthweight and gestational age in the 1990's. (1999). Volume 53: 193-218.
- [27]. Mary Ellen Avery, Colin Normand. *Respiratory Physiology in the Newborn Infant.* Anesthesiology. (1965). Volume 26: 510–521.
- [28]. Massett. Greenup. Ryan. Staples. Green. Maibach. Public perceptions about prematurity: a national survey. (2003). Volume 24: 120-127.
- [29]. Matthew OP, et al. *Respiratory controls, and disorders in the newborn.* Marcel Dekker. 2003. Prima edizione.
- [30]. Nicoletta Salerni, Manuela Suriano. Il comportamento di gioco nei bambini nati pretermine: uno studio longitudinale a 18 e 24 mesi. *Psicologia clinica dello sviluppo.* (2013). Volume 17: 235- 251.

- [31]. Paolo castano. Rosario F.Donato. Anatomia dell'uomo. Edi-ermes. 2006. Seconda edizione.
- [32]. Perlman JM, et al. Neurobehavioral deficits in premature graduates of intensive care-potential medical and neonatal environmental risk factors. *Pediatrics*. (2001). Volume 108: 1339-1348.
- [33]. R. Germani, M. Mendicini. *Neonatologia*. Verduci Editore. 2009. Seconda edizione.
- [34]. Robert L Goldenberg et al. *Lancet*. Epidemiology and causes of preterm birth. (2008). Volume 371: 75-84.
- [35]. Romo A., Carceller R., Tobajas J. "Intrauterine growth retardation (IUGR): epidemiology and etiology". *Pediatric Endocrinologic Review*. (2009). Volume 3: 332-336.
- [36]. Tilo O. Gerhardt. MD. Eduardo Bancalari. MDf. Measurement and Monitoring of Pulmonary Function. (1991). Volume 18: 581-609.
- [37]. Varkha Agrawal. Emmet Hirsch. Intrauterine infection and preterm labor. (2012). Volume 17: 12-19.
- [38]. W. Einthoven, G. Fahr, and A. Waart. On the direction and manifest size of the variations of potential in the human heart and on the influence of the position of the heart on the form of the electrocardiogram. *Am. Heart J.* (1950). Volume 40: 163-211.
- [39]. Alan Gee, Riccardo Barbieri. Preterm Infant Cardio-Respiratory Signal Database. (2017). Volume 64: 2300-2308.