

UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

FACOLTÀ DI INGEGNERIA

Corso di Laurea triennale in

Ingegneria Biomedica

Valutazione dell'associazione tra le caratteristiche della respirazione e il percentile alla nascita nei neonati prematuri

Assessment of the association between breathing characteristics and birth percentile in preterm infants

Relatore:

Dott. Agnese Sbrollini

Correlatore:

Prof.ssa Laura Burattini

Rapporto Finale di:

Chiara Stroppa

Anno Accademico 2022/2023

ABSTRACT

Un neonato viene definito pretermine quando la sua nascita avviene prima delle 37 settimane di gravidanza. L'incidenza delle complicazioni sia a breve che a lungo termine, tende a diminuire con l'avanzare dell'epoca gestazionale al momento del parto. Nello studio della prematurità, ci si avvale dell'uso di diversi sistemi di classificazione, sviluppati attraverso l'assemblaggio, l'archiviazione e il recupero di informazioni di base relative a un evento sanitario. Molteplici fattori, come quelli di rischio materni e fetali, vengono indagati in maniera tale da permettere la definizione della popolazione utile per lo studio. Al momento della nascita, i percentili del peso alla nascita-età gestazionale permettono di definire se i neonati sono piccoli, appropriati o grandi per l'età gestazionale. Questi rappresentano una sorta di unità di misura della crescita di un bambino.

I neonati prematuri sono soggetti a elevati tassi di mortalità e morbilità. Tanto più il parto risulta essere prematuro, tanto meno sviluppati saranno gli organi del bambino. Ad esempio, i polmoni non saranno del tutto formati. Questa risulta essere una condizione critica, dal momento che l'apparato respiratorio, sia negli adulti che nei neonati, riveste un ruolo di estrema importanza. Per questo motivo, risulta significativo lo studio dei parametri respiratori nei bambini pretermine, ne rappresentano un chiaro esempio la frequenza respiratoria e i volumi polmonari. Nella pratica clinica, la frequenza respiratoria può essere misurata con diverse metodologie, generalmente si preferisce evitare l'uso di elettrodi che possono danneggiare la pelle sensibile dei neonati prematuri. Lo sviluppo polmonare, nei neonati, si articola in cinque periodi principali: embrionale, pseudoghiandolare, canalicolare, sacculare e alveolare. Nel caso in cui la nascita avvenga nel tardo periodo canalicolare, il neonato potrebbe presentare una struttura immatura delle vie aeree, caratterizzata da una carenza di tensioattivo. L'immaturità polmonare nei neonati è una condizione estremamente complessa che richiede una gestione multidisciplinare. Questa può portare a delle conseguenze che possono presentarsi in modi differenti, come dimostrato dalla presenza di condizioni come il distress respiratorio e la displasia broncopolmonare.

L'osservazione dei dati, suddivisi secondo i diversi gruppi di età gestazionale, ha rilevato una crescente incidenza di distress respiratorio nei neonati, sia quando l'età gestazionale risulta essere minore sia quando il peso alla nascita si colloca tra i percentili più bassi. Il distress respiratorio può essere trattato con approcci differenti, i quali permettono di identificare e trattare i sintomi che il soggetto in esame presenta.

In questo studio è stato elaborato un programma, tramite il quale è stato possibile ricavare, dai segnali respiratori di 10 bambini nati prematuramente, la frequenza respiratoria e il volume respiratorio. Questi sono stati utilizzati successivamente per valutare l'associazione che sussiste tra le caratteristiche della respirazione e il percentile alla nascita. Sulla base dello studio condotto è emerso che la correlazione tra questi parametri respiratori e il percentile, è molto debole. Questo suggerisce che la correlazione calcolata non ha un impatto significativo o clinico. Il maggior coefficiente di correlazione è stato osservato tra la frequenza respiratoria e il percentile, con un valore pari a -0,33, se si considera l'intero segnale acquisito. Mentre se si analizza un intervallo temporale minore, il coefficiente diminuisce fino ad arrivare a un valore pari a -0,17 se si osservano le prime 12 ore. Invece, se al posto della frequenza respiratoria viene considerato il volume respiratorio, il coefficiente tende ad essere minore nel caso in cui vengano considerate tutte le finestre temporali, con un valore di -0,03. Per ovviare a questo problema, studi futuri potrebbero prendere in considerazione segnali respiratori di più neonati prematuri, così da ottenere un'analisi più accurata e completa. L'obiettivo e quello di ottenere una correlazione migliore, con un coefficiente più vicino a +1 o -1. Successivamente questa analisi potrà essere utilizzata come spunto per ulteriori indagini.

INDICE

INTRODUZIONE ---------- **I**

1. Il neonato pretermine ---------- **1**

1.1 Definizione di neonato pretermine ---------- 1

1.2 Classificazione del grado di prematurità ---------- 4

1.3 Cause del parto prematuro ---------- 8

1.4 Percentile ---------- 12

1.4.1 Peso alla nascita ---------- 15

1.4.2 Età gestazionale ---------- 18

2. Il segnale respiratorio ---------- **20**

2.1 Sistema respiratorio ---------- 20

2.2 Segnale della respirazione ---------- 24

2.3 Sistema respiratorio nei neonati pretermine ---------- 28

2.3.1 Principali patologie ---------- 32

2.3.2 Metodi per la registrazione del segnale respiratorio ---------- 35

3. La correlazione tra respirazione e percentile ---------- **41**

3.1 Incidenza del distress respiratorio ---------- 41

3.2 Diagnosi e trattamenti ---------- 45

4. Studio dell'associazione tra i parametri respiratori e il percentile alla nascita ---------- **53**

4.1 Database ---------- 53

4.2 Metodi ---------- 54

4.3 Risultati ---------- 55

4.4 Discussione ---------- 61

CONCLUSIONE ---------- **III**

BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA ----------**IV**

INTRODUZIONE

L'arrivo di un neonato prematuro è un evento che mette a dura prova sia la scienza medica che la società in generale. Vengono considerati prematuri i neonati che nascono prima delle 37 settimana di gestazione, i quali rientrano a far parte di quella porzione di popolazione caratterizzata da elevata vulnerabilità. La prematurità rappresenta la seconda causa di mortalità nei bambini di età inferiore ai 5 anni, per questo nei primi momenti di vita richiedono specifiche cure mediche e un attento monitoraggio dei parametri vitali. Tra questi rientra la capacità di respirare in maniera autonoma, un parametro che permette di valutare la salute e il benessere dei neonati nati prematuramente. Le conseguenze relative alla nascita prematura potrebbero essere rappresentate da problemi medici a breve e lungo termine. Generalmente l'incidenza diminuisce con l'avanzare dell'età gestazionale al momento del parto.

Molteplici fattori possono causare un parto pretermine, ne sono un esempio l'età e il peso materno, il suo stato di salute e le anomalie fetali. Inoltre, per questi neonati, rivestono un ruolo importante i vari sistemi di classificazione che permettono di identificare in maniera precisa le popolazioni a rischio. In questo contesto, la valutazione delle caratteristiche della respirazione acquisisce una grande importanza nell'identificazione dei potenziali problemi respiratori così da permettere un intervento tempestivo. Per i neonati prematuri la causa più comune di distress respiratorio è rappresentata da una carenza di tensioattivo. Questa condizione si manifesta raramente nei bambini nati a termine rispetto a quelli pretermine. Richiede inoltre un continuo monitoraggio della respirazione, una pratica complessa che implica molteplici approcci che permettono di stimare la frequenza respiratoria dei soggetti in studio. Tra questi rientrano delle tecniche che in certe condizioni, risultano essere inadatte e possono causare stress e dolore alla pelle fragile del neonato. Per ovviare a questo problema, sono stati sviluppati dei dispositivi per il monitoraggio della frequenza respiratoria che non richiede un contatto diretto.

Alla nascita, per valutare le dimensioni e il peso del neonato in relazione all'età gestazionale, viene utilizzato il percentile, diventando così uno strumento con un ruolo estremamente importante nello screening della salute infantile e nel follow-up clinico pediatrico. Nonostante ciò, l'associazione tra le caratteristiche della respirazione e il percentile risulta essere un'area di studio ancora poco trattata.

Lo scopo principale della tesi è quello di approfondire in maniera accurata l'associazione che sussiste tra le caratteristiche della respirazione, comprendenti la frequenza respiratoria e i volumi respiratori,

e il percentile alla nascita nei bambini nati prematuramente. Questo studio permette di valutare la gravità della condizione respiratoria di un individuo rispetto alla popolazione di riferimento, attraverso l'analisi di dati clinici, permettendo così il miglioramento delle cure neonatali. Inoltre, questo approccio permette anche di fornire delle basi per studi futuri che saranno fatti in questo ambito di ricerca.

1. Il neonato pretermine

1.1 Definizione di neonato pretermine

Nel linguaggio medico l'aggettivo "pretermine" viene utilizzato per indicare un evento avvenuto prima del termine fisiologico della gestazione [1].

L'organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce, difatti, i neonati pretermine come i bambini nati prima del raggiungimento delle 37 settimane di gravidanza. La nascita pretermine è classificata come la seconda causa più comune di morte, dopo la polmonite, nei bambini di età inferiore ai 5 anni; si stima che le sue complicanze siano responsabili del 35% dei 3,1 milioni di decessi annuali nel mondo. I tassi di mortalità, nonostante stiano scendendo, sono ancora alti e sono in larga parte determinati dall'età gestionale. Ogni bambino pretermine deve essere attentamente monitorato. Il parto pretermine può essere determinato da una varietà di cause, generalmente viene classificato in due gruppi: parto pretermine spontaneo e parto pretermine indotto. Il parto pretermine spontaneo è un processo multifattoriale, dato dal passaggio dell'utero dallo stato di quiescenza alle contrazioni attive e successivamente alla nascita, che avviene prima delle 37 settimane di gestazione. Nel secondo caso invece si parla di un parto pianificato definito come induzione del travaglio o taglio cesareo elettivo, il quale si verifica come conseguenza di una compromissione materna o fetale [2].

Contribuisce in modo significativo all'aumento complessivo delle nascite premature il numero elevato di gestazioni multiple pretermine, associate alle tecnologie di riproduzione assistita. Anche le gravidanze singole sono a maggiore rischio di parto pretermine dopo che è stata effettuata una fecondazione in vitro [3].

Non tutti i bambini prematuri presentano complicazioni di salute. Nonostante ciò, una nascita prematura potrebbe causare problemi medici a breve e lungo termine, alcuni di questi possono essere chiari fin da subito mentre altri possono presentarsi in maniera tardiva. L'incidenza di entrambi diminuisce con l'avanzare dell'epoca gestionale al momento del parto, passando da 19.5% per la sindrome da distress respiratorio (*Respiratory Distress syndrome*, RDS), 8,1% per l'emorragia intraventricolare (*Intraventricular Hemorrhage*, IHV) e il 4,8% per la enterocolite necrotizzante (*Necrotizing EnteroColitis*, NEC) per i neonati minore o uguale a 33 settimane di gestazione, ad un tasso minore del 2% per ognuna di queste patologie per i nati maggiore o uguale a 34 settimane [4].

La percentuale di nascite premature è aumentata costantemente dal 1990. Questa crescita ha interessato soprattutto i bambini nati a 32-36 settimane. In passato, come indicatore di prematurità, veniva usato il peso registrato alla nascita; tuttavia, il comitato dell'Istituto di Medicina ha definito questo parametro scarso. Il perfezionamento delle tecnologie sul fronte medico e i progressi nelle

cure terapeutiche perinatali e neonatali hanno portato a un incremento dei tassi di sopravvivenza tra i neonati prematuri, inclusi anche quelli con età gestazionale di 23 settimane. Questi bambini hanno però un rischio maggiore di sviluppare morbilità. La prevenzione e la comprensione della nascita pretermine sono concetti che hanno raggiunto poco successo nonostante i tanti miglioramenti ottenuti nel trattamento dei neonati prematuri. La ricerca richiede un approccio multidisciplinare, diretta a comprendere l'eziologia, la fisiopatologia, la diagnosi e i trattamenti inerenti alla nascita pretermine [5].

I bambini nati a 25 settimane presentano un rischio di morte del 40% prima della dimissione ospedaliera, mentre nei sopravvissuti circa il 45% presenta un handicap. Per quanto riguarda i neonati nati a 32 settimane di gestazione la probabilità di sopravvivenza è del 98% e solo il 4% presenta il rischio di sviluppare una paralisi cerebrale entro i 2 anni di età, mentre l'8% presenta il rischio di un ritardo dello sviluppo neurologico. Il parto pretermine si registra in circa il 12% delle gravidanze in tutto il mondo. Questo tasso può essere ridotto dall'uso profilattico di progesterone nelle donne con un antecedente caso di nascita pretermine e in quelle con una breve lunghezza cervicale, che può essere identificata con un'ecografia transvaginale di routine [6].

Sono state registrati circa 13,4 milioni di neonati nati prematuramente nel 2020, con un'incidenza di 1 bambino su 10 "nato troppo presto". Da regione a regione si sono osservati tassi di nascite pretermine differenti, il più alto si è osservato in Asia Meridionale dove il 13,2% dei neonati è nato prematuramente nel 2020. Di questa percentuale oltre 700.000 neonati pretermine dei 4,8 milioni sono nati prima delle 32 settimane di gestazione, presentando rischi di mortalità e conseguenze a lungo termine maggiori (*Figura 1.1*). L'Africa subsahariana invece ha registrato 3,9 milioni di nascite pretermine, di cui 600.000 sono avvenute prima delle 32 settimane. Inoltre, all'interno delle stesse regioni si registrano notevoli variazioni nazionali. Ne è un esempio l'America Latina, dove i tassi di natalità pretermine variano dal 5,8% in Nicaragua fino al 12,8% in Suriname. Delle variazioni si registrano anche a livello nazionale. Generalmente, i tassi più alti si osservano nei contesti a basso e medio reddito ma, nonostante ciò, si registrano tassi del 10% o maggiore anche in alcuni paesi che possiedono un alto reddito, come ad esempio la Grecia (11,6%) e gli Stati Uniti (10,0%). La Serbia con un 4,1% e la Moldavia con un 5,0%, sono i due paesi che presentano i tassi di nascite premature più bassi. Circa la metà di tutte le nascite registrate nel 2020, si è verificata in soli cinque paesi: India, Pakistan, Nigeria, Cina ed Etiopia. I tassi stimati per ogni paese sono stati riassunti nella *Figura 1.2*. In questo anno circa 1,2 milioni di bambini prematuri sono nati nei 10 Paesi più fragili afflitti da crisi umanitaria, tra i quali rientrano l'Afghanistan, la Somalia, il Sudan e la Siria.

Le nascite pretermine negli ultimi anni sono state oggetto di differenti studi dopo l'arrivo del COVID-19, infatti sono stati valutati gli effetti diretti e indiretti dell'infezione sugli esiti delle nascite premature. Alcune prove fatte recentemente suggeriscono che l'infezione da COVID-19, contratta dalla madre, può influenzare direttamente il feto tramite dei percorsi di trasmissione virale dalla madre al bambino, un funzionamento placentare peggiore e una capacità materna ridotta causata da malattie sistemiche. Nonostante queste osservazioni, l'impatto che ha avuto il COVID-19 sulle nascite pretermine non è ancora chiaro. Infatti, mentre in alcuni paesi ad alto reddito non si è registrata nessuna correlazione tra la pandemia e i tassi di natalità pretermine; in altri paesi, sia con basso che con alto reddito, è stato rilevato invece che le madri affette da COVID-19 presentano un tasso più elevato di parto pretermine rispetto a quelle che non hanno contratto l'infezione [7].

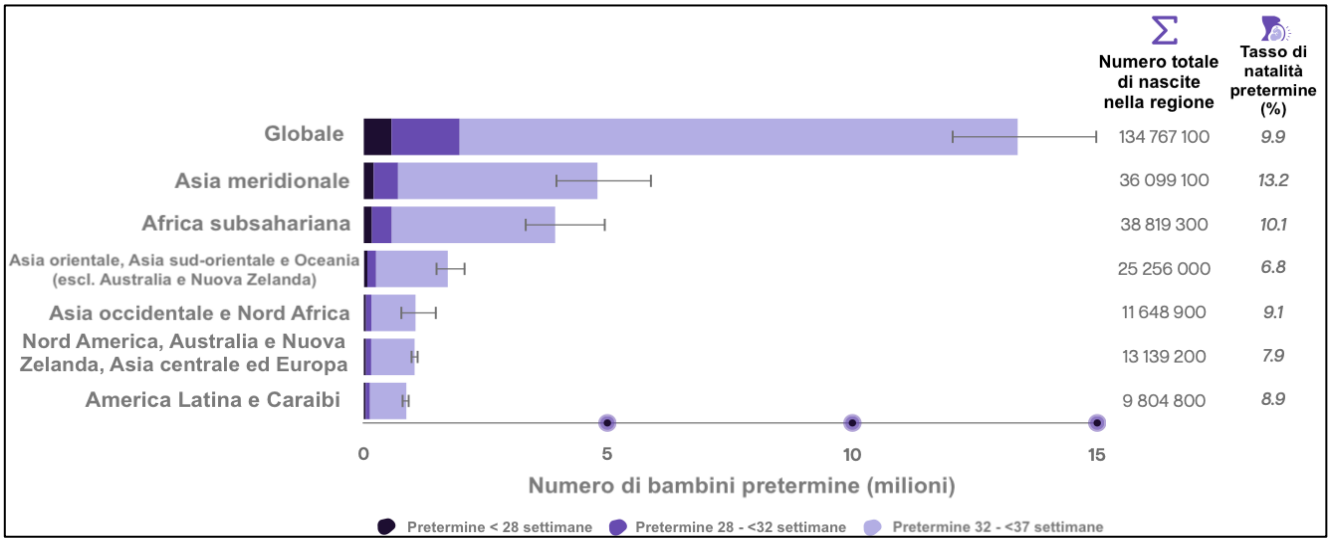


Figura 1.1: Rappresentazione grafica delle nascite pretermine in base all'età gestazionale e regione nel 2020 [7].

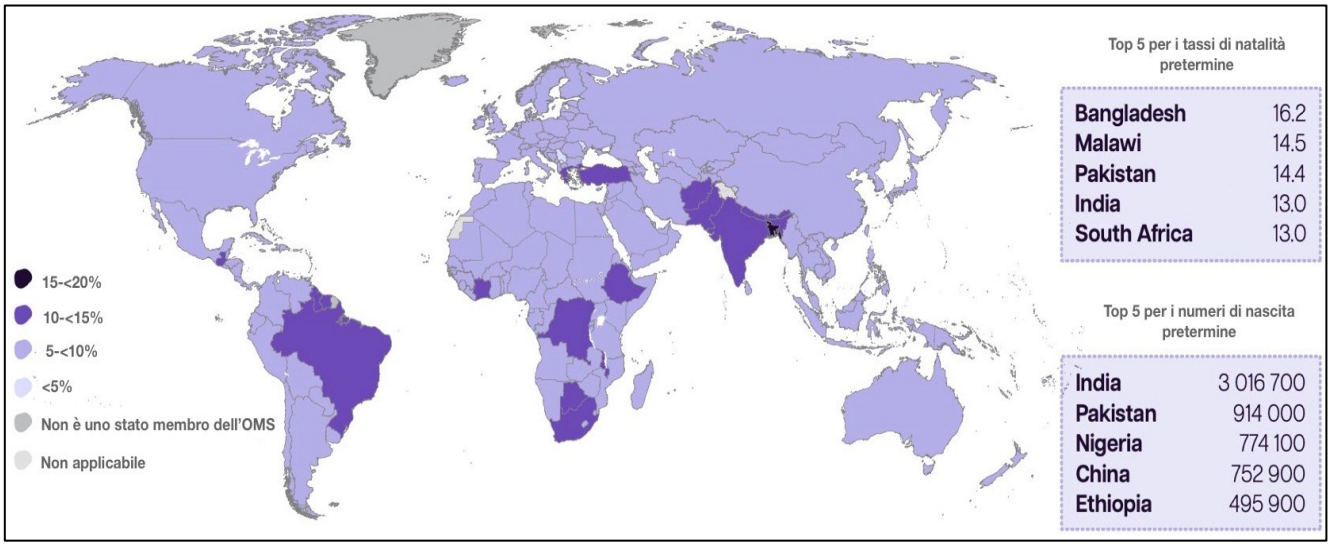


Figura 1.2: Tassi delle nascite pretermine stimati per ogni paese nell'anno 2020 [7].

1.2 Classificazione del grado di prematurità

L'OMS e l'organizzazione delle Nazioni Unite (ONU) hanno introdotto degli indicatori globali standardizzati che permettono la raccolta, la segnalazione e il confronto internazionale dei dati su condizioni e malattie. In merito alla nascita pretermine, per definire delle stime, l'OMS utilizza come indicatore i "nati vivi prima delle 37 settimane complete (singoli e multipli) per 100 nati vivi". I sistemi di classificazione, impiegati nello studio della prematurità, sono molteplici e sono sviluppati attraverso l'assemblaggio sistematico, l'archiviazione e il recupero di informazioni di base relative a un evento sanitario. La varietà di questi sistemi è dovuta alle diverse applicazioni in cui vengono utilizzati: guidare la ricerca sullo studio di cause e determinanti, per identificare in maniera più precisa le popolazioni a rischio, per attuare e monitorare strategie di prevenzione, per agevolare il controllo della nascita pretermine e consentire la comparazione dei dati locali e internazionali standardizzati [8].

Un tipo di classificazione è incentrato sulle modalità che portano alla nascita pretermine (*Figura 1.3*). Questo può consistere in un parto per indicazioni materne o fetali, in cui il travaglio è indotto o il neonato viene partorito con taglio cesareo prima dell'inizio del travaglio, un parto pretermine spontaneo con membrane intatte e infine una rottura pretermine della membrana (*Preterm premature rupture of membranes*, PPROM), a prescindere dal fatto che il parto sia vaginale o avvenga con taglio cesareo. La PPROM consiste nella rottura spontanea della membrana a meno di 37 settimane di gestazione, circa un'ora prima dell'inizio delle contrazioni. Le cause di questo evento sono nella maggior parte dei casi sconosciute, si considera però un frequente precursore l'infezione intrauterina asintomatica. Circa il 40-45% delle nascite pretermine segue un parto pretermine spontaneo, mentre il 25-30% è causata dal PPROM, entrambe hanno fattori di rischio simili. Le nascite che seguono il travaglio spontaneo e la PPROM ricadono nell'insieme delle nascite pretermine spontanee. il primo tipo è comune soprattutto nelle donne bianche mentre il secondo nelle donne nere, differiscono per gruppo etnico. La prematurità può essere valutata anche in base all'età gestazionale:

- Prematurità estrema se avviene a meno di 28 settimane.
- Prematurità grave se avviene tra le 28 e le 31 settimane.
- Prematurità moderata se avviene tra le 32 e le 33 settimane.
- Prematurità tardiva se avviene tra le 34 e le 36 settimane.

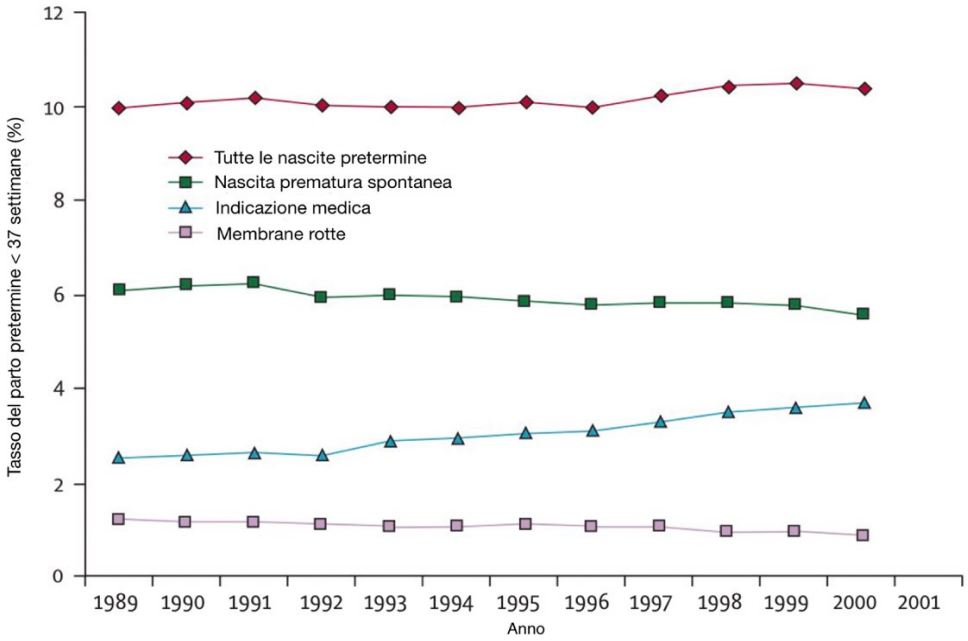


Figura 1.3: Cambiamenti temporali delle nascite pretermine singole in generale, risultanti dalla rottura delle membrane, parto pretermine indicato dal punto di vista medico e parto pretermine spontaneo negli Stati Uniti, dal 1989 al 2000 [3].

Circa il 60-70% dei neonati pretermine presenta una prematurità tardiva, il 20% una prematurità moderata, il 15% una prematurità grave e il 5% una prematurità estrema. Per definire la nascita pretermine vengono definiti dei confini, inferiore e superiore, che variano in base all'età gestazionale. Nonostante molte aree geografiche basino i loro tassi di nascite premature sui nati vivi, escludendo in genere i nati morti, i confini ad entrambe le estremità sono arbitrarie. I fattori di rischio, le cause e i rischi di recidiva che si verificano nei parti spontanei a 16-19 settimane non differiscono in maniera significativa dalle nascite che si hanno invece a 20-24 settimane. Di conseguenza, essendo l'obiettivo principale quello di andare a indagare l'intera gamma di nascite premature, non c'è nessun motivo di escludere le nascite a 16-19 settimane dal sistema di classificazione [3][9].

Anche il peso alla nascita rappresenta un parametro importante di classificazione dei neonati prematuri. I bambini vengono classificati come:

- Bambini di basso peso se il peso alla nascita è tra 1500 e 2500 g (*Low Birth Weight*, LBW).
- Bambini di peso molto basso se il peso alla nascita è tra 1000 e 1500 g (*Very Low Birth Weight*, VLBW).
- Bambini di peso estremamente basso se il peso alla nascita è < 1000 g (*Extremely Low Birth Weight*, ELBW).

Il termine “basso peso alla nascita" fa riferimento a un peso assoluto <2500g, in maniera indipendente dall’età gestazionale. Si definisce un neonato piccolo per l’età gestazionale se il peso alla nascita è inferiore al 10° percentile. La definizione di LBW è utilizzata da molti decenni. Nel 1976, nella 29° Assemblea mondiale della sanità, è stata concordata la definizione ad oggi utilizzata. Precedentemente, il LBW veniva definito come “2500 g o meno”. Il basso peso alla nascita può essere dato da una nascita prematura o dalla restrizione della crescita intrauterina (*Intrauterine growth restriction*, IUGR), o anche entrambi. Si registra un’incidenza del 6% di neonati con basso peso alla nascita nell’Asia orientale e nel Pacifico, il 13% in Africa subsahariana e fino al 28% nell’Asia meridionale. Le regioni che possiedono un reddito alto riportano tassi di LBW inferiori, come il Regno Unito che registra il 6,9%. Maggior preoccupazione si registra in paesi come l’Oman, con un reddito medio, dove il tasso è passato dal 4% all’8,1% [10].

Un sistema di classificazione completo, che viene utilizzato nelle nascite pretermine, richiede una gestazione estesa. I limiti presentati dai precedenti sistemi di classificazione, hanno portato più gruppi a proporne dei nuovi, i quali vengono basati sul fenotipo piuttosto che sull’età gestazionale. Il parto pretermine viene considerato come una sindrome con molte cause e fenotipi. Qualsiasi fase del parto, come il rammollimento e la maturazione cervicale, può causare l’inizio del parto prematuro. Per ognuno vengono registrate le condizioni della madre, del feto, del neonato e della placenta, prima di assegnare un fenotipo. Il fenotipo della nascita pretermine è definito come le “caratteristiche biochimiche e fisiche della madre, del feto e/o della placenta che portano e/o sono presenti al momento del parto”. Sebbene questo approccio sia più preciso rispetto ai precedenti sistemi di categorizzazione, ciascun fenotipo, con larga probabilità, può presentare molteplici percorsi eziologici sottostanti. Un caso particolare, inoltre, può presentare più di un fenotipo. I sistemi proposti non impongono la classificazione di ciascun caso come un singolo fenotipo. Decidere quali caratteristiche dovrebbero essere incluse o escluse dalla classificazione fenotipica del parto pretermine è molto difficile. Il primo sistema di classificazione del fenotipo è stato pubblicato nel 2012 dal gruppo Global Alliance to Prevent Prematurity and Stillbirth (GAPPS) e l’International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (Intergrowthe21st); questo include cinque componenti:

- Condizioni materne significative
- Condizioni fetali significative.
- Condizioni patologiche della placenta.
- Segni dell’inizio del parto.

- Percorso verso il parto.

Si ritiene che queste componenti siano adatte per classificare ogni nascita pretermine e che i dati possano essere raccolti su una forma standard, attraverso l'utilizzo di cartelle cliniche di routine. Nella classificazione fenotipica vengono esclusi potenziali fattori di rischio dall'elenco dei criteri fenotipici, come ad esempio lo status socioeconomico e il fumo. Vengono inclusi invece le condizioni che rientrano nell'indice di gravidanza, ad esempio una nascita pretermine avvenuta in precedenza rientra tra i fattori di rischio e no tra i fenotipi tipici di questo tipo di nascite prese in esame. Nonostante ciò, si tratta di una situazione alquanto complessa e per definire quando un fattore di rischio diventa un fenotipo c'è bisogno di una valutazione più approfondita. Questo studio prende in esame 5828 nascite pretermine con lo scopo di individuare i nuovi fenotipi. Facendo uso di un'analisi del cluster in due fasi sono stati individuati 12 distinti cluster di fenotipi delle nascite premature, di cui 11 predominati da una singola condizione.

Un sistema di classificazione alternativo è stato portato avanti dall'Eunice Kennedy Shriver Istitute of Child Health and Human Development (NICHD) e il Genomic and Proteomic Network for Preterm Birth Research (GPN). Differentemente dal sistema di categorizzazione sviluppato dal GAPPS, questo viene utilizzato solamente per le nascite pretermine spontanee. Esso è stato sviluppato e testato solo in gestazioni singole e comprende diverse caratteristiche del modello. Sono state identificate nove potenziali categorie fenotipiche basate sulla ricerca riguardante la patogenesi della nascita pretermine: infezione, emorragia deciduale, stress materno, insufficienza cervicale, distensione uterina, disfunzione placentare, rottura prematura delle membrane, comorbilità materne e fattori familiari. Da questo studio, effettuato su 1025 donne, è stato evidenziato che il 78% di queste soddisfaceva i criteri per più di un fenotipo mentre il 4% non aveva evidenza di alcun fenotipo. Lo stress materno rappresenta il fenotipo prevalente, con un tasso del 59,8%, soprattutto tra le donne afroamericane, così come l'insufficienza cervicale. Nelle donne bianche invece si è osservato come fenotipi principali: la disfunzione placentare e l'emorragia deciduale. Quest'ultima è causata dalla rottura dei vasi materni nella decidua basale. L'emorragia, insieme alle infiammazioni, è stata osservata anche nelle donne che hanno partorito prima delle 28 settimane di gestazione. Questi sistemi di classificazione forniscono un nuovo quadro per la valutazione della nascita pretermine. Tuttavia, ognuno di loro richiede ulteriori fasi di studio, rappresentano un cambiamento concettuale nel modo in cui gli scienziati ora vedono la nascita prematura. Futuri studi, basati sui fenotipi, potrebbero portare ad una maggior comprensione delle diverse eziologie alla base di questa complessa condizione [11][12][13].

1.3 Cause del parto prematuro

Il parto prematuro si identifica con la presenza di contrazioni regolari, accompagnate da delle alterazioni cervicali a meno di 37 settimane di gestazione. Sebbene molti fattori socio-demografici, nutrizionali, medici, ostetrici e ambientali contribuiscono all'aumento del rischio pretermine spontaneo, spesso in molte delle nascite è difficile individuarli. Definire i fattori di rischio per la previsione della nascita pretermine è un obiettivo ragionevole per diversi motivi. Principalmente, l'identificazione delle donne a rischio di un parto prematuro permette di iniziare un trattamento mirato. In secondo luogo, i fattori di rischio potrebbero definire una popolazione utile per lo studio di specifici interventi. Infine, tali fattori potrebbero fornire importanti informazioni sui meccanismi che portano alla nascita pretermine. Molte caratteristiche materne e fetali vengono associate alla nascita pretermine. i tassi, di tali nascite, sono compresi tra il 16-18% nelle donne nere, nelle donne bianche invece si ha una percentuale del 5-9%; inoltre, le prime hanno una probabilità tre volte maggiore di avere un parto prematuro molto precoce rispetto alle donne di altri gruppi etnici. I fattori di rischio materni, per i quali si registra un aumento del rischio di avere un parto pretermine, sono:

- Età materna.
- Peso corporeo.
- Consumo di droghe, alcol e fumo.
- Malattie infettive durante la gravidanza.
- Disturbi medici materni.
- Depressione, stress e ansia.

Diversi studi hanno mostrato un aumento complessivo di prematurità nelle giovani donne, in particolar modo in quelle di età inferiore ai 18 anni. Questo rischio è notevole anche nelle donne con età superiore ai 35 anni. Le associazioni con un'elevata età materna sono maggiormente osservate con la prematurità indotta, mentre la giovane età materna è frequentemente associata ad una prematurità spontanea. Il peso materno basso, relazionato all'altezza, prima della gravidanza, come anche un suo aumento inadeguato durante il periodo di gestazione, si riflettono negativamente sul peso del neonato alla nascita. Ad esempio, un basso indice di massa corporea (*Body Mass Index*, BMI) nel periodo antecedente alla gravidanza è associato ad un alto rischio di parto pretermine spontaneo. In questo caso la magrezza materna è correlata a un volume sanguigno e flusso sanguigno uterino ridotto. Diversamente l'obesità può essere protettiva. I disturbi medici materni, in cui rientrano malattie legate alla tiroide, l'asma, il diabete e l'ipertensione, aumentano il

rischio di avere un parto prematuro, il quale molto spesso è causato da delle complicanze materne. Anche l'orario prolungato e il duro lavoro fisico sono probabilmente associati a un aumento delle nascite pretermine. Nelle madri che sperimentano alti livelli di stress psicologico o sociale, si registra una stretta correlazione tra questi fattori e un parto prematuro. Le donne esposte a tali condizioni manifestano anche un aumento delle concentrazioni sieriche di marcatori infiammatori, come la proteina C-reattiva. La depressione clinica durante la gravidanza colpisce circa il 16% delle donne, fino ad un 35% di donne che presentano alcuni sintomi depressivi. La depressione è associata anche ad un eccesso di utilizzo di fumo, alcol e droghe; pertanto, la relazione tra depressione e parto prematuro potrebbe essere mediata da questi comportamenti [3].

Il fumo di tabacco può provocare ipossia fetale, causata dal trasporto transplacentare del monossido di carbonio e della nicotina, i quali predispongono soprattutto al ritardo di crescita intrauterina ma anche al distacco della placenta. Negli Stati Uniti il 30% delle donne fuma, di cui il 12-15% continua a far uso di sigarette per tutta la gravidanza. Si calcola che il fumo di tabacco sia la principale causa di basso peso alla nascita. Una sigaretta contiene più di 3000 sostanze chimiche e gli effetti biologici nella stragrande maggioranza dei casi sono ignoti. Si sa però che, sia la nicotina che il monossido di carbonio, sono sostanze che hanno la funzione di vasocostrittori e che sono correlati a danno placentare e diminuzione del flusso sanguigno utero-placentare. Il fumo può essere correlato anche a una risposta infiammatoria sistemica e può aumentare la nascita pretermine spontanea. Diversi studi hanno evidenziato che le donne che consumano due o più bicchieri di alcolici al giorno, durante il periodo di gestazione, hanno un rischio doppio di partorire un neonato di basso peso, mentre sostanze stupefacenti, come la cocaina, stimolano la muscolatura uterina e sono associate a distacco della placenta, nascita pretermine e morte fetale [14].

Insieme ai fattori di rischio materni si sono studiati anche i fattori ginecologici e ostetrici, come:

- Storia di prematurità.
- Intervallo tra le gravidanze.
- Gravidanze multiple.
- Malformazioni uterine congenite.

Nelle donne con una storia di parto prematuro, il rischio di un'altra nascita prematura moltiplica. Questo è stato anche evidenziato in maniera più specifica nei casi di prematurità spontanea o in seguito a una rottura prematura delle membrane. Diversi studi hanno dimostrato che le donne con un intervallo molto breve tra le gravidanze sono ad aumento del rischio di complicanze come parto pretermine, morte neonatale e IUGR. Se l'intervallo tra le due gravidanze risulta essere inferiore a

sei mesi il pericolo di parto prematuro è maggiore di circa due volte, rispetto ai parti che avvengono ad una distanza temporale maggiore. Inoltre, le donne che hanno avuto un primo parto prematuro, presentano più probabilità di avere un breve intervallo tra due gravidanze rispetto a quelle che hanno avuto un primo parto a termine, aggravandone il rischio. Una spiegazione plausibile è che l'utero per tornare allo stato normale, impiega diverso tempo, compresa la risoluzione dello stato infiammatorio che è correlato alla precedente gravidanza. Tra le cause principali rientra anche l'esaurimento nutrizionale materno, tale per cui la gravidanza consuma le riserve materne di vitamine, minerali e amminoacidi essenziali. Un breve intervallo tra due gravidanze diminuisce la possibilità di reintegrare questi nutrienti. Le gravidanze multiple evidenziano un tasso complessivo di prematurità circa otto volte superiore rispetto ad una gravidanza singola, sia nel caso di parto spontaneo che indotto. Queste gravidanze rappresentano solo il 2-3% e provocano il 15-20% delle nascite avvenute prima del termine. Quasi il 40% dei gemelli presentano un travaglio spontaneo o PPROM che avvengono prima delle 37 settimane di gestazione. I neonati nati da gravidanze multiple presentano un aumento del rischio di mortalità nei gruppi con un'età gestazionale più bassa, in genere inferiore a 28 settimane di gestazione. Infine, un'analisi del 2014 ha analizzato una correlazione anche tra parto prematuro e malformazioni uterine congenite [3][15]. I fattori di rischio ostetrici e materni sono riassunti nella *Tabella 1.1*.

Infine, rientrano nei fattori di rischio correlati al parto pretermine anche i fattori di rischio fetali relativi alla gravidanza in corso (*Tabella 1.2*). Le femmine presentano alla nascita un peso inferiore, infatti nei neonati a termine la differenza media tra i due sessi che è stata stimata è di circa 135 g a dimostrazione dell'influenza dei fattori biologici sul peso alla nascita, poiché tutti gli altri fattori di rischio sono distribuiti in maniera equa tra i due sessi. Le condizioni che interferiscono con l'abilità dell'utero di contenere il feto, le quali possono portare al distacco della placenta, sono associate alla nascita pretermine di un neonato con peso adeguato all'età gestazionale. Mentre, le situazioni che ostacolano la circolazione, la funzionalità della placenta e la crescita del feto sono correlate alla nascita pretermine di un neonato piccolo per l'età gestionale. Rientrano in questa categoria di rischi anche l'oligoidramnios, condizione in cui il bambino galleggia in un quantitativo di liquido amniotico insufficiente, e il polidramnios, dove al contrario si ha un eccesso di liquido; sono associati entrambi sia a un parto pretermine che PPROM. La chirurgia addominale materna nel secondo e terzo trimestre può stimolare le contrazioni che culminano nel parto pretermine. Il ritardo di crescita intrauterino è un termine che viene utilizzato per far riferimento ad un feto che non ha raggiunto uno specifico valore antropometrico, il peso si colloca al di sotto del 10° percentile della

corrispondente età gestazionale. Questo evento può essere correlato con il parto pretermine, rappresenta quindi un fattore di rischio probabile, come anche le malformazioni fetali, perdite ematiche e traumi. Il sanguinamento vaginale è causato dal distacco placentare o della placenta previa e rappresenta un rischio molto elevato.

In conclusione, la sopravvivenza dei neonati nati prematuramente è in aumento. In questo caso la prevenzione e la gestione richiedono una comprensione maggiore dei fattori di rischio e dei meccanismi coinvolti [3][14][16][17].

Tabella 1.1: Fattori di rischio e tipi di parto pretermine [16]

Tipo:	Fattori di rischio:	Esempi:
Nascita pretermine spontanea:	Età materna e intervallo tra le gravidanze	Gravidanza adolescenziale, età avanzata o un intervallo tra le gravidanze ridotto
	Gravidanze multiple	Parto gemellare, tecniche di riproduzione assistita
	Malattie infettive	Infezioni del tratto urinario, malaria, HIV, sifilide, vaginosi batterica
	Disturbi medici materni	Diabete, ipertensione, anemia, asma, malattie relative alla tiroide
	Nutrizione	Malnutrizione, obesità, scarsità dei macronutrienti
	Stile di vita/lavoro	Fumo, uso eccessivo di droghe e alcol, lavoro/attività fisica eccessiva
	Salute psicologica materna	Depressione, violenza
	Gentica e altro	Rischio genetico, come storia familiare di incompetenza cervicale
Nascita pretermine indotta	Induzione medica o parto cesareo per indicazione ostetrica o indicazione fetale	Esistenza di una sovrapposizione per la nascita pretermine indotta con i fattori di rischio relativi alla nascita pretermine spontanea

Tabella 1.2: Fattori di rischio fetali [14].

fattori di rischio fetali
1)Sesso. 2)Sofferenza fetale. 3)Anomalie fetali.

1.4 Percentile

Il peso alla nascita per l'età gestazionale rappresenta un risultato perinatale che viene valutato comunemente. Bisogna considerare che il peso specifico, che viene registrato alla nascita, per l'età gestazionale varia tra i vari gruppi etnici. Sono così stati sviluppati dei riferimenti al peso specifici per i diversi paesi. I percentili di peso alla nascita, dal primo al 99°, per età gestazionale e sesso sono stati calcolati sia nelle nascite singole che nelle nascite multiple. I percentili attuali del peso alla nascita-età gestazionale permettono di classificare i neonati di un paese come piccoli, appropriati o grandi per l'età gestazionale, sono una sorta di unità di misura della crescita di un bambino [18][19]. Esistono diversi fattori che vanno a influenzare la crescita postnatale dei bambini nati prematuri, tra i quali è possibili citare: il grado di prematurità, stato nutrizionale alla nascita (adeguato o piccolo per l'età gestazionale e la crescita intrauterina limitata), l'evoluzione clinica durante il ricovero neonatale e pratiche nutrizionali postnatali. Fin dal XVIII secolo, le curve di crescita consentono di descrivere un modello di crescita dei bambini e degli individui, diventando così uno strumento molto importante nello screening della salute infantile e nel follow-up clinico pediatrico. La crescita fetale, neonatale e infantile non risulta essere costante in nessuna di queste tre fasi della vita: gestazione, periodo neonatale e prima infanzia. Le curve di crescita vengono riportate su un piano cartesiano, dove l'asse delle ordinate indica il peso (chilogrammi) mentre sull'asse delle ascisse viene riportata l'età (Settimane, mesi o anni). Per rappresentare questi valori e le loro variazioni vengono utilizzati i percentili. La curva di crescita di riferimento è quella corrispondente al 50° percentile. Ci sono due tipi di grafici: grafici standard e grafici di riferimento. I grafici standard sono di tipo prescrittivi e vanno a definire come una popolazione dovrebbe crescere in condizioni ambientali e di salute ideali, quelli di riferimento invece sono descrittivi e indicano la crescita longitudinale di una popolazione di riferimento, includono sia le gravidanze a basso rischio che quelle ad alto rischio. I dati antropometrici di un neonato pretermine, se vengono tracciati su delle curve di crescita dalla nascita, durante il ricovero e dopo la dimissione ospedaliera (follow-up ambulatoriale), permettono di valutare la qualità e la quantità della crescita rispetto ad uno standard che viene considerato "normale", facendo uso di percentili o z-score di normalità per peso, lunghezza, circonferenza cranica e BMI. Alcune curve hanno come scopo quello di mostrare la crescita ideale per un presunto neonato prematuro. Vengono utilizzate diverse curve di crescita come le *Curve Fenton 2013* e *Intergrowth-21st Curves* [20].

In letteratura sono rese disponibili più di venticinque curve di crescita intrauterina che sono destinate ai neonati nati prematuri. Le più utilizzate sono quelle di Fenton 2013, le quali permettono

la valutazione dallo stato nutrizionale intrauterino alla crescita postnatale, ovvero da 24 settimane di gestazione fino a 50 settimane di un bambino prematuro. Nella sua costruzione ha inglobato i dati di sei paesi che sono: Germania, Stati Uniti, Italia, Australia, Scozia e Canada. Sono curve specifiche per ogni genere, sia per il genere femminile (*Figura 1.4*) che per il genere maschile (*Figura 1.5*), stratificate in percentili (dal 3° al 97°) che permettono di quantificare gli scostamenti al di sopra e al di sotto delle aspettative. Le curve sono coerenti con i dati a 36 settimane; quindi, possono essere impiegate per andare a definire la dimensione per l'età gestazionale fino a 36 settimane incluse. Per sviluppare queste curve di monitoraggio della crescita è stata utilizzata la procedura di spline cubica. L'utilizzo di percentili esatti e z-scores consente uno studio ottimale della crescita dei neonati. Gli z-scores secondi permettono la descrizione dettagliata delle dimensioni del neonato al di fuori del 3° e 97° percentile di un riferimento di crescita. Per calcolare entrambi, gli operatori sanitari richiedono i parametri LMS (L=Box-Cox power, M=median, S=coefficient of variation). Le misure di inclinazione, mediana e deviazione standard sono state calcolate attraverso le spline cubiche interpolate a intervalli settimanali. Le procedure di Cole e un metodo interattivo dei minimi quadrati sono stati impiegati per ricavare i parametri LMS per peso, circonferenza cranica e lunghezza. Le spline LMS sono state levigate in maniera leggera, mantenendo l'integrità dei dati. Infine, le curve del percentile finale sono state ottenute dai valori LMS levigati. [20][21][22][23].

Le Intergrowth-21 (IG-21) sono curve di tipo prescrittivo che sono state proposte dall'OMS, permettono di descrivere come i neonati che non presentano anomalie e malformazioni congenite crescano in condizioni nutrizionali ideali. L'IG-21 introduce due curve per i neonati prematuri. Questa curva viene utilizzata per la valutazione della crescita fetale, la classificazione neonatale e la crescita longitudinale postnatale per i neonati prematuri. Inoltre, aderiscono in maniera rigorosa alle raccomandazioni OMS per la valutazione della dimensione e della crescita umana. Gli standard di crescita fetale IG-21 sono un ampio progetto, che viene fatto considerando in tutto 59.137 donne in gravidanza e focalizzando l'attenzione su più di 4.500 gravidanze sane. Le popolazioni prese in considerazioni presentano sesso specifico, etnie multiple e bassi tassi di esiti perinatali avversi. I dati sono stati raccolti longitudinalmente da queste otto coorti di popolazione urbana geograficamente definite e abbastanza simili tra loro, le quali presentano bassi valori di inquinamento, fumo domestico, radiazioni e altre sostanze tossiche. Le caratteristiche correlate tra loro consentono il raggruppamento analitico e statistico, in termini di stato di salute ed esigenze nutrizionali, delle madri e di adeguate cure prenatali. In questo studio sono state considerate solamente donne incinte con una gravidanza a basso rischio per creare un modello di crescita fetale unico, basato su

misurazioni ecografiche. Questi dati permettono di definire come i feti dovrebbero crescere. Si è evidenziato il principio biologico fondamentale, secondo cui la variazione nella crescita umana tra le diverse popolazione dipende significativamente dai fattori ambientali, nutrizionali e socioeconomici. Sia l'IG-21 che la Fenton sono simili dal punto di vista della classificazione del peso alla nascita per l'età gestazionale nei neonati pretermine di età inferiore a 33 settimane. Le curve prescrittive IG-21, in base agli studi che sono stati fatti, sono adatte per lo studio dei neonati pretermine con un'età gestazionale superiore a 33 settimane [20][22][24].

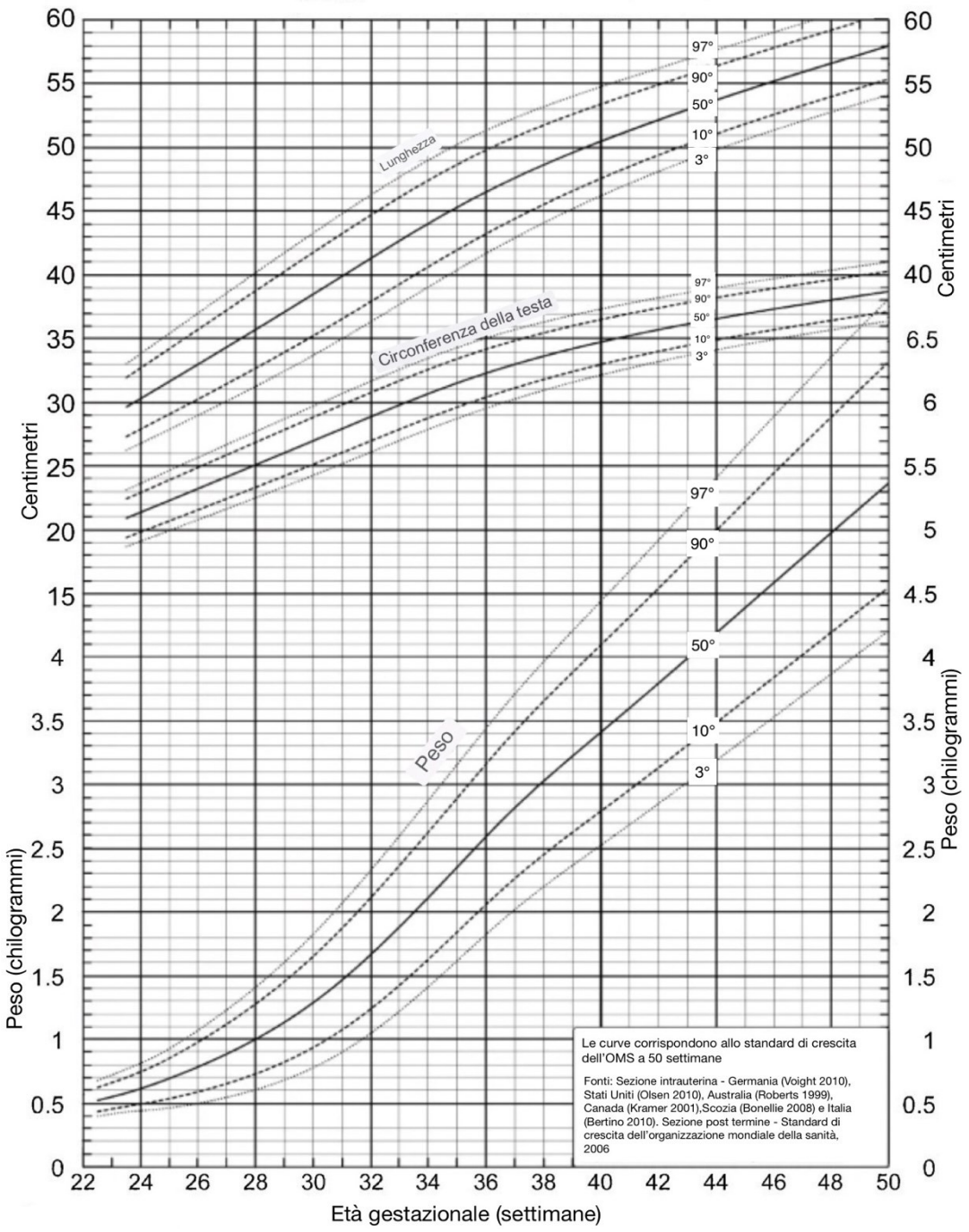


Figura 1.4: Grafico di crescita pretermine di Fenton per il genere femminile [21].

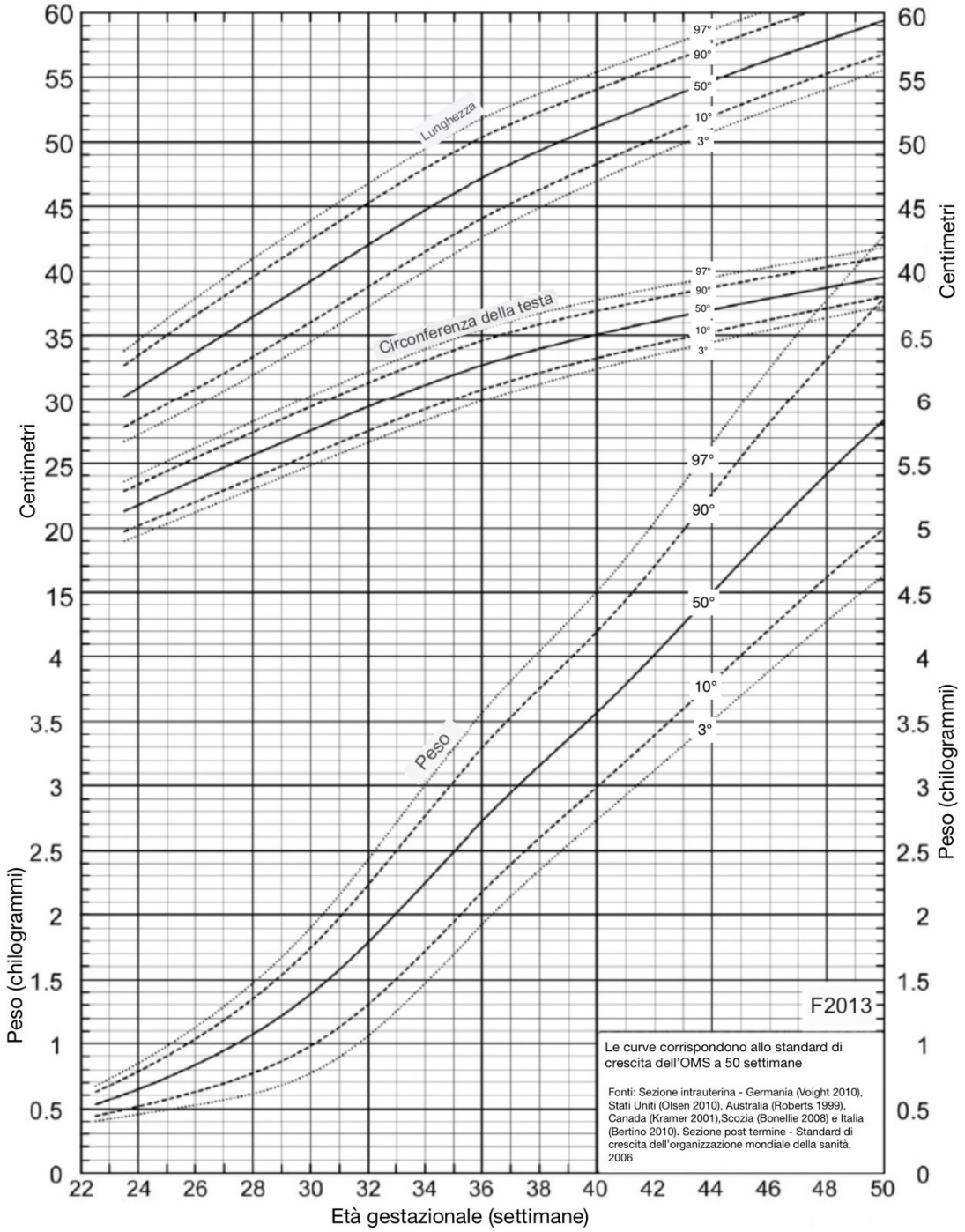


Figura 1.5: Grafico di crescita pretermine di Fenton per il genere maschile [21].

1.4.1 Peso alla nascita

Il peso alla nascita (PN) di un bambino è il primo peso che viene registrato dopo la nascita, generalmente misurato entro le prime ore di vita. Il neonato è definito pretermine se nasce prima che siano trascorsi 259 giorni dall'ultima mestruazione materna. Come riportato precedentemente il peso alla nascita rappresenta un parametro importante per la classificazione di un parto

prematuro. Viene anche considerato in rapporto all'età gestazionale (EG) (*Figura 1.6*), in questo caso si parla di:

- Neonato appropriato per l'età gestazionale (*Appropriate for Gestational Age*, AGA) se il PN è compreso tra il 10° e 90° percentile per l'EG.
- Neonato piccolo per l'età gestazionale (*Small for Gestational Age*, SGA) se il PN è uguale o inferiore al 10° percentile per l'EG.
- Neonato grande per l'età gestazionale (*Large for Gestational Age,* LGA) se il PN è superiore al 90° percentile per l'EG.

I neonati SGA sono costituzionalmente piccoli o patologicamente limitati alla crescita prenatale. Il basso peso alla nascita è un indicatore molto importante di salute pubblica, della salute materna, dell'alimentazione, dell'assistenza sanitaria e della povertà. Il peso alla nascita rappresenta una misura accessibile in maniera relativamente semplice attraverso i registri vitali, rispetto all'età gestazionale, soprattutto in contesti con basse risorse. I neonati che presentano un basso peso alla nascita incorrono ad un rischio di morte 20 volte maggiore rispetto a quelli con peso maggiore di 2500 g. Le cause che possono provocare tale fenomeno possono essere ricondotte a un ritardo di accrescimento intrauterino, gestazione più breve o dalla combinazione di entrambe i fattori. La somministrazione di corticosteroidi prenatali risulta essere lo standard di cura nel contesto del parto pretermine anticipato al fine di prevenire la mortalità neonatale. Questo approccio permette di ridurre la mortalità neonatale del 31% nei neonati che presentano un'età gestazionale appropriata, con un'efficienza soprattutto nel ridurre i tassi di sindrome da distress respiratorio, emorragia intraventricolare ed enterocolite necrotizzante, tra gli altri esiti neonatali. A causa dello stress intrauterino patologico, i neonati SGA possono essere esposti a livelli più elevati di corticosteroidi endogeni a causa di molteplici meccanismi. Questi ultimi includono un aumento della produzione di cortisolo surrenale fetale, una compromissione della capacità di riuscire a bloccare, attraverso la placenta, e il passaggio del cortisolo materno. Dal momento che i neonati SGA sono già esposti a livelli più elevati di steroidi endogeni, la somministrazione aggiuntiva di corticosteroidi prenatali esogeni, prima dell'imminente parto prematuro, potrebbe non offrire ulteriori benefici. Alcune infezioni materne, come l'influenza, sono state associate al rischio di un basso peso alla nascita nei neonati. La prevenzione da alcune infezioni, durante il periodo gestazionale, potrebbe avere un effetto protettivo contro il LBW. Tale considerazione è stata osservata in uno studio di immunizzazione materna condotto in Bangladesh, in cui il peso medio alla nascita dei bambini nati da madri che hanno ricevuto un vaccino antinfluenzale inattivato, durante la gravidanza, è maggiore

rispetto a quello dei bambini nati da madri che hanno fatto un vaccino pneumococcico polisaccaridico. Infine, risulta clinicamente difficile differenziare l'eziologia di FGR (*Fetal Growth Restriction*, FGR). Si stima che circa il 3-7% dei neonati risulta essere affetto da FGR patologico, che rappresenta un importante fattore di rischio per la nascita prematura, e l'incidenza di FGR tende a crescere con l'aumentare della prematurità. Questa, nei neonati pretermine, comporta in maniera specifica un aumentato rischio di morbilità e mortalità perinatale [10][14][25].

Negli anni 50 si conquistò una consapevolezza maggiore dei limiti relativi all'utilizzo del peso alla nascita per definire la prematurità. Nel 1950, Steiner e Pomerance hanno cominciato ad utilizzare l'età gestazionale e il peso alla nascita per indagare la mortalità neonatale. Successivamente nel 1955, Schlesinger e Allaway, hanno affermato esplicitamente che il peso alla nascita era un indicatore scarso, nonostante fosse più facile da misurare rispetto all'età gestazionale. Con il successivo miglioramento della qualità dei dati relativi all'età gestazionale, sono stati pubblicati diversi studi sulle distribuzioni del peso alla nascita, dell'età gestazionale e sulle loro relazioni con la morbilità e la mortalità neonatale. L'OMS fornisce uno standard di basso peso alla nascita per il mondo, riconosce però che il valore limite di 2500 g potrebbe non essere appropriato per tutte le impostazioni. Alcuni paesi, con un'alta incidenza di basso peso, non registrano necessariamente alti tassi di mortalità, un esempio è lo Sri Lanka [26].

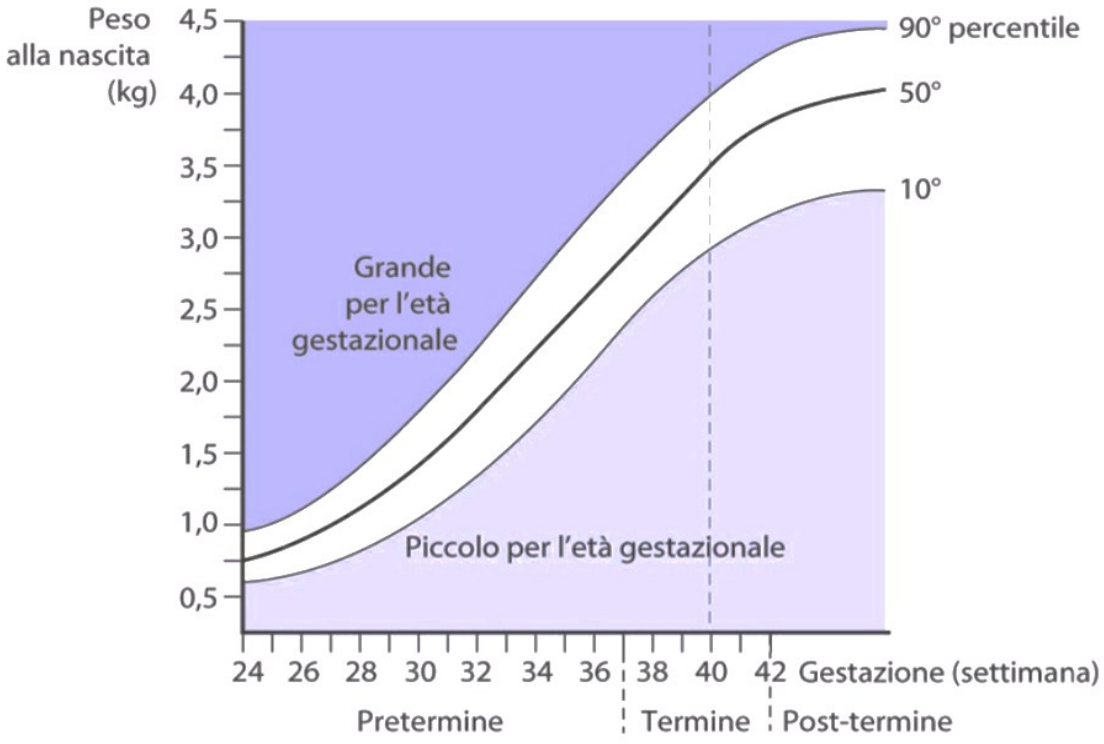


Figura 1.6: Classificazione dei neonati prematuri rispetto al peso in rapporto all'EG [27].

1.4.2 Età gestazionale

L'EG, concettualmente, è il numero di settimane tra il primo giorno dell'ultimo periodo mestruale e il giorno del parto, la quale si esprime in settimane compiute. Rappresenta uno standard clinico. Il termine del periodo gestazionale è considerato a 40 settimane, con un range clinicamente accettabile di 37-42 settimane. In base all'età gestazionale i neonati si classificano in:

- Neonati pretermine se l'EG < 37 settimane.
- Neonati a termine se l'EG = 37-41 settimane.
- Neonati post-termine se l'EG $\geq$ 42 settimane.

Dal momento che le date dell'ultimo flusso mestruale non indicano di per sé quando il concepimento si è verificato, l'età gestazionale, nella maggior parte dei casi è un fattore clinico sconosciuto nel momento in cui una donna richiede per la prima volta cure ostetriche. Un problema centrale nella maggior parte degli esami ecografici fetali è quello di definire la relazione che sussiste tra le dimensioni del feto e l'EG. Tra gli obiettivi principali rientra anche la determinazione, in maniera accurata, dell'EG e quindi definire se un feto è piccolo, medio o grande per quell'età. Nel primo trimestre, per l'assegnazione dell'EG, viene utilizzato come mezzo clinico la determinazione della dimensione dell'utero, attraverso un esame bimanuale. Diversi fattori però influenzano l'accuratezza di questo metodo, ad esempio diminuisce con l'avanzare dell'EG l'obesità materna, l'antiversione e la retroflessione dell'utero che vanno a ostacolare l'esame. Nel secondo trimestre vengono utilizzati anche altri mezzi che sono però meno affidabili, come l'accelerazione e il tempo della prima auscultazione del cuore con il fetoscopio. L'ecografia permette di determinare diverse misurazioni corporee oggettive, le quali possono essere confrontate clinicamente o correlate statisticamente con l'EG. Gli indicatori ecografici sono ad esempio le misurazioni della dimensione del sacco gestazionale (*Gestational Sac,* GS), della lunghezza vertice-sacro (*Crown-Rump Length*, CRL) e del diametro biparietale (*Biparietal Diameter,* BPD). Le correlazioni sono elevate, in modo uniforme, per ogni singola misurazione nel primo e secondo trimestre. Tendono però a diminuire in seguito. Sorgono così dei problemi pratici quando un individuo viene preso in esame per la prima volta alla fine del periodo di gestazione. Un modo alternativo per comprendere le difficoltà che ci sono nell'assegnazione ecografica dell'EG, deriva dal rendersi conto che l'analisi dell'età e il modello di crescita sono delle questioni inseparabili. Esiste un modello costante di sviluppo fetale durante la prima metà della gravidanza che incrocia delle linee cliniche, geografiche, socioeconomiche ed etniche [27][28][29].

La valutazione clinica dei neonati che permette di determinare l'EG risulta essere meno rilevante negli ambienti ad alto reddito, dal momento che in questi casi la copertura dell'ecografia all'inizio della gravidanza è elevata e l'incertezza relativa alla datazione della gravidanza è meno comune rispetto ai Paesi a basso e medio reddito. Tuttavia, in questi ultimi, l'EG è spesso sconosciuto e a volte risulta difficile da stimare nel caso in cui prevale la restrizione della crescita fetale. L'EG, utilizzata per identificare i bambini pretermine e i neonati SGA, deve essere accurata così da permettere di fornire loro interventi efficaci [30].

2. Il segnale respiratorio

2.1 Sistema respiratorio

La respirazione presenta due significati: l'impiego dell'ossigeno per il metabolismo delle molecole organiche ad opera delle cellule, processo conosciuto come respirazione cellulare; e lo scambio di ossigeno (O_2) e anidride carbonica (CO2) tra l'organismo e l'ambiente esterno. Il sistema respiratorio nell'uomo è composto dalle cavità orale e nasale, i polmoni, una serie di condotti che portano ai polmoni, e le strutture toraciche che permettono il movimento dell'aria verso l'interno e verso l'esterno dei polmoni durante la respirazione (Figura 2.1). L'ispirazione è il movimento di aria, dall'ambiente esterno attraverso le vie aeree fino agli alveoli, che avviene durante la respirazione. L'espirazione è il movimento d'aria che avviene nel verso opposto. Durante l'inspirazione, l'aria entra dalla bocca o dal naso, in genere si preferisce respirare a bocca chiusa perché il percorso attraverso il naso è più lungo quindi l'aria ha più tempo per scaldarsi ed arrivare ad una temperatura simile a quella interna; inoltre, nelle cavità nasali sono presenti degli epiteli ciliati che possono filtrare le impurità che sono presenti nell'aria. Dopodiché l'aria raggiunge la faringe, la quale si dirama in due condotti: esofago e laringe. L'esofago è il condotto attraverso il quale passa il cibo per raggiungere lo stomaco, mentre la laringe è un organo cartilagineo a livello del quale si ha la produzione del suono e fa parte delle vie aeree. Nel loro insieme il naso, la bocca, la faringe e la laringe sono chiamati vie aeree superiori. La laringe si apre poi in un lungo condotto, la trachea, che si dirama in due bronchi, ognuno dei quali penetra in ciascun polmone. Questa porzione che va dalla trachea fino ai polmoni costituisce le vie aeree inferiori.

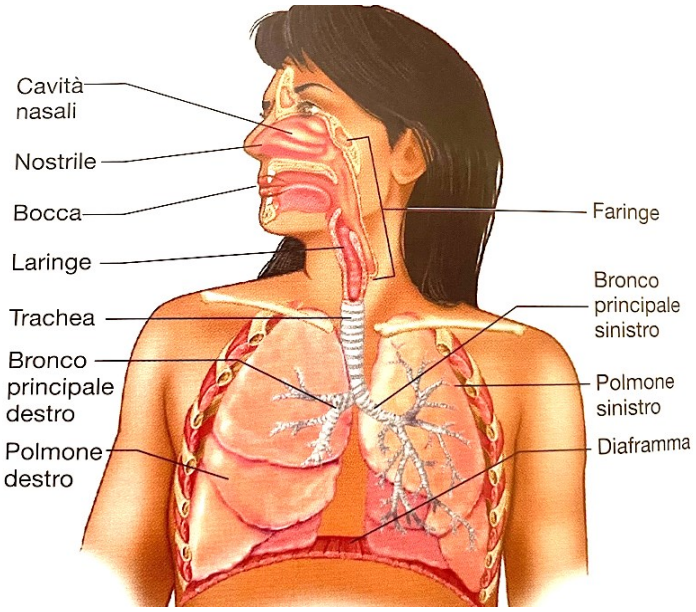


Figura 2.1: Organizzazione dell'apparato respiratorio [31].

L'apparato respiratorio è composto da due polmoni, il destro e il sinistro, ciascuno diviso in lobi. Tra di loro sono leggermente diversi, quello sinistro ha un'incisura cardiaca nel punto in corrispondenza del cuore e presenta due lobi, mentre il destro è composto da tre lobi. I polmoni, così come il cuore, sono localizzati nel torace, il quale è separato dall'addome attraverso il diaframma. Il diaframma è un muscolo scheletrico a forma di cupola, molto importante ai fini della respirazione. Ciascun polmone è circondato da una sacca pleurica, costituita da uno strato sottile di cellule chiamato pleura. I polmoni essenzialmente sono composti da delle strutture sferiche chiamati alveoli, che sono raggruppati in grappoli o sacchi, presentano una parete molto sottile a livello della quale avvengono gli scambi gassosi con il sangue. I bronchi principali sono 2, quelli secondari sono 4. Dai bronchi si originano bronchi più piccoli, fino ad arrivare ai bronchioli terminali e bronchioli respiratori. I primi alveoli compaiono attaccati alle pareti dei bronchioli respiratori, il loro numero aumenta all'interno dei dotti alveolari. Le vie aeree terminano con elementi a grappolo chiamati sacchi alveolari. Le vie aeree possono essere suddivise in due zone: zona di conduzione e zona respiratoria (*Figura 2.2*). La zona di conduzione comprende la trachea, i bronchi principali, i bronchi via via più piccoli fino ad arrivare i bronchioli. La zona respiratoria si estende oltre i bronchioli e contiene gli alveoli, in questa regione avviene lo scambio di gas con il sangue.

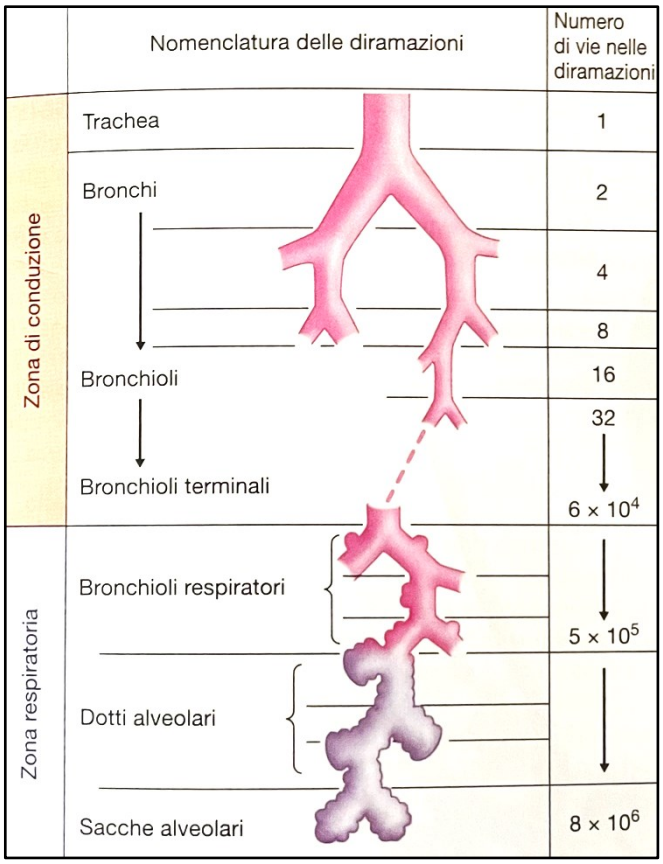


Figura 2.2: Diramazione delle vie aeree e i rispettivi numeri [31].

Per comprendere le forze che controllano il riempimento e lo svuotamento del polmone e il flusso d'aria tra il polmone e l'ambiente esterno è richiesto lo studio di diverse leggi fondamentali della fisica. La ventilazione polmonare è definita come lo scambio d'aria tra l'atmosfera e gli alveoli, questa si muove da una zona ad alta pressione ad una zona a bassa pressione. Durante la fase di ventilazione, l'aria entra ed esce dai polmoni, di conseguenza la pressione alveolare è, in modo alternato, minore o maggiore rispetto alla pressione atmosferica. Per conoscere come una variazione delle dimensioni dei polmoni porti a un cambiamento della pressione alveolare, bisognerebbe generare le condizioni che permettano l'espressione della legge di Boyle attraverso l'attività muscolare. La legge di Boyle è descritta dall'equazione (1):

$$P_1V_1 = P_2V_2 \quad (1)$$

A temperatura costante, la pressione (P) esercitata da un numero fisso di molecole di gas e il volume (V) occupato dal gas, sono inversamente proporzionali e quindi il loro prodotto è costante. Nella cassa toracica sono presenti dei muscoli che possono contrarsi e modificare la posizione delle varie ossa e il volume. In maniera particolare, i muscoli inspiratori quando si contraggono fanno aumentare il volume della cassa toracica. Il diaframma, quando si contrae fa aumentare la dimensione frontale della gabbia toracica, mentre i muscoli intercostali quella laterale e antero-posteriore. La contrazione dei muscoli inspiratori avviene sempre, tutte le volte che si effettua un atto inspiratorio. Secondo la legge di Boyle, questi cambiamenti causano variazioni della pressione alveolare che portano il flusso d'aria a spostarsi dall'esterno verso l'interno dei polmoni e viceversa. La contrazione dei muscoli espiratori invece avviene solo in condizioni particolari, ad esempio durante un'attività fisica intensa. Al termine dell'inspirazione, i motoneuroni che innervano il diaframma e i muscoli intercostali cessano la loro scarica di impulsi, di conseguenza questi muscoli si rilasciano. Quando i polmoni diventano più piccoli, per quanto riportato dalla legge di Boyle, la pressione alveolare è superiore rispetto alla pressione atmosferica.

La meccanica respiratoria permette di generare dei flussi d'aria tra l'interno e l'esterno dei polmoni, per far entrare aria durante l'ispirazione e farla uscire durante l'espirazione. Una volta che l'aria è arrivata negli alveoli si verificano gli scambi con il sangue. Il sangue che entra nei capillari polmonari è sangue venoso sistemico che dal ventricolo destro viene pompato ai polmoni, attraverso le arterie polmonari. Gli scambi dei singoli gas, ovvero O_2 e CO2, dipendono dalle pressioni parziali dei gas nei singoli distretti. Le differenze nei valori delle pressioni parziali determinano una diffusione dello O_2 dagli alveoli al sangue e della CO2 dal sangue agli alveoli (*Figura 2.3*).

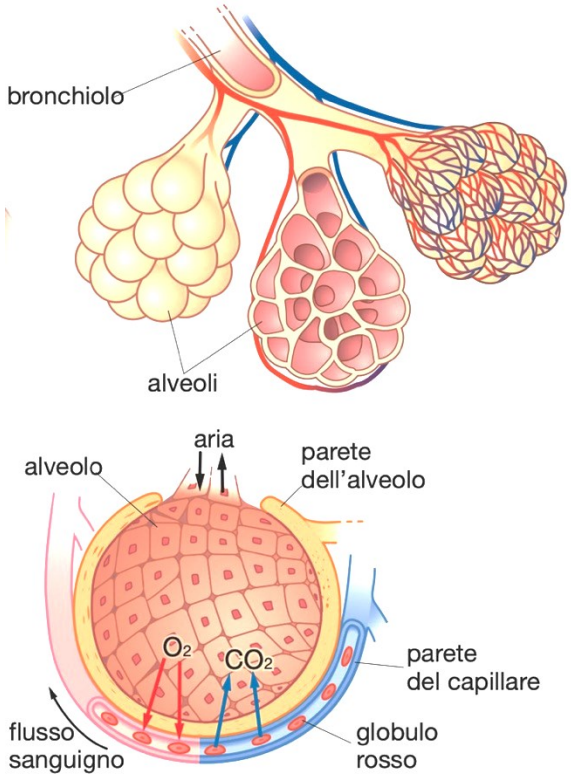


Figura 2.3: Rappresentazione dello scambio di gas tra gli alveoli e il sangue [32].

Mentre avviene questa diffusione la pressione parziale dello O_2 nel sangue dei capillari polmonari aumenta e la pressione parziale della CO2, diminuisce. La diffusione dei gas tra gli alveoli e i capillari può essere compromessa da diverse situazioni, le quali sono caratterizzate da un'inadeguata diffusione dello O_2 nel sangue. La diffusione può essere compromessa quando la superficie totale di tutti gli alveoli a contatto con i capillari polmonari diminuisce, oppure se le pareti alveolari aumentano il loro spessore a causa dell'accumulo di tessuto connettivo.

Affinché negli organismi pluricellulari avvenga una respirazione stabile ed efficiente, è fondamentale che l'O_2 e le sostanze nutritizie arrivino nelle vicinanze delle cellule attive e successivamente da queste ultime vengano rimosse l'anidride carbonica e gli altri prodotti terminali del metabolismo. Per eseguire tale processo, l'uomo si avvale di due sistemi: un sistema circolatorio, attraverso il quale vengono procurate e tolte le sostanze dalle cellule dei tessuti, e un sistema respiratorio. Il sistema respiratorio permette all'ossigeno di muoversi attraverso le membrane alveolari verso i capillari polmonari, si verificano così gli scambi tissutali. L'O_2 deve essere portato dal sangue fino ai tessuti, deve poi abbandonare i capillari tissutali ed entrare nel liquido extracellulare, superare la membrana plasmatica e dirigersi verso le cellule. La CO2 invece, è diretta verso il sangue, segue un percorso simile ma in direzione opposta. L'O_2 passa nel sangue venoso con una pressione parziale di 40 mmHg,

la CO2 invece, diretta verso il sangue, passerà ad una pressione di 45-46 mmHg. Gli scambi avvengono per diffusione semplice, ogni gas segue il proprio gradiente di pressione parziale ed è influenzata dal tipo di distanza che c'è tra le cellule e i capillari. La quantità di O_2 che le cellule spendono e la quantità di CO2 che producono, in genere non sono identiche. Una riduzione dell'efficacia degli scambi può essere causata da un edema. L'edema consiste in un accumulo di acqua tra i tessuti e i capillari [31][33].

2.2 Segnale della respirazione

La respirazione fisiologica è un processo automatico che viene controllato, in maniera inconscia, dal centro respiratorio posto alla base del cervello. Questa può essere controllata anche in maniera volontaria, ad esempio quando si parla o quando si trattiene volontariamente il respiro. Nei soggetti classificati come sani, quando si registra un aumento della concentrazione di CO2, si ha un maggior stimolo che porta ad una respirazione più profonda e rapida. Diversamente accade nel caso contrario, ovvero quando la concentrazione di CO2 è minima nel sangue, in questo caso il cervello diminuisce la frequenza e la profondità del respiro.

Durante il processo di respirazione si può acquisire il segnale respiratorio (*Figura 2.4*). Questo segnale presenta un andamento sinusoidale, con un periodo compreso tra 3.3 e 5 s avendo dunque una frequenza compresa tra 0.2 e 0.3 Hz. Dal segnale respiratorio si possono distinguere due tipi di tratti: ascendenti e discendenti. I tratti ascendenti rappresentano le inspirazioni mentre quelli discendenti le espirazioni. La profondità del respiro dipende dal soggetto in studio e dall'attività che esso sta svolgendo in quel momento; infatti, il segnale può avere ampiezza diversa e i picchi possono essere più o meno ravvicinati nel tempo. Attraverso lo studio del segnale respiratorio si può risalire ad eventuali patologie e ad una loro diagnosi [40].

Il sistema respiratorio negli individui appena nati deve essere sensibile ai continui cambiamenti dello sviluppo della meccanica respiratoria. La respirazione nei neonati umani, specialmente nei neonati nati prematuri, è caratterizzata da ritmo irregolare, ampiezza variabile e alterata sensibilità chimica. La frequenza respiratoria e la frequenza cardiaca sono segni vitali chiavi che vengono utilizzati per studiare lo stato fisiologico dei bambini in diversi contesti clinici [41].

La frequenza respiratoria viene utilizzata per indicare il numero di atti respiratori compiuti in un minuto. La respirazione può variare dai 12 ai 18 cicli al minuto negli adulti mentre i valori normali per i bambini variano a seconda dell'età. La frequenza respiratoria è influenzata da diverse condizioni patologiche, come eventi cardiaci avversi, polmonite e fattori di stress, tra cui rientrano stress

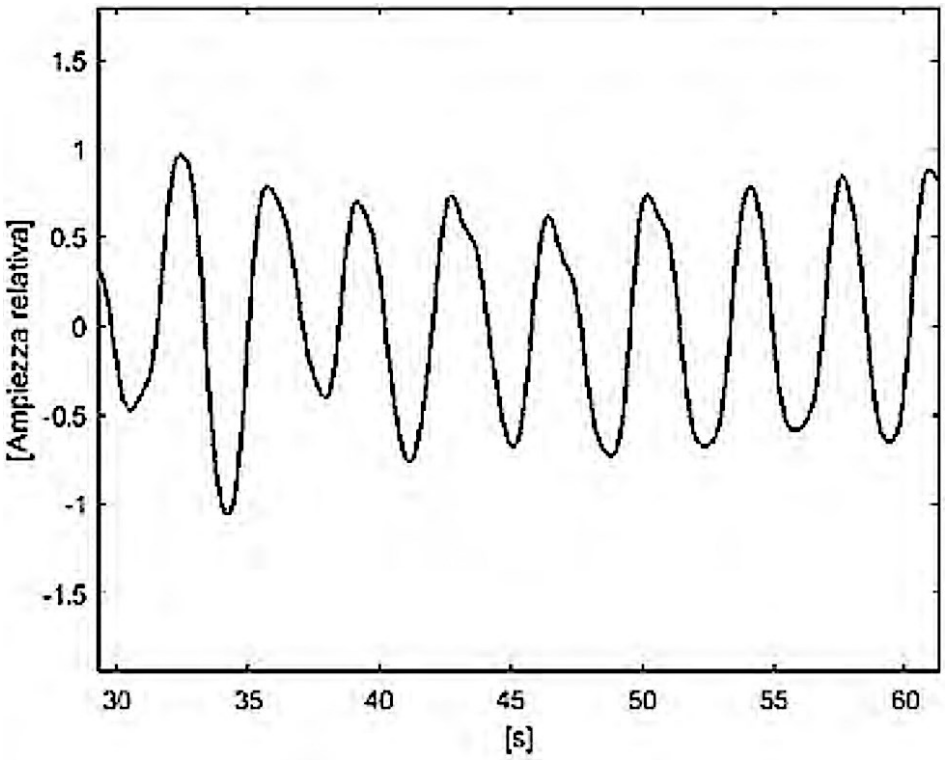


Figura 2.4: Segnale respiratorio in un adulto sano [40].

emotivo, carico cognitivo e sforzo fisico. La sensibilità in questo caso è maggiore rispetto a quella che presentano gli altri segni vitali. Nuove tecnologie permettono di misurare la frequenza respiratoria e questo ha importanti implicazioni per l'assistenza sanitaria, gli ambienti lavorativi e lo sport. Il monitoraggio di tale frequenza però non viene eseguito di routine in ambito sanitario o in ambito sportivo e dell'esercizio fisico. La valutazione della respirazione è fondamentale per i bambini di età inferiore a un anno, i quali sono maggiormente a rischio di sindrome della morte improvvisa del lattante. Questa valutazione viene in genere eseguita mediante un conteggio manuale. Il primo requisito per un monitoraggio respiratorio efficace è la necessità di ottenere un buon segnale respiratorio. Questo è particolarmente importante quando l'obiettivo è quello di rilevare la presenza della respirazione di per sé; infatti, le porzioni di segnale che presentano una qualità scadente possono diminuire la possibilità di distinguere in maniera inequivocabile se l'individuo in esame sta respirando o no. Tuttavia, la qualità del segnale respiratorio viene influenzata da diversi fattori, come ad esempio il tipo di sensori, il loro posizionamento, i movimenti dell'individuo indesiderati e i fattori ambientali. Per ovviare a questo problema, prima di ottenere i valori della frequenza respiratoria, si studia la qualità della forma d'onda, poiché anche un sensore che viene ritenuto adatto può fornire un segnale di bassa qualità. Alcuni ricercatori hanno definito una valutazione qualitativa del rapporto segnale-rumore e presentato dei risultati promettenti. In genere, la frequenza respiratoria si ricava

indirettamente dai segnali, come ad esempio dai segnali elettrocardiografici (ECG), e viene applicata in questo ambito la valutazione qualitativa sopra citata. Esistono degli indici di qualità che sono degli indicatori utilizzati per individuare gli artefatti nei segnali ECG, così da rendere gli algoritmi di stima della frequenza respiratoria più robusti. Sono stati proposti anche degli algoritmi basati sulla Fast-Fourier Trasform, l'autoregressione, l'autocorrelazione, che hanno prestazioni migliori rispetto agli indici di qualità del segnale nell'identificazione delle forme d'onda respiratorie di scarsa qualità [42].
Nei neonati, generalmente, la frequenza respiratoria va dai 30 ai 60 cicli al minuto, in particolare nei bambini pretermine va dai 40 ai 50 cpm. La Tachipnea, che è un meccanismo che serve a compensare l'ipossiemia e l'acidosi, è caratterizzata da una frequenza respiratoria superiore a 60 respiri al minuto. Al contrario, la bradipnea è caratterizzata da una diminuzione della frequenza respiratoria al di sotto dei valori fisiologici. La frequenza respiratoria è un parametro difficile da misurare, in particolar modo nei neonati che hanno una respirazione irregolare durante i primi mesi di vita, nel frattempo che i meccanismi di controllo respiratorio maturano. L'OMS ha definito un conteggio dei respiri oltre i 60 s, ma sono stati definiti dei limiti a sostegno di questa lunghezza dell'osservazione. Data l'elevata variabilità che caratterizza il modello respiratorio dei neonati, è presente un'incertezza sul fatto che una registrazione di 60 s riesca a catturare, in maniera precisa e accurata, una velocità che riflette lo stato respiratorio. Per avvalorare questa tesi si può affermare infatti che non esiste al momento un metodo o un periodo comprovato che sia considerato un gold standard, utilizzato per il monitoraggio della frequenza respiratoria. Il metodo che viene maggiormente utilizzato è la capnografia, la quale consiste nello studio continuo della CO2 espirata nel tempo. Si è notato, infatti, che la CO2 espirata offre un mezzo accurato e affidabile per misurare la frequenza respiratoria [43][44].
Una osservazione sorprendente, soprattutto nei neonati prematuri, è la variazione della frequenza e della ritmicità della respirazione. In genere si è osservato che la fame, i cambiamenti di temperatura e la gestione del bambino tendono ad aumentare la frequenza. Si presume che i cambiamenti della conformità polmonare e la resistenza delle vie aeree operano per alterare la frequenza respiratoria, nonostante i loro effetti quantitativi non siano ancora ben compresi [45].
La frequenza respiratoria insieme ai volumi polmonari permettono di definire la ventilazione totale al minuto di un soggetto. Innanzitutto, si possono definire i volumi polmonari come delle grandezze respiratorie che dipendono dalla pressione trans-polmonare e dalla pressione intra-pleurica, la quale a sua volta viene influenzata dalla forza elastica di ritorno dei polmoni e dalla forza elastica di ritorno della parete toracica. Questi volumi possono essere misurati attraverso uno strumento chiamato

spirometro. La spirometria è un esame clinico poco invasivo che viene utilizzato per misurare i volumi e altri parametri, come ad esempio la capacità polmonare. Attraverso lo spirometro si può misurare:

- Il volume corrente (VC).
- Il volume di riserva inspiratorio (IRV).
- Il volume di riserva espiratorio (ERV).

Il VC rappresenta il volume di aria che entra nei polmoni durante una singola inspirazione, il quale è simile anche al volume di aria che esce dai polmoni. Questo volume presenta un valore tipico di 500 mL. Il IRV è la quantità di aria che il soggetto può ancora immettere nei polmoni con un'inspirazione massimale alla fine di un'espirazione tranquilla, ed è di circa 3000 mL. Il ERV rappresenta l'aria che può uscire dai polmoni attraverso un'espirazione massimale partendo dalla fine di un'inspirazione tranquilla, ed è circa 1200 mL. Infine, c'è un altro volume, che non si può misurare con la spirometria, ovvero il volume residuo (VR) che è la quantità di aria rimanente nei polmoni dopo una massima espirazione; mantiene gli alveoli gonfi tra i respiri e si miscela con aria fresca nel respiro successivo. Il suo valore tipico è di 1200 mL. Le capacità invece sono la somma di due o più volumi polmonari. Si hanno diverse capacità, prima fra tutte la capacità vitale (CV), che è il massimo volume d'aria che una persona può espirare dopo un'inspirazione massimale, ed è di circa 4500 mL. La partizione dei volumi polmonari nel neonato è simile a quella nell'adulto. La capacità inspiratoria (IC), invece, presenta un valore tipico di 3500 mL ed è la massima quantità di aria che può essere inalata dopo una normale espirazione corrente. Poi si ha capacità funzionale residua (FRC) che è la capacità data dalla somma del ERV più il VR e presenta un valore di 2400 mL. infine, si ha la capacità polmonare totale (CPT), data dalla somma di tutti e quattro i volumi citati ed è di 5900 mL. I volumi e le capacità sopracitate sono riportati nella *Figura 2.5*.

In conclusione, la ventilazione al minuto (V_E) è definita come il volume corrente (tidal volume, V_t) moltiplicato per la frequenza respiratoria (f)(2) [31]:

$$V_E = V_t \times f \tag{2}$$

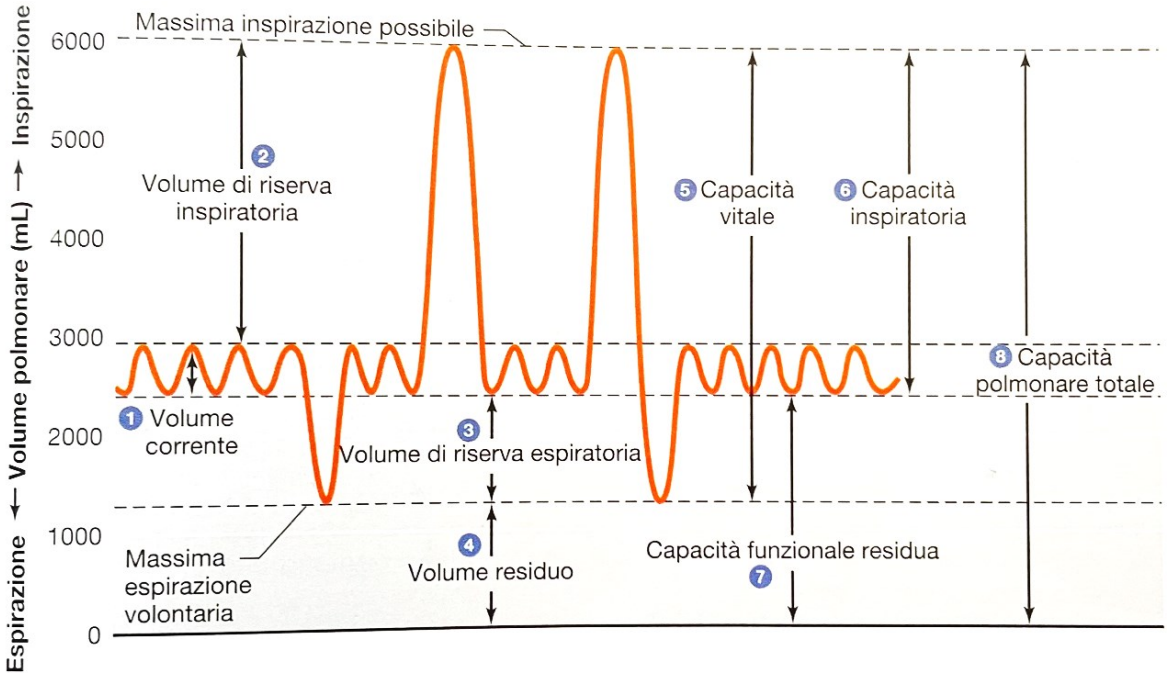


Figura 2.5: Volumi e capacità polmonari misurate attraverso uno spirometro [31].

2.3 Sistema respiratorio nei neonati pretermine

Lo sviluppo respiratorio è fondamentale per tutti i neonati. Tra i neonati pretermine può verificarsi il rischio che la nascita avvenga in una fase iniziale dello sviluppo e che non siano in grado di produrre il tensioattivo in quantità sufficienti. I polmoni del feto cominciano il loro sviluppo all'incirca 22-25 giorni dopo il concepimento con la formazione del germoglio polmonare dalla parte anteriore dell'embrione. Il polmone è costituito sia dall'endoderma che dal mesoderma. Successivamente, si verifica la ramificazione dell'albero bronchiale. Lo sviluppo polmonare si articola in cinque periodi:

- Embrionale.
- Pseudoghiandolare.
- Canalicolare.
- Sacculare.
- Alveolare.

Il primo periodo di sviluppo polmonare, chiamato anche stadio embrionale, ha inizio durante la quarta settimana di vita fetale (*Figura 2.6*). In questa fase si forma un piccolo rigonfiamento polmonare dell'intestino anteriore, il quale si allunga e forma la trachea, la laringe e i bronchi iniziali. Verso la quinta settimana il bronco principale forma tre gemme bronchiali a destra e due a sinistra, le quali andranno a formare i lobi polmonari. L'epitelio laringeo, che deriva dall'endoderma, durante

questa fase prolifera intensamente, causando di conseguenza un'occlusione temporanea del lume laringeo. Man mano che le pieghe tracheoesofagee evolvono dividono l'intestino anteriore nella trachea ventrale e nell'esofago dorsale. Nel caso in cui la separazione avvenga in maniera errata si può andare incontro al rischio di sviluppare una fistola tracheoesofagea. In questa fase di sviluppo del polmone si possono verificare malformazioni gravi come l'agenesia polmonare, che si ha quando la ramificazione dei bronchi viene interrotta. Lo stadio embrionale va dalla 3° alla 7° settimana di gestazione. Nella seconda fase, ovvero quella pseudoghiandolare, si verifica un'ulteriore ramificazione dei bronchi (*Figura 2.6*). Nella 7° settimana di vita fetale il canale pleuro-peritoneale si chiude, separando così il torace dalla cavità addominale. Durante la decima settimana avviene una ricanalizzazione che apre la laringe e si formano le corde vocali. Nel caso in cui questo ultimo evento non si dovesse verificare, il lume della laringe potrebbe rimanere bloccato, causando atresia tracheale. I bronchioli si dividono fino al completamento delle divisioni, approssimativamente intorno alla 16° settimana di gestazione, formando rami sempre più piccoli. In questa fase non si verifica ancora la possibilità di scambio di gas. La fase pseudoghiandolare va dalla 6° alla 16° settimana di gestazione. Nel terzo stadio, conosciuto come fase canalicolare, dai bronchioli terminali comincia la differenziazione delle porzioni respiratorie in: bronchioli respiratori e dotti alveolari (*Figura 2.7*). I dotti alveolari sono dei tubuli che successivamente portano alla formazione degli alveoli primitivi. Ogni bronchiolo terminale ha un rivestimento epiteliale che derive dall'endoderma. Contemporaneamente allo sviluppo dei bronchioli si ha lo sviluppo dei vasi sanguigni dei polmoni, i quali inizialmente sono relativamente lontani dai dotti respiratori o alveolari. Il periodo canalicolare va dalla 16° alla 28° settimana di gestazione. Alla fine di questa fase avviene la respirazione con scambio gassoso, grazie al fatto che alcuni dotti alveolari hanno sviluppato sacculi terminali e il tessuto polmonare è ben vascolarizzato. Nelle sezioni respiratorie si registra la differenziazione degli pneumociti di tipo I e di tipo II. Se nel tardo periodo canalicolare si registra una nascita pretermine, il neonato presenterà una struttura immatura delle vie aeree caratterizzata da una carenza di tensioattivo, il quale viene prodotto dalle cellule di tipo II che hanno appena cominciato a svilupparsi. La penultima fase è quella sacculare o sacco terminale (*Figura 2.7*). Durante questo periodo si verifica l'ampliamento dei bronchi, inoltre dai dotti alveolari vengono prodotti gli alveoli primitivi che vengono chiamati sacculi terminali. Questi ultimi sono sacche immature ma possono comunque fornire uno scambio di gas limitato attraverso le cellule alveolari di tipo I, le quali si presentano piatte e sottili. In questa fase gli pneumociti di tipo II producono il tensioattivo, ma in quantità inferiori rispetto a quello che viene prodotto a termine. L'ultimo periodo, che va dalla 36° settimana fino

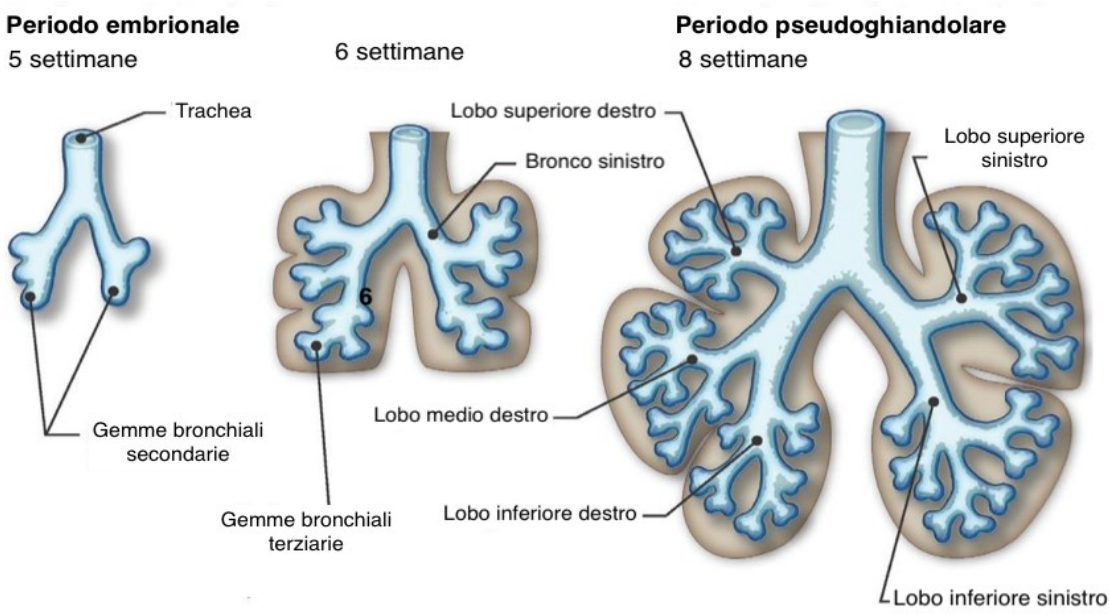


Figura 2.6: Lo sviluppo polmonare: dal periodo embrionale al periodo pseudoghiandolare [34].

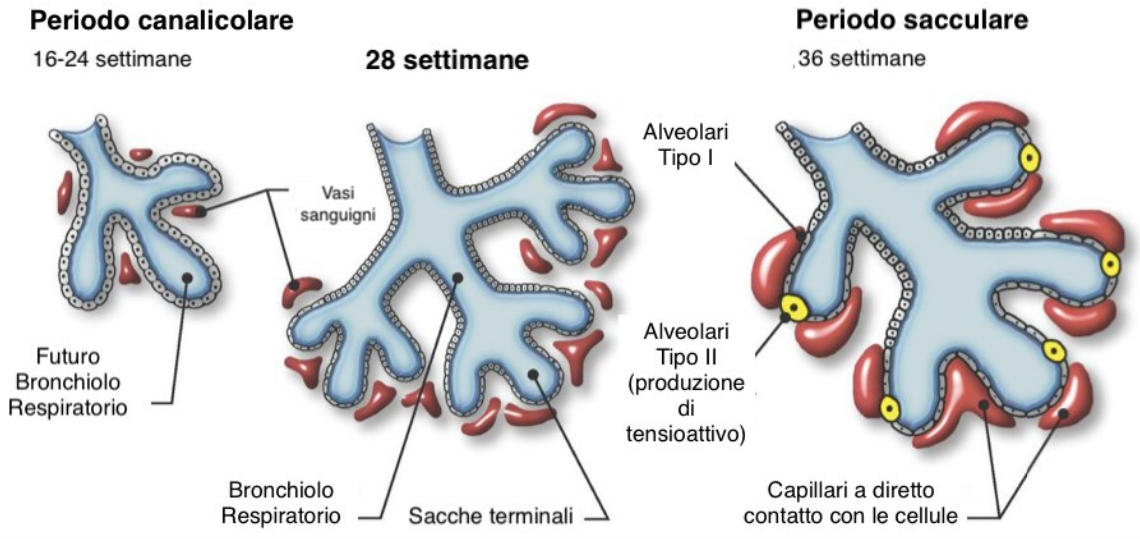


Figura 2.7: Lo sviluppo polmonare: dal periodo canalicolare al periodo sacculare [34].

all'infanzia dell'individuo, è lo stadio alveolare dove avviene la formazione degli alveoli veri e propri. La struttura degli alveoli viene perfezionata, maturano e si settano, formando alveoli secondari. Questa fase evolve anche dopo la nascita per circa i primi 3-5 anni di vita. L'epitelio alveolare è costituito dalla cellula epiteliale alveolare di tipo I e da quelle di tipo II. Le cellule di tipo I sono sottili e appiattite, coprono circa il 90% della superficie alveolare. La membrana basale di questo tipo di cellule si fonde con la medesima membrana della cellula endoteliale capillare per formare la barriera sangue-aria. Nel caso di un parto prematuro si può verificare un danno alle vie aeree che causa la displasia broncopolmonare. Successivamente il numero alveolare tende ad aumentare. In un primo

momento si pensava che questo processo fosse concluso entro 2 anni, mentre diversi studi hanno evidenziato che la crescita può continuare oltre l'infanzia, anche nell'adolescenza. Questa fase viene influenzata da fattori ambientali. Dopo la dimissione dall'ospedale, la salute polmonare a lungo termine, nei neonati prematuri, è data dal risultato finale dell'equilibrio tra i diversi fattori che incoraggiano la crescita e la riparazione alveolare, contro la continua esposizione a stimoli dannosi. [34][35][36].

Da diversi studi è emerso chiaramente che la nascita pretermine arresta il normale sviluppo del polmone. I neonati nati prematuri presentano polmoni sottosviluppati e in genere richiedono assistenza per mantenere una respirazione adeguata. Prima della nascita il ruolo dello scambio di gas respiratori viene espletato dalla placenta. Alla nascita, i polmoni del neonato devono essere opportunatamente maturi e devono aver sviluppato una superficie interna estesa, la quale si trova vicina a un ampio letto vascolare, così da facilitare lo scambio gassoso postnatale. A 40 settimane, che rappresenta il termine del periodo di gestazione, il polmone di un neonato è funzionante nonostante sia una versione ridotta del polmone di un individuo adulto. Il numero delle generazioni delle vie aeree e il loro schema di ramificazione sono completi alla nascita. Alla fine, queste strutture saranno trasformate in alveoli. Nella fase alveolare, gli alveoli sono minuscole sacche, con pareti sottili, che permettono di facilitare lo scambio di O_2 e di CO2 tra i capillari della parete alveolare e l'aria che viene introdotta durante l'inspirazione. La crescita postnatale dei vasi sanguigni avviene in maniera proporzionale alla formazione alveolare, di conseguenza la superficie di scambio gassoso del polmone si espande. Nei primi 4 mesi, quando avviene la formazione degli alveoli e aumentano le loro dimensioni, si registra un aumento del numero delle arterie per unità di superficie del polmone e la densità delle reti capillari. Dopo i 18 mesi, il numero di nuovi vasi che si formano, rallenta insieme alla crescita alveolare. Un bambino che nasce dopo le 37 settimane di gestazione è in grado di respirare in maniera spontanea, l'O_2 giunge nel dotto alveolare e diffonde negli alveoli, questo avviene perché l'aria inspirata ha una concentrazione di O_2 maggiore rispetto al gas alveolare. Attraverso la barriera aria-sangue avviene la diffusione nei globuli rossi, dove l'ossigeno si va a combinare con l'emoglobina, mentre i globuli rossi fluiscono lungo i capillari. Nei neonati prematuri le unità respiratorie terminali, ovvero i sacculi alveolari e gli alveoli, non si sviluppano in maniera completa. La barriera aria-sangue risulta essere troppo spessa e non consente uno scambio di gas efficiente. Tale problema si riscontra maggiormente nei neonati nati molto pretermine, dal momento che lo sviluppo delle unità respiratorie terminali si verifica durante la seconda metà della gestazione. Lo spessore della barriera risulta essere inversamente proporzionale alla EG. La formazione del

bronchiolo respiratorio, del dotto alveolare e la differenziazione delle cellule epiteliali di tipo II sono a questo punto quasi complete. Nonostante ciò, la divisione dei sacculi e dei dotti alveolari in veri alveoli deve avvenire e la proliferazione della rete capillare risulta essere ancora non completa. Oltre a questo, i sistemi del surfattante e del cortisolo non sono ancora maturi nel periodo sacculare, la mancata attivazione dopo il parto causa un distress respiratorio. I polmoni non sono pronti per espletare il loro ruolo principale nello scambio di gas dopo la nascita. Diversi studi dimostrarono che se il sistema surfattante non risulta attivo subito dopo la nascita, i fibroblasti possono invadere gli alveoli che ha come conseguenza una membrana ialina, caratterizzata da un elevato spessore e rigidezza. La prima descrizione che venne data alle membrane ialine polmonari (*Pulmonary Hyaline Membranes*, PHM), risale al 1903. Nel 1951, ad opera di Bruns e Sheilds, si ebbe la prima correlazione tra PHM e morte neonatale che venne indicata con il termine malattia delle membrane ialine (*Hyaline Membrane Disease*, HMD). La carenza di tensioattivo viene identificata come la causa principale che porta allo sviluppo di HMD nei neonati. Successivamente, questa relazione è stata confermata attraverso diversi esperimenti [35].

2.3.1 Principali patologie

I neonati prematuri nascono in un periodo in cui il polmone è ancora in fase embriologica, specialmente nel caso in cui la nascita avviene prima delle 30 settimane di gestazione. In questi casi le caratteristiche del polmone pretermine, come le anomalie strutturali, la carenza di tensioattivo e le difese antiossidanti basse, tendono a incrementare la suscettibilità alle lesioni. I problemi medici a carico dell'apparato respiratorio tipiche dei bambini prematuri sono:

- La sindrome da distress respiratorio (*Respiratory Distress Syndrome, RDS*).
- Apnea e bradicardia.
- L'ipertensione polmonare persistente del neonato (*Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn*, PPHN).
- La displasia broncopolmonare (*BronchoPulmonary Dysplasia*, BPD).

La RDS è una complicazione che in passato era nota come "malattia della membrana ialina" e in genere colpisce maggiormente i neonati prematuri. Questa è caratterizzata dall'immaturità strutturale delle vie aeree periferiche e carenza di tensioattivo. La predisposizione maschile sembra essere associata all'effetto inibitorio degli androgeni sulla maturazione polmonare e sulla produzione di tensioattivi.

I neonati prematuri possono essere soggetti anche all'apnea, la quale rappresenta un evento molto frequente. L'apnea è una manifestazione del controllo respiratorio immaturo nei neonati prematuri,

tali individui possono sperimentare pause respiratorie di durata variabile. La vulnerabilità a tali eventi tende ad aumentare tanto è minore l'età gestazionale. Nei bambini che presentano un peso estremamente basso alla nascita, sono molto comuni episodi di apnea con bradicardia e desaturazione fino al raggiungimento dell'età gestazionale di 32 settimane. Se si registrano delle pause respiratorie lunghe allora è richiesto un intervento. L'apnea, generalmente, viene definita come una pausa respiratoria della durata di almeno 20 s, oppure una pausa accompagnata da bradicardia. Quest'ultima può presentarsi in due modi ovvero sia quando un neonato smette di respirare per 20-30 s, sia quando la respirazione continua, ma a glottide chiusa. Bisogna necessariamente escludere la presenza di una causa scatenante, come ad esempio ipossia, infezione, anemia, convulsioni e insufficienza cardiaca. Con una delicata stimolazione fisica il respiro comincerà nuovamente. Il trattamento, che consiste nella somministrazione di caffeina al neonato come stimolante respiratorio, a volte è di aiuto e permette di migliorare gli esiti. Nel caso in cui l'apnea diventi un episodio frequente, bisogna ricorrere alla ventilazione meccanica. I neonati pretermine sono anche esposti al rischio di sindrome da morte prematura, che è stata associata a una simile disfunzione di controllo neurale respiratorio osservata nella prematurità.

La PPHN nel neonato è causata da una transizione anormale alla nascita, che viene tradotta in alta resistenza vascolare polmonare, shut extrapolmonare destro-sinistro del sangue deossigenato e un grave ipossia. Alcuni studi, hanno evidenziato che l'esposizione prenatale allo stress ossidativo, alla restrizione della crescita fetale e allo stress postnatale, come l'iperossia, la ventilazione aggressiva e la sepsi, possono causare l'amplificazione del danno sulla vascolarizzazione polmonare.

La BPD è una malattia polmonare cronica che viene associata a una compromissione polmonare persistente. Generalmente, viene diagnosticata nei neonati prematuri che hanno ancora bisogno di ossigeno all'età gestazionale di 36 settimane a partire dall'ultima mestruazione o a 28 giorni di vita. Questa condizione è causata dall'interazione di due diversi eventi: interruzione precoce del processo che porta allo sviluppo polmonare e lesioni polmonari postnatali. Infatti, oltre al ritardo della maturazione dei polmoni, il danno polmonare può essere causato da traumi pressori e volumetrici che vengono provocati dalla ventilazione artificiale, dalla tossicità dello O_2 e dalle infezioni. Il parto prematuro provoca un'alterazione della struttura del polmone, che ha una gravità maggiore tanto più è bassa l'EG. I problemi respiratori cronici causati dalla BPD, insieme alle malattie neurologiche croniche, rappresentano le complicanze a lungo termine più comuni nella prematurità. Con i diversi miglioramenti ottenuti dalla terapia intensiva neonatale, sia la patogenesi che l'istologia della BDP sono cambiate, con un conseguente sviluppo di un nuovo tipo di BPD. Nella maggior parte dei casi

questa patologia viene diagnosticata nei bambini nati prima delle 32 settimane di gestazione, quando il polmone è ancora nella fase canicolare o sacculare. Alcuni neonati richiedono una ventilazione artificiale prolungata, ma la maggior parte di loro viene svezzata e trasferita alla terapia con cannula nasale ad alto flusso seguita da un aumento dell'ossigeno nell'ambiente, a volte anche per periodi lunghi. La terapia con corticosteroidi permette di facilitare uno svezzamento anticipato dalla ventilazione e spesso riduce il bisogno di O_2 del neonato nel breve termine, ma la preoccupazione correlata a un aumento del rischio di anomalie dello sviluppo neuronale, come ad esempio la paralisi cerebrale, ne limita l'impiego nei neonati ad alto rischio e solo per cicli brevi e dosi ridotte. Molti di loro, una volta dimessi, ricevono ancora un supplemento di O_2. I neonati prematuri con BPD registrano un rischio di contrarre infezioni polmonari o ipertensione polmonare maggiore rispetto ai neonati che non ne sono affetti. Inoltre, le infezioni possono causare dei danni a livello polmonare ancora maggiori come malattie respiratorie che richiedono, nella maggior parte dei casi, anche il ricorso al ricovero in ospedale. Un esempio è stato fornito nello studio di Groothuis et al., i quali hanno studiato la morbilità causata dal Virus Respiratorio Sinciziale (VRS) durante un'epidemia che ha colpito i neonati con BPD. La malattia da VRS è stata osservata nel 59% dei vecchi pazienti, tra i quali il 69% ha fatto ricorso a un ricovero ospedaliero, con una durata maggiore di 7 giorni in circa due terzi dei casi. Nella *Figura 2.8* viene riportata una radiografia al torace fatta su un neonato nato prematuramente colpito da BPD, dove si evidenziano aree diffuse di opacizzazione, talvolta con alterazioni cistiche [37][38][39][27].



Figura 2.8: Radiografia al torace di un neonato affetto da BPD [27].

2.3.2 Metodi per la registrazione del segnale respiratorio

La misurazione e la stima della respirazione sono importanti in diversi casi clinici, a volte è richiesto un monitoraggio continuo del segnale respiratorio. La frequenza respiratoria viene utilizzata in genere come un segnale di avvertimento precoce per permettere la rilevazione della malattia. L'attuale misurazione, al di fuori della terapia intensiva, consiste ancora nel conteggio manuale delle ondulazioni toraciche in un minuto da parte del personale medico. Nell'applicazioni sanitarie è sempre più richiesto invece l'utilizzo di dispositivi indossabili, i quali permettono di ridurre al minimo l'invasività e massimizzare i confort [46].

La tecnologia per il monitoraggio dei neonati che sono ricoverati nell'unità di terapia intensiva neonatale (*Neonatal Intensive Care Unit*, NICU) non ha subito rilevanti modifiche negli ultimi 30 anni. I metodi che vengono utilizzati attualmente, sia per il monitoraggio della frequenza cardiaca che per quello della frequenza respiratoria, fanno uso di elettrodi e di sensori adesivi. Queste tecniche possono però danneggiare la pelle fragile dei neonati pretermine e causare stress e dolore. Una tecnica di monitoraggio continuo, senza contatto, dei segnali vitali è stata presentata da un gruppo di ricercatori, riportando misurazioni della frequenza cardiaca, acquisite grazie ad una fotocamera Sony, e della frequenza respiratoria, attraverso l'uso di una fotocamera termica a infrarossi. Tutte e due le telecamere erano montate su un treppiede stabile, adiacentemente a un incubatore aperto. Attraverso il software messo a disposizione dal produttore della telecamera termica, è stata valutata la frequenza respiratoria sulla base del monitoraggio dei cambiamenti di temperatura intorno alle narici del bambino durante il ciclo respiratorio. Nel 2011, Abbas et al., hanno definito dei metodi per derivare la frequenza respiratoria da una telecamera termica a infrarossi. Lo studio è stato portato avanti monitorando 7 neonati prematuri con un'EG in media di 29 settimane di gestazione, i quali ricevevano supporto respiratorio tramite pressione continua delle vie aeree nella NICU. Ogni bambino è stato registrato per 6 minuti. La frequenza respiratoria è stata stimata utilizzando una trasformazione ondulata continua relativa alla differenza di temperatura tra le fasi di ispirazione ed espirazione, attraverso una telecamera posta a circa 0,5 cm dall'incubatrice. I segnali vitali nei neonati pretermine vengono monitorati in maniera continua attraverso l'utilizzo di videocamere, senza andare ad intaccare la cura a cui è sottoposto il paziente in studio. Nella *Figura 2.9* è mostrata un'incubatrice di studio modificata che si trova nella NICU di Oxford. Sulla parte superiore di quest'ultima è stato praticato un foro di 3 cm, mentre la telecamera è montata all'estremità di un braccio appositamente progettato, in maniera tale da ridurre al minimo il disturbo alla cura del

bambino. I video per lo studio dei neonati vengono acquisiti con una risoluzione di 1620 × 1236 pixel, 8 bit per pixel, a 20 fotogrammi al secondo.

Nel caso di monitoraggio convenzionale, la situazione riguardante la frequenza respiratoria è complicata. Il segnale di pneumografia a impedenza elettrica (*Electrical Impedance Pneumography*, EIP), ottenuto tramite l'iniezione di una corrente alternata ad alta frequenza tra la coppia di elettrodi ECG, attraverso il torace, è estremamente rumoroso. Il segnale viene filtrato con un filtro FIR, con una frequenza di cut-off equivalente a 20-100 cpm, i limiti della gamma tipica delle frequenze respiratorie neonatali. Successivamente, le stime della frequenza respiratoria sono state calcolate trovando, su finestre di 20 s scorrevoli di questo segnale, il picco nello spettro di potenza, aggiornato ogni 2 s. Nel contesto dei neonati nati prematuramente la sorveglianza della frequenza respiratoria e delle sue variazioni è estremamente importante, poiché questi sono soggetti frequentemente a episodi di bradicardia. La bradicardia consiste in una diminuzione della frequenza cardiaca da 170 a 70 bpm, a causa dall'immaturità registrata a carico del sistema cardiorespiratorio.

Nella *Figura 2.10* sono state confrontate le stime della frequenza respiratoria, ottenute con le tecniche sopra citate. Il periodo di tempo considerato è di 20 minuti, durante la quale è stato registrato un episodio di bradicardia intorno al quattordicesimo minuto. La pneumografia ad impedenza risulta essere una misurazione scomoda per il monitoraggio dei pazienti [47].



Figura 2.9: Attrezzatura per il monitoraggio dei segnali vitali utilizzata nella NICU [47].

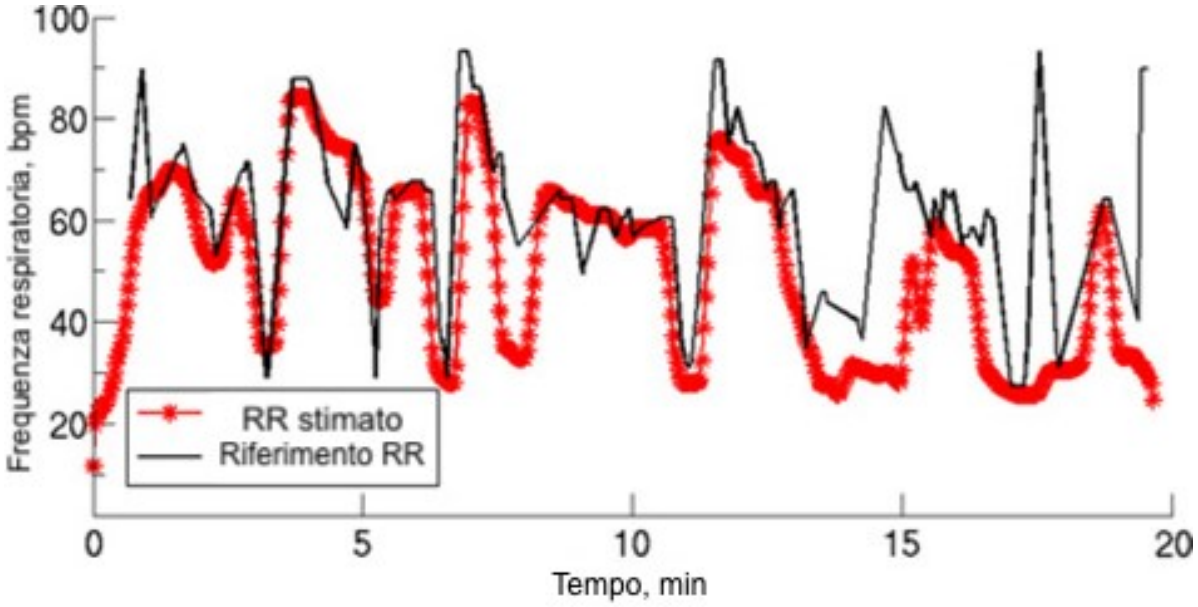


Figura 2.10: Le stime della frequenza respiratori. In rosso sono rappresentate le stime derivate dalla videocamera; le stime derivate da EIP, valori di riferimento, sono mostrate in nero. [47]

Il monitoraggio dei segnali vitali senza contatto rappresenta un campo di ricerca emergente e negli ultimi anni hanno ricevuto molto interesse. I sistemi di registrazione che permettono di acquisire le immagini sono poco costosi, ampiamente disponibili e possono essere combinati, in maniera facile, con la crescente potenza di elaborazione dei sistemi dei microcomputer. Nel 2013, Marchionni et al., utilizzarono un vibrometro laser Doppler, attraverso il quale era possibile misurare le vibrazioni di una superficie per il monitoraggio senza contatto della respirazione e della frequenza cardiaca nei neonati pretermine. Recentemente, l'attenzione è stata spostata per comprendere al meglio le tecnologie di imaging. La termografia a infrarossi (*Infrared Thermography*, IRT), rappresenta un approccio molto promettente per il monitoraggio del segnale respiratorio, che a differenza del visibile e del vicino infrarosso non richiede alcuna illuminazione attiva. Questa tecnologia è completamente passiva e funziona totalmente al buio, infatti, viene utilizzata con pazienti estremamente sensibili, ne sono un esempio i neonati pretermine. La maggior parte degli approcci di imaging per il monitoraggio della frequenza respiratoria, consistono nel rilevamento e tracciamento di determinati punti caratteristici o punti di riferimento anatomici come il naso. Nel 2011 è stato presentato un algoritmo che stimava la frequenza attraverso un'onda continua trasformata della modulazione della temperatura attorno alle narici, studiando i dati ottenuti dai video di sette neonati prematuri. Successivamente, nel 2017, è stato implementato un algoritmo di tracciamento. Sono stati utilizzati tre stimatori per ciascuna posizione della finestra di analisi adattiva, per stimare le frequenze respiratorie istantanee, che sono: funzione adattiva di correzione della finestra, funzione adattiva di differenza di magnitudine media della finestra e coppie adattive

di ampiezza massima. Queste tecniche sono attendibili solo nelle condizioni in cui il naso è visibile nell'immagine in maniera chiara, mentre nel caso in cui questo è fuori dalla regione di studio entrambi gli approcci falliscono. Una nuova tecnica è basata su griglia, la quale consiste nel posizionare una griglia sopra l'immagine ottenuta, dove ciascuna cella della griglia rappresenta una regione di interesse (*Region Of Interest,* ROI), invece di definire una ROI basata su punti di riferimento come ad esempio il naso. A seguire, il sagnale respiratorio e la frequenza respiratoria sono stati estratti per ciascuna ROI e in secondo luogo analizzati per quanto riguarda la loro qualità. Infine, sono state selezionate in maniera automatica le ROI adatte e le informazioni sono state fuse per ottenere stime affidabili per la frequenza respiratoria. In questo studio, per ridurre al minimo le distorsioni introdotte da una finestra rettangolare, applicata ad un segnale nel dominio del tempo, è stata utilizzata la finestra di Hamming, che ha un effetto più fluido [48][49].

Tuttavia, non tutti i metodi permettono l'acquisizione diretta del segnale respiratorio (*Direct Acquisition of Respiratory*, DAR), perciò la registrazione di questo segnale viene effettuata attraverso metodi indiretti. Un noto esempio di metodo indiretto è l'estrazione dei segnali respiratori dai segnali ECG. La respirazione rientra tra le cause principali della modulazione della frequenza cardiaca e anche della variabilità della frequenza cardiaca a breve termine; la tachipnea è uno dei fattori più significativi per prevedere l'arresto cardiaco e qualsiasi condizione che causa acidosi metabolica di solito si registra in concomitanza con un aumento della frequenza respiratoria. Negli ultimi anni, i dispositivi ECG stanno diventando sempre più miniaturizzati e i sensori vengono integrati ai cinturini sportivi, smartwatch e altri monitor portatili. È noto che alcune caratteristiche dell'ECG sono correlate alla respirazione, come ad esempio l'aritmia sinusale respiratoria (RSA) che rappresenta la variazione ciclica della frequenza cardiaca associata alla respirazione. Un altro esempio è l'oscillazione basale ECG a basse frequenze, questo avviene a causa del fatto che l'espansione e la contrazione del torace, le quali accompagnano il processo della respirazione, comportano lo spostamento degli elettrodi che sono posti sul torace rispetto al cuore. Diverse tecniche vengono utilizzate per estrarre i segnali respiratori dall'ECG, la cosiddetta respirazione derivata dall'ECG (EDR), le quali sono state proposte in base alla variazione dell'ECG indotta dalla respirazione. Le più antiche consistevano nel calcolo dell'area sotto i complessi QRS. Successivamente, è stato però osservato che, in presenza di rumore e durante le disfunzioni cardiache, la morfologia del complesso QRS non era attendibile per fornire informazioni relative alla respirazione; piuttosto, si richiede di prendere in considerazione un intervallo più breve intorno al picco R. Attraverso studi più recenti è stato stabilito che le stime EDR a derivazione singola risultano più robuste di quelle a più derivazioni.

Infatti, gli effetti che la respirazione ripercuote sulla modulazione dell'ECG dipendono dalle caratteristiche respiratorie dei soggetti in studio, dalla posizione del cuore e dall'importanza della sua rotazione. Un esempio di tecnica a singola derivazione dell'ECG è quella basata sul Metodo della modulazione a battiti segmentati (*Segmented Beat Modulation Method*, SBMM). La valutazione di questa tecnica è stata portata avanti facendo uso dei dati presenti nel database "CEBS", che contiene registrazioni simultanee dei segnali ECG e della respirazione acquisiti in maniera diretta. In questo studio i dati clinici sono ottenuti dalla combinazione di segnali ECG (ECG_I e ECG_II) e DAR a due derivazioni (I e II) di 20 soggetti sani. I segnali ECG_I e ECG_II sono stati opportunatamente elaborati, attraverso un prefiltraggio, e successivamente applicando la tecnica basata su SBMM così da derivare i segnali della respirazione EDR_I e EDR_II. Il prefiltraggio è stato implementato attraverso un filtro passa-basso Butterworth bilineare del 6° ordine a 35 Hz, così da eliminare le componenti ad alta frequenza della registrazione dell'ECG, seguita dal rilevamento del picco R. Successivamente i segnali EDR_I e EDR_II, sono stati confrontati con il segnale DAR in termini di analisi spettrale. Dai risultati è possibile evidenziare che i segnali EDR presentano generalmente un andamento più fluido rispetto a quello osservato nel segnale DAR; le fasi possono essere concordanti, come riportato nella *Figura 2.11*, o opposte.

Inoltre, l'EDR_II ha permesso di identificare in maniera perfetta la frequenza respiratoria nel 40% dei casi, mentre l'EDR_I nel 5% dei casi. Si può concludere quindi affermando che in una registrazione ECG la derivazione II risulta essere migliore della derivazione I per l'estrazione dell'EDR e quindi nell'identificazione della frequenza respiratoria. Molti algoritmi sono stati predisposti per l'estrazione EDR, la procedura basata su SBMM rientra tra questi [50][51].

Un problema che si riscontra nelle cure cliniche quotidiane nella NICU è il rilevamento poco attendibile della frequenza respiratoria, con i sistemi di monitoraggio standard che utilizzano l'impedenza toracica (*Chest Impedence*, CI). La CI è soggetta ad artefatti da movimento, di conseguenza questo può portare alla rilevazione di falsi positivi o falsi negativi. Per far fronte a questi limiti, è stata proposta l'elettromiografia diaframmatica di superficie (EMG) per rilevare la frequenza respiratoria nei neonati. Tuttavia, sia l'EMG che la CI fanno uso di elettrodi cutanei di superficie. L'assistenza ventilatoria a regolazione neurale (*Neurally Adjusted Ventilatory Assist*, NAVA) è una tecnica che è stata introdotta per misurare l'attività diaframmatica e sincronizzare la ventilazione meccanica con lo sforzo respiratorio del paziente. Vengono utilizzate sonde per l'alimentazione gastrica che possiedono degli elettrodi in acciaio inossidabile, i quali permettono di

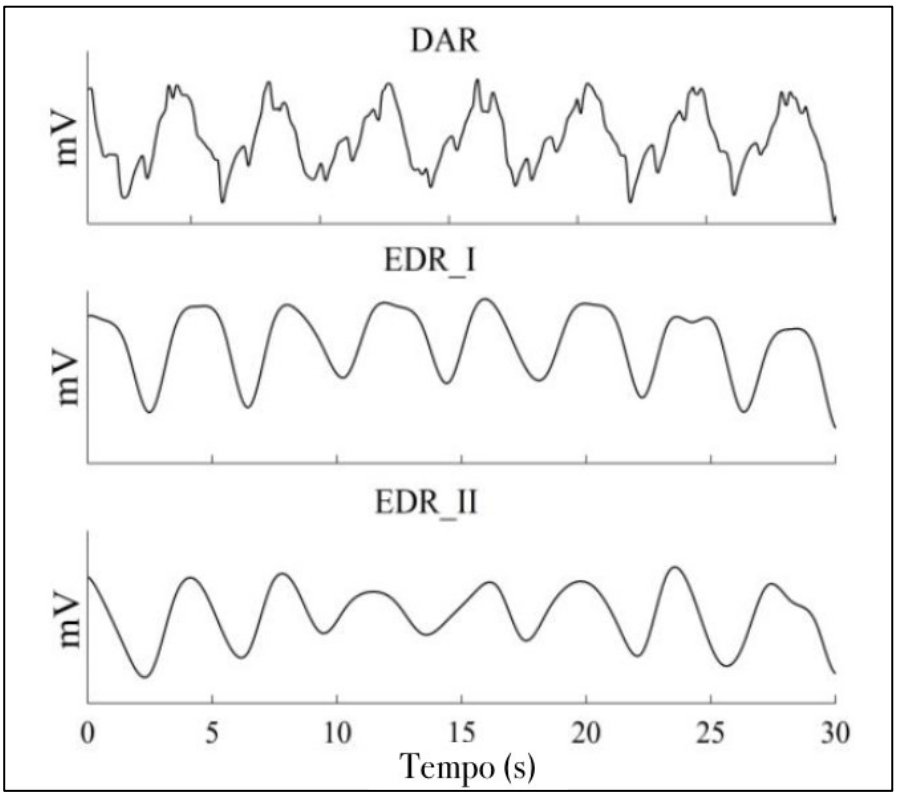


Figura 2.11: Segnali DAR, EDR_I, EDR_II rappresentati nel tempo considerando una finestra temporale di 30 s [50].

misurare l'attività diaframmatica del paziente per attivare la ventilazione. Tuttavia, non si è ancora in grado di definire se il segnale respiratorio rilevato dall'esofago può essere impiegata in modo sicuro ed efficace per la sincronizzazione del supporto respiratorio non invasivo nei neonati prematuri. L'attività respiratoria è generata dal movimento diaframmatico e provoca anche il movimento degli elettrodi esofagei. Diversi gruppi di ricerca hanno cercato di migliorare le tecniche di monitoraggio per rappresentare meglio il modello respiratorio dei neonati, confrontando sia le misure EMG diaframmatiche di superficie con l'CI nei neonati. Inoltre, alcuni studi si sono concentrati sui segnali esofagei che applicano l'interfaccia NAVA convenzionale nei neonati prematuri ventilati e non ventilati. La misurazione esofagea multicanale della frequenza respiratoria nei neonati non ventilati è fattibile e sicura. I segnali di respirazione esofagea potrebbero essere più affidabile grazie alla loro vicinanza all'organo di interesse e più robusti contro gli artefatti da movimento o spostamenti del sensore rispetto agli elettrodi di superficie [52].

3. La correlazione tra respirazione e percentile

3.1 Incidenza del distress respiratorio

Subito dopo la nascita, i neonati nati prematuri sono particolarmente suscettibili alle lesioni polmonari. Il distress respiratorio nei neonati viene innescato da un eccesso di liquido polmonare e i sintomi solitamente si risolvono spontaneamente. La tachipnea transitoria rappresenta la causa più comune di distress respiratorio neonatale. Questa condizione si verifica quando rimane nel tessuto polmonare del feto, dopo il parto, un residuo del liquido polmonare. Tra i fattori di rischio rientrano l'asma materno, il diabete materno e il parto cesareo. I sintomi possono avere una durata di poche ore a circa due giorni. Per quanto riguarda invece i neonati prematuri, la causa più comune di distress respiratorio è rappresentata dalla RDS, la quale si manifesta raramente nei neonati nati a termine. Questa sindrome è una causa frequente che incide sull'aumento della mortalità nei bambini prematuri e persino nei neonati con peso alla nascita molto basso. Si presenta entro poche ore dalla nascita, nella maggior parte dei casi subito dopo il parto. Negli Stati Uniti, si registra un'incidenza di circa 24.000 bambini ogni anno che presentano la RDS. I fattori di rischio, oltre quelli citati, includono la razza bianca, il sesso maschile, il parto pretermine tardivo, il diabete materno, l'ipossia, l'ischemia perinatale e il parto avvenuto in assenza di travaglio. Da uno studio è emerso che tra i bambini nati tra il 2003 e il 2007, presso i vari National Institute of Child Health and Human Development (NICHD), il 98% dei neonati nati a 24 settimane presentava la sindrome da distress respiratorio, mentre a 34 settimane l'incidenza era del 5% e a 37 settimane era inferiore all'1%. L'incidenza della RDS è inversamente proporzionale all'età gestazionale del neonato, infatti, nei neonati più piccoli e più prematuri la malattia in manifesta in maniera più grave. La RDS è causata da una carenza di tensioattivo, dovuta a una produzione scarsa o all'inattivazione del surfattante nei polmoni immaturi. Il tensioattivo è una sostanza, densa di lipidi, che ricopre il rivestimento interno degli alveoli normali. Questa sostanza ha la funzione di ridurre la tensione superficiale e non permette il collasso degli alveoli più piccoli. Nel feto, invece, gli alveoli che si stanno sviluppando si riempiono di liquido polmonare fetale, il quale non svolge un contributo nello scambio gassoso. Durante lo sviluppo fetale, la produzione di tensioattivo comincia nelle cellule epiteliali di tipo 2 intorno alla 20° settimana di gestazione. La carenza di surfattante risulta essere rara nei neonati nati a termine, può però presentarsi nei neonati figli di madri con diabete e molto raramente a causa di mutazioni genetiche dei geni responsabili della codifica del surfattante. Nei neonati con la sindrome da distress respiratorio, la carenza di questa sostanza riduce la compliance polmonare e aumenta l'incidenza di

atelettasia alveolare. Altre conseguenze originate da questa carenza sono lo shunt intrapolmonare che successivamente porta ad ipossiemia, ipercapnia e acidosi. La fisiopatologia della RDS può essere rappresentata utilizzando la legge di Laplace, definita come (3):

$$P = \frac{2T}{R} \tag{3}$$

dove la P rappresenta la pressione, T la tensione superficiale del liquido alveolare e R il raggio dell'alveolo. Questa legge descrive la relazione che sussiste tra la differenza di pressione attraverso l'interfaccia di due fluidi statici e la forma della superficie. Se il valore di T aumenta, si verifica un aumento della P che serve per mantenere la forma alveolare. Quando si verifica una ridotta produzione di surfattante, l'atelettasia colpisce tutto il polmone, portando a un ridotto scambio di gas. I sintomi clinici saranno visibili quando il bambino proverà a compensare la crescente atelettasia. A livello macroscopico, il tessuto polmonare nei neonati che sono colpiti dalla RDS, risulta essere simile al tessuto epatico e presenta un aspetto rossastro. Questi neonati sviluppano segni e sintomi legati all'aumento del lavoro respiratorio al momento del parto o entro le 4 ore dalla nascita, in cui rientrano la tachipnea con oltre i 60 respiri al minuto, tachicardia, respiro affannoso con retrazione della gabbia toracica, grugnito respiratorio per cercare di creare una pressione positiva nelle vie aeree durante l'espirazione e di mantenere la capacità residua funzionale, distensione delle narici, cianosi durante il respiro nei casi più gravi e pallore. La tachipnea si osserva quando il neonato cerca di aumentare lo scambio di O_2 e CO2; ciononostante, dal momento che il bambino si stanca e l'atelettasia aumenta, c'è il rischio di sviluppare un'insufficienza respiratoria. Questa di solito tende a peggiorare dopo le prime 1-2 ore fino a circa 48 ore, a volte però si registra un miglioramento entro le 72 ore con la normale produzione di tensioattivo endogeno. Il neonato potrebbe mostrare retrazione della parete toracica mentre cerca di creare un'alta pressione intratoracica per aprire i polmoni, questo viene causato dalla ridotta compliance polmonare e dell'aumentata compliance della gabbia toracica. Anche l'apertura nasale rappresenta un meccanismo compensatorio che va ridurre la resistenza delle vie aeree così da aprire i passaggi nasali. I grugniti, in genere, non sono comuni nei neonati molto prematuri mentre sono maggiormente sentiti nei neonati più vicino al termine. Nei bambini pretermine con RDS, possono essere registrati attraverso l'auscultazione, suoni respiratori diminuiti e rantoli. I primi sono causati dall'atelettasia senza movimento d'aria all'interno degli alveoli. Quando gli alveoli si aprono durante l'ispirazione si sentono crepitii o rantoli. Per ridurre il rischio che un neonato sviluppi la RDS bisogna far in modo di prevenire i parti prematuri. Se il neonato non viene sottoposto a trattamento con tensioattivo, non riuscirà a compensare e diventerà

flaccido, inattivo e ipoteso, presenterà saturazioni di ossigeno ridotte e ritenzione di anidride carbonica. Tra le cause più importanti del distress respiratorio, rientra anche la sindrome da aspirazione di meconio (*Meconium Aspiration Syndrome*, MAS). Questa condizione si verifica in circa il 15% dei parti ed è causata dalla presenza di liquido amniotico macchiato. La MAS genera un importante distress respiratorio subito dopo il parto. In questa condizione l'ipossia si verifica perché l'aspirazione avviene in utero. Infine, lo pneumotorace, definito come aria presente nello spazio pleurico, rientra invece tra le cause meno comuni di distress respiratorio neonatale. Questo si manifesta a causa della pressione all'interno dello spazio polmonare che supera la pressione extrapleurica. Quando ciò accade, generalmente la richiesta di ossigeno nel neonato aumenta, il respiro risulta essere più rumoroso e i movimenti del torace dal lato colpito sono ridotti. Lo pneumotorace può verificarsi spontaneamente o come risultato di un'infezione. La sua incidenza è pari al 1-2% nei bambini nati a termine mentre aumenta a circa il 6% in quelli nati prematuramente. Il trattamento per il distress respiratorio neonatale può essere generalizzato ma anche specifico per la malattia [53][54][34].

I neonati che presentano un basso PN, qualsiasi sia l'EG, presentano una morbilità e mortalità relativamente elevate. In uno studio sono stati presi in esame i dati relativi agli esiti neonatali della morte, al punteggio Apgar di cinque minuti, al pH del sangue nell'arteria ombelicale e alla morbilità relativa alla prematurità per tutti i singoli bambini, consegnati al Parkland Hospital, Dallas. Successivamente è stata creata una distribuzione del PN in base alla settimana di gestazione alla nascita, dove i neonati dal 26° al 75° percentile per peso sono stati utilizzati come gruppo di riferimento. I dati relativi ai neonati nati prematuramente, ovvero tra le 24 e 36 settimane di gestazione, sono stati studiati separatamente dai dati sui neonati nati a termine, dalle 37 o più settimane di gestazione. Nei neonati prematuri, la morbilità è stata definita come distress respiratorio, con necessità di terapia ventilatoria nelle prime 24 ore dopo la nascita, enterocolite necrotizzante o sepsi. Le curve levigate per i percentili del peso alla nascita in base EG sono stata ricavate per l'intera coorte dei bambini prematuri. L'EG è stata utilizzata per gestire la cura delle donne durante il periodo intrapartum, così da creare una distribuzione dei pesi alla nascita per ogni settimana gestazionale. L'analisi univariata degli esiti dei neonati, fatta in base al percentile del peso alla nascita, è stata portata avanti attraverso l'utilizzo delle statistiche chi-quadrato. L'incidenza del distress respiratorio tende ad essere maggiore in tutti i percentili alla nascita al di sotto del 26° percentile rispetto al gruppo di riferimento. Infatti, questa registra un aumento con la diminuzione del percentile del PN. L'analisi dei dati dopo la stratificazione secondo i diversi gruppi di EG ha rilevato

una crescente incidenza di distress respiratorio nei neonati sia con EG minore che con percentile del PN minore (Figura 3.1). In seguito, le soglie dei percentili del PN per un aumento significativo del rischio di distress respiratorio e morte neonatale tra i neonati nati prematuramente, sono state studiate con aggiustamento per la razza e sesso del bambino. Dall'analisi è però emerso che nessuna soglia specifica di peso alla nascita è stata legata, in maniera specifica, a nessuno di questi esiti. Infatti, tra i 12.317 bambini prematuri, presi in considerazione nello studio, non è stato rilevato un percentile specifico di peso alla nascita per il quale si registrasse un aumento di morbilità e mortalità. Per quanto riguarda i neonati a termine invece, tra gli 82.361 bambini il cui PN era pari o inferiore al 75° percentile, il tasso di mortalità neonatale è aumentato dallo 0,03% nel gruppo di riferimento allo 0,3% per quelli con PN pari o al di sotto del 3° percentile. Si è scoperto che l'incidenza del distress respiratorio era inversamente proporzionale al percentile del PN ed è anche significativamente associato all'EG tra i neonati prematuri [55].

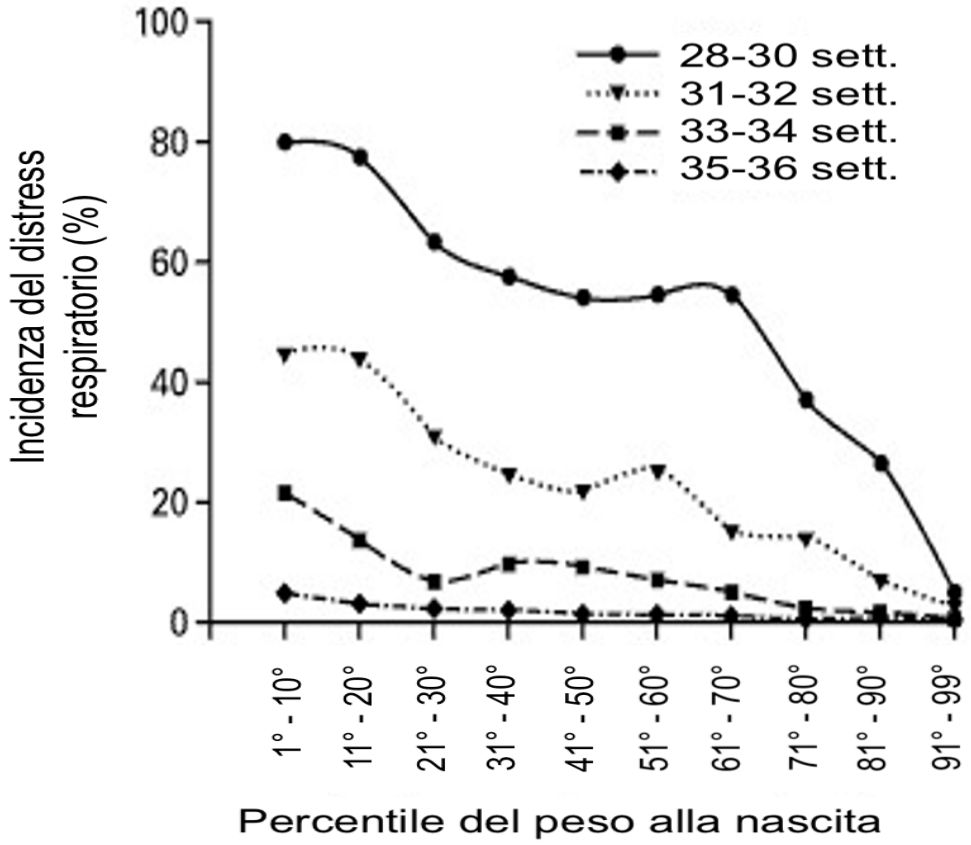


Figura 3.1: Incidenza del disagio respiratorio nei neonati prematuri, secondo il percentile di PN dopo la stratificazione in base all'EG [55].

3.2 Diagnosi e trattamenti

Lo sviluppo della medicina neonatale e della terapia intensiva ha permesso di migliorare la gestione dei problemi respiratori nei neonati. Nonostante i metodi relativi alla gestione dei problemi respiratori nei neonati siano soggetti a continui cambiamenti, rimane di grande importanza la determinazione di un trattamento respiratorio che sia appropriato, al fine di ridurre al minimo i danni polmonari e le complicanze indotte dalla ventilazione. Il mancato riconoscimento dei sintomi, insieme al non riconoscimento della causa sottostante del distress respiratorio nel neonato, può portare a complicanze, sia a breve che a lungo termine. Tra queste rientrano malattie polmonari croniche, insufficienza respiratoria e nei casi peggiori anche la morte. Il distress respiratorio non è sempre determinato da una causa che risiede al livello polmonare, ma può variare nei neonati. Pertanto, in un primo momento è richiesta una stabilizzazione iniziale, successivamente è importante utilizzare un'anamnesi dettagliata, un esame obiettivo e i risultati radiografici e di laboratorio al fine di ottenere una diagnosi più specifica e una gestione personalizzata fatta in maniera adeguata. Un esame fisico dettagliato non dovrebbe concentrarsi solo al livello polmonare, così da permettere l'identificazione di cause non polmonari, come ad esempio l'ostruzione delle vie aeree, anomalie della parete toracica, malattie cardiovascolari e neuromuscolari [56][57].
La RDS, una delle cause principali del distress respiratorio nel neonato pretermine, per avere una diagnosi e un trattamento tempestivi richiede una valutazione complessiva della storia prenatale e del parto, così da identificare i fattori di rischio perinatali e i reperti radiografici. La diagnosi della RDS dovrebbe essere sospettata quando compaiano in un neonato prematuro subito dopo la nascita grugniti, retrazioni o altri tipi di sintomi. La valutazione di questa patologia include:

- Radiografia del torace.
- Esami del sangue.
- Colture di sangue e di liquido cerebrospinale.
- Ecocardiogramma.

Dalla radiografia del torace è possibile evidenziare i segni che consentono di riconoscere la RDS (*Figura 3.2*). Questa mostra un aspetto granulare diffuso o a "vetro smerigliato" che caratterizza i polmoni e un broncogramma aereo, dove le vie aeree più grandi sono rappresentate in maniera chiara. Il contorno del cuore non è distinguibile. La radiografia al torace mostra degli infiltrati opachi omogenei, permette di evidenziare il contrasto nel tessuto polmonare senz'aria rispetto ai bronchi pieni d'aria e possono essere rilevati anche volumi polmonari ridotti.



Figura 3.2: Radiografia del torace di un neonato affetto da RDS [27].

L'emogasanalisi arteriosa rientra tra i prelievi di sangue arterioso o capillare che permette di ricavare informazioni importanti relativi alla condizione clinica dell'assistito e valutare la gravità di molte malattie respiratorie. Questa analisi può mostrare se il neonato è soggetto a ipossiemia, la quale richiede una maggiore quantità di ossigeno e ipercapnia. I gas ematici seriali peggiorano l'acidosi respiratoria e metabolica, inclusa anche l'acidemia lattica nei bambini, con un conseguente peggioramento della RDS. Altre indagini includono anche l'emocromo completo, ovvero un esame del sangue che può mostrare segni di anemia e una conta leucocitaria anormale, che suggeriscono la presenza di un'infezione. A volte, può risultare necessario un esame per eziologie infettive, si possono preparare colture di sangue e liquido cerebrospinale così da individuare eventuali infezioni e la sua sede originaria. Per ultima si ha l'ecocardiogramma, un esame non invasivo che attraverso l'utilizzo di ultrasuoni consente la visione dell'interno del cuore e delle sue funzioni, il quale viene utilizzata per evidenziare l'eventuale presenza di un dotto arterioso pervio che potrebbe complicare il decorso clinico della RDS. La gestione della RDS neonatale, affinché venga portata avanti in maniera ottimale, deve comprendere la riduzione dell'incidenza e della gravità mediante:

- Corticosteroidi prenatali.
- Gestione ottimale mediante supporto respiratorio.

- Terapia con surfattante.
- Assistenza generale al neonato prematuro.

La somministrazione prenatale di corticosteroidi tra la 24° e la 34° settimana di gestazione, riduce il rischio di RDS quando si registra un rischio di parto prematuro è elevato. Da un lato questa somministrazione tende a diminuire il rischio di mortalità, ma dall'altro aumenta il rischio di sviluppare paralisi cerebrale. Nel neonato potrebbe essere necessario un monitoraggio dei gas ematici per far in modo di ottimizzare l'ossigenazione e la ventilazione. Questo viene effettuato attraverso l'utilizzo di un catetere arterioso ombelicale o periferico posizionato con una tecnica sterile. La pressione parziale dell'O_2 arterioso, di un campione di sangue arterioso ombelicale, è mantenuta tra i 50 e 80 mmHg, mentre la pressione parziale dell'CO2 arteriosa tra i 40 e 55 mmHg, con il PH > 7,25. Invece, gli obiettivi della ventilazione assistita sono quelli di ridurre l'atelettasia tramite una costante pressione positiva di distensione delle vie aeree. La strategia non invasiva, che attualmente si preferisce, è l'inizio precoce della pressione positiva continua delle vie aeree (*Continuous Positive Airway Pressure*, CPAP) insieme alla somministrazione selettiva di surfattante. Questi vengono utilizzati principalmente per la respirazione spontanea dei neonati pretermine a rischio di RDS o a rischio di RDS senza insufficienza respiratoria. Le modalità non invasive sono preferite rispetto alla ventilazione invasiva, in quanto diminuiscono il rischio di mortalità nei neonati prematuri con RDS e BPD. La CPAP è stata impiegata clinicamente per la prima volta nei neonati prematuri nel 1971. Questi dispositivi fanno uso di diverse interfacce nasali (*Figura 3.3*). I tassi di fallimento di quasi il 50% hanno spinto i neonatologi a cercare delle strategie di ventilazione non invasiva migliori. Infatti, la ventilazione nasale a pressione positiva intermittente (*Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation*, NIPPV) viene considerata superiore alla sola CPAP per ridurre il fallimento dell'estubazione e la necessità di intubazione nei neonati pretermine. Le principali differenze fra la NIPPV e la CPAP è che la prima richiede un ventilatore per fornire una ventilazione a pressione positiva, mentre la seconda usa un dispositivo meno costoso, come ad esempio la CPAP a bolle che permette di erogare le pressioni richieste. In alternativa vengono utilizzate anche le cannule nasali ad alto flusso, riscaldate e umidificate, per fornire una ventilazione a pressione distesa positiva ai neonati con la RDS. Queste vengono utilizzate sia in pediatria che in terapia intensiva per adulti.

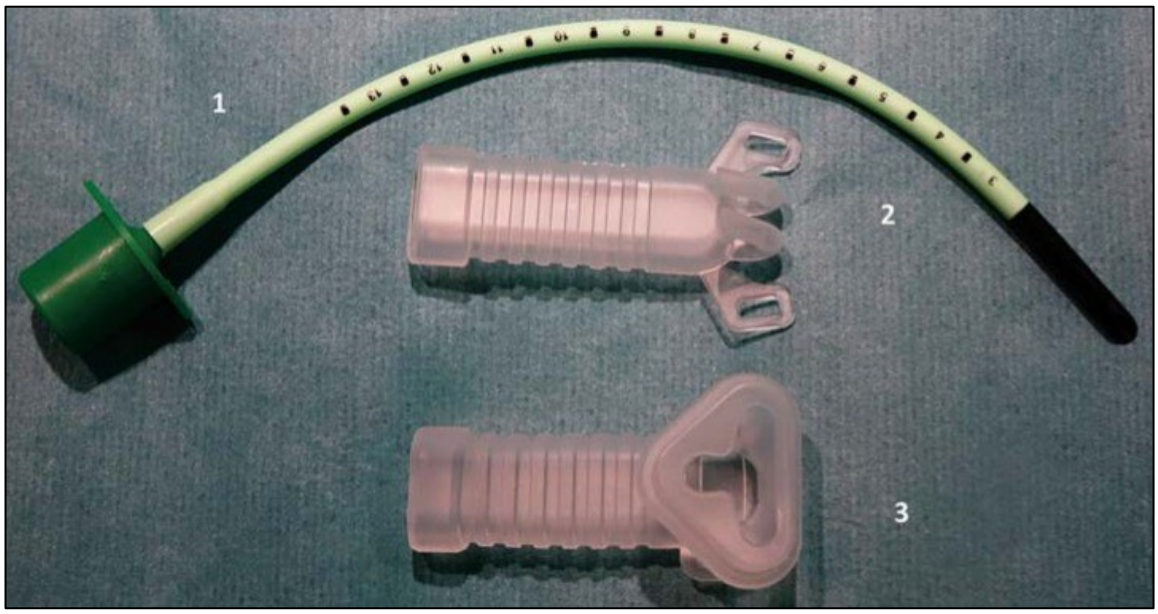


Figura 3.3: Interfacce per l'applicazione della CPAP dove la 1 = endotracheale, 2 = poli binasali corti e 3 = mascherina nasale [58].

Il trattamento mirato per la carenza di tensioattivo è la terapia sostitutiva del surfattante intratracheale che viene somministrato attraverso un tubo endotracheale standard, il quale richiede un professionista esperto. La somministrazione entro 30 – 60 minuti dalla nascita di un bambino pretermine risulta avere effetti positivi. Il surfattante svolge la funzione di accelerare il recupero e ridurre il rischio di pneumotorace, BPD e mortalità neonatale entro un anno. Nonostante ciò, i neonati a cui viene somministrato surfattante per la RDS, sviluppano un rischio maggiore di apnea della prematurità. Il surfattante può essere fornito attraverso una tecnica di somministrazione di surfattante meno invasiva (Less Invasive Surfactant Administration, LISA), ne sono degli esempi il surfattante nebulizzato attraverso aerosol, maschera laringea, instillazione faringea e sottili cateteri intratracheali. Le tecniche che fanno uso di intubazione endotracheale e ventilazione meccanica possono provocare una possibile ostruzione transitoria delle vie aeree, lesioni polmonari, perdite d'aria polmonari e lesioni delle vie aeree. Invece, la tecnica LISA registra un tasso inferiore di BPD, morte e necessità di ventilazione meccanica rispetto alle tecniche precedentemente citate. I neonati nati prematuri che sono affetti da apnea della prematurità, possono richiedere la terapia con caffeina. Questa viene somministrata generalmente ai neonati pretermine con EG minore di 28 settimane con peso alla nascita estremamente basso, ovvero minore di 1000 g, così da aumentare il drive respiratorio e migliorare l'uso della CPAP. Si è osservata una bassa incidenza di BPD e di

estubazione precoce nei neonati prematuri che hanno ricevuto caffeina rispetto alla somministrazione di placebo [58][54][53][29].

Anche la tachipnea transitoria nel neonato, come la RDS, può essere studiata attraverso una radiografia del torace (*Figura 3.4*), esami del sangue e colture. La radiografia mostra infiltrati parenchimali diffusi, una "silhouette bagnata" intorno al cuore o un accumulo di liquido intralobare. La tachipnea transitoria nel neonato è caratterizzata da tachipnea e segni di distress respiratorio. Per ridurre il disagio respiratorio viene utilizzato un supporto respiratorio. Generalmente la tachipnea transitoria nel neonato migliora senza trattamento, potrebbe essere correlata ad un respiro sibilante che si registra nella tarda infanzia. Il supporto respiratorio di tipo non invasivo nei neonati, consiste nel diminuire il fluido che proviene da piccole cavità situate all'interno dei polmoni, ovvero gli alveoli. L'assistenza standard attraverso la somministrazione di ossigeno, come ad esempio l'incubatore neonatale, maschera, cannula o cappuccio di ossigeno, a volte risulta sufficiente per ridurre il disagio respiratorio. Nei neonati prematuri la tachipnea transitoria neonatale rappresenta la causa più comune di difficoltà respiratoria [59][54].

Infine, la diagnosi della MAS si può avere nel momento in cui il neonato mostra un distress respiratorio causato dalla presenza di meconio nel liquido amniotico.

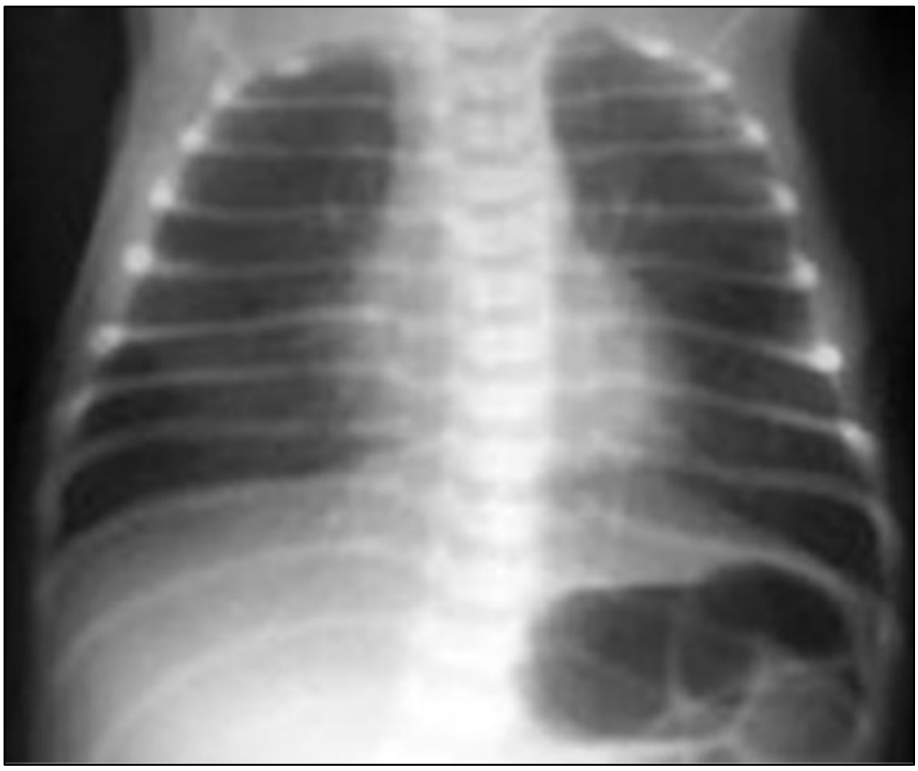


Figura 3.4: Radiografia del torace di un neonato con tachipnea transitoria neonatale [54].

Inoltre, anche in questo caso la diagnosi può essere comprovata attraverso una radiografia del torace (*Figura 3.5*). Quest'ultima mostra atelettasia o consolidamento a chiazze. Alcuni studi suggeriscono che il tensioattivo può avere effetti benefici nella sindrome da aspirazione di meconio. Altri approcci, che permettono di prevenire o trattare la MAS, includono l'amnioinfusione che consiste nell'infusione salina nella cavità amniotica, l'aspirazione oro-nasofaringea di neonati macchiati di meconio prima del parto e l'uso del lavaggio del tensioattivo nei neonati con diagnosi di sindrome da aspirazione di meconio. Dopo il parto il neonato dovrebbe essere affidato ad un'équipe medica neonatale per la valutazione e il trattamento. In precedenza, i neonati venivano sottoposti a intubazione e aspirazione delle vie aeree, attualmente alcune prove favoriscono la gestione dell'attesa, a meno che vengano meno determinati criteri, come la respirazione spontanea e una frequenza cardiaca superiore a 100 battiti al minuto [59][54].

La conoscenza della storia dettagliata del paziente è fondamentale affinché avvenga una corretta valutazione. Al variare dell'EG del neonato, cambia anche la diagnosi differenziale. Infatti, la sindrome da distress respiratorio tende a colpire generalmente i neonati nati prematuramente, mentre la MAS i neonati nati a termine o post-termine. Per indagare i difetti congeniti ereditari risulta essere di grande importanza il consulto dell'anamnesi familiare, insieme anche allo studio dell'insorgenza e la durata dei sintomi respiratori.



Figura 3.5: Radiografia del torace di un neonato affetto dalla MAS [54].

La gravità che un neonato presenta dovrebbe essere stimata con una valutazione iniziale. Nei casi in cui il bambino presenta una sintomatologia lieve del distress respiratorio, come una lieve tachipnea e grugniti, si fa un'osservazione di 10-20 minuti. Nel caso in cui in cui il disagio si risolve spontaneamente si parla di tachipnea transitoria del neonato o transizione ritardata, vengono così utilizzate cure neonatali di routine. Se invece non si risolve spontaneamente, si applica la "regola delle due ore", che consiste nella consultazione o trasferimento in NICU (prendendo in considerazione i test di laboratorio o gli antibiotici) nel caso in cui si verifichi uno qualsiasi dei seguenti: anomalia nella radiografia del torace, >40% di ossigeno necessario per ossigenare, la condizione si deteriora o la condizione non migliora entro le due ore di osservazione. Nei casi più gravi di disagio, soprattutto nei casi di parti particolarmente complicati, il neonato richiede invece rianimazione immediata e radiografia del torace, si parla in questo caso di RDS o MAS. Nel caso peggiore in cui non si verifica un miglioramento clinico, vengono presi in considerazione i test di laboratorio. La valutazione di laboratorio per distress respiratorio nel neonato comprende:

- Emocoltura.
- Gas nel sangue.
- Glucosio nel sangue.
- Emocromo completo con il differenziale.
- Puntura lombare.
- Pulsossimetria.

Inizialmente, l'emocoltura non risulta essere un esame utile perché la refertazione dei risultati richiede circa 48 ore. Questa tecnica può individuare la presenza di batteriemia, ovvero la presenza di batteri nel flusso sanguigno. Il gas nel sangue viene impiegato per valutare il grado di ipossiemia in caso di campionamento arterioso o lo stato acido/base in caso di campionamento capillare. Quest'ultimo è un tipo di campionamento che viene solitamente utilizzato a meno che non si verifichi la richiesta di un elevato fabbisogno di ossigeno. Questa tecnica permette di misurare alcuni importanti parametri sanguigni. La puntura lombare invece viene impiegata quando esiste un sospetto di meningite. Infine, la pulsossimetria permette di rilevare l'ipossia e la necessità di integrazione di ossigeno. Il disagio neonatale risulta essere variabile, questo rende difficile l'applicazione di un algoritmo generale. Le valutazioni del distress respiratorio che vengono fatte in laboratorio sono riportate nella *Tabella 3.1* [54].

Tabella 3.1: Le valutazioni fatte in laboratorio per il distress respiratorio nel neonato [54].

TEST	INDICAZIONE
Emocoltura	Può indicare batteriemia.
Gas nel sangue	Impiegato per valutare il grado di ipossia o lo stato acido/base.
Glucosio nel sangue	L'ipoglicemia causa o aggrava la tachipnea
Emocromo completo con differenziale	• La leucocitosi indica stress o infezione. • La neutropenia aumenta rischio di infezione batterica. • Basso livello di emoglobina indica anemia. • Alto livello di emoglobina si ha nella policitemia. • Basso livello di piastrine si ha nella sepsi.
Puntura lombare	In caso di sospetta meningite.
Pulsossimetria	Impiegato per rilevare l'ipossia.

4. Studio dell'associazione tra i parametri respiratori e il percentile alla nascita

4.1 Database

Per questo studio è stato preso in esame il database "Preterm Infant Cardio-respiratory Signals" (PICS) [60], contenente le registrazioni simultanee di ECG e respirazione di dieci neonati nati prematuramente. I dati sono stati acquisiti dall'unità di terapia intensiva neonatale dell'università del Massachusetts Memorial Healthcare. Le caratteristiche statistiche, le quali sono basate su stime lineari della frequenza cardiaca, vengono impiegate per permettere di prevedere gli episodi di bradicardia.

Come riportato precedentemente i neonati prematuri, che sono stati presi in studio, sono in totale dieci e presentavano un'EG che va dalle 29 3/7 alle 34 2/7 settimane, con una media di 31 1/7 settimane. Mentre per quanto riguarda il peso di studio, è stato preso in considerazione un intervallo che va dagli 843 ai 2100 grammi, con una media di 1468 grammi. I bambini in studio non presentavano alcuna infezione congenita o perinatale del sistema nervoso centrale, emorragia intraventricolare di grado II o superiore ed encefalopatia ipossica-ischemica; inoltre, respiravano aria ambiente in maniera spontanea. Il segnale ECG a 3 derivazioni è stato ottenuto tramite l'utilizzo di un singolo canale ed è stato acquisito a 500 Hz, ove possibile, tramite i monitor collocati al lato del letto del paziente oggetto di studio, per un intervallo di tempo che va dalle 20 alle 70 ore. Nel caso in cui si è verificata l'assenza del segnale è stato registrato in alternativa un segnale ECG composto con una frequenza di 250 Hz. Il segnale ECG composto è un segnale integrato dei tre canali delle derivazioni ECG. I ricercatori non hanno interferito con i segnali che venivano visualizzati sul monitor. I segnali respiratori, come i segnali ECG, sono stati registrati con una frequenza di campionamento di 50 Hz, attraverso l'utilizzo di bande di induttanza esterne che sono state posizionate intorno alla parete toracica e all'addome. I segnali sono poi stati sincronizzati utilizzando VueLoggerTM, ovvero un sistema di acquisizione dati che è stato sviluppato presso il Wyss Institute, presso l'Università di Harvard. Come già riportato in precedenza, i segnali relativi alla respirazione sono stati registrati a 50 Hz, eccetto il neonato 1, per il quale il segnale è stato acquisito con una frequenza di campionamento di 500 Hz. Per quanto riguarda quest'ultimo, il segnale della respirazione è stato registrato utilizzando il segnale respiratorio del monitor Philip, poiché le informazioni relative alla banda di induttanza non risultavano essere disponibili al momento dello studio. Le registrazioni relative ai segnali ECG e a quelli respiratori, sono stati riportati come infantN_ecg e infantN_resp, dove N rappresenta il numero del neonato che si sta considerando. Inoltre, sono stati forniti anche

file di annotazione, con nomi di record corrispondenti ai record a cui sono stati associati. Per i picchi relativi alla respirazione, è stato utilizzato come estensione del file di annotazione “resp” [60].

4.2 Metodi

Le registrazioni relative ai segnali respiratori di ogni singolo bambino sono state opportunamente elaborate. Dallo studio di questi segnali sono stati ricavati: la frequenza respiratoria e il volume. In primo luogo, sono stati caricati i segnali respiratori ed i relativi picchi respiratori per ognuno dei dieci bambini. Queste due strutture sono state poi convertite in un vettore di celle. Per il primo neonato è stata utilizzata una frequenza di campionamento di 500 Hz, per gli altri invece una frequenza di campionamento di 50 Hz. Successivamente il segnale respiratorio è stato rappresentato rispetto al tempo, come riportato nella *Figura 4.1*, dove è stata considerata una finestra temporale di 60 s. In questo segnale sono stati individuati i relativi picchi, come riportato nella *Figura 4.2.* Per ogni finestra temporale di 60 s, è stata individuata la frequenza respiratoria attraverso il calcolo della lunghezza del vettore contenente i picchi, relativi a quella finestra. Infine, per ogni neonato, è stato implementato un ciclo iterativo attraverso il quale sono stati costruiti due vettori, il primo contenente tutte le frequenze respiratorie di ogni finestra temporale, mentre il secondo i volumi.

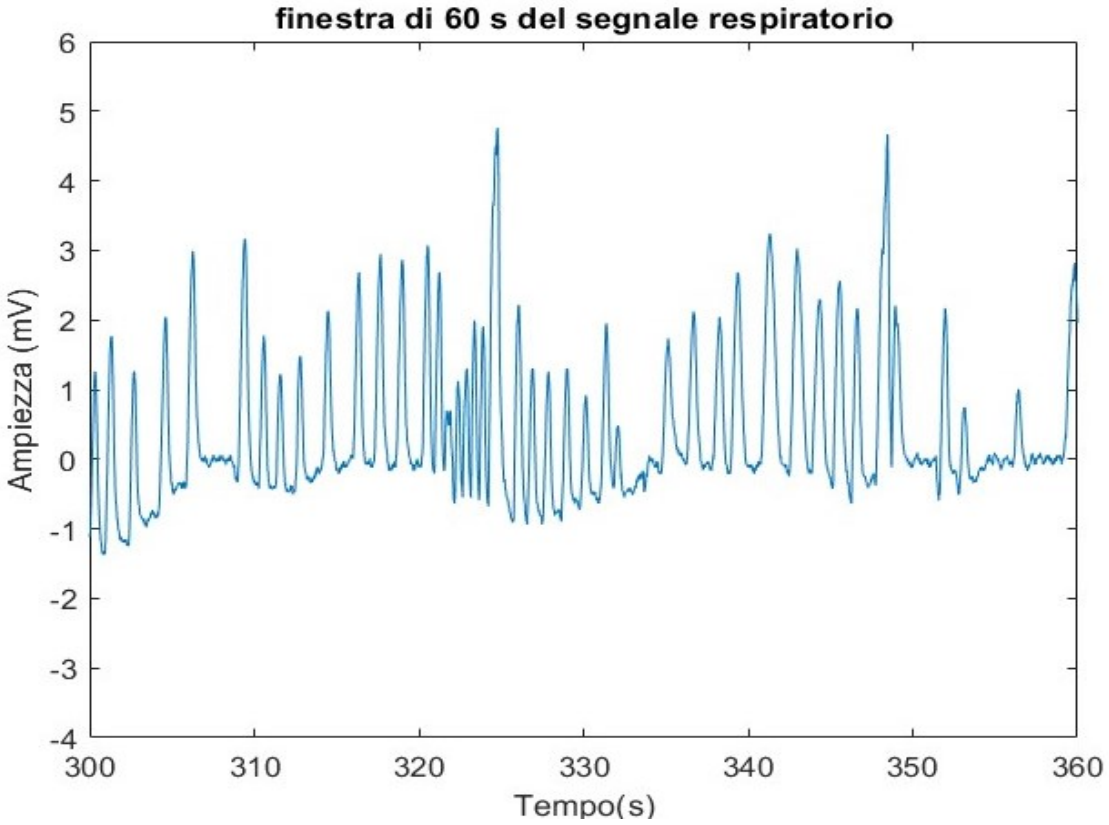


Figura 4.1: Segnale respiratorio di un neonato in una finestra temporale di 60 s

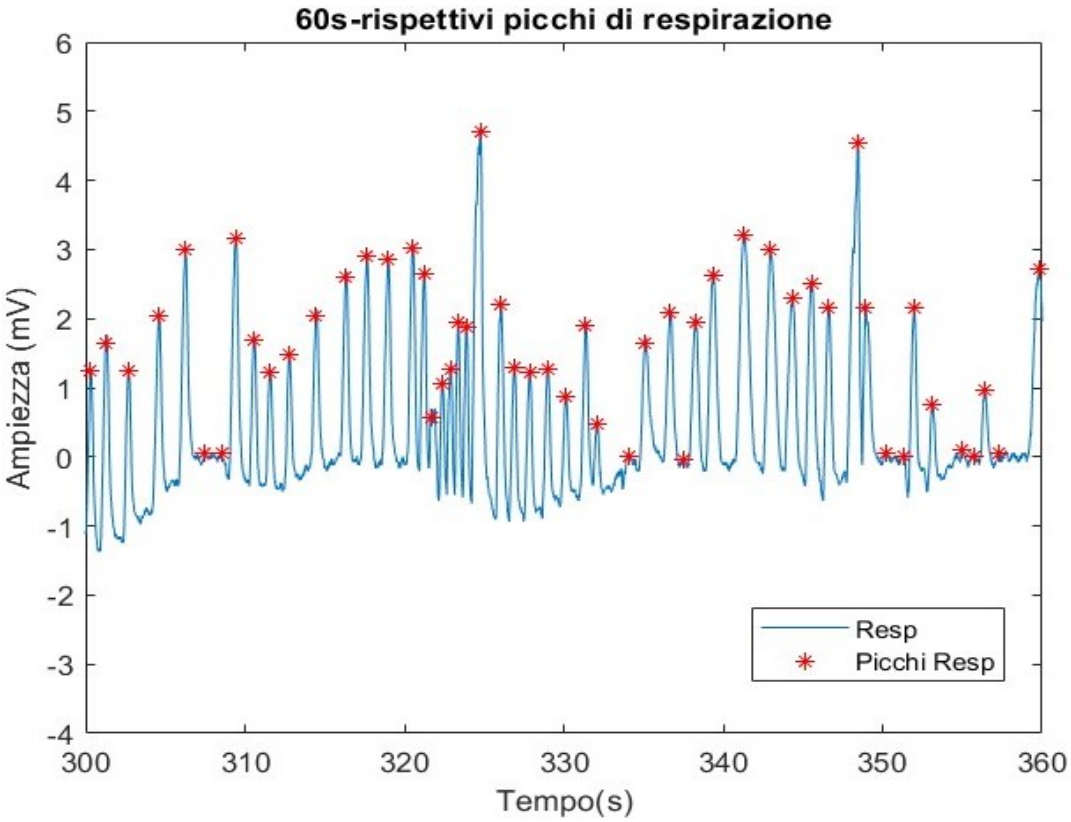


Figura 4.2: Segnale respiratorio di un neonato (in blu) con i relativi picchi (in rosso)

Infine, la frequenza respiratoria e il volume, ricavati da ogni segnale, sono stati riportati su un foglio Excel. Successivamente, è stata calcolata la mediana, ovvero il valore che si trova al 50% della distribuzione dei valori, il 25° e il 75° percentile di questi due parametri per ognuno dei dieci bambini, considerando prima un intervallo di 12 ore, poi di 24 ore e infine l'intero segnale. Questi valori sono riportati nella *Tabella 4.1, Tabella 4.2* e *Tabella 4.3*. Nella *Tabella 4.1* sono state considerate 720 finestre temporali, mentre nella *Tabella 4.2* 1440 finestre temporali. La frequenza respiratoria e il volume sono stati poi correlati con il percentile. Il percentile è stato individuato attraverso le curve di crescita IG-21, utilizzando un algoritmo. Quest'ultimo richiede in ingresso l'EG, il peso stimato del feto e la razza materna. In questo studio sono stati considerati i bambini nati prematuramente da donne di razza bianca.

4.3 Risultati

Ai fini dello studio nelle *Tabella 4.1, Tabella 4.2* e *Tabella 4.3* sono stati riportati anche i risultati ottenuti, trovati attraverso il calcolo dei coefficienti di correlazione. Sono stati correlati, in primo luogo, la frequenza respiratoria e il percentile; successivamente il volume e il percentile. Queste osservazioni sono state fatte prima su un intervallo di tempo di 12 ore, poi di 24 ore e infine

considerando tutte le finestre temporali del segnale di ogni singolo bambino. Nella *Figura 4.3, Figura 4.5 e Figura 4.7* sono rappresentati i grafici a dispersione delle distribuzioni dei valori della frequenza respiratoria e del percentile, mentre nella *Figura 4.4, Figura 4.6* e *Figura 4.8* i grafici a dispersione delle distribuzioni dei valori del volume e del percentile. Nei grafici sono state riportate anche le relative rette di regressione e i coefficienti di determinazione.

Tabella 4.1: Calcolo della mediana, del 25° e 75° percentile delle frequenze respiratorie, dei volumi e dei percentili totali e calcolo della correlazione, considerando le prime 12 ore del segnale di ogni singolo bambino.

12 ORE			
#	**Frequenza respiratoria (cicli/min)**	**Volume (L)**	**Percentile**
Bambino 1	86	3,53	24,7
	[75; 98]	[2,60; 6,17]	
Bambino 2	55	3,80	87
	[45; 64]	[2,53; 5,78]	
Bambino 3	51	3,31	81,8
	[44; 59]	[2,30; 4,69]	
Bambino 4	72	2,97	0
	[62; 81]	[2,47; 3,93]	
Bambino 5	52	0,02	31,7
	[44; 62]	[0,01; 0,02]	
Bambino 6	65	2,95	4
	[56; 75]	[1,89; 4,45]	
Bambino 7	55	3,18	2,4
	[47; 63]	[2,27; 4,27]	
Bambino 8	68	2,56	83,4
	[61; 77]	[1,98; 3,31]	
Bambino 9	52	4,85	6,5
	[44; 62]	[3,89; 6,27]	
Bambino 10	57	6,82	14
	[50; 65]	[3,84; 9,96]	
TOT	56	3,25	19,4
	[53; 67]	[2,96; 3,76]	[4,60; 69,3]
Correlazione Frequenza respiratoria vs Percentile		**Correlazione Volume vs Percentile**	
-0,17		-0,16	

Tabella 4.2: Calcolo della mediana, del 25° e 75° percentile delle frequenze respiratorie, dei volumi e dei percentili totali e calcolo della correlazione, considerando le prime 24 ore del segnale di ogni singolo bambino.

24 ORE			
#	**Frequenza respiratoria (cicli/min)**	**Volume (L)**	**Percentile**
Bambino 1	85	3,36	24,7
	[73; 101]	[2,23; 5,63]	
Bambino 2	53	4,05	87
	[44; 62]	[2,62; 5,9]	
Bambino 3	50	3,34	81,8
	[43; 58]	[2,24; 4,8]	
Bambino 4	72	2,83	0
	[63; 83]	[2,31; 3,74]	
Bambino 5	52	0,02	31,7
	[44; 62]	[0,01; 0,02]	
Bambino 6	65	3,01	4
	[57; 75]	[2,1; 4,61]	
Bambino 7	54	2,90	2,4
	[46; 63]	[2,03; 4,11]	
Bambino 8	67	2,59	83,4
	[59; 76]	[1,86; 3,5]	
Bambino 9	54	4,51	6,5
	[45; 65]	[3,56; 5,87]	
Bambino 10	56	6,71	14
	[49; 65]	[3,59; 9,83]	
TOT	55	3,19	19,4
	[53; 67]	[2,85; 3,89]	[4,6; 69,3]
Correlazione Frequenza respiratoria vs Percentile		**Correlazione Volume vs Percentile**	
-0,23		-0,09	

Tabella 4.3: Calcolo delle mediane, del 25° e del 75° percentile delle frequenze respiratorie, dei volumi e del percentile totale e calcolo della correlazione, considerando l'intero segnale di ogni singolo bambino.

SEGNALE TOTALE					
#	**Finestre temporali**	**Frequenza respiratoria (cicli/min)**	**Finestre temporali**	**Volume (L)**	**Percentile**
Bambino 1	2732	84 [71; 101]	2737	3,15 [1,99; 5,21]	24,7
Bambino 2	2525	51 [43; 60]	2621	3,62 [2,16; 5,65]	87
Bambino 3	2574	48 [41; 56]	2609	3,48 [2,24; 5,32]	81,8
Bambino 4	2806	74 [64; 83]	2806	2,64 [2,08; 3,59]	0
Bambino 5	1549	52 [44; 62]	2933	0,78 [0,02; 2,63]	31,7
Bambino 6	2916	71 [60; 81]	2916	3,39 [2,33; 5,37]	4
Bambino 7	1220	54 [46; 63]	1220	2,90 [2,03; 4,11]	2,4
Bambino 8	1311	67 [59; 76]	1463	2,58 [1,82; 3,47]	83,4
Bambino 9	4138	57 [49; 65]	4218	2,90 [1,95; 4,28]	6,5
Bambino 10	2501	53 [45; 62]	2836	5,83 [2,48; 9,49]	14
TOT	24272	56 [53; 70]	26359	3,03 [2,71; 3,46]	19,4 [4,6; 69,3]

Correlazione Frequenza respiratoria vs Percentile	**Correlazione Volume vs Percentile**
-0,33	-0,03

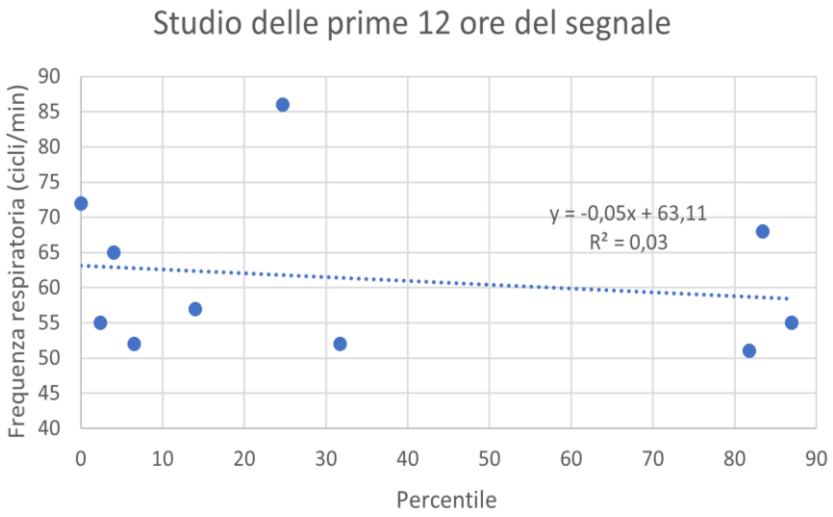


Figura 4.3: Grafico a dispersione ottenuto considerando le frequenze respiratorie di ogni bambino, estratte dalle prime 12 ore dei segnali respiratori.

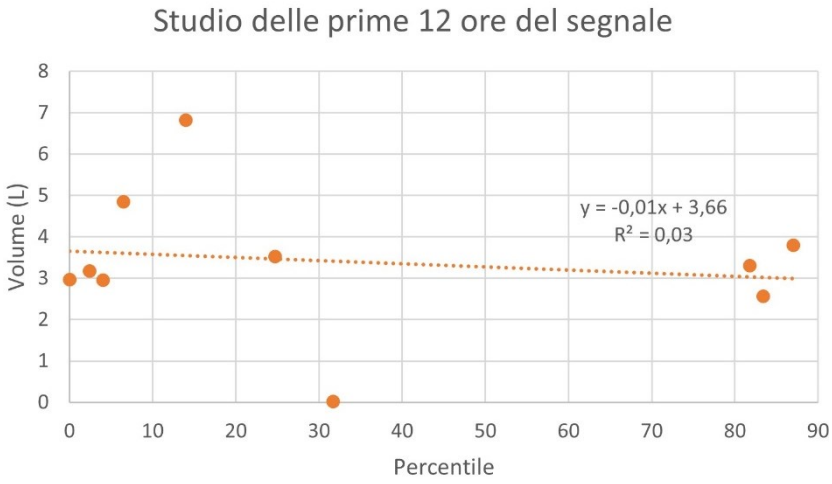


Figura 4.4: Grafico a dispersione ottenuto considerando i volumi di ogni bambino, estratti dalle prime 12 ore dei segnali respiratori.

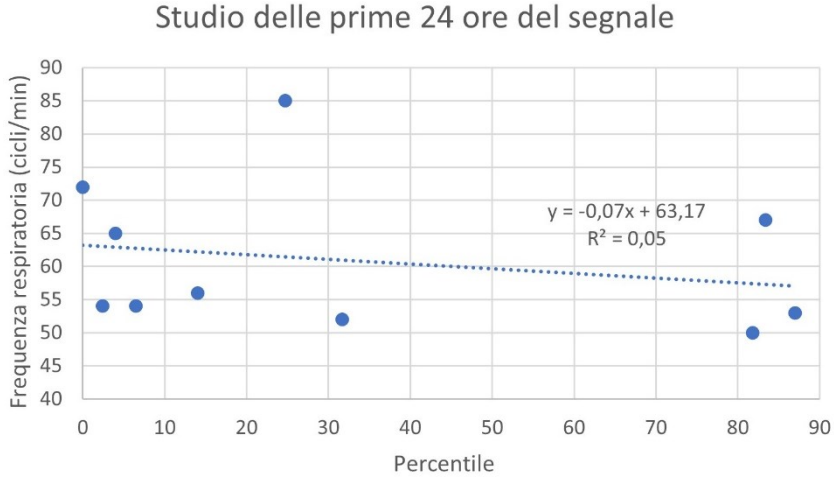


Figura 4.5: Grafico a dispersione ottenuto considerando le frequenze respiratorie di ogni bambino, estratte dalle prime 24 ore dei segnali respiratori.

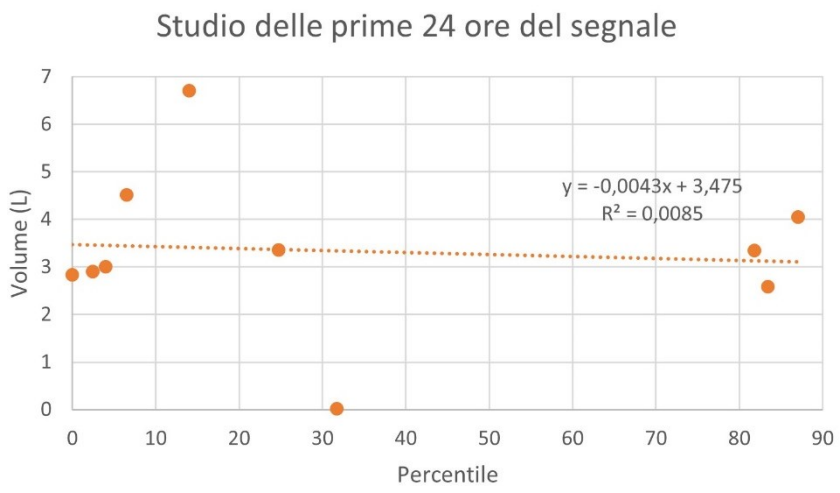


Figura 4.6: Grafico a dispersione ottenuto considerando i volumi di ogni bambino, estratti dalle prime 24 ore dei segnali respiratori.

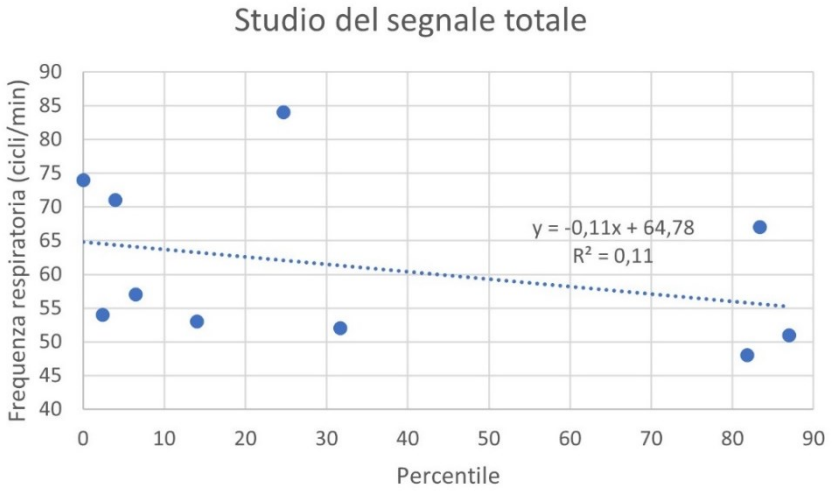


Figura 4.7: Grafico a dispersione ottenuto considerando le frequenze respiratorie di ogni bambino, estratte dai segnali respiratori totali.

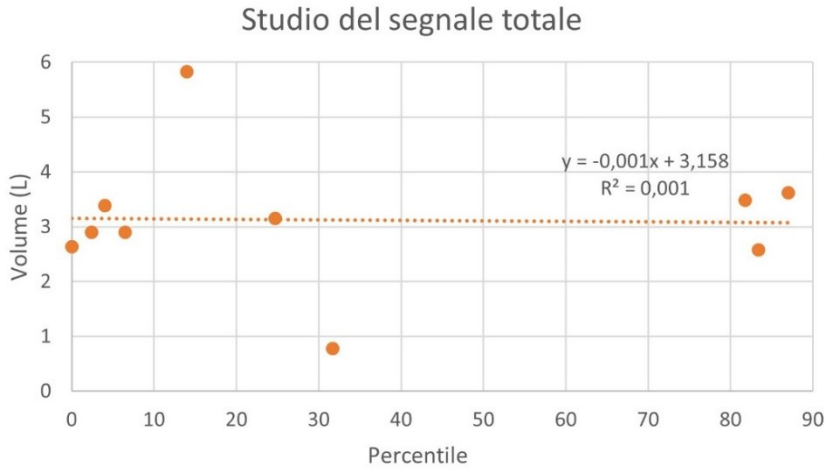


Figura 4.8: Grafico a dispersione ottenuto considerando i volumi di ogni bambino, estratti dai segnali respiratori totali.

4.4 Discussione

Dallo studio della correlazione tra le caratteristiche della respirazione e il percentile è emerso che i coefficienti di correlazione trovati sono molto bassi. Da questi risultati si può dunque dedurre che la correlazione è estremamente debole.

Dall'osservazione dei dati ottenuti si può però evidenziare che il coefficiente calcolato tra la frequenza respiratoria e il percentile, aumenta con il passare del tempo. Infatti, si registra una correlazione maggiore quando si considera tutto l'intervallo di osservazione. Diversamente, la correlazione tra volume e percentile è maggiore se si considerano le prime 12 ore del segnale, mentre si registra un coefficiente di correlazione minore nel caso in cui vengano esaminate tutte le finestre temporali dello stesso. Tutti i coefficienti di correlazione sono negativi. Questo aspetto rappresenta un buon risultato poiché al crescere del percentile dei neonati, diminuisce rispettivamente la frequenza respiratoria e il volume. I neonati che presentano volumi respiratori elevati potrebbero essere affetti da distress respiratorio, il quale potrebbe portare a uno sforzo respiratorio significativo e il bambino rischierebbe di andare incontro a iperventilazione. La condizione sopracitata incide anche sull'aumento della frequenza respiratoria, poiché i soggetti tentano di rintegrare più ossigeno possibile.

Lo studio è stato basato sull'osservazione di soli 10 bambini nati prematuramente. Per un'indagine più accurata si potrebbe prendere in esame un numero maggiore di campioni della popolazione oggetto di studio. Dalla *Figura 4.3*, *Figura 4.4*, *Figura 4.5, Figura 4.6, Figura 4.7* e *Figura 4.8* si può evidenziare questo aspetto, dal momento che i risultati ottenuti si trovano o prima del 40° percentile o dopo l'80° percentile. Di conseguenza si può affermare che non sono stati presi in considerazione i neonati prematuri ai quali è stato assegnato, al momento della nascita, un percentile compreso nell'intervallo sopracitato. La correlazione estremamente debole potrebbe essere causata anche dall'errata identificazione dei picchi respiratori, riportata nella *Figura 4.2.* Nella figura è stata selezionata in maniera opportuna una finestra temporale, tale da andare a eliminare gli artefatti maggiormente evidenti. Si può dunque osservare l'identificazione dei picchi respiratori in regioni in cui questi non sono effettivamente presenti. Questa condizione risulta essere una problematica seria poiché potrebbe portare a diagnosi errate e a una gestione inadeguata delle problematiche dei bambini nati prematuramente. Le cause di tale fenomeno sono molteplici, ne sono un esempio le interferenze esterne, il rumore o gli artefatti, i quali possono rendere difficoltosa l'identificazione accurata dei picchi respiratori nei neonati prematuri. Anche l'uso di una strumentazione inadeguata,

come apparecchiature di monitoraggio non calibrate correttamente, può influire negativamente sull'identificazione di questi.

CONCLUSIONE

Il presente studio ha contribuito in modo significativo a una maggior comprensione delle nascite avvenute prima delle 37 settimane di gestazione, definite pretermine. In particolar modo l'attenzione è stata focalizzata sullo sviluppo polmonare e i meccanismi principali che possono causare un distress respiratorio nei bambini nati prematuramente. Inoltre, è stato messo in evidenza anche il ruolo importante che viene ricoperto dal monitoraggio dei parametri vitali, in particolar modo i parametri relativi all'apparato respiratorio, permettendo in questo modo un intervento più rapido in caso di necessità.

L'analisi della valutazione dell'associazione tra le caratteristiche della respirazione e il percentile alla nascita nei neonati prematuri ha portato ad ottenere dei risultati, che permettono di trarre alcune conclusioni significative. I coefficienti di correlazione deboli, che sono stati calcolati tra la frequenza respiratoria e il percentile e successivamente, tra il volume e il percentile, stanno ad indicare che l'approccio proposto non fornisce buoni risultati. In questo contesto le informazioni sono state basate su un numero limitato di segnali respiratori, in modo specifico su 10 segnali acquisiti dai neonati prematuri. Questo aspetto ricopre un ruolo importante ai fini dello studio, poiché il campione limitato preso in considerazione potrebbe aver influenzato, in maniera negativa, la precisione dell'analisi portata avanti. Studi futuri potrebbero prendere in considerazione un campione di studio maggiore rispetto a quello precedentemente citato. Questo approccio offre vantaggi maggiori nella ricerca scientifica e nell'analisi dei dati, dal momento che un campione più grande risulta essere più rappresentativo della popolazione oggetto di studio e permette di produrre dei risultati più accurati e robusti. Inoltre, questi ultimi possono essere migliorati utilizzando dei sistemi di acquisizione più accurati, i quali permettono di ridurre gli artefatti che possono compromettere la qualità dei segnali respiratori. Osservazioni future potrebbero prendere in considerazione un percentile differente da quello utilizzato nello studio corrente, come il percentile di statura. Nonostante non esista un rapporto diretto tra la respirazione e questo percentile nei neonati prematuri, si evidenzia che il benessere respiratorio risulta avere un impatto importante sulla crescita e lo sviluppo del neonato, compresa anche la crescita in altezza.

In conclusione, si può affermare che lo studio condotto presenta dei limiti che possono essere superati con ulteriori approfondimenti. Uno studio più completo e preciso potrebbe contribuire al miglioramento delle tecniche di monitoraggio dei bambini pretermine, con l'obiettivo di ridurre le complicanze a cui possono essere soggetti.

BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

[1] https://www.treccani.it/vocabolario/ricerca/pretermine/.

[2] Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, Adler A, Vera Garcia C, Rohde S, Say L, Lawn JE. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. Lancet. (2012); 379: 2162-72.

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

[4] 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); 1:47-51.

[5] Institute of Medicine (US) Committee on Understanding Premature Birth and Assuring Healthy Outcomes. Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention. (2007).

[6] da Fonseca EB, Damião R, Moreira DA. Preterm birth prevention. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol (2020); 69:40-49.

[7] World Health Organization, Partnership for Maternal, Newborn and Child Health, United Nations Children's Fund (UNICEF) & United Nations Population Fund. Born too soon: decade of action on preterm birth. World Health Organization (2023).

[8] Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller AB, Watananirun K, Bonet M, Lumbiganon P. The global epidemiology of preterm birth. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol (2018); 52:3-12.

[9] Goldenberg RL, Gravett MG, Iams J, Papageorghiou AT, Waller SA, Kramer M, Culhane J, Barros F, Conde-Agudelo A, Bhutta ZA, Knight HE, Villar J. The preterm birth syndrome: issues to consider in creating a classification system. Am J Obstet Gynecol (2012); 206:113-8.

[10] Cutland CL, Lackritz EM, Mallett-Moore T, Bardají A, Chandrasekaran R, Lahariya C, Nisar MI, Tapia MD, Pathirana J, Kochhar S, Muñoz FM; Brighton Collaboration Low Birth Weight Working Group. Low birth weight: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of maternal immunization safety data. Vaccine (2017); 35:6492-6500.

[11] Frey HA, Klebanoff MA. The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth. Semin Fetal Neonatal Med (2016); 21:68-73.

[12] Kramer MS, Papageorghiou A, Culhane J, Bhutta Z, Goldenberg RL, Gravett M, Iams JD, Conde-Agudelo A, Waller S, Barros F, Knight H, Villar J. Challenges in defining and classifying the preterm birth syndrome. Am J Obstet Gynecol (2012); 206:108-12.

[13] Villar J, Papageorghiou AT, Knight HE, Gravett MG, Iams J, Waller SA, Kramer M, Culhane JF, Barros FC, Conde-Agudelo A, Bhutta ZA, Goldenberg RL. The preterm birth syndrome: a prototype phenotypic classification. Am J Obstet Gynecol (2012); 206:119-23.

[14] Germani R, Mendicini M. Neonatologia. Verduci. 2009. Seconda edizione.

[15] Torchin H, Ancel PY. Épidémiologie et facteurs de risque de la prématurité. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction (2016); 45:1213-1230.

[16] World Health Organization. Born too soon: the global action report on preterm birth. World Health Organization (2012).

[17] Smith GC, Pell JP, Dobbie R. Interpregnancy interval and risk of preterm birth and neonatal death: retrospective cohort study. BMJ (2003); 327:851.

[18] Arbuckle TE, Wilkins R, Sherman GJ. Birth weight percentiles by gestational age in Canada. Obstet Gynecol (1993); 81:39-48.

[19] Dai L, Deng C, Li Y, Zhu J, Mu Y, Deng Y, Mao M, Wang Y, Li Q, Ma S, Ma X, Zhang Y. Birth weight reference percentiles for Chinese. PLoS One (2014); 9:e104779.

[20] Silveira RC, Procianoy RS. Preterm newborn's postnatal growth patterns: how to evaluate them. J Pediatr (2019); 95 Suppl 1:42-48.

[21] Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. BMC Pediatr. (2013); 13:59.

[22] Lebrão CW, Suano-Souza FI, Sarni ROS. Is the Intrauterine INTERGROWTH-21 Growth Curve Better Than Fenton's for the Classification at Birth and Prediction of Postnatal Growth in Preterm Infants? Matern Child Health J (2020); 24:1446-1453.

[23] Fenton TR, Sauve RS. Using the LMS method to calculate z-scores for the Fenton preterm infant growth chart. Eur J Clin Nutr (2007); 61:1380-1385.

[24] Papageorghiou AT, Kennedy SH, Salomon LJ, Altman DG, Ohuma EO, Stones W, Gravett MG, Barros FC, Victora C, Purwar M, Jaffer Y, Noble JA, Bertino E, Pang R, Cheikh Ismail L, Lambert A, Bhutta ZA, Villar J. International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21(st) Century (INTERGROWTH-21(st)). The INTERGROWTH-21st fetal growth standards: toward the global integration of pregnancy and pediatric care. Am J Obstet Gynecol (2018); 218:S630-S640.

[25] Blankenship SA, Brown KE, Simon LE, Stout MJ, Tuuli MG. Antenatal corticosteroids in preterm small-for-gestational age infants: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol MFM. (2020); 2:100215.

[26] Hughes MM, Black RE, Katz J. 2500-g Low Birth Weight Cutoff: History and Implications for Future Research and Policy. Matern Child Health J. (2017); 21:283-289.

[27] Lissauer T, Carroll W. Manuale di pediatria. Edra. 2018. Quinta edizione.

[28] Birnholz JC. Gestational age. AJR Am J Roentgenol (1984); 142:849-50.

[29] Blum L, Kurtz AB. Gestational age: what to measure and when. Semin Roentgenol (1990); 25:299-308.

[30] Lee AC, Panchal P, Folger L, Whelan H, Whelan R, Rosner B, Blencowe H, Lawn JE. Diagnostic Accuracy of Neonatal Assessment for Gestational Age Determination: A Systematic Review. Pediatrics (2017); 140: e20171423.

[31] Widmaier EP, Raff H, Strang KT. Vander Fisiologia. Casa Editrice Ambrosiana. 2018. Seconda edizione.

[32] Saraceni S, Strumia G. Osservare e capire la vita. Zanichelli. 2012. Edizione azzurra.

[33] Berne RM, Levy MN, et al. Fisiologia. Casa Editrice Ambrosiana. 2000. Quarta edizione.

[34] Rubarth LB, Quinn J. Respiratory Development and Respiratory Distress Syndrome. Neonatal Netw (2015); 34:231-8.

[35] Smith LJ, McKay KO, van Asperen PP, Selvadurai H, Fitzgerald DA. Normal development of the lung and premature birth. Paediatr Respir Rev (2010); 11:135-42.

[36] Jain D, Feldman A, Sangam S. Predicting Long-Term Respiratory Outcomes in Premature Infants: Is It Time to Move beyond Bronchopulmonary Dysplasia? Children (Basel) (2020); 7:283.

[37] Cannavò L, Perrone S, Viola V, Marseglia L, Di Rosa G, Gitto E. Oxidative Stress and Respiratory Diseases in Preterm Newborns. Int J Mol Sci (2021); 22:12504.

[38] Principi N, Di Pietro GM, Esposito S. Bronchopulmonary dysplasia: clinical aspects and preventive and therapeutic strategies. J Transl Med (2018); 16:36.

[39] Martin RJ, Mitchell LJ, MacFarlane PM. Apnea della prematurità e sindrome da morte improvvisa infantile. Handb Clin Neurol (2022); 189:43-52.

[40] Agostino G. Intelligenza Artificiale e diagnosi precoce del COVID-19. LA COMUNICAZIONE (2020); 16.

[41] Johnson SM, Randhawa KS, Baker TL, Watters JJ. Respiratory frequency plasticity during development. Respir Physiol Neurobiol (2019); 266:54-65.

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

[43] Reuter S, Moser C, Baack M. Distress respiratorio nel neonato. Pediatr Rev (2014); 35:417-28.

[44] Njeru CM, Ansermino JM, Macharia WM, Dunsmuir DT. Variability of respiratory rate measurements in neonates- every minute counts. BMC Pediatr (2022); 22:16.

[45] Avery ME, Normand C. Respiratory Physiology in the Newborn Infant. Anesthesiology (1965); 26:510-521.

[46] Bao X, Abdala AK, Kamavuako EN. Estimation of the Respiratory Rate from Localised ECG at Different Auscultation Sites. Sensors (Basel) (2020); 21:78.

[47] Villarroel M, Guazzi A, Jorge J, Davis S, Watkinson P, Green G, Shenvi A, McCormick K, Tarassenko L. Continuous non-contact vital sign monitoring in neonatal intensive care unit. Healthc Technol Lett (2014); 1:87-91.

[48] Pereira CB, Yu X, Goos T, Reiss I, Orlikowsky T, Heimann K, Venema B, Blazek V, Leonhardt S, Teichmann D. Noncontact Monitoring of Respiratory Rate in Newborn Infants Using Thermal Imaging. IEEE Trans Biomed Eng (2019); 66:1105-1114.

[49] Selvaraju V, Spicher N, Wang J, Ganapathy N, Warnecke JM, Leonhardt S, Swaminathan R, Deserno TM. Continuous Monitoring of Vital Signs Using Cameras: A Systematic Review. Sensors (Basel) (2022); 22:4097.

[50] Pambianco B, Sbrollini A, Marcantoni I, Morettini M, Fioretti S, Burattini L. Electrocardiogram Derived Respiratory Signal through the Segmented-Beat Modulation Method. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc (2018); 2018:5681-5684.

[51] Bao X, Abdala AK, Kamavuako EN. Estimation of the Respiratory Rate from Localised ECG at Different Auscultation Sites. Sensors (Basel) (2020); 21:78.

[52] Bürgin C, Simmen P, Gupta N, Suter L, Kreuzer S, Haeberlin A, Schulzke SM, Trachsel D, Niederhauser T, Jost K. Multichannel esophageal signals to monitor respiratory rate in preterm infants. Pediatr Res (2022); 91:572-580.

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

[54] Hermansen CL, Lorah KN. Respiratory distress in the newborn. Am Fam Physician (2007); 76:987-94.

[55] McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. N Engl J Med. (1999); 340:1234-8.

[56] Chen IL, Chen HL. New developments in neonatal respiratory management. Pediatr Neonatol (2022); 63:341-347.

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

[58] Behnke J, Lemyre B, Czernik C, Zimmer KP, Ehrhardt H, Waitz M. Non-Invasive Ventilation in Neonatology. Dtsch Arztebl Int (2019); 116:177-183.

[59] Moresco L, Romantsik O, Calevo MG, Bruschettini M. Non-invasive respiratory support for the management of transient tachypnea of the newborn. Cochrane Database Syst Rev (2020); 4:CD013231.

[60] https://physionet.org/content/picsdb/1.0.0/.