



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE  
FACOLTÀ DI INGEGNERIA

---

Corso di Laurea Triennale in Ingegneria Biomedica

“MONITORAGGIO AUTOMATICO DELL’ATTIVITÀ CARDIACA E RESPIRATORIA NEL  
NEONATO PREMATURO”

“AUTOMATIC MONITORING OF CARDIAC AND RESPIRATORY ACTIVITY IN THE  
PREMATURE INFANT”

Relatore:

Prof.ssa Laura Burattini

Correlatore

Dott. Agnese Sbrollini

Tesi di Laurea di:

Camilla Mazzanti

Anno Accademico 2020/2021

# Abstract

Biologicamente, lo sviluppo umano si divide in tre stadi: stadio pre-embriionale, embriionale e fetale. Il primo stadio perdura fino al sedicesimo giorno di gestazione, al termine del quale il prodotto del concepimento può essere definito embrione. Lo stadio embriionale inizia il diciassettesimo giorno e si conclude alla fine dell'ottava settimana, al termine della quale tutti gli organi sono presenti e l'individuo può essere definito feto. Lo stadio fetale è quello che caratterizza la maggior parte della gestazione, durante il quale gli organi crescono, si differenziano e diventano funzionali per la vita extrauterina. Lo studio dell'embriologia permette di comprendere le complicanze legate alla nascita pretermine. Il termine prematurità si riferisce a tutte quelle nascite avvenute prima del termine della trentasettesima settimana gestazionale. Il neonato viene al mondo in un momento in cui i suoi organi non sono totalmente maturi e sviluppati per la vita extrauterina e questa immaturità fa insorgere numerose complicanze che riguardano tutti i sistemi. La fragilità del neonato è incrementata anche dalle cause che hanno indotto il parto pretermine. Un'eziologia così vasta rappresenta il motivo per cui ancora l'incidenza di tale evento non tende ad abbassarsi. La conoscenza di un tasso così elevato di parti pretermine, di tutte le complicanze che aggravano la vita del neonato, non solo appena nasce, ma anche durante l'infanzia e la consapevolezza che ci sono ogni anno 40'000 bambini che combattono tra la vita e la morte, deve essere motivo di approfondimento di questo tema. In questo elaborato si pone attenzione sul concetto di bradicardia e di apnea. La bradicardia è definita come un abbassamento della frequenza cardiaca (FC) media e viene considerata patologica perché comporta un'ossigenazione inadeguata dei tessuti. L'apnea è considerata una pausa nella respirazione di 15/20 secondi o di minor tempo se accompagnata da pallore, bradicardia, ipotonia. Bradicardia e apnea spesso sono accompagnate da ipossia e questo accoppiamento genera un inadeguato afflusso di sangue al cervello, inadeguata perfusione tissutale e riduzione della velocità sanguigna. L'obiettivo di questo elaborato è quello di andare a prevenire in modo automatizzato a partire dalla registrazione di eventi bradicardici, eventi di apnea. Prendendo in studio dieci neonati dell'unità di terapia intensiva neonatale dell'università del Massachusetts Memorial Healthcare e utilizzando il data base Physionet e la piattaforma di programmazione e calcolo numerico MATLAB; sono stati registrati gli eventi bradicardici mediante "l'algoritmo Adaptive" e di seguito si è studiato come poter prevenire gli eventi di apnea. Per ogni neonato sono state studiate la FC e la frequenza respiratoria (FR) media 10s prima dell'evento bradicardico e la FC e la FR media 10s dopo l'evento bradicardico. Al termine del lavoro di ricerca, mentre la FC di tutti i neonati tendeva a diminuire rispetto al valore medio, per la FR non è stato possibile ottenere una conclusione comune per tutti i neonati in studio.

Infatti, per i neonati 1, 2, 3, 7, 8, 10, le FR medie, 10s dopo della bradicardia, erano maggiori rispetto alle FR medie 10s prima dell'evento, ciò dimostra un recupero da parte del neonato della FR. Per i neonati 4 e 6 non si potevano fare considerazioni poiché la FR era troppo bassa, per essere ammissibile fisiologicamente. Infine, per i neonati 5 e 9, le FR 10s dopo la bradicardia diminuivano rispetto alla FR media 10s prima dell'evento. Nonostante l'incapacità di trarre un andamento analogo per tutti i neonati, questi risultati devono essere interpretati come l'inizio di uno studio futuro, vista l'importanza del tema e della sua incidenza a livello globale.

# Indice

## Introduzione

<b>1 Fasi dello sviluppo prenatale</b>	<b>1</b>
1.1 La gestazione umana	1
1.1.1 Primo trimestre	4
1.1.2 Secondo trimestre	4
1.1.3 Terzo Trimestre	4
1.2 Stadi dello sviluppo umano	5
1.2.1 Stadio pre-embrionale	6
1.2.2 Stadio embrionale	7
1.2.3 Stadio fetale	9
<b>2 Prematurità</b>	<b>11</b>
2.1 Epidemiologia della prematurità	11
2.2 Strategie generali di prevenzione	13
2.3 Trattamenti in gravidanza mirati a ridurre il rischio di patologia neonatale della prematurità	17
<b>3 Il bambino prematuro</b>	<b>19</b>
3.1 Caratteristiche del neonato prematuro	17
3.2 Complicanze	20
3.2.1 Immaturità cerebrale	20
3.2.2 Immaturità del tratto digerente e del fegato	20
3.2.3 Immaturità del sistema immunitario	21
3.2.4 Immaturità renale	22
3.2.5 Immaturità polmonare	22
3.2.6 Immaturità visiva	23
3.2.7 Difficoltà di regolazione dei livelli di zucchero nel sangue	23
3.2.8 Problemi cardiaci	24
3.2.9 Difficoltà nella regolazione della temperatura corporea	25
3.3 Carta dei diritti del bambino nato pretermine	26

<b>4 Il sistema cardiaco del neonato</b>	<b>28</b>
4.1 Dalla circolazione fetale a quella neonatale	28
4.2 Conseguenze legate all’immaturità del sistema	31
<b>5 Il sistema polmonare del neonato</b>	<b>38</b>
5.1 Le vie aeree nel neonato	38
5.2 Sistema polmonare prenatale e postnatale	38
5.3 Fisiologia respiratoria nel neonato	41
5.4 Malattie respiratorie del neonato	41
5.4.1 <i>Sindrome da distress respiratorio</i>	42
5.4.2 <i>Displasia broncopolmonare</i>	44
<b>6 Apnea e bradicardia nel neonato</b>	<b>46</b>
6.1 Definizione di apnea	46
6.2 Definizione di bradicardia	46
6.3 Cause di apnea e bradicardia	47
6.4 Gestione medica dell’apnea e della bradicardia	47
6.5 Effetti a breve e a lungo termine	48
<b>7 Assistenza e cura del neonato prematuro</b>	<b>49</b>
7.1 Terapia intensiva neonatale (TIN)	49
7.2 La care neonatale	54
7.3 Tecniche di monitoraggio	55
<b>8 Valutazione dell’associazione tra bradicardia e apnea nei neonati prematuri</b>	<b>58</b>
8.1 Data base Physionet	58
8.2 Valutazione della respirazione in relazione alle bradicardie	59
8.3 Risultati	61
8.4 Discussione	62

**Conclusione**

**Bibliografia**

**Ringraziamenti**

# Introduzione

L'Organizzazione Mondiale della Sanità definisce prematuro il parto che avviene prima della 37<sup>o</sup> settimana di gestazione [1]. Il parto pretermine è un grave problema di salute globale; purtroppo, si stima ancora oggi, che più di uno su dieci bambini del mondo nasca prima del termine, inoltre rappresenta la seconda causa di decesso nei bambini al di sotto dei cinque anni e la prima nel primo mese di vita [1]. Una volta venuti al mondo, questi bambini vengono accompagnati da tutto il personale ospedaliero in un percorso riabilitativo che inizia nell'unità di terapia intensiva. Qui i neonati permangono per diversi giorni e mesi, fin quando non sono abbastanza forti e pronti per essere dimessi. I loro segni vitali sono fluttuanti e instabili e quindi richiedono un monitoraggio continuo della FC, FR, pressione sanguigna, temperatura e saturazione di ossigeno. Valori anormali di FC possono essere campanelli di allarme per infezioni o malattie in corso. Analoga cosa per la FR, indici molto bassi o molto alti possono essere associati a ipossiemia, ipercapnia o acidosi [1]. Dall'analisi dei valori della FC e FR, si possono riconoscere eventi di bradicardia e di apnea. Consideriamo la bradicardia una condizione patologica in cui la FC tende ad abbassarsi, patologica perché può condurre, se perdura, ad un'inadeguata ossigenazione dei tessuti e degli organi [2]. Gli eventi di apnea sono definiti come pause nella respirazione di durata di 15-20s, o di minor durata se accompagnati da segni clinici come bradicardia, desaturazione, cianosi, ipotonia e pallore [3]. Negli ultimi anni sono stati condotti molti studi relativi alla rilevazione degli eventi di apnea, ma relativamente poco è stato fatto per la previsione di tali condizioni. In questo elaborato viene preso in considerazione tale lavoro, "Adaptive bradycardia assessment in preterm infants" [4], sviluppato e pubblicato per l'identificazione della bradicardia neonatale. Tale algoritmo risulta funzionare ottimamente per l'individuazione degli eventi bradicardici, ma non è stata validata la correlazione tra le bradicardie ricavate con questo metodo e le apnee neonatali.

L'obbiettivo di questo elaborato è proprio quello di andare a prevenire in modo automatizzato a partire dalla registrazione di eventi bradicardici, eventi di apnea.

## Capitolo 1: Fasi dello sviluppo prenatale

### 1.1 La gestazione umana

La gestazione umana inizia con il concepimento e termina con il parto, la sua durata è pari a 266 giorni (38 settimane). Generalmente la data del concepimento non è nota con certezza, quindi, il calendario della gestazione è calcolato a partire dal primo giorno dell'ultimo ciclo mestruale e la nascita è prevista 280 giorni dopo [5].

La gestazione provoca notevoli cambiamenti anatomici e fisiologici nella donna, in aggiunta a quelli riguardanti lo sviluppo embrio-fetale e placentare. Tali modificazioni vengono indicate con il nome di “fenomeni gravidici” [6] e coinvolgono sia gli organi genitali che gli organi e apparati extra-genitali. Si suddividono in fenomeni gravidici locali e fenomeni gravidici generali. I fenomeni locali interessano l'utero e causano un aumento del volume di quest'organo; infatti, al termine della gestazione l'utero è lungo circa 0,33-0,34 m contro i 0,07 m normali e presenta una cavità di  $5 \times 10^{-3} \text{ m}^3$  rispetto ai  $3 \times 10^{-6} \text{ m}^3$  normali. Le strutture anatomiche che permettono questo cambiamento sono rappresentate dalla mucosa (endometrio), dalla muscolatura uterina (miometrio), e dai vasi che conferiscono all'organo una consistenza pastoso-elastica. L'utero aumenta le sue dimensioni a partire dai primi giorni della gravidanza e dopo le prime quattro settimane di gestazione il volume dell'utero è raddoppiato per arrivare a triplicare alla fine del terzo mese. L'utero viene considerato un organo pelvico fino alla fine del mese, dall'inizio del quarto mese, esso s'innalza in addome e diventa così un organo addominale, raggiungendo tra il quinto e il sesto mese l'altezza dell'ombelico.

L'imbibizione dei tessuti interessa l'utero, la vagina e i genitali esterni. La mucosa vaginale diventa soffice e acquisisce un colorito bluastrò. A livello della cute vulvare si osserva una iper-pigmentazione che interessa anche l'areola mammaria. Fino al quinto mese l'ovaio presenta il corpo luteo gravidico, che in seguito regredisce, viene sostituito dal “corpo albicans”, una cicatrice biancastra.

I fenomeni gravidici generali coinvolgono altri organi e apparati.

Sangue: si ha una lieve anemia causata dalla riduzione della concentrazione di ferro nel sangue, la conta dei globuli rossi è pari a  $3,750 \times 10^{-3}/\text{m}^3$ . I globuli bianchi subiscono un aumento e raggiungono valori pari a  $1-1,5 \times 10^{-5}/\text{m}^3$ . Per quanto riguarda il plasma, si osservano delle modificazioni in relazione ai fattori di coagulazione, questi provocano una iper-coagulabilità del sangue che può provocare l'insorgere di trombosi venose.

Apparato cardiocircolatorio: il cuore è sottoposto ad un'attività più intensa, proprio perché non deve solo fornire ossigeno agli organi della madre ma anche al feto mediante la placenta. Ad ogni sistole la quantità del sangue espulsa dal cuore è maggiore rispetto a quella registrata non in gestazione; quindi, la FC e la gittata sistolica aumentano e di conseguenza anche la gittata cardiaca, ovvero la quantità di sangue pompata dal cuore in un minuto, il massimo viene raggiunto intorno al settimo, ottavo mese. Questi cambiamenti portano ad una modifica ipertrofica a carico del ventricolo sinistro. La pressione arteriosa non subisce generalmente cambiamenti rilevanti, si può riscontrare un rallentamento della circolazione venosa in corrispondenza degli arti inferiori, che potrebbe causare l'insorgere di varici e di trombosi venose. La stasi venosa è provocata dalla compressione dell'utero gravido sulle vene iliache, che contrasta il flusso del sangue dagli arti inferiori, e in parte dalla diminuzione del tono venoso.

Apparato respiratorio: l'aumento del volume dell'utero innalza il diaframma e la respirazione diventa costale, ovvero si sollevano più le costole mentre il diaframma diventa meno mobile. La frequenza degli atti respiratori aumenta in rapporto al maggior consumo di ossigeno.

Apparato urinario: il progesterone provoca, il più delle volte, la riduzione della motilità delle vie urinarie e stasi urinaria che favorisce l'insorgenza di infezioni della vescica. Il rene svolge un iper-lavoro e il flusso ematico renale aumenta del 30%.

Apparato digerente: la compressione dell'utero e la riduzione della peristalsi intestinale genera la comparsa di stitichezza. Il fegato, se non presenta problemi, riesce a far fronte al maggior impegno gravidico e la sua funzione non subisce modifiche.

Metabolismo: i processi anabolici aumentano e il peso della mamma tende ad aumentare, l'incremento è causato dalle nuove strutture e dalla ritenzione idrica e dall'aumento dei depositi adiposi. I gusti alimentari possono cambiare e inoltre si osserva un aumento dell'appetito. Nel primo trimestre si assiste alla comparsa della nausea mattutina. La glicemia tende ad elevarsi a causa dell'aumento degli ormoni a effetto antagonista dell'insulina. Questo fenomeno diabetogeno è controbilanciato da un'iperproduzione di insulina, ma nelle donne geneticamente predisposte questo può far insorgere diabete.

Sistema endocrino: si assiste ad un aumento del volume e delle funzionalità delle ghiandole endocrine: ipofisi, tiroide, paratiroidi, surreni e ovaie.

Accompagna la produzione di ormoni materni la produzione di ormoni da parte delle cellule che vanno a comporre gli annessi fetali:

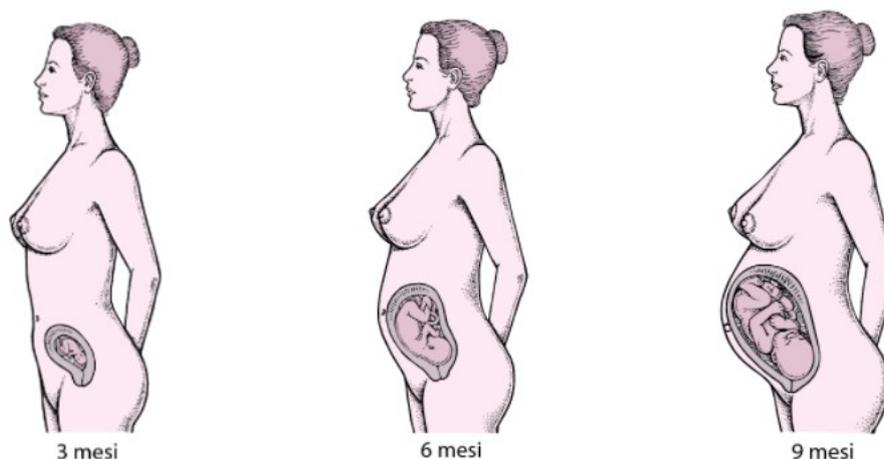
Gonadotropina corionica (HCG): prodotta dal corion già a partire dalle prime settimane di gravidanza, si sostituisce all'ormone luteinizzante ipofisario nella sollecitazione dello sviluppo del corpo luteo gravidico. La sua presenza rappresenta il sentore di gravidanza in atto, quindi, viene ricercato per la diagnosi precoce di gravidanza nelle urine, utilizzando il test radio-immunologico, già a partire dalla quinta settimana di amenorrea. La sua presenza è indice della vitalità del feto, in sua assenza probabilmente il feto non è più vitale.

Ormone lattogene placentare: prodotto dalla placenta induce la lattazione e lo sviluppo del corpo luteo, accompagna l'accrescimento del feto e ha azione antagonista all'insulina. Dopo il parto non è più visibile nel flusso sanguigno. La sua presenza indica che la placenta sta funzionando bene.

Progesterone: prodotto dal corpo luteo gravidico fino alla sua recessione intorno al quinto mese. Da questo momento in poi è a carico della placenta la produzione di tale ormone. Esso favorisce lo sviluppo della mucosa uterina, il rilassamento della muscolatura liscia di vari organi e la proliferazione delle ghiandole mammarie, preparandole alla produzione di latte.

Estrogeni: prodotti dalle ovaie e dal trofoblasto, apportano cambiamenti nel metabolismo della donna, provocano ritenzione idro-salina e intervengono nello sviluppo delle ghiandole mammarie [6].

Clinicamente, il corso della gravidanza è diviso in intervalli di tre mesi chiamati trimestri (Figura 1).



**Figura 1: trimestri della gravidanza**

### 1.1.1 Primo trimestre

Questo periodo viene definito il più delicato, va dalla fecondazione fino alle prime dodici settimane, purtroppo più della metà di tutti gli embrioni muoiono nel primo trimestre. In questi mesi, il prodotto del concepimento è vulnerabile allo stress, ai farmaci e alle carenze nutrizionali [5].

### 1.1.2 Secondo trimestre

Questo periodo va dalla tredicesima settimana alla ventiquattresima settimana, gli organi raggiungono il completamento del loro sviluppo. Mediante l'ecografia è possibile osservare dettagli anatomici del feto. Al termine della ventiquattresima settimana il feto assume sembianze umane [5].

### 1.1.3 Terzo trimestre

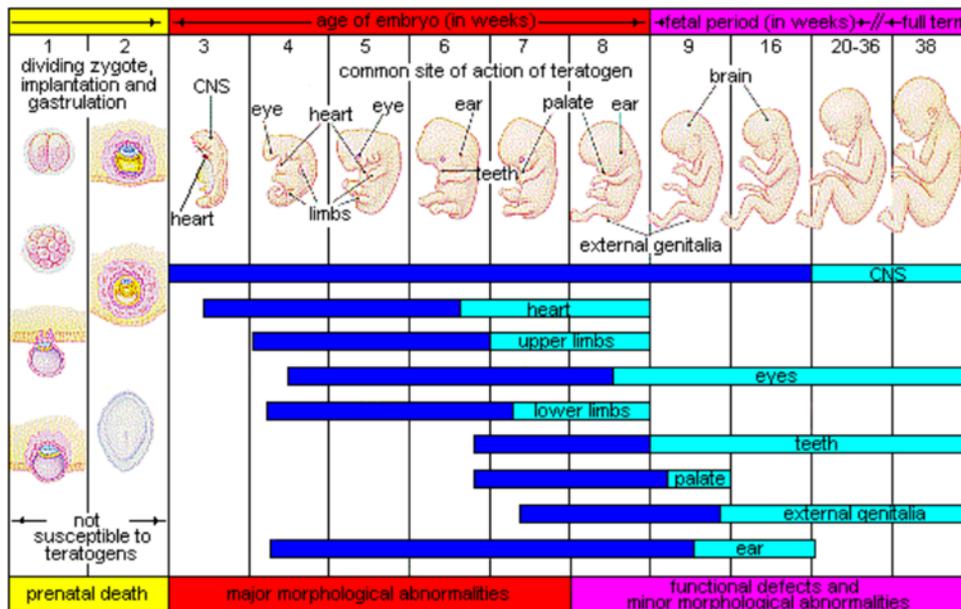
In questo ultimo periodo è osservabile una crescita rapida del feto, quasi tutti gli organi raggiungono una differenziazione tale per cui possono sopravvivere al di fuori del grembo materno. Alcuni organi come il cervello, il fegato e i reni, richiedono una differenziazione dopo la nascita per diventare funzionanti completamente. A 35 settimane il feto pesa 2,5 kg. Viene considerato maturo quando raggiunge questo peso e generalmente sopravvive se nasce prima del termine [5].

1.2 Stadi dello sviluppo umano (Tabella 1, Figura 2)

**Tabella 1: stadi dello sviluppo prenatale**

Stadio	Età
<u>Stadio pre-embrionale:</u>	
Zigote	0-30 ore
Segmentazione	30-72 ore
Morula	3-4 giorni
Blastocisti	4-16 giorni
<u>Stadio embrionale</u>	16 giorni – 8 settimane
<u>Stadio fetale</u>	8-38 settimane

**Tabella 1:** nella tabella vengono indicati i periodi di ogni stadio dello sviluppo prenatale



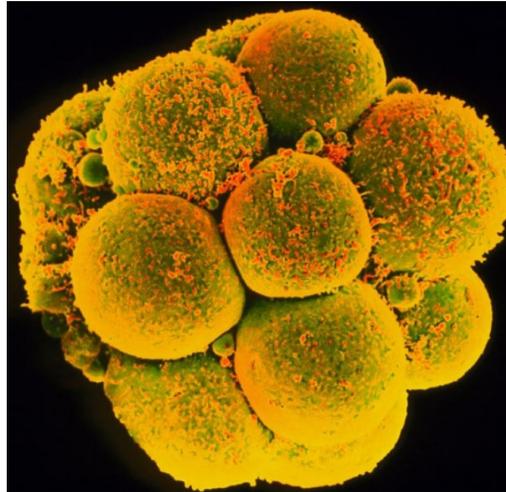
**Figura 2: periodi critici dello sviluppo prenatale:** l'immagine riassume le tre fasi dello sviluppo prenatale, il blu indica i periodi durante i quali sta avvenendo il maggior sviluppo mentre l'azzurro indica il perfezionamento dell'organo indicato. È possibile notare che il sistema nervoso centrale continua a svilupparsi anche nel periodo fetale. Durante il periodo embrionale, la maggior parte degli organi è più suscettibile.

### 1.2.1 Stadio pre-embrionale

Questo stadio comprende tre fasi principali: la segmentazione, l'impianto e l'embriogenesi. La segmentazione consiste nelle divisioni mitotiche che si registrano nei primi tre giorni dopo la fecondazione, che suddividono lo zigote in cellule sempre più piccole denominate blastomeri. La prima segmentazione avviene nelle prime 30 ore, dopodiché si dividono in intervalli di tempo sempre più brevi e raddoppiano il numero di cellule. In corrispondenza della prima segmentazione i blastomeri si dividono contemporaneamente, procedendo, le segmentazioni diventano sempre meno sincronizzate. Dopo 72 ore dall'ovulazione il prodotto del concepimento giunge nell'utero e si compone di circa 16 cellule, questo agglomerato si definisce morula (Figura 3). La segmentazione produce cellule sempre più piccole, favorendo così, un rapido assorbimento dei nutrienti e l'espulsione delle sostanze di scarto. La morula si suddivide in circa cento cellule, diviene una sfera cava chiamata blastocisti, con una cavità interna chiamata blastocele. La parete della blastocisti è caratterizzata dalla presenza di cellule squamose, queste vanno a formare uno strato chiamato trofoblasto, andrà a comporre parte della placenta ed è essenziale per il nutrimento dell'embrione. Da un lato del blastocele aderente alla parte interna del trofoblasto si trova un insieme di cellule chiamato embrioblasto che è destinato a divenire embrione.

Segue poi l'embriogenesi, ovvero l'organizzazione dei blastomeri in tre foglietti germinativi primari. L'embrioblasto si separa dal trofoblasto andando a formare una cavità amniotica e si appiattisce in un disco embrionale composto da epiblasto e ipoblasto. Le cellule di quest'ultimo si moltiplicano e vanno a formare il sacco vitellino. Al termine di questo processo il disco embrionale è compreso tra due cavità: cavità amniotica e sacco vitellino. Al quindicesimo giorno si forma la stria primitiva cioè uno strato di cellule ispessito in prossimità della linea mediana dell'epiblasto. L'embrione diviene così bilateralmente simmetrico e l'insieme di questi cambiamenti determinano il futuro lato destro e sinistro, la superficie dorsale e ventrale e le estremità cefalica e caudale. Successivamente avviene la gastrulazione, le cellule dell'epiblasto migrano verso il solco primitivo, vanno a sostituire l'ipoblasto con uno strato chiamato endoderma. Il giorno successivo le cellule dell'epiblasto migrate creano uno strato chiamato mesoderma, compreso tra i due. L'epiblasto restante forma l'ectoderma. Una percentuale del mesoderma si distanzia dal disco per comporre il mesoderma extraembrionale. L'ectoderma e l'endoderma sono epiteli formati da cellule strettamente unite mentre il mesoderma è più lassamente organizzato. Questo si differenzierà poi in tessuto connettivo lasso fetale chiamato mesenchima che andrà ad originare tessuti come quello cardiaco e il muscolo liscio, la cartilagine, l'osso e il sangue. Quando i foglietti germinativi si sono formati l'embriogenesi è completa e

l'individuo può considerarsi embrione. Questo è lungo 0,002 m e ha sedici giorni di età dalla fecondazione [5].



**Figura 3:** Da una cellula se ne originano due, poi quattro e così via, fino a otto sono uguali e indifferenziate e vengono definite totipotenti perché ognuna può originare un'altra cellula dell'organismo, al nono mese arriveranno a duecento miliardi. Quattro giorni dopo la fertilizzazione si osservano sedici cellule (blastomeri) che ancora non sono impiantate nell'utero. Si tratta di uno stato di suddivisione chiamato morula per la forma a mora di gelso.

### 1.2.2 Stadio embrionale

Questo stadio ha inizio il sedicesimo giorno e dura fino alla fine dell'ottava settimana (Figura 4). È importante questo arco di tempo per la formazione della placenta e di altre strutture accessorie. L'embrione riceve nutrimento dalla placenta e gli strati germinativi iniziano a differenziarsi in organi ed in apparati. La presenza di tali organi permette di passare dallo stadio embrionale a quello fetale. Durante la terza e la quarta settimana l'embrione cresce e si ripiega intorno al sacco vitellino, trasformando il disco piatto in cilindro. Una volta che le estremità cefalica e caudale si ripiegano l'embrione assume la forma di una C. I margini laterali del disco si ripiegano attorno ai lati del sacco vitellino e vanno a formare la superficie ventrale. Le pieghe laterali circondano un canale chiamato intestino primitivo che diverrà poi il tubo digerente. La superficie è avvolta dall'ectoderma che comporrà poi l'epidermide. Contemporaneamente il mesoderma si suddivide in due strati, uno aderisce all'ectoderma e l'altro all'endoderma, formando una cavità corporea denominata celoma. Il diaframma separa la cavità toracica e quella peritoneale. Prima della fine della quinta settimana la cavità toracica si divide in cavità pleurica e pericardica. L'organogenesi è il processo che ha come fine la formazione degli organi e apparati. Durante l'organogenesi si verificano tre eventi di maggior

importanza: neurulazione, l'evaginazione della regione della faringe per formare le tasche faringee e la comparsa di segmenti corporei chiamati somiti. Lo sviluppo del tubo neurale prende appunto il nome di neurulazione, durante la terza settimana si può notare una sporgenza dell'ectoderma, chiamata placca neurale, questa darà origine a tutto il sistema nervoso. Si viene a creare poi un solco dovuto allo sprofondamento della placca neurale circondato da una piega neurale, le cellule qui presenti diventano tessuto specializzato della cresta neurale. I bordi poi si avvicinano e si iniziano a chiudere andando a creare durante la quarta settimana il tubo neurale. Le cellule della cresta si staccano dall'ectoderma, queste cellule giungendo in varie posizioni nell'embrione danno origine a vari elementi del sistema nervoso e altri tessuti. Dall'estremità cefalica del tubo neurale si formano delle vescicole che si sviluppano in regioni diverse del cervello. La neurulazione è una fase molto delicata nello sviluppo prenatale. Le tasche faringee sono tasche separate da archi faringei, che appaiono come sporgenze esterne del collo, danno origine alla cavità dell'orecchio medio, della tonsilla palatina, al timo e alle ghiandole paratiroidee ed a parte della tiroide. I somiti sono blocchi di mesoderma uniti che conferiscono all'embrione un aspetto segmentato. Gli esseri umani mostrano segni della segmentazione nella serie lineare delle vertebre, delle coste, dei nervi spinali e dei muscoli del tronco. Dalla quarta settimana ogni somite si suddivide in: sclerotomo, miotomo e dermatomo. A cinque settimane l'embrione mostra una protuberanza cefalica e una coppia di vescicole ottiche destinate a diventare gli occhi. Una protuberanza cardiaca contiene il cuore, che inizia a battere a partire dal ventiduesimo giorno. Dopo il ventiquattresimo giorno saranno osservabili dei cenni di braccia e gambe che saranno i futuri arti [5].



***Figura 4: Embrione a sei settimane di gestazione.***

*A sei settimane l'embrione fluttua nel liquido amniotico che lo protegge, è attaccato alla placenta attraverso il cordone ombelicale. A questo stadio l'embrione misura tra i 0,013 e i 0,022 m di lunghezza e le dita dei piedi e delle mani iniziano a configurarsi e a separarsi.*

### 1.2.3 Stadio fetale

Al termine dell'ottava settimana sono presenti tutti gli apparati, le sue ossa iniziano a calcificarsi e i muscoli scheletrici mostrano delle contrazioni muscolari lievi non percettibili dalla madre (Figura 5). Il cuore inizia a far circolare sangue. Cuore e fegato sono molto grandi e la testa ha una lunghezza che occupa la metà dell'intero corpo. In questo periodo i cambiamenti più rilevanti riguardano gli organi che diventano funzionali e l'aumento di peso che porta il feto ad assumere un aspetto umano. I feti a pieno termine sono lunghi circa 0,36 m e il loro peso si aggira intorno a 3,0-3,4 kg. La faccia assume sembianze umane nelle ultime settimane. La testa cresce più lentamente rispetto al resto del corpo e la sua lunghezza tenderà a diminuire, gli arti invece crescono più rapidamente del tronco e raggiungono le loro proporzioni finali entro le venti settimane [5].



***Figura 5: Ottava settimana di gestazione***

*L'ottava settimana di gestazione fa da spartiacque tra la fase embrionale e quella fetale e il feto è lungo 0,023 m e pesa  $1 \times 10^{-3}$  kg.*

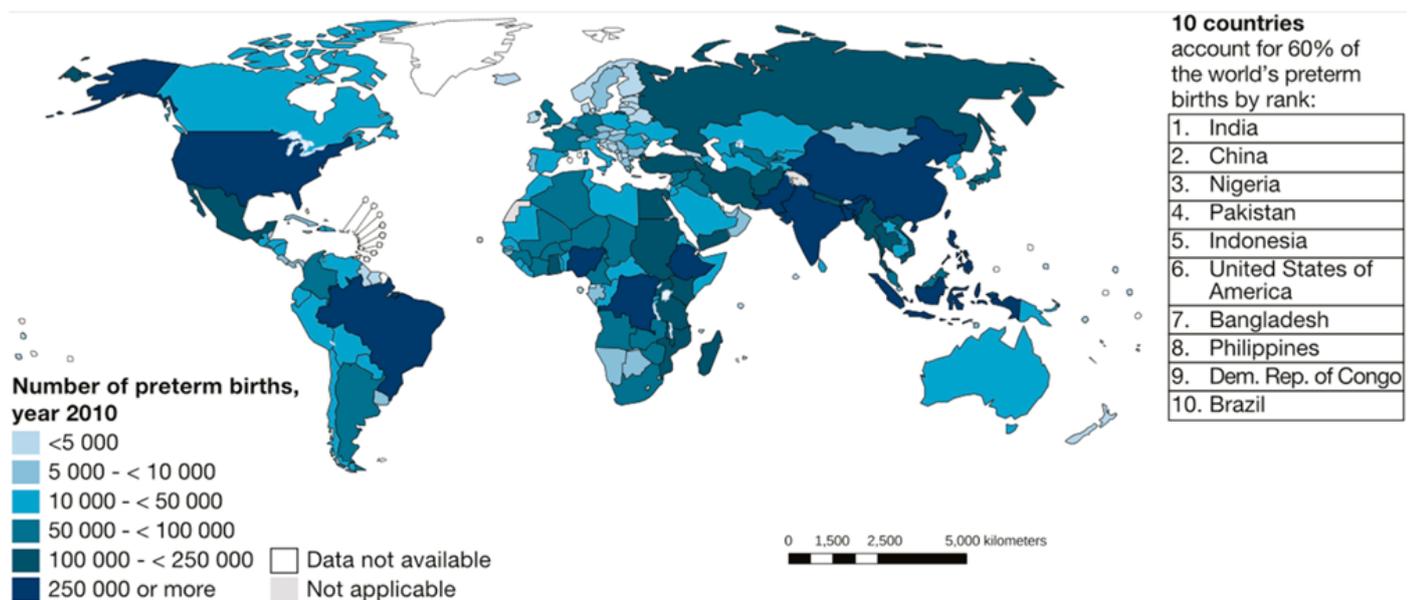
## Capitolo 2: Prematurità

Il termine prematurità si riferisce a tutte le situazioni che evidenziano una nascita avvenuta prima del termine della trentasettesima settimana di gestazione, prima del 259° giorno a partire dal primo giorno dell'ultimo periodo mestruale [7].

### 2.1 Epidemiologia della prematurità

Nonostante la ricerca e i successi ottenuti nell'ambito materno-infantile, il numero di nascite pretermine non tende ad abbassarsi nel tempo. Nei paesi europei, le nascite pretermine rappresentano il 5-10% della natalità totale, in Italia il 6.9%, percentuali riferite ai nati vivi. Tra i 40'000 bambini nati prima della trentasettesima settimana, 5'600 hanno un peso corporeo inferiore di 1,5 kg e hanno bisogno di assistenza sanitaria nel primo mese di vita. L'incidenza della prematurità tra i gemelli raggiunge il 30% [8]. La nascita pretermine viene considerata una vera e propria epidemia globale [9] che provoca un milione di morti all'anno e di cui restano per la maggior parte sconosciute le cause. Il decesso viene collegato all'immatunità degli organi e ai problemi respiratori. Negli ultimi anni il tasso più elevato di nascite si è registrato in quei paesi a basso e medio reddito, il 60% delle nascite pretermine si verifica in Africa Subsahariana e Asia meridionale (Figura 6) [7]. La nascita pretermine può essere spontanea dovuta al travaglio pretermine spontaneo e/o rottura pretermine delle membrane oppure indotta dal ginecologo quando sopraggiungono circostanze che mettono a rischio la vita della gestante e del feto. Molti studi hanno dimostrato che fattori sociodemografici, nutrizionali, medici, ostetrici e ambientali possono aumentare il rischio di nascita pretermine, nonostante ciò, la sua eziologia non è ancora nota totalmente. Studi hanno evidenziato come la nascita pretermine sia legata all'età della gestante, si è riscontrata un'alta percentuale di parti pretermine per le ragazze nullipare di età inferiore ai 18 anni e per le gestanti di età avanzata. Inoltre, una nascita pretermine in una gravidanza precedente rappresenta un forte fattore di rischio per la nascita pretermine in una gravidanza successiva. Una metanalisi svolta nel 2012 di Wendt ha valutato 12 studi e ha riscontrato che un intervallo breve tra le gravidanze possa rappresentare un forte rischio di esito negativo per la salute materna e infantile e non va ad escludere che possa essere motivo di nascita pretermine. I fattori ipotizzati che inducono ad un parto pretermine sono la deplezione nutrizionale materna, la riduzione dei folati, l'insufficienza cervicale e la trasmissione verticale di infezione. Anche la lunghezza cervicale è un indice che deve essere osservato, più corta è la sua estensione (inferiore di 0,025 m) maggiore è il rischio. La fecondazione in vitro ha un rischio più elevato di parto pretermine rispetto le gravidanze concepite naturalmente. Il fumo, l'uso di droghe e alcol hanno un'influenza negativa nella gestazione. Condizioni infettive legate al parto pretermine sono: l'HIV, vaginosi batterica, clamidia, corioamnionite, infezioni del tratto urinario, epatite C,

malattia e sifilide. Altre condizioni materne legate alla nascita prematura includono la preeclampsia, diabete pregestazionale e gestazionale, incompetenza cervicale, malattia parodontale, anemia materna, obesità, bassa statura e bassa vitamina D materna. Condizioni più rare sono il lupus eritematoso sistemico, la sindrome dell'ovaio policistico, epilessia, disturbo bipolare e depressione legata alla gravidanza, stress e ansia aumentano la probabilità del parto prematuro. Molte donne soffrono di neoplasia intraepiteliale cervicale e questa rappresenta un rischio per la gestazione ma il suo trattamento potrebbe indurre un parto pretermine. Condizioni placentari, uterine o fetali come la rottura della placenta, placenta previa, polidramnios, anomalie uterine, leiomioma e difetti fetali alla nascita sono state associate anche alla nascita pretermine. Inoltre, il parto pretermine può essere associato allo svantaggio socioeconomico e ad eventi dirompenti nella vita della donna come violenze [7].



**Figura 6: Visione globale dell'incidenza di parti pretermine** Numero stimato di nascite pretermine nel 2010 in tutto il mondo; La classifica elenca i 10 paesi che rappresentano la maggioranza (60%) delle nascite pretermine nel mondo [9].

## 2.2 Strategie generali di prevenzione

Per prevenzione si intende l'insieme di accertamenti e interventi sanitari intesi a scongiurare l'insorgenza di malattie, delle quali è possibile stabilire i fattori di rischio per determinati individui o fasce di popolazione. [8]

La prevenzione è di tipo:

-Primaria: si propone di evitare il manifestarsi per la prima e unica volta di un evento patologico o di una determinata malattia cronica. Ad oggi, nel campo della prematurità è di difficile attuazione per le molteplici cause concomitanti.

-Secondaria: è l'insieme di procedure diagnostiche e terapeutiche che dopo un evento morboso si propongono di scongiurare una recidiva o il manifestarsi di complicanze. In relazione al parto pretermine, assorbe la maggior parte delle risorse impiegate a partire dalla diagnosi di minaccia di parto pretermine o in corso di terapie intensive riservate al nato pretermine.

-Terziaria: comprende i programmi riabilitativi attuati in favore dei bambini con esiti invalidanti.

In Europa viene proposto alle gestanti uno screening da avviare a partire dall'ottava settimana di gestazione, di conseguenza, ogni Paese, Istituzione e Regione predispone visite ostetriche, esami di laboratorio, ecografie ed altri accertamenti diagnostici. Obiettivo delle tecniche di prevenzione è quello di guadagnare giorni di gestazione in caso di minaccia, ogni giorno guadagnato va a ridurre notevolmente i rischi, le complicanze e le risorse economiche legate ad un parto pretermine. Questa condizione è seguita da lunghe degenze materne per patologia gravidica oltre che rappresentare un'importante causa di mortalità perinatale e neonatale e di ricovero in Unità di Terapia Intensiva.

Lo screening riconosce le cause più frequenti di rischio di prematurità come l'ipertensione, infezioni, anomalie utero-placentari e malformazioni. Individuata la minaccia, si prosegue con un piano terapeutico di prevenzione secondaria mirato a circoscrivere i rischi e a limitare gli effetti indesiderati [8].

Come tecniche di monitoraggio vengono usate la cardiotocografia ed ecografie seriate. Per cardiotocografia si intende il monitoraggio elettronico della FC fetale è ampiamente utilizzato in quasi tutte le moderne unità di travaglio e parto del mondo sviluppato, ed è stato inizialmente introdotto per l'uso clinico alla fine degli anni '60 come alternativa all'auscultazione del cuore fetale, che richiede molto lavoro. La cardiotocografia utilizza il segnale elettrico diretto della FC fetale catturato attraverso un elettrodo fetale o, più comunemente, utilizza la tecnologia a ultrasuoni e la fisica Doppler per interpretare i cambiamenti di frequenza delle onde sonore riflesse dalle pulsazioni

all'interno dei vasi fetali. Lo scopo di tale monitoraggio, che è generalmente continuo, è quello di consentire ai medici di identificare accuratamente i feti ipossici a rischio di deterioramento e che potrebbero beneficiare di un parto accelerato o immediato sia vaginale che con taglio cesareo. Mentre la cardiotocografia rimane una tecnica accettata per la gestione del travaglio e per la valutazione fetale, il vero valore predittivo positivo per l'acidosi metabolica è basso. Purtroppo, questo si traduce spesso in interventi non necessari e in un aumento significativo del tasso di taglio cesareo per preoccupazioni riguardanti l'intolleranza fetale al travaglio. [10]

L'ecografia diagnostica [11] è stata utilizzata ampiamente come strumento per l'esame fisico del feto, diventando una parte indispensabile del processo decisionale ostetrico. Gli ultrasuoni sono definiti come onde sonore ad alta frequenza che superano i 20'000 Hz. Gli strumenti utilizzati nell'ecografia diagnostica operano a frequenze da  $2 \times 10^6$  a  $10 \times 10^6$  Hz. Più alta è la frequenza del suono, minore è la profondità di penetrazione ma migliore è la risoluzione dell'immagine prodotta. La maggior parte dei trasduttori a ultrasuoni addominali operano da  $3,5 \times 10^6$  a  $5 \times 10^6$  Hz, mentre la maggior parte dei trasduttori vaginali operano da  $5 \times 10^6$  a  $7,5 \times 10^6$  Hz. Un livello sicuro di esposizione agli ultrasuoni per i tessuti è arbitrariamente definito dalla US Food and Drug Administration (FDA) come inferiore a  $94 \text{ mW/cm}^2$ . In genere, gli strumenti utilizzati nell'ecografia diagnostica producono energie non superiori a  $10\text{-}20 \text{ mW/cm}^2$  sulla faccia del trasduttore. L'ecografia dinamica o in tempo reale crea nuove immagini così rapidamente che il feto sembra muoversi in tempo reale. L'ecografia in tempo reale rileva prontamente il movimento fetale, l'attività cardiaca e i movimenti respiratori e permette una valutazione delle caratteristiche strutturali e funzionali del feto (Figura 7). Nel primo trimestre l'ecografia può essere eseguita per via addominale, vaginale o entrambe. I trasduttori endovaginali ad alta frequenza spesso permettono di rilevare gli echi fetali e l'attività cardiaca. A seconda dell'attrezzatura e dell'abilità dell'operatore, la scansione transvaginale può identificare un sacco gestazionale già a 4,5 settimane dall'ultimo ciclo mestruale. I risultati attesi dell'ecografia del primo trimestre sono la presenza o assenza di un sacco gestazionale intrauterino, l'identificazione del feto, l'assenza o la presenza di attività cardiaca e la misurazione della lunghezza vertice-sacro (lunghezza del feto dal vertice del cranio all'osso sacro). Permette inoltre di stabilire accuratamente l'inizio della gestazione e la presenza di una gestazione gemellare. Il secondo trimestre è il momento migliore per eseguire l'ecografia ostetrica di routine. A causa della relativa uniformità della crescita fetale durante le prime 20 settimane, le misurazioni biometriche forniscono una stima accurata dell'età gestazionale. Inoltre, il grande volume di liquido amniotico rispetto alle dimensioni del feto permette un'eccellente risoluzione dell'anatomia fetale.

A differenza dell'esame del primo trimestre, l'anatomia fetale durante il secondo trimestre può essere visualizzata in modo estremamente dettagliato. Il ginecologo riesce a trarre informazioni riguardanti la misurazione del diametro della testa e del feto, verifica lo stato degli organi interni come: cuore, testa, colonna vertebrale, braccia, gambe, fegato e reni. In questo trimestre è possibile conoscere il sesso del bambino. Con il progredire della gravidanza nel terzo trimestre, la risoluzione dell'anatomia fetale si degrada a causa della crescita e dell'ossificazione del feto. L'ecografia svolta nel terzo trimestre si pone come obiettivo quello di monitorare la grandezza, la posizione del feto, la misura degli organi, eventuali malformazioni, la sede della placenta e il liquido amniotico. Inoltre, la visualizzazione degli organi pelvici materni diventa sempre più difficile in questo periodo a causa delle dimensioni crescenti dell'utero. L'esame di routine del secondo e terzo trimestre dovrebbe essere considerato un sondaggio dell'anatomia fetale, uterina e placentare.



**Figura 7:** *L'ecografia 4D consente di ammirare il grembo materno, tale tecnica visualizza l'immagine tridimensionale in movimento e in tempo reale. La visione migliore è possibile dopo la ventiquattresima settimana, quando il feto è di medie dimensioni.*

Una volta evidenziata la minaccia di parto pretermine le misure di prevenzione adottate sono:

- riduzione degli stress collegati ai trasporti di lunga percorrenza e faticosi [8];
- riduzione dei lavori domestici e di lavori pesanti;
- riposo a letto protratto 24 ore al giorno;
- eventuali terapie con farmaci sedativi;
- tocolisi farmacologica;
- cerchiaggio cervicale;
- antibiotici;

Sono stati effettuati studi sull'efficacia del progesterone per il trattamento dei parti prematuri, il suo utilizzo è legato al riconoscimento del suo ruolo essenziale nel mantenimento della gestazione. Il progesterone viene prodotto dal corpo luteo all'inizio della gravidanza e successivamente dalla placenta [12]. Durante la gravidanza l'utero rimane quiescente grazie all'inibizione dell'azione delle Prostaglandine  $F2\alpha$  e stimolazione locale  $\alpha$ -adrenergica. Nella maggior parte dei mammiferi, una riduzione del progesterone circolante si verifica come risultato della regressione del corpo luteo come un precursore del parto. Il declino dell'azione del progesterone nella maggior parte dei casi conduce al parto pretermine. Gli obiettivi di questo studio sono duplici, allungare il periodo di gestazione ma soprattutto garantire sopravvivenza e salute al neonato. Lo studio Meis ha riportato una riduzione significativa del tasso di enterocolite necrotizzante, della necessità di ossigeno supplementare e di emorragia intraventricolare e una riduzione del distress respiratorio per i neonati di basso peso alla nascita cioè inferiore di 2,5 kg. Questi progressi sono limitati alla gestazione singola in quanto la gemellare è molto più complicata ed essa stessa è motivo di nascite pretermine. La metanalisi eseguita da Romero dimostra una riduzione del tasso di nascite pretermine in donne con cervice corta, senza una storia di nascita pretermine alle spalle, trattate con progesterone vaginale. Un'ulteriore metanalisi svolta da Berghella mostra che il cerchiaggio non ha benefici per le donne con lunghezza cervicale inferiore di 0,025 m ma mostra una riduzione dei tassi di nascita pretermine nel sottogruppo di donne con una lunghezza inferiore a 0,01 m. Il cerchiaggio vaginale è un intervento che viene eseguito in genere per via vaginale e che trova indicazione nelle pazienti con incontinenza cervico-istmica. Infatti, permette attraverso due diverse tecniche (la tecnica di Shirodkar e la tecnica di McDonald) di chiudere il collo dell'utero e di ridurre i rischi di aborto tardivo e/o parto precoce nelle donne con questa patologia.

Unendo le due metanalisi si può concludere che il cerchiaggio vaginale potrebbe essere la terapia ottimale per le donne con una lunghezza cervicale inferiore a 0,01 m mentre il progesterone vaginale per le donne con una lunghezza di cervice compresa tra 0,01 e 0,025 m [13].

### 2.3 Trattamenti in gravidanza mirati a ridurre il rischio di patologia neonatale della prematurità

I più soliti trattamenti prenatali che prevengono o riducono il rischio di patologia neonatale tipica del neonato pretermine sono [8]:

- terapia corticosteroidica: somministrata alla madre almeno 36 ore prima dell'evento della nascita, per ridurre il rischio di insufficienza respiratoria del neonato.
- terapia antibiotica: riduce gli effetti negativi delle infezioni ascendenti materne, per ridurre o contenere il rischio di infezioni neonatali da streptococco di gruppo B, da toxoplasma, da clamidia...
- trattamenti neurologici: a base di antiepilettici, metadone, ansiolitici, che richiedono dosaggi personalizzati e monitoraggio frequente.

Di seguito uno studio che evidenzia le differenze e similitudini nell'utilizzo desametasone o betametasone [14].

I corticosteroidi prenatali dati alle donne prima della nascita pretermine migliorano la sopravvivenza e la salute del bambino. Tuttavia, se il desametasone o il betametasone hanno migliori risultati di salute materna, neonatale e infantile rimane poco chiaro. Questa analisi si pone come obiettivo quello di valutare se la somministrazione di desametasone, rispetto al betametasone prenatale, alle donne a rischio di nascita pretermine ha ridotto il rischio di morte o di disabilità neurosensoriale nei loro figli all'età di due anni.

In questo studio multicentrico, in doppio cieco, randomizzato e controllato, sono state reclutate donne incinte da 14 ospedali in Australia e Nuova Zelanda che potevano fornire assistenza ai bambini pretermine. Le donne potevano essere incluse nello studio se erano a rischio di nascita pretermine prima delle 34 settimane di gestazione, avevano una gravidanza singola o gemellare e non avevano controindicazioni ai corticosteroidi prenatali. Sono state assegnate in modo casuale le donne a ricevere due iniezioni intramuscolari di  $12 \times 10^{-6}$  kg di desametasone (desametasone fosfato di sodio) o  $11 \times 10^{-6}$  kg -  $14 \times 10^{-6}$  kg di betametasone (Celestone Chronodose), a distanza di 24 ore. Il programma di randomizzazione ha utilizzato blocchi equilibrati e variabili stratificati per ospedale, età gestazionale e numero di feti (singolo o gemelli). L'esito primario era la morte o la disabilità neurosensoriale all'età di due anni.

Tra il 28 gennaio 2009 e il 1° febbraio 2013, a questo studio parteciparono 1346 (78%) donne incinte di 1509 feti, sono state divise in modo equo in due gruppi: 679 (50%) donne sono state assegnate a ricevere desametasone e 667 (50%) donne a ricevere betametasone. 27 (4%) feti, neonati o bambini

nel gruppo desametasone e 28 (4%) feti, neonati o bambini nel gruppo betametasone sono morti prima dei 2 anni. L'esito primario di morte o disabilità neurosensoriale all'età di 2 anni è stato determinante per 603 (79%) dei 763 feti le cui madri hanno ricevuto desametasone e 591 (79%) dei 746 feti le cui madri hanno ricevuto betametasone. 18 (3%) di 679 donne nel gruppo desametasone e 28 di 667 (4%) donne nel gruppo betametasone hanno riportato effetti collaterali. Il dolore al sito di iniezione, l'effetto collaterale più frequente, era meno frequente nel gruppo desametasone che nel gruppo betametasone (6 [1%] donne contro 17 [3%] donne).

In conclusione, l'incidenza di sopravvivenza senza disabilità neurosensoriale all'età di due anni non differiva tra il trattamento con desametasone e betametasone. I risultati indicano che entrambi i corticosteroidi prenatali possono essere somministrati alle donne prima della nascita pretermine per migliorare la salute del neonato e del bambino.

## Capitolo 3: Il bambino prematuro

### 3.1 Caratteristiche del neonato prematuro

Il neonato prematuro è un neonato che viene al mondo prima della fine della 37° settimana di età gestazionale. Per età gestazionale consideriamo il numero di settimane complete di gravidanza calcolate a partire dal primo giorno dell'ultimo ciclo mestruale.

In base all'età gestazionale consideriamo il neonato:

- a termine: se nasce tra la 37°-42° settimana
- pretermine: se nasce prima della 37° settimana
- post-termine: se nasce dopo la 42° settimana

Si possono riscontrare delle differenze tra il neonato sano e il neonato pretermine alla nascita, quest'ultimo si presenta più piccolo e fragile.

Si possono evidenziare tre categorie in base al peso:

- di basso peso: < 2,5 kg
- di peso molto basso < 1,5 kg
- di peso estremamente basso < 1kg [14]

Presenta ipotonia muscolare agli arti superiori e inferiori, la cute è sottile e traslucida, eritematosa e alle estremità cianotiche, il cranio rispetto al resto del corpo è voluminoso e i capelli sono fini, soffici e immaturi. Gli occhi sono sporgenti, la fronte e anche il resto del volto presentano una peluria soffice e rada, l'addome è globoso, l'apparato genitale immaturo infine le vene sono particolarmente evidenti [3].



**Figura 8: neonata pretermine nata a 21 settimane e 4 giorni, di peso 0.4 kg e lunghezza 0,26 m.**

### 3.2 Complicanze

Le complicanze che si possono riscontrare nel neonato pretermine sono dovute a organi e sistemi di organi sottosviluppati e immaturi. Il rischio di complicanze aumenta con il grado di prematurità e dipende anche dalla presenza di alcune cause che hanno indotto il parto pretermine come infezioni, diabete, ipertensione arteriosa e preeclampsia [3].

#### 3.2.1 Immaturità cerebrale

Quando un neonato nasce prima dello sviluppo completo del cervello possono emergere delle problematiche, queste includono: una respirazione irregolare e una difficoltà di coordinazione tra deglutizione e respirazione.

La parte del cervello che coordina il respiro può risultare immatura tanto da non garantire un'attività respiratoria costante, per cui il bambino compie respiri superficiali con pause brevi o periodi di apnea di 20 secondi o più.

Inoltre, si può riscontrare un'immaturità circoscritta a quelle aree del cervello che controllano i riflessi che coinvolgono bocca e gola; quindi, non sono in grado di succhiare e inghiottire normalmente con derivati problemi di coordinazione tra deglutizione e respirazione. In aggiunta, nei neonati molto prematuri vi è un aumento del rischio di emorragia cerebrale [3].

#### 3.2.2 Immaturità del tratto digerente e del fegato

Gli episodi legati all'acerbità del tratto digerente e del fegato possono causare diversi problemi, i più comuni sono: episodi di rigurgito, episodi di alimentazione non tollerata, danni intestinali e iperbilirubinemia [3].

Il neonato prematuro potrebbe riscontrare delle difficoltà nell'alimentazione, i riflessi di suzione e deglutizione sono ridotti e lo svuotamento gastrico risulta rallentato, ciò provoca episodi frequenti di rigurgito. L'intestino dei neonati pretermine ha dinamiche più lente rispetto a quelle del neonato sano e ciò provoca una complicanza nell'evacuare. A causa del moto lento del tratto intestinale, i neonati in studio non digeriscono facilmente il latte materno o artificiale che ricevono. Molti neonati prematuri vengono colpiti da un'infezione chiamata enterocolite necrotizzante.

L'enterocolite necrotizzante è una malattia intestinale grave del neonato, "entero" significa intestinale e "colite" significa infiammazione del colon e "necrotizzante" denota la morte delle cellule dell'intestino. Questa malattia colpisce 1 neonato su 1000 nati vivi e può manifestarsi fino al 7% dei neonati con peso molto basso alla nascita. È causa di morte per il 15-30% dei neonati prematuri colpiti da questa malattia. La maggior parte delle cause della manifestazione sono collegate alla prematurità, alla ventilazione assistita, sepsi e ipotensione molteplici risultano.

L'enterocolite necrotizzante è ritenuta una malattia infiammatoria che si innesca quando, durante la seconda settimana di vita si inizia la nutrizione enterale di cui ci si avvale per i bambini con peso ridotto alla nascita. La mucosa intestinale di questi bambini è stata colpita da danni che provocano una grave riduzione dell'afflusso di sangue, creando lesioni della superficie interna dell'intestino che si possono infettare. Tutto questo potrebbe causare una necrosi estesa che può richiedere l'asportazione dei segmenti intestinali colpiti. Generalmente l'attacco ischemico si manifesta a livello dell'ileo ma potrebbe colpire qualsiasi altro tratto [15].

I neonati pretermine tendono a sviluppare iperbilirubinemia, nella quale il fegato del neonato tende ad eliminare lentamente la bilirubina dal sangue. In questo modo, la bilirubina si accumula, conferendo alla pelle e al bianco degli occhi una colorazione giallastra. L'ittero insorge nei neonati prematuri nei primi giorni di vita, generalmente si presenta in forma lieve e viene risolto con un'alimentazione più abbondante ed evacuazioni più frequenti.

Raramente possono accumularsi livelli molto elevati di bilirubina con conseguente rischio di sviluppo del kernittero, questo è una forma di danno cerebrale generato da depositi di bilirubina nel cervello [3].

### 3.2.3 Immaturità del sistema immunitario

I neonati prematuri hanno bassi livelli di anticorpi che sono proteine presenti nel sangue che aiutano a difendersi dalle infezioni. Gli anticorpi della madre attraversano la placenta durante le ultime fasi della gestazione e proteggono il neonato dalle infezioni. I neonati pretermine hanno meno anticorpi protettivi della madre e quindi sono a maggior rischio di sviluppare infezioni ematiche o dei tessuti che circondano il cervello. L'utilizzo di cateteri nei vasi sanguigni e tubi di respirazione, aumenta il rischio di sviluppare infezioni batteriche gravi [3]. Secondo uno studio inglese, i bambini nati prematuramente hanno un sistema immunitario assolutamente efficace: chi viene al mondo prima delle 32 settimane di gestazione finisce per acquisire alcune funzioni immunitarie tipiche dei neonati a termine dopo la nascita. Tale studio è stato condotto dai ricercatori del King's College di Londra e dell'Homerton University Hospital, hanno scoperto che i bambini che nascono prima del tempo acquisiranno tutte le difese immunitarie tipiche di un neonato a termine. Nella ricerca inglese, pubblicata su Nature Communications, il team ha seguito i bambini nati prima delle 32 settimane di gestazione per identificare i gruppi di cellule immunitarie e in che modo si evolvono dopo il parto. Si evidenzia che tutti i profili immunitari dei bambini procedevano in una direzione indipendentemente dal numero di settimane di gestazione alla nascita, ovvero dopo la nascita lo sviluppo immunitario di tutti i neonati segue un percorso stabilito.

In questo studio si è notato che i nati prima delle 28 settimane sono caratterizzati da un'accelerazione dello sviluppo delle loro difese in un arco temporale simile a quello dei nati a termine. La dottoressa Deena Gibbons ha evidenziato come la maggior parte dello sviluppo immunitario avvenga dopo la nascita e che anche i nati pretermine hanno la possibilità di sviluppare un sistema immunitario normale [16].

#### 3.2.4 Immaturità renale

Il sistema renale svolge un ruolo fondamentale nella crescita e nello sviluppo di neonati e bambini, quest'organo subisce un processo di maturazione in corrispondenza del passaggio dall'ambiente fetale all'ambiente extrauterino. La sua funzione subisce cambiamenti adattativi nel periodo neonatale. I prematuri sono particolarmente vulnerabili a causa dei loro reni funzionalmente immaturi, questo induce una complessità maggiore nella gestione di liquidi ed elettroliti. I problemi renali determinano un ritardo della crescita e un accumulo di acido nel sangue chiamato acidosi metabolica [17].

#### 3.2.5 Immaturità polmonare

I neonati di età gestazionale estremamente bassa, nati prima della ventottesima settimana di gestazione nascono nel periodo di transizione tra le fasi canalicolare e sacculare ovvero proprio quando la barriera aria-sangue si sta assottigliando permettendo lo scambio di gas. I polmoni dei nati pretermine possono non avere avuto abbastanza tempo per svilupparsi totalmente. Gli alveoli che assorbono ossigeno dell'aria e rimuovono il diossido di carbonio dal sangue si formano solo all'inizio dell'ultimo trimestre di gravidanza. I tessuti, inoltre, devono produrre un materiale grasso chiamato surfattante. Il surfattante riveste l'interno delle sacche di arie e permette loro di restare aperte durante tutto il ciclo di respirazione. Senza surfattante le sacche di aria tendono a collassare alla fine di ogni respiro, rendendo difficile la respirazione. I polmoni producono surfattante solo dopo la trentaduesima settimana di gravidanza e la produzione non è adeguata fino a 34-36 settimane. Nonostante gli steroidi materni, i tensioattivi e le strategie ventilatorie sofisticate, comprese le nuove modalità meno invasive, sono comuni insufficienza respiratoria e malattie polmonari croniche nei sopravvissuti. Poiché i neonati estremamente prematuri hanno polmoni sottosviluppati non adatti allo scambio di gas, una nuova soluzione consiste nel riprodurre l'ambiente fetale con un supporto extracorporeo utilizzando una placenta artificiale, che si sta sviluppando in laboratorio [18].

### 3.2.6 Immaturità visiva

La retina è una superficie sensibile alla luce che si trova sul fondo dell'occhio. Questa viene vascolarizzata sulla superficie, i vasi crescono dal centro della retina ai bordi durante la gravidanza e terminano il loro sviluppo al termine. Nei neonati prematuri i vasi possono smettere di crescere in modo anomalo, queste anomalie potrebbero far insorgere un tessuto cicatriziale che esercita una trazione sulla retina oppure dar vita a sanguinamento. Il disturbo collegato a questa complicanza viene definito retinopatia della prematurità (ROP) e si verifica dopo il parto, nei casi più gravi la retina si stacca dal retro dell'occhio e può causare cecità. A livello globale, è stato stimato che più di 20'000 bambini sono ciechi ogni anno a causa della (ROP) e altri 12'300 hanno una disabilità visiva da lieve a moderata. Oltre alla perdita della vista, la ROP può causare deficit diffusi nella funzione visiva tra cui ridotta sensibilità al contrasto, difetti del campo visivo, deficit della visione dei colori, strabismo ed errori di rifrazione. Nei paesi con un'assistenza neonatale ben sviluppata, i dati provenienti da banche dati neonatali mostrano un recente calo dell'incidenza di ROP nei neonati di 28 settimane di età gestazionale o meno o con peso alla nascita di 1,5 kg, fenomeno che non si verifica nei paesi a medio e basso reddito. Qui è possibile trovare un'assistenza neonatale meno esperta, una mancanza di monitor per la saturazione di ossigeno e poca o nessuna formazione avanzata per neonatologi, oftalmologi e infermieri neonatali, motivo per cui si vedono non solo bambini estremamente prematuri affetti da ROP ma anche neonati prematuri fino a 34 settimane di gestazione con peso maggiore di 1,5 kg che alla nascita sviluppano tale patologia [19]. I neonati prematuri, in particolare quelli nati prima della trentunesima settimana di età gestazionale, vengono sottoposti a esami oculistici periodici in modo che i medici possano individuare un ipotetico sviluppo anomalo dei vasi sanguigni. Se esiste un alto rischio di distacco della retina, si procede somministrando un trattamento laser o un farmaco chiamato bevacizumab [3].

### 3.2.7 Difficoltà di regolazione dei livelli di zucchero nel sangue

A causa della difficoltà nell'alimentazione e nel mantenimento nella norma dei livelli di zucchero nel sangue, spesso si procede con delle trasfusioni di soluzioni di glucosio per via endovenosa e con la somministrazione di pasti piccoli e frequenti. I neonati pretermine possono sviluppare bassi livelli ematici di glucosio, si parla dunque di ipoglicemia, questi solitamente non presentano sintomi, nel peggiore dei casi possono diventare apatici, ipotonicici, inappetenti o agitati. Altri tendono a sviluppare alti livelli di zucchero nel sangue in seguito ad un'infezione, a emorragie cerebrali o se ricevono troppo glucosio per via endovenosa. L'iperglicemia raramente provoca sintomi e può essere monitorata andando a limitare la quantità di glucosio somministrata al neonato o usando insulina per un breve periodo di tempo.

Il controllo glicemico alterato nei neonati è causa di scarsi esiti dello sviluppo neurologico, danno cerebrale persistente, retinopatia, sepsi, emorragia intraventricolare e morte [3]. Per monitorare la glicemia si procede con dei test di laboratorio oppure usando dei glucometri point of care. Le modalità di test implicano punture dolorose nel tallone, prelievi di sangue e una potenziale anemia. Sono un'alternativa a questi test invasivi i dispositivi di monitoraggio continuo del glucosio. Misurano la concentrazione di glucosio nel liquido interstiziale ogni 10 secondi, fornendo un valore medio ogni 5 minuti [20].

### 3.2.8 Problemi cardiaci

La pervietà del dotto di Botallo resta uno dei problemi che più comunemente coinvolge i neonati pretermine. Il dotto arterioso è un vaso sanguigno fetale che collega le due grandi arterie che fuoriescono dal cuore, l'arteria polmonare e l'aorta. Nella vita fetale la pervietà è fondamentale e costituisce la via di passaggio di circa il 90% dell'output ventricolare destro, in modo da ridurre il flusso che si porta verso il tronco polmonare dove le resistenze sono elevate, è importante proprio perché protegge il ventricolo destro. Nel neonato a termine la parete muscolare del dotto arterioso chiude il vaso sanguigno nelle prime ore o nei primi giorni di vita. Nei neonati pretermine, il vaso sanguigno può restare aperto, provocando un flusso sanguigno eccessivo nei polmoni e un maggior sforzo da parte del cuore. La sua manifestazione risulta essere inversamente proporzionale all'età gestazionale e al peso alla nascita. Questa deformità ha un'incidenza che va dal 60% al 25% dei neonati con un'età gestazionale compresa tra 28 e 33 settimane. Un dotto arterioso emodinamicamente significativo può causare instabilità cardiovascolare, aggravare la sindrome da distress respiratorio, prolungare la necessità di ventilazione assistita e aumentare il rischio di displasia broncopolmonare, emorragia intraventricolare, disfunzione renale, paralisi cerebrale e mortalità. Questa pervietà nel migliore dei casi si chiude autonomamente ma alcune volte si procede con la somministrazione di farmaci oppure mediante procedure chirurgiche [21].

### 3.2.9 Difficoltà nella regolazione della temperatura corporea

I neonati pretermine presentano una superficie cutanea più vasta in relazione al proprio peso rispetto ai nati a termine, per cui tendono a disperdere rapidamente calore e ad avere difficoltà a mantenere la temperatura corporea normale, soprattutto in un ambiente freddo ed esposti a correnti d'aria. La temperatura corporea in situazioni più fresche del solito tende a scendere, i neonati con ipotermia (temperatura inferiore a 36.5 °C) aumentano scarsamente di peso e da qui derivano varie complicanze, l'ipotermia aumenta la mortalità e la morbilità. Questa può essere puramente ambientale o rappresentare una malattia intercorrente. Per prevenire l'ipotermia, i prematuri vengono tenuti al caldo in un incubatore o sotto una lampada a raggi infrarossi [3].

### 3.3 Carta dei diritti del bambino nato pretermine

La “Carta dei diritti del bambino nato prematuro” è stata redatta per la prima volta in Italia dopo l’appello dell’ex segretario generale delle Nazioni unite Ban Ki-moon e approvata nel 2010. Grazie alla spinta del Coordinamento Nazionale Vivere, l’Italia è stato il primo paese al mondo che, recependo l’indicazione dell’OMS, organizzazione mondiale di sanità sulla Strategia Globale della Salute della Donna e del Bambino, ha progettato e promosso questo documento. Questo manifesto rappresenta un passo importante per fare riconoscere alle Istituzioni i diritti inalienabili dei bambini nati prima del termine [8].

**Art. 1** Il neonato prematuro deve, per diritto positivo, essere considerato una persona.

**Art. 2** Tutti i bambini hanno diritto di nascere nell’ambito di un sistema assistenziale che garantisca loro sicurezza e benessere, in particolare nelle condizioni che configurino rischio di gravidanza/parto/nascita pretermine, di sofferenza feto-neonatale e/o di malformazioni ad esordio postnatale.

**Art. 3** Il neonato prematuro ha diritto ad ogni supporto e trattamento congrui al suo stato di salute e alle terapie miranti al sollievo dal dolore. In particolare, ha diritto a cure compassionevoli e alla presenza dell’affetto dei propri genitori anche nella fase terminale.

**Art. 4** Il neonato prematuro ha diritto al contatto immediato e continuo con la propria famiglia, dalla quale deve essere accudito. A tal fine nel percorso assistenziale deve essere sostenuta la presenza attiva del genitore accanto al bambino, evitando ogni dispersione tra i componenti il nucleo familiare.

**Art. 5** Ogni neonato prematuro ha diritto ad usufruire dei benefici del latte materno durante tutta la degenza e, non appena possibile, di essere allattato al seno della propria mamma. Ogni altro nutriente deve essere soggetto a prescrizione individuale quale alimento complementare e sussidiario.

**Art. 6** Il neonato prematuro ricoverato ha il diritto di avere genitori correttamente informati in modo comprensibile, esaustivo e continuativo sull’evolvere delle sue condizioni e sulle scelte terapeutiche.

**Art. 7** Il neonato prematuro ha il diritto di avere genitori sostenuti nell’acquisizione delle loro particolari e nuove competenze genitoriali.

**Art. 8** Il neonato prematuro ha diritto alla continuità delle cure post-ricovero, perseguita attraverso un piano di assistenza personale esplicitato e condiviso con i genitori, che coinvolga le competenze sul territorio e che, in particolare, preveda, dopo la dimissione, l'attuazione nel tempo di un appropriato follow-up multidisciplinare, coordinato dall'équipe che lo ha accolto e curato alla nascita e/o che lo sta seguendo.

**Art. 9** In caso di esiti comportanti disabilità di qualsiasi genere e grado, il neonato ha il diritto di ricevere le cure riabilitative che si rendessero necessarie ed usufruire dei dovuti sostegni integrati di tipo sociale, psicologico ed economico.

**Art. 10** Ogni famiglia di neonato prematuro ha il diritto di vedere soddisfatti i propri speciali bisogni, anche attraverso la collaborazione tra Istituzioni ed Enti appartenenti al Terzo Settore.

## Capitolo 4: Il sistema cardiaco

### 4.1 Dalla circolazione fetale a quella neonatale

La vita del feto è molto diversa dalla vita extrauterina, infatti è immerso nel liquido amniotico, motivo per cui, non può utilizzare i polmoni per respirare ed inalare l'ossigeno. Ugualmente non si alimenta mediante un sistema gastrointestinale per cui necessita di un meccanismo alternativo per ottenere ossigeno e nutrimento. L'organo fondamentale per la sopravvivenza del feto è la placenta ed il sistema di vene e di arterie che la collegano al cuore e agli altri organi del feto.

La placenta è un organo con una forma discoide, altamente differenziato e gioca un ruolo essenziale nella connessione materno-fetale. È composta da due versanti (Figura 9): versante materno e versante fetale, il primo è rivolto verso la parete dell'utero mentre l'altro è rivolto verso la cavità dell'utero.

Il sangue della madre penetra nella placenta dove rilascia, a livello dei villi coriali e spazi intervillosi, nutrienti ed ossigeno per pressione idrostatica che vengono riversati nella vena ombelicale. La vena ombelicale assieme alle arterie ombelicali vanno a comporre il cordone ombelicale che arriverà al feto nel punto in cui si formerà l'ombelico alcuni giorni dopo il parto, dopo la caduta del moncone cordonale [5]. Le arterie ombelicali (arteria iliaca interna) trasportano sangue ricco di diossido di carbonio e di prodotti di rifiuto dal feto alla placenta. Il sangue segue questo circolo dalla vena ombelicale giunge alla vena porta per arrivare al dotto venoso di Aranzio. Giunge poi alla vena cava inferiore, penetra nell'atrio destro, arriva al foro ovale di Botallo, all'atrio sinistro e infine al circolo. I polmoni fetali non funzionano e sono collassati, due shunt provvedono a farli evitare completamente.

Prima si è nominato il dotto venoso di Aranzio, questo è presente solamente nella vita intrauterina e il suo compito è quello di portare il sangue ricco di sostanze nutritive alla vena ombelicale direttamente in prossimità del cuore fetale. Il sangue non giunge all'interno del fegato fetale proprio perché le sostanze nocive sono già state metabolizzate dal fegato materno.

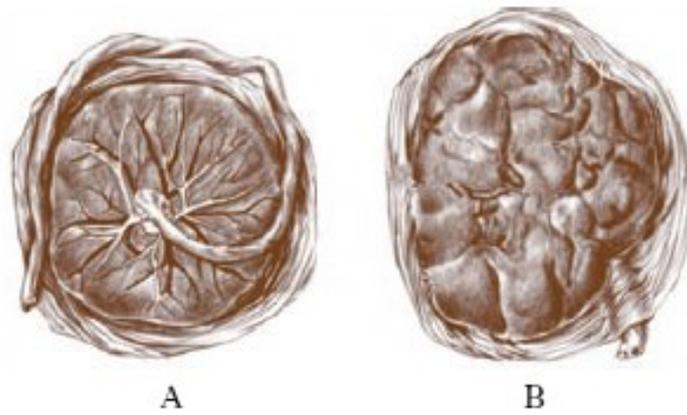
Parte del sangue che giunge all'atrio destro viene deviato nell'atrio sinistro attraverso il forame ovale. Questo permette l'interazione tra atrio destro e atrio sinistro, il sangue giunto in atrio destro passa per la maggior parte e direttamente all'atrio sinistro e da questo giunge al ventricolo sinistro, all'aorta e poi a tutti gli organi fetali, in particolare alla testa, al cervello, che ricevono ossigeno e nutrienti essenziali per il funzionamento.

Il sangue che entra nel ventricolo destro viene pompato nel tronco polmonare, dove incontra il dotto arterioso ovvero il secondo shunt, questo è un vaso che collega il tronco polmonare all'aorta.

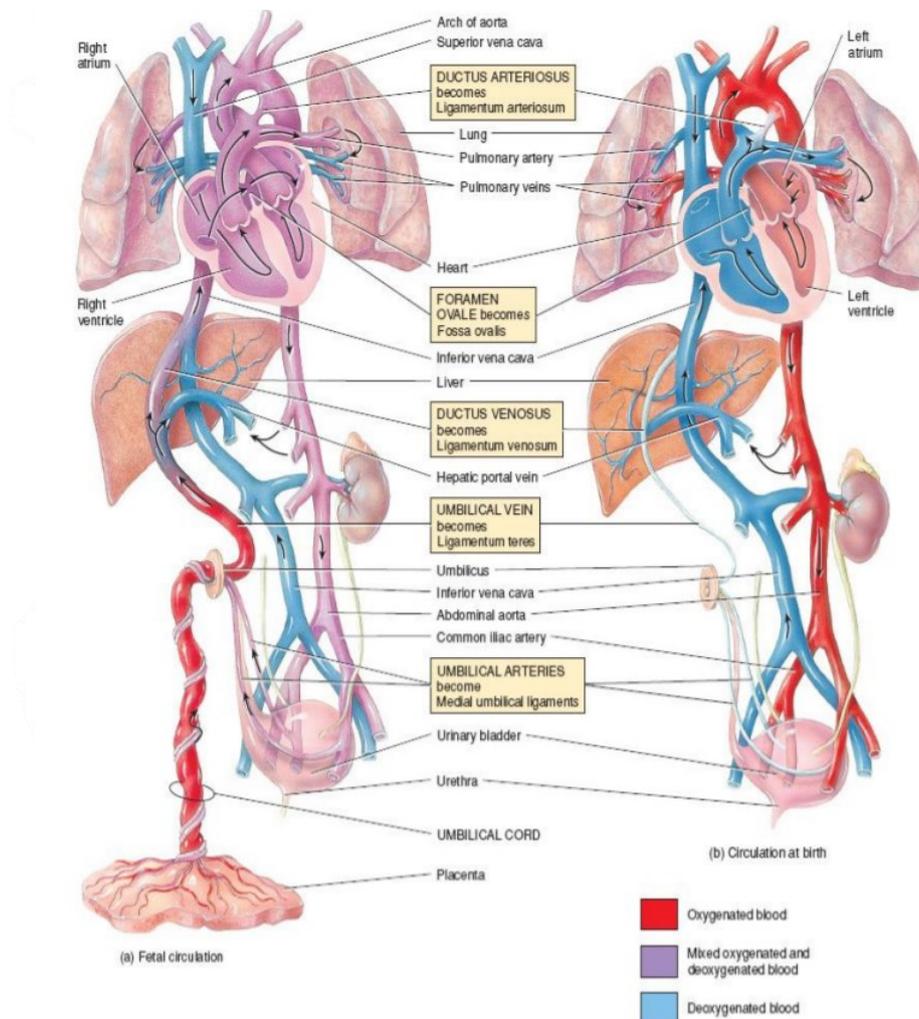
Nella vita extrauterina l'arteria polmonare ha il compito di portare sangue non ossigenato ai polmoni, permettendone l'ossigenazione; nel feto i polmoni non funzionano e il sangue che arriva all'arteria polmonare è già ricco di nutrienti ed ossigeno forniti dalla placenta. I polmoni collassati rappresentano una regione ad alta pressione, il sangue tende a entrare nella circolazione sistemica mediante il dotto arterioso di Botallo. L'aorta porta il sangue ai tessuti del corpo del feto e infine di nuovo alla placenta attraverso le arterie ombelicali. Queste arterie permettono al sangue di giungere alla placenta, dove questa riceverà altro ossigeno e nutrienti dal sangue materno.

La differenza principale tra circolazione fetale e circolazione extrauterina (Figura 10) è rappresentata dal fatto che la parte destra del cuore e l'arteria polmonare e ugualmente la parte sinistra del cuore e l'aorta sono in comunicazione tra di loro, mediante il forame ovale e il dotto di Botallo questa condizione viene definita come circolazione in continuo. Nel neonato la circolazione viene definita in parallelo in quanto la circolazione polmonare e quella sistemica sono totalmente separate.

Alla nascita si osserva l'interruzione della circolazione placentare e l'inizio dell'attività polmonare. Si verifica la chiusura del forame ovale, a causa dell'aumento della resistenza sistemica aumenta anche la pressione nell'atrio sinistro affinché sia maggiore rispetto a quella dell'atrio destro. Anche il dotto arterioso di Botallo subisce delle modifiche, in corrispondenza di questo si ha un flusso da sinistra a destra entro una decina di minuti dal parto, la muscolatura liscia del dotto arterioso risponde alla presenza di ossigeno aumentando l'attività dei canali del calcio causando la costrizione dello shunt che diviene poi un cordone fibroso. Dopo il restringimento della vena ombelicale il neonato sussulta provocando così l'espansione dei polmoni, che produce un brusco decadimento della resistenza vascolare; si assiste quindi ad un marcato aumento del flusso sanguigno polmonare. Dopo la nascita il cordone ombelicale viene tagliato e in pochi giorni il suo moncone cicatrizza nell'ombelico, anche il dotto venoso si chiude diventando un cordone fibroso che nel neonato prenderà il nome di legamento venoso. Rispetto al neonato, il feto ha un riempimento ventricolare ridotto e una contrattilità ridotta [22].



**Figura 9: placenta e cordone ombelicale:** A: lato fetale, presenta i vasi sanguigni e il cordone ombelicale. B: lato materno, dove i villi coriali danno alla placenta una struttura irregolare.



**Figura 10: differenze tra circolazione fetale e circolazione post-parto**

#### 4.2 Conseguenze legate all'imaturità del sistema

Il parto pretermine espone precocemente il sistema cardiovascolare in via di sviluppo alla transizione emodinamica che avviene alla nascita e alle successive esigenze funzionali della vita extrauterina.

In questo sotto-capitolo si fa riferimento ad una revisione condotta da Jonathan G Bensley, Roberto De Matteo, Richard Harding e Mary J Black, che si concentra su come la nascita pretermine influenzi lo sviluppo del cuore. Tali studi prendono in considerazione lo sviluppo cardiaco delle pecore proprio perché esse rappresentano un modello eccellente in merito.

Il fine di tale revisione è quello di mostrare che gli individui nati prematuri hanno un aumentato rischio di malattie cardiovascolari in età adulta, come aumento della pressione arteriosa media, una forma cardiaca anormale, prestazioni non ottimali e cambiamenti nel sistema cardiovascolare.

Inoltre, tale revisione evidenzia come i corticosteroidi prenatali, la limitazione della crescita intrauterina e l'esposizione alla corioamnionite abbiano anche il potenziale di influenzare la crescita cardiaca nel neonato pretermine.

I neonati prematuri vengono al mondo in un momento in cui è probabile che i loro organi siano strutturalmente e funzionalmente immaturi. Tale immaturità può condurre a lesioni e adattamenti strutturali che hanno come primo obiettivo la sopravvivenza del neonato, ma tali meccanismi provocano una certa vulnerabilità a lungo termine alle malattie del sistema coinvolto. Questo è evidente per il sistema cardiaco, infatti, sono stati condotti studi che hanno messo in luce che spesso i motivi dell'insorgenza di una malattia cardiovascolare trova origine in episodi precedenti. Questo concetto venne approfondito e trattato per la prima volta negli anni '80 dal professore David Barker. Tale studio propone che un ambiente anormale durante i primi anni di vita prenatale o postnatale possa alterare la struttura degli organi, la biochimica, la genetica e la fisiologia di un individuo, in modo tale da aumentare il rischio di malattia futura. Lo studio di Barker si concentrò sull'ipotetica relazione tra basso peso alla nascita e rischio di malattie cardiovascolari. Questo studio venne eseguito su 5654 uomini nati nell'Hertfordshire tra il 1911 e il 1930 ed andò a confermare l'ipotesi iniziale, ovvero uno stretto legame tra peso alla nascita e l'insorgenza di malattie cardiovascolari. I soggetti con un basso peso alla nascita (inferiore a 2,5 kg) hanno mostrato un alto rischio di morte per cardiopatia ischemica. Numerose ricerche hanno evidenziato che la nascita pretermine è motivo di incremento della pressione arteriosa nei bambini, negli adolescenti, negli adulti e negli anziani. Tale fenomeno non è da trascurare proprio perché una pressione arteriosa elevata è uno dei principali fattori di rischio per lo sviluppo di malattie cardiovascolari avversi come l'infarto del miocardio e l'ictus. Variazioni piccole di pressione arteriosa hanno effetti notevoli sull'incidenza di malattie cardiovascolari.

Una riduzione di 626,61 Pa nella pressione arteriosa media abbassa il rischio di ictus del 32% e di cardiopatia ischemica del 20%. Molti studi epidemiologici hanno descritto una relazione inversa tra l'età gestazionale alla nascita e la pressione arteriosa sistolica. In Nuova Zelanda, uno studio su 458 soggetti nati prematuri, esaminati all'età di 30 anni, ha riscontrato un aumento della pressione sistolica di 66,7 Pa per ogni settimana di gestazione inferiore al termine completo.

Uno studio condotto dai ricercatori della Oxford Cardiovascular Clinical Research Facility indica che le differenze morfologiche e riguardanti la funzione cardiaca persistono fino alla prima età adulta. È stata condotta una metanalisi di 32 studi osservazionali che ha coinvolto un totale di 1471 persone nate pretermine e 1665 nate a termine e hanno paragonato la struttura e la funzionalità del cuore utilizzando l'ecocardiografia o risonanza magnetica cardiovascolare. In relazione ai neonati, i parametri della funzionalità cardiaca, ovvero, funzione ventricolare sinistra, ventricolare destra e sistolica, erano inferiori nei nati pretermine rispetto a quelli nati a termine.

Inoltre, rispetto ai nati a termine, i bambini e neonati pretermine presentavano una frazione di eiezione ventricolare più bassa, con una differenza media ponderata di -2.89% e una frazione diastolica biventricolare inferiore con una media ponderata di -1.19 cm/secondo. Seppur, a partire dall'infanzia la frazione di eiezione ventricolare risultava stabile nei soggetti pretermine, l'indice di gittata sistolica del ventricolo sinistro calava all'inizio dell'età adulta. La funzione diastolica di picco del ventricolo sinistro nei soggetti prematuri peggiorava dopo l'infanzia, con pressione di riempimento elevate. All'inizio dell'età adulta, i prematuri avevano dimensioni interne del ventricolo sinistro più piccole, un minor volume telediastolico del ventricolo sinistro indicizzato e un aumento della massa rispetto agli individui nati a termine. Adam Lewandowski afferma che la capacità del ventricolo sinistro di rilassarsi e riempirsi di sangue risulta inferiore nei neonati pretermine e sembra peggiorare con l'età. Inoltre, il livello di ispessimento della parete muscolare del ventricolo sinistro tende ad aumentare più velocemente dall'infanzia all'età adulta nelle persone nate pretermine.

Ad oggi, le prove che collegano la nascita pretermine a malattie cardiovascolari successive sono state derivate principalmente da dati sulla pressione arteriosa, sulla morfometria dei vasi sanguigni e sulla vascolarizzazione periferica; questi parametri sono facili da misurare e sono utili predittori del rischio futuro di malattie cardiovascolari, anche quando non sono presenti sintomi cardiovascolari conclamati. È importante sottolineare che la malattia cardiovascolare è un processo che si sviluppa lentamente e che una patologia cardiovascolare conclamata di solito impiega decenni per manifestarsi. La sopravvivenza dopo un parto estremamente pretermine è un fenomeno relativamente recente. Quindi, sebbene questi soggetti prematuri possano essere a rischio di malattie cardiovascolari successive, i sintomi evidenti potrebbero non essere ancora evidenti.

The Helsinki Birth Cohort Study di 19'015 soggetti nati tra il 1924 e il 1944 ha dimostrato un aumento del rischio di malattie cardiovascolari nelle femmine adulte nate prima delle 34 settimane completate di gestazione; l'hazard ratio per la malattia coronarica era 1,98 [intervallo di confidenza al 95% (CI) 1,18-3,30]. È interessante notare che questo aumento del rischio non è stato osservato nei maschi nati prematuri. Uno studio più recente su tutti i giovani adulti (di età compresa tra 18 e 30 anni) nati in Svezia tra il 1983 e il 1995 ( $n = 1'306'943$ ) ha mostrato che i nati prima delle 32 settimane di gestazione avevano un tasso di malattie cerebrovascolari due volte superiore a quelli nati a termine. Gli adulti nati prematuri sono stati studiati e si è riscontrato in loro un aumento della massa muscolare cardiaca e una funzione ridotta, questi soggetti sono a maggior rischio di cardiopatia ischemica e insufficienza cardiaca. Un altro studio, utilizzando l'ecocardiografia, ha esaminato la morfometria cardiaca e le prestazioni, in bambini prematuri stratificati per età alla nascita (24-27, 28-31 e 32-35 settimane), in modo seriale attraverso 4 settimane di osservazione. Questo studio ha mostrato che le prestazioni cardiache sono aumentate durante le quattro settimane, tranne che nel gruppo estremamente pretermine; questo gruppo non ha raggiunto le prestazioni cardiache attese in base all'età, anche a quattro settimane dalla nascita.

Un recente studio canadese ha utilizzato l'ecocardiografia per confrontare la funzione cardiaca di 30 neonati prematuri sani (nati in età gestazionale <30 settimane) con 30 neonati nati a termine; i neonati sono stati tutti esaminati a 28 giorni dalla nascita e un sottogruppo di neonati prematuri è stato esaminato a un'età equivalente al termine. In quello studio, i neonati prematuri hanno mostrato disfunzione ventricolare sinistra sia durante la sistole che durante la diastole; tuttavia, non c'erano differenze nell'accorciamento frazionario, nella frazione di eiezione o nei tassi di deformazione tra neonati a termine e prematuri. La "velocità di deformazione" si riferisce alla capacità della parete cardiaca di deformarsi o cambiare forma nel tempo; quindi, è una misura di quanto bene il cuore si contrae e si rilassa durante la sistole e la diastole, rispettivamente. All'età equivalente al termine, i neonati prematuri mostravano una normale funzione ventricolare sinistra sistolica, ma la funzione diastolica ventricolare sinistra era anormale. In contrasto, non c'era alcuna differenza nella funzione cardiaca all'età equivalente al termine nei neonati nati prematuri. Questo studio ha mostrato che all'età equivalente al termine, non c'erano differenze nella geometria cardiaca e nelle prestazioni tra neonati prematuri nati moderatamente prematuri e neonati nati a termine. Le prestazioni cardiache sono aumentate normalmente nei neonati prematuri, come previsto con la crescita postnatale.

Dati i risultati alquanto contrastanti di questi studi, sembrerebbero giustificati studi più ampi in popolazioni più differenti di pazienti (comprese le gravidanze complicate da restrizione della crescita in utero e corioamnionite). Ciò aiuterebbe a chiarire come il cuore umano si adatta alla vita extrauterina dopo il parto normale così come dopo il parto pretermine.

Sulla base delle prove attualmente disponibili, sembra probabile che, sebbene inizialmente la prestazione cardiaca dei neonati prematuri sia inferiore a quella dei bambini nati a termine, la prestazione cardiaca generalmente migliora a un livello paragonabile a quello dei bambini nati a termine di pari età. Sebbene le prove disponibili siano contrastanti, suggeriscono che i bambini nati estremamente prematuri possono impiegare più tempo per raggiungere una normale prestazione cardiaca.

Ora stanno emergendo prove sperimentali che dimostrano cambiamenti strutturali e fisiologici nel sistema cardiovascolare a seguito di parto pretermine. È probabile che molti di questi cambiamenti siano adattamenti cardiovascolari alla nascita pretermine come risultato dei cambiamenti emodinamici che si verificano alla nascita; gli adattamenti strutturali probabilmente faciliteranno la sopravvivenza a breve termine, ma se persistono possono avere conseguenze deleterie a lungo termine per la salute cardiovascolare. Gran parte delle attuali conoscenze su questo argomento è derivata da studi sperimentali, in particolare quelli che utilizzano modelli ovini di nascita pretermine. Le pecore sono un ottimo modello per studiare gli effetti della nascita pretermine sul sistema cardiovascolare. Come gli esseri umani, le pecore hanno un lungo periodo gestazionale, generalmente danno alla luce figli singoli o gemelli, con dimensioni e peso simili a quelle umane alla nascita.

In relazione al sistema cardiovascolare, la crescita e la maturazione dei cardiomiociti durante la gestazione e nel periodo perinatale sono molto simili a quelle del cuore umano. Il consolidato modello ovino di nascita pretermine offre l'opportunità di esaminare gli effetti diretti della nascita pretermine su un sistema cardiovascolare immaturo, in una specie in cui i tempi di maturazione del sistema cardiovascolare assomigliano a quelli dell'umano. Data l'importanza del modello ovino per gli studi sulla fisiologia e sulla crescita fetale, in questa rassegna ci si concentra principalmente su studi sperimentali condotti su pecore, insieme a studi non invasivi condotti su soggetti umani.

Sono stati svolti degli studi riguardanti il rimodellamento inadatto e la crescita cardiovascolare alterata dopo la nascita. In questi studi, dopo l'induzione di un parto moderatamente pretermine (equivalente alla nascita a 32 settimane di gestazione nell'uomo) e l'esame a 8 settimane dopo l'età equivalente al termine, è stato dimostrato utilizzando la microscopia confocale (Figura 11) e l'analisi delle immagini che c'era un aumento della deposizione di una matrice extracellulare in entrambi i ventricoli, ciò si definisce ipertrofia dei cardiomiociti e maturazione anormale dei cardiomiociti, inclusa l'induzione di poliploidia. C'erano anche aree localizzate di infiltrazione di linfociti e mastociti nel miocardio in un certo numero di cuori pretermine, indice di infiammazione e di danno miocardico. I mastociti hanno un ruolo importante nel mantenimento di una sana rete di collagene miocardico, attraverso la promozione della fibrosi e la degradazione del collagene tramite le metalloproteinasi della matrice.

Dopo gli studi eseguiti su pecore, due studi clinici hanno confrontato la crescita e la funzione cardiaca nei giovani adulti nati sia pretermine o a termine, utilizzando la risonanza magnetica (MRI).

Nel primo di questi due studi, è stato dimostrato che la nascita pretermine era associata ad un aumento della massa della parete ventricolare sinistra, a una geometria anormale della parete (un diametro ridotto della camera interna, la parete libera del ventricolo sinistro era più corta e l'apice del ventricolo sinistro non era più centrato normalmente) e disfunzione sistolica e diastolica nel ventricolo sinistro. Questi cambiamenti sono probabilmente il risultato di un aumento prematuro, correlato alla nascita, della pressione arteriosa sistemica e quindi del post carico ventricolare sinistro.

Immediatamente dopo la nascita pretermine, è richiesto un adattamento relativo alla prestazione cardiaca extrauterina da un miocardio in cui lo sviluppo dei cardiomiociti è appropriato per le richieste cardiache in utero.

Nel secondo di questi studi, è stato dimostrato che gli effetti della nascita prematura sono ancor più marcati nel ventricolo destro. Rispetto ai giovani nati a termine, quelli nati prematuri hanno mostrato un volume della camera telediastolica ventricolare destra ridotto e un aumento del 20% della massa della parete ventricolare destra. Di importanza funzionale, il 6% dei giovani nati prematuri aveva una frazione di eiezione ventricolare destra inferiore al 45%, a significare una lieve disfunzione sistolica. Lo scarso sviluppo del ventricolo destro dopo la nascita pretermine potrebbe essere il risultato di una riduzione prematura della pressione arteriosa sistemica e quindi del post-carico ventricolare destro.

Interventi necessari per sostenere la vita nel reparto di terapia intensiva neonatale, come la ventilazione assistita e la somministrazione di corticosteroidi, può anche avere un impatto negativo sullo sviluppo del ventricolo destro. Tuttavia, il meccanismo alla base di tali cambiamenti è ancora indeterminato.

In sintesi, questi studi clinici hanno mostrato che il livello di prematurità alla nascita influenzava direttamente la crescita postnatale del cuore. Per ogni settimana di prematurità si è verificato un aumento della massa ventricolare sinistra dell'1,5%, un aumento della massa ventricolare destra del 2,7% e una riduzione della frazione di eiezione del ventricolo destro del 2,5%; non c'era alcun cambiamento nella frazione di eiezione ventricolare sinistra. I soggetti in questo studio avevano tutti meno di 35 anni ed è probabile che gli effetti negativi sulla struttura e sulla funzione cardiaca fossero aggravati con l'età.

Oltre ai cambiamenti strutturali nel muscolo cardiaco, numerosi studi hanno riportato differenze nella crescita vascolare in soggetti umani nati prematuri, che possono contribuire all'elevata pressione sanguigna osservata in questi individui.

Gli studi sulla struttura e la funzione vascolare hanno utilizzato l'imaging a ultrasuoni e laser Doppler, nonché le tecniche di risonanza magnetica. Uno studio iniziale condotto da Edstedt Bonamy ha esaminato ragazze adolescenti nate pretermine (età gestazionale 34 settimane) e ha riportato aorte addominali più strette, ma più conformi e un flusso sanguigno cutaneo periferico inferiore rispetto alle ragazze nate a termine.

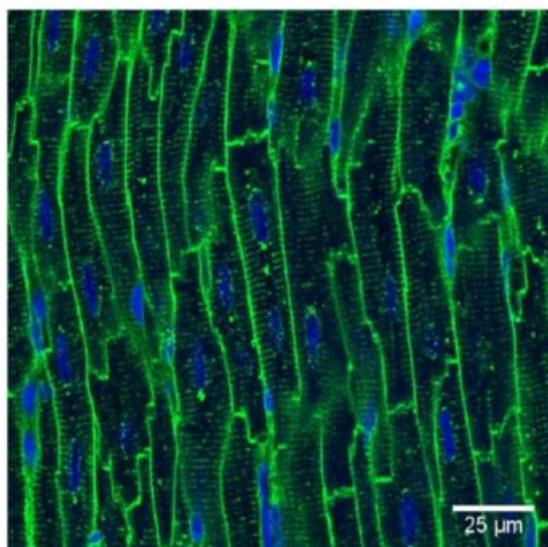
L'analisi di imaging a risonanza magnetica di follow-up condotta in ragazzi e ragazze adolescenti pretermine ha dimostrato un restringimento del 16% nell'aorta toracica e un restringimento dell'aorta addominale del 19% negli individui nati prematuri, dopo aver corretto per dimensione corporea e sesso. C'è stata anche una riduzione media del 7% del numero di capillari per mm<sup>2</sup> di pelle nella punta delle dita (valutata mediante microscopia intravitale), che probabilmente spiega il ridotto flusso sanguigno cutaneo periferico. Questi cambiamenti vascolari possono essere una conseguenza degli adattamenti vascolari nei vasi sanguigni immaturi che si verificano subito dopo la nascita prematura in risposta all'incremento della pressione arteriosa correlato al parto prematuro.

Uno dei letti vascolari più facilmente studiati è quello della retina; il restringimento arteriolare della retina è un buon predittore di ipertensione.

In un ampio studio su 4'122 bambini di 6 anni, è stato riscontrato che il grado di prematurità era direttamente correlato al restringimento delle arteriole retiniche.

Studi su agnelli prematuri hanno dimostrato che la composizione strutturale della parete dell'aorta ascendente e dell'arteria polmonare è direttamente influenzata dalla nascita pretermine. Nelle pecore nate moderatamente pretermine si è verificato un ispessimento della parete aortica e una ridotta area del lume a otto settimane di età equivalente post-termine. Questo è stato accompagnato da un aumento della deposizione di elastina all'interno della parete aortica; tuttavia, il contenuto di muscolatura liscia è stato ridotto. Al contrario, non ci sono stati cambiamenti nella morfometria della parete dell'arteria polmonare a otto settimane dall'età equivalente al termine, sebbene la proporzione di elastina all'interno della parete dei vasi sanguigni fosse aumentata. Questi cambiamenti strutturali sono probabilmente il risultato di adattamenti strutturali dell'arteria immatura in risposta ai cambiamenti prematuri della pressione arteriosa legati alla nascita.

Di preoccupazione, in questi studi si osservò la presenza di danno arterioso e successiva riparazione della parete aortica ascendente in quattro dei sette agnelli prematuri. Le lesioni aortiche erano approssimativamente circolari (circa 0,0025 m di diametro e  $8 \times 10^{-4}$  m di profondità) e si estendevano in profondità nella media. Il tessuto di riparazione era composto da collagene e muscolatura liscia, con livelli molto bassi di elastina. È molto probabile che la lesione aortica si sia verificata nel periodo immediatamente successivo alla nascita pretermine, quando l'aorta immatura è stata prematuramente esposta al brusco aumento della pressione sanguigna che si verifica al momento della nascita [23].



**Figura 11:** *Micrografia fotografica confocale del ventricolo sinistro di un agnello di 10 settimane.. L'agglutinina di germe di grano, AlexaFluor 488, ha colorato le membrane cellulari (appare in verde), e il DAPI ha colorato i nuclei cellulari (appare in blu). Negli studi di Bensley le dimensioni e la nuclearità dei cardiomiociti sono state valutate con queste tecniche [23].*

## Capitolo 5: Il sistema polmonare

### 5.1 Le vie aeree nel neonato

Nel neonato le alte vie aeree sono diverse rispetto a quelle di un adulto per struttura e funzione, sono più alte e più anteriori (Figura 12). A causa delle loro ridotte dimensioni si prestano a fenomeni ostruttivi. Il neonato possiede una respirazione per lo più nasale, l'impossibilità di una respirazione fisiologica nasale può determinare l'insorgenza di fenomeni asfittici e di disturbi della nutrizione. La cavità faringea è composta da tre porzioni: rinofaringe, orofaringe e ipofaringe. Nella parte superiore della rinofaringe vi è la tonsilla faringea. L'orofaringe, ovvero il tratto medio della laringe, è delimitata in alto dal margine libero del velo pendulo del palato molle, in basso dalla base della lingua e sui lati dagli archi palatini.

La lingua del neonato è molto grande in proporzione all'osso mandibolare [24]. La laringe del neonato è localizzata in posizione più cefalica, a livello della quarta vertebra cervicale rispetto alla sesta e settima vertebra cervicale dell'adulto e le sue dimensioni sono molto più piccole in rapporto alla superficie corporea. L'epiglottide è soffice mentre nell'adulto strutturalmente è rigida. Il palato molle è aderente alla base della lingua in modo tale da chiudere l'istmo oro-faringeo e mantenere la pressione negativa generata durante la suzione. Alla nascita, durante la respirazione, palato molle ed epiglottide sono a contatto. Si realizza così una continuità naso-faringo-laringea che permette la respirazione nasale [25]. L'iperreattività delle vie aeree osservata nei neonati pretermine è associata a una storia di esposizione prolungata all'ossigeno supplementare o di esposizione a qualche forma di pressione positiva. [26]

### 5.2 Sistema polmonare prenatale e postnatale.

Il solco polmonare rappresenta la prima traccia di quello che diverrà l'apparato respiratorio, questo appare intorno alla terza o quinta settimana. Il solco tende ad allungarsi verso il basso e si dirama in due gemme polmonari. Queste si ramificano ripetutamente e si sviluppano lateralmente e posteriormente. Il risultato di questa diramazione continua è la formazione dell'albero bronchiale che trova completezza fino ai bronchioli entro la fine del sesto mese. Gli alveoli si formano per gemmazione dai bronchioli, sia durante la gestazione sia dopo la nascita, infatti, il numero completo di alveoli si raggiunge all'età di dieci anni. I polmoni sono isolati dal cuore entro la nona settimana per la formazione del pericardio ed entro la nona si viene a formare il diaframma che separa i polmoni e le pleure dalla cavità addominale. A ventotto settimane l'apparato respiratorio è sviluppato in modo da garantire la vita indipendente.

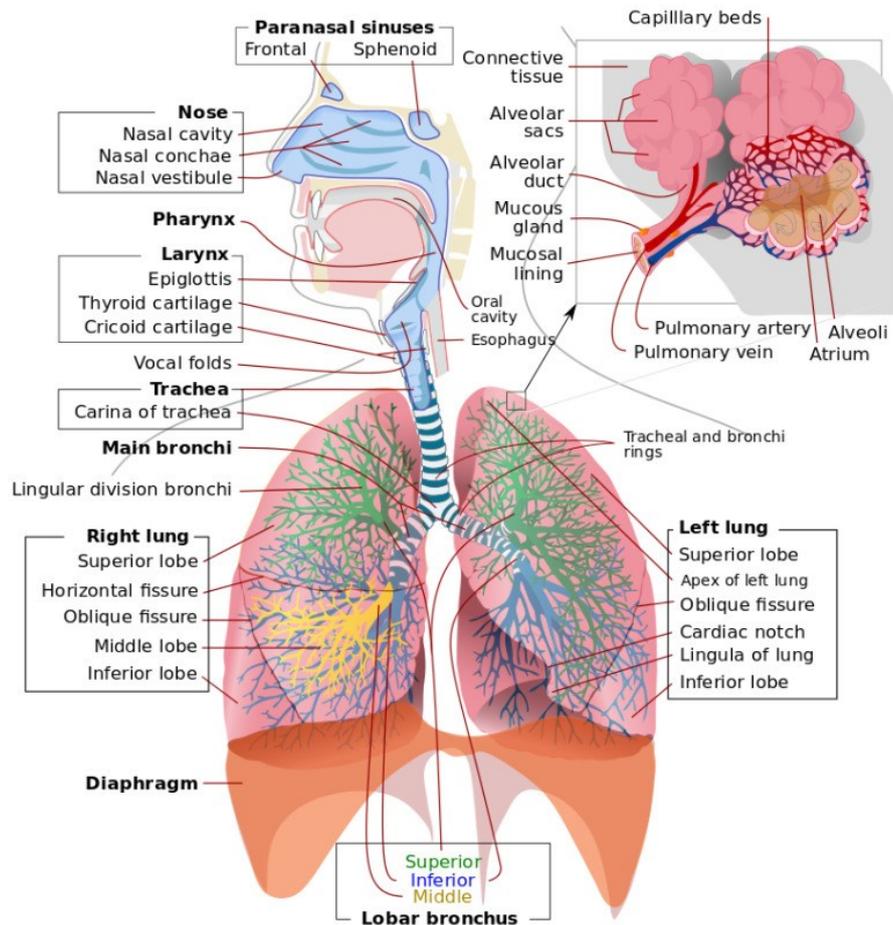
Entro la undicesima settimana il feto intraprende i moti respiratori che prendono il nome di respirazione fetale, mediante la quale inspira ed espira ritmicamente il liquido amniotico anche per otto ore al giorno. La respirazione stimola la formazione del polmone e prepara i muscoli respiratori per la vita extrauterina.

Nel periodo prenatale il polmone non svolge alcuna funzione di scambio gassoso e le vie aeree e gli alveoli sono ripieni di liquidi alveolari. Quando il neonato respira aria, il liquido presente nei polmoni viene assorbito dal sangue polmonare e dai capillari linfatici. Il neonato spende molta energia per esercitare la respirazione, i polmoni nel feto sono collassati e senza aria, e il bambino deve fare dei forti respiri per aprire gli alveoli polmonari. Una volta gonfiati gli alveoli difficilmente si sgonfiano. Anche i vasi polmonari sono collassati nel feto, quando il neonato fa il suo primo respiro la diminuzione della pressione toracica attira il sangue nel circolo polmonare e dilata i vasi. Non appena le resistenze polmonari decadono, il forame ovale e il dotto arterioso si chiudono ed il flusso del sangue polmonare aumenta per adattarsi al flusso dell'aria [5] (Figura 12).

È stato detto che l'anatomia bronchiale lobare, segmentale e sub-segmentale è definita nel secondo mese di vita fetale ed è vicina alla disposizione che si ritrova in età adulta. Le dimensioni e la dinamica respiratoria sono completamente diverse. Il sistema bronchiale nel neonato è stretto e ciò causa un aumento delle resistenze delle vie aeree. Trachea e bronco principale destro sono uno la continuazione dell'altro, il bronco principale di destra ha calibro maggiore del sinistro ma è più corto. Come si può comprendere, le strutture bronchiali nel neonato sono più piccole rispetto a quelle dell'adulto. Il supporto cartilagineo è più lasso e di conseguenza soggetto a fenomeni compressivi e distorsivi. Dal nono al diciottesimo mese di vita vi è la crescita del numero di alveoli polmonari e la maturazione del circolo polmonare.

Durante i primi giorni di vita l'interstizio dei setti alveolari si assottiglia con un avvicinamento delle due reti capillari che andranno poi a fondersi e questo fenomeno rappresenta l'ultima fase dello sviluppo polmonare. Un fenomeno che caratterizza le prime settimane di vita è l'aumento della sua areazione definita come il rapporto tra contenuto d'aria e volume polmonare. Tra il diciottesimo e ventiquattresimo mese di vita lo sviluppo del polmone prosegue in concomitanza con la crescita della massa corporea e con un rapporto fisso tra contenuto aereo e volume polmonare. La trachea decorre lungo la linea mediana del collo e del mediastino, per cui questa è in parte extra e in parte intratoracica. La sua lunghezza nel neonato è pari a 0,04-0,05 m e presenta uno scarso sostegno cartilagineo. La trachea dei prematuri rispetto ai neonati nati a termine possiede una maggior compliance a causa dell'immatunità polmonare degli anelli cartilaginei. Bisogna ricordare che nei primi giorni di vita vi è un aumento della muscolatura liscia a livello delle vie aeree. Per quanto riguarda la gabbia toracica ha una forma e una struttura differente, la sua forma è cilindrica invece che ellissoidale e gli scambi

respiratori sono meno efficienti a causa del decorso orizzontale delle coste, la scarsa ossificazione e la minore escursione diaframmatica [26][27].



*Figura 12: anatomia delle vie aeree e del polmone [24]*

### 5.3 Fisiologia respiratoria nel neonato

L'atto più significativo del neonato una volta venuto al mondo è il primo respiro, questo è indotto da molteplici eventi. Chemorecettori situati nell'arco aortico e nella carotide percepiscono la riduzione dei livelli ematici della pressione parziale di ossigeno ( $\text{PaO}_2$ ) e l'aumento della pressione parziale di anidride carbonica ( $\text{PaCO}_2$ ); questo stimola i centri respiratori cerebrali.

Un secondo contributo al primo respiro si ha in seguito al parto vaginale e alla compressione e ri-espansione della gabbia toracica, che causa l'entrata di aria nei polmoni, facilitata dall'eliminazione del liquido polmonare.

Un terzo fattore è l'immediato cambiamento dall'ambiente caldo e buio dell'utero a quello freddo, luminoso e rumoroso della sala parto che, insieme alle stimolazioni tattili, suscita il pianto, che agevola il respiro spontaneo.

Dopo il primo respiro, le molecole di surfactante si posizionano sulla superficie alveolare riducendo la pressione trans-polmonare nei respiri successivi.

Il respiro del neonato è completamente diaframmatico e resta di tipo addominale fino all'età di tre anni, successivamente diventa di tipo misto per raggiungere una respirazione toracica dopo i sette anni.

La distensione elastica dei polmoni è assicurata soprattutto dal surfactante polmonare, composto lipoproteico che, estendendosi sulla superficie degli alveoli, ne riduce la tensione superficiale, mantenendo l'espansione alveolare anche durante l'espirazione. In base al grado di prematurità il neonato può presentare un deficit primitivo di surfactante, che lo espone all'atelettasia polmonare e allo sviluppo della sindrome da distress respiratorio. Nel neonato a termine la FR si aggira intorno ai 20/60 atti respiratori al minuto mentre nel neonato pretermine è pari indicativamente a 40/60 atti respiratori al minuto [27].

### 5.4 Malattie respiratorie del neonato

Le malattie polmonari, come la displasia broncopolmonare (BPD), il respiro sibilante e l'asma, rimangono cause significative di morbilità e mortalità nella popolazione pediatrica, in particolare nel contesto del parto prematuro. Gli esiti polmonari in questi bambini sono fortemente influenzati dalle esposizioni perinatali, tra cui l'infiammazione prenatale, gli interventi in unità di terapia intensiva postnatale e gli agenti ambientali.

Prima di entrare nel vivo della trattazione è bene definire il significato di ipossia e iperossia.

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

L'iperossia, al contrario, indica una situazione in cui il livello di ossigeno è elevato.

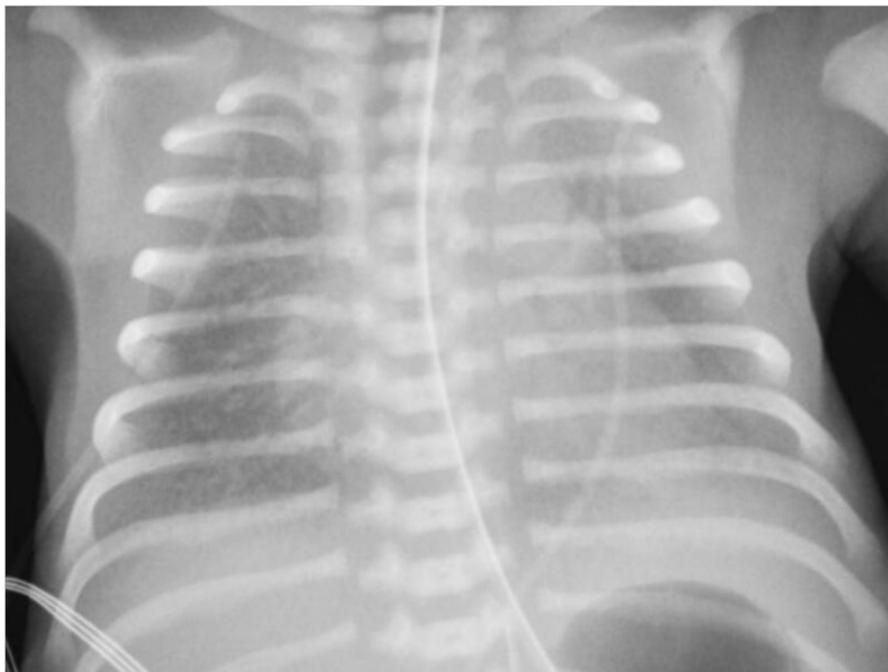
I neonati prematuri, con la loro struttura polmonare sottosviluppata e il sistema antiossidante immaturo, sono particolarmente a rischio di danni. Sia l'iperossia che l'ipossia possono provocare un'alterazione della struttura alveolare, portando a un numero ridotto di alveoli, nonché pareti alveolari ispessite e setti che predispongono a uno scambio gassoso meno efficiente. La struttura e la funzione delle vie aeree possono anche essere influenzate negativamente da alterazioni della tensione di ossigeno che portano ad un aumento dell'incidenza di malattie reattive delle vie aeree come l'asma, anche in età adulta.

Tutti questi effetti dannosi sono stati evidenziati in misura variabile in modelli animali o cellulari del polmone in via di sviluppo. Tuttavia, sebbene siano noti molti degli effetti dell'iperossia e dell'ipossia, rimane un divario critico in termini di interventi clinici efficaci per prevenire questi danni. L'ossigeno supplementare rimane un trattamento importante e necessario, nonostante i suoi effetti collaterali. Sfortunatamente, gli effetti della variazione della tensione di ossigeno nel polmone in via di sviluppo sono piuttosto vasti, influenzando su tutto, dalla struttura alveolare e delle vie aeree fino all'infiltrazione di cellule infiammatorie. Con così tanti meccanismi variabili ed effetti a lungo termine in gioco, è improbabile la possibilità di trovare un modo per prevenire tutti gli effetti deleteri contemporaneamente. Tuttavia, acquisire una migliore comprensione di alcuni dei meccanismi chiave, come la generazione delle forme reattive dell'ossigeno e lo stress ossidativo, può portare a una migliore terapia per prevenire alcuni dei principali danni. I neonati prematuri sono esposti a un ambiente spesso in rapido cambiamento con episodi intermittenti di iperossia e ipossia che si verificano durante il primo periodo neonatale. L'effetto di questi rapidi cambiamenti nella tensione dell'ossigeno è in gran parte sconosciuto e rimane un'area interessante, sebbene complicata, per uno studio futuro [28].

#### 5.4.1 *Sindrome da distress respiratorio (RDS)*

Questa sindrome implica la comparsa di distress respiratorio poche ore dopo la nascita e si presenta nel 2% di tutti i nati vivi, ma ha un'incidenza superiore nei neonati prematuri. Si verifica in circa 24'000 bambini nati negli Stati Uniti ogni anno. In uno studio sui bambini nati tra il 2003 e il 2007 presso vari centri della Rete di ricerca neonatale del National Institute of Child Health and Human Development (NICHD), il 98% dei bambini nati a 24 settimane aveva RDS, mentre a 34 settimane l'incidenza era del 5%, e a 37 settimane era inferiore all'1%. È la complicanza più comune della prematurità che induce a una significativa morbilità nei neonati pretermine e alla mortalità nei neonati con peso alla nascita molto basso. L'incidenza di RDS è inversamente proporzionale all'età gestazionale del neonato, con malattia più grave nei neonati più piccoli e prematuri.

Il difetto principale è una carenza di surfattante, che inizia a essere rilevabile nel polmone fetale tra la ventesima e ventiquattresima settimana di gestazione, ma la cui concentrazione aumenta rapidamente solo dopo la trentesima settimana. Pertanto, la prematurità è un fattore importante nell'eziologia della sindrome da distress respiratorio. Altri fattori di rischio sono il sesso maschile, parto cesareo, lo stress perinatale o neonatale e il diabete materno. Si crede che vi sia una predisposizione genetica a sviluppare la sindrome, basata su variazioni ereditarie delle proteine A e B del surfattante. La malattia si manifesta con difficoltà inspiratorie causate da una ridotta compliance dovuta all'elevata tensione superficiale del liquido di rivestimento alveolare con deficit di surfattante. Il disturbo procede fino all'insufficienza respiratoria, al collasso alveolare, al deposito di membrane ialine e all'edema polmonare, che induce alla denaturazione del surfattante e infine all'alterazione dello scambio dei gas, causando una grave ipossiemia. L'incremento della resistenza vascolare polmonare può far aumentare la pressione atriale destra e provocare la riapertura del forame ovale, aumentando lo shunt (Figura 13) [29][30].



***Figura 13: radiografia del torace di un neonato pretermine con sindrome da distress respiratorio. Si nota una diffusa nebulosità bilateralmente con broncogrammi aerei [29].***

#### 5.4.2 Displasia broncopolmonare

La displasia broncopolmonare (BPD) è una delle complicazioni più significative della nascita pretermine. Il termine displasia descrive una condizione in cui un neonato richiede una terapia di supporto con ossigeno per più di 28 giorni a causa di una funzionalità ridotta dei polmoni. Risulta essere una complicanza della sindrome da distress respiratorio e può essere una forma di barotrauma polmonare nel neonato ventilato meccanicamente oppure dipendere da uno sviluppo anormale del polmone del neonato pretermine. I neonati con BPD avevano anormali radiografie del torace, comprese aree di collasso polmonare alternate a iperinflazione e grave enfisema, erano visibili anche cambiamenti istopatologici coerenti con ispessimento interstiziale, fibrosi polmonare e ipertrofia della muscolatura liscia.

L'assistenza neonatale si è evoluta considerevolmente negli ultimi decenni grazie all'implementazione e la standardizzazione della terapia postnatale con surfattante, un aumentato uso di corticosteroidi materni prenatali e lo sviluppo di strategie di ventilazione meno aggressive hanno permesso un cambiamento. Inizialmente il rapporto della BPD descriveva una popolazione infantile con un'età gestazionale media di 34 settimane, ora anche i bambini nati prima della ventottesima settimana di gestazione spesso sopravvivono nei paesi a medio e alto reddito.

I sopravvissuti alla nascita pretermine hanno un alto carico di malattie respiratorie nei primi anni di vita.

In questo sotto capitolo viene riportato uno studio condotto in Australia, esso mira a valutare la funzione polmonare, la struttura polmonare e la relazione tra struttura e funzione in una popolazione di bambini nati prima delle 32 settimane di gestazione.

Inoltre, viene chiarito l'impatto della prematurità e dei trattamenti neonatali sui risultati della funzione e della struttura polmonare a lungo termine.

Lo studio evidenzia che nell'infanzia i bambini nati pretermine mostrano una funzione polmonare inferiore rispetto ai loro coetanei dovuta ad un danno strutturale e un insieme di malattie respiratorie. Inoltre, si osserva un'ostruzione delle vie aeree nei bambini nati molto pretermine e ulteriori in quelli affetti da BPD. Dopo la TAC si sono osservate prove di ispessimento della parete bronchiale del torace dovuta a cambiamenti post-infiammatori e da un'inflammazione in corso delle vie aeree.

La prematurità e il danno polmonare durante il periodo neonatale compromettono la crescita, la ramificazione e la distribuzione dei vasi polmonari.

Nessuna misura di trasferimento di gas era diversa nei bambini nati pretermine, probabilmente indicando che la diffusione attraverso l'epitelio respiratorio è simile tra bambini a termine e pretermine.

Inoltre, i risultati della diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio (DLCO) non erano associati a fattori neonatali che promuovono il danno polmonare, come la ventilazione meccanica o l'esposizione all'ossigeno supplementare, o il trattamento corticosteroidico prenatale che promuove l'assottigliamento delle pareti alveolari e la potenziale efficienza dello scambio di gas. Alcuni studi mostrano una DLCO ridotta nei bambini pretermine con BPD mentre altri non riescono a rilevare una differenza. I risultati dello studio possono essere influenzati dalla difficoltà di ottenere misure di DLCO accettabili e ripetibili nei bambini con BPD rispetto ai gruppi a termine e pretermine senza BPD. I bambini con BPD di basso peso alla nascita erano meno propensi a ottenere risultati DLCO accettabili in età scolare. L'incapacità di ottenere una DLCO accettabile in questa popolazione può far insorgere una manifestazione dei deficit cognitivi e comportamentali, come l'iperattività, la disattenzione e la disfunzione nel funzionamento esecutivo, noto per persistere in neonati molto ed estremamente di basso peso alla nascita. Viene evidenziato che le anomalie strutturali sono molto comuni (92%) nei polmoni dei bambini nati pretermine. Il danno strutturale era più esteso nei bambini di età gestazionale inferiore che hanno ricevuto più ossigeno e ventilazione meccanica nel periodo neonatale, conseguenza del fatto che polmoni più immaturi e fragili hanno una maggiore suscettibilità al danno. Sono osservabili alterazioni eterogenee nella struttura polmonare e funzione polmonare a 9-11 anni in bambini nati  $\leq 32$  settimane di gestazione. Prolungata dipendenza da O<sub>2</sub> nel periodo neonatale da solo non predice accuratamente quali bambini andranno ad avere maggiore morbilità polmonare, nonostante sia alla base della definizione clinica di BPD. I dati mostrano che alcuni bambini con BPD possono avere una funzione polmonare normale e nessun sintomo respiratorio. Al contrario, i sintomi respiratori e i deficit della funzione polmonare possono apparire in bambini nati pretermine che non hanno supporto ventilatorio prolungato. Indipendentemente da ciò, è stato dimostrato che a livello strutturale e funzionale le limitazioni respiratorie sono evidenti nei sopravvissuti molto pretermine durante la metà dell'infanzia [31].

## Capitolo 6: Apnea e bradicardia

### 6.1 Definizione di apnea

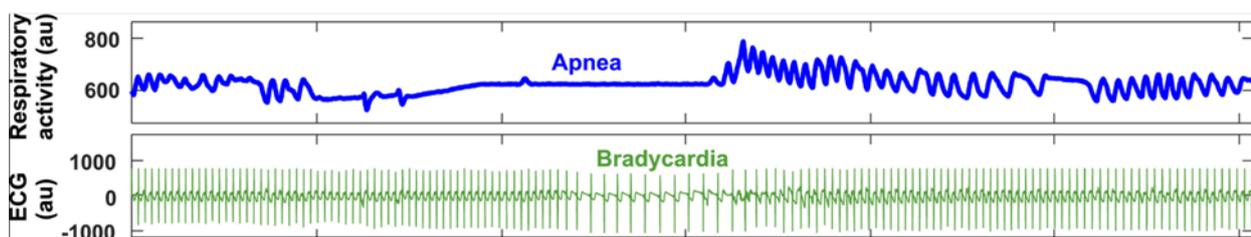
L'apnea della prematurità è una complicanza dello sviluppo nei neonati prematuri, gli eventi di apnea vengono definiti come pause nella respirazione di durata di 15-20 s, o di minor durata se accompagnate da segni clinici quali bradicardia, desaturazione, cianosi, ipotonia e pallore.

Nei neonati pretermine è molto importante distinguere un'apnea reale dal respiro periodico, definito come un susseguirsi di tre o più pause respiratorie di durata superiore ai 3 s, separate tra loro da periodi di respiro regolare minore di 20 s ciascuno (Figura 14).

L'apnea si distingue qualitativamente in tre diversi tipi a seconda della presenza o meno di attività dei muscoli respiratori: centrale, ostruttiva e mista. Si definisce apnea centrale quel fenomeno causato da centri midollari di controllo respiratorio immaturi. È il tipo di apnea più comune. Quella ostruttiva è causata da un blocco temporaneo della faringe a causa di un basso tono muscolare o un piegamento in avanti del collo. Quest'apnea si verifica sia nei neonati a termine sia nei neonati pretermine. L'apnea mista è una combinazione di apnea centrale e apnea ostruttiva [3]

### 6.2 Definizione di bradicardia

Il termine bradicardia viene usato in ambito medico per indicare una FC troppo lenta. Viene considerata patologica perché può condurre ad un'inadeguata ossigenazione dei tessuti e degli organi. I bambini generalmente hanno una FC più veloce degli adulti; quindi, una FC di 80 bpm è giusta per un adulto ma bassa per un neonato. I neonati prematuri hanno una FC maggiore rispetto ai nati a termine, una FC adatta ai neonati prematuri è pari a 120-160 bpm mentre per il neonato a termine è pari a 80-140 bpm. La FC diviene rischiosa per la vita se per una durata superiore a 10s ha un valore fissato al di sotto di 60 bpm (Figura 14) [2].



*Figura 14: segnale tipico di un caso di apnea (blu) e di bradicardia (verde) [32]*

### 6.3 Cause di apnea e bradicardia

L'eziologia dell'apnea nei neonati è ampia e varia a seconda dell'età del neonato e del meccanismo fisiopatologico. I neonati prematuri, in particolare quelli sotto le 28 settimane di gestazione, sono più predisposti all'apnea a causa dello scarso sviluppo dei meccanismi di controllo respiratorio.

Le cause dell'apnea centrale includono infezioni del sistema nervoso centrale (SNC) (meningite, encefalite), trauma cranico (asfissia da parto o trauma da abuso), esposizione a tossine, pertosse, botulismo infantile, errori congeniti del metabolismo (malattia mitocondriale, sindrome di Leigh, e le mucopolisaccaridosi), alterazioni metaboliche (ipoglicemia, ipocalcemia e acidosi) e anomalie congenite (ipoventilazione centrale congenita, sindrome di Down e malformazione di Arnold-Chiari) e uso materno di droghe.

L'apnea ostruttiva può verificarsi durante il sonno, infezioni (polmonite), a causa di paralisi delle corde vocali e anomalie congenite delle vie aeree superiori.

L'apnea mista si verifica prevalentemente tra i neonati prematuri, ma può anche essere causata da reflusso gastroesofageo, pertosse e bronchiolite. [33]

La maggior parte degli episodi di bradicardia e di apnea sono legati alla prematurità, inoltre quando si assiste a fenomeni di bradicardia e apnea è necessario andare a ricercare la presenza di eventuali infezioni, monitorare il livello di zucchero nel sangue e di ossigeno, in entrambi i casi se troppo basso potrebbe indurre a questi fenomeni. Altre cause sono riconducibili a fattori ambientali come la temperatura corporea alta o bassa, stress eccessivo o manipolazione eccessiva di un neonato molto prematuro. Indubbiamente anche problemi alle vie aeree e a livello neurologico possono provocare apnea e bradicardia [3].

### 6.4 Gestione medica dell'apnea e della bradicardia

Le apnee e la bradicardia sono trattate con farmaci metilxantina, come caffeina, teofillina e aminofillina che stimolano il sistema nervoso centrale. I neonati prematuri vengono continuamente monitorati nelle unità di terapia intensiva neonatale. Infermieri e medici rispondono agli allarmi di apnea e bradicardia stimolando manualmente il neonato, nei casi più gravi si ricorre ad un ventilatore. Sebbene la stimolazione manuale sia efficace nel ridurre apnee e bradicardie, la sua attuazione è limitata dal rischio di infezione dovuto all'aumento del contatto manuale da parte del personale. Il personale dell'unità di terapia intensiva neonatale si trova spesso di fronte ad allarmi di apnea simultanei in tutta l'unità e si teme che la stimolazione manuale possa trasmettere infezioni per contaminazione tra i neonati a causa del tempo insufficiente per il personale per esercitare delle procedure igienico-sanitarie.

È stato dimostrato che il trattamento non farmacologico basato sull'utilizzo di un materasso che applica la stimolazione vibro tattile stocastica (SVS) riduce l'incidenza di eventi di apnea e bradicardia. Tuttavia, il materasso deve essere attivato prima dell'inizio dell'evento. Quindi, questo metodo è efficace non nel prevenire, ma nell'attenuare o arrestare gli episodi. Il materasso SVS può essere automatizzato in un sistema a circuito chiuso, in cui SVS viene attivato durante i periodi di alto rischio di apnee. Pertanto, sarebbe di rilevante significato clinico se le apnee potessero essere previste prima che si verificano, al fine di attuare l'intervento SVS. Un altro importante vantaggio per la previsione degli eventi di apnea e di bradicardia sarebbe quello di fornire al personale infermieristico più tempo per eseguire le procedure igienico-sanitarie richieste come il lavaggio delle mani e l'uso di camici isolanti, per prevenire la contaminazione incrociata tra i neonati. Molti studi hanno sviluppato modelli per rilevare l'apnea, ma relativamente poco è stato fatto per la previsione degli eventi di apnea [32]. Williamson e i suoi colleghi hanno proposto la previsione dell'apnea basata su segnali cardio-respiratori utilizzando sistemi quadratici. Uno studio diverso ha previsto episodi di apnea utilizzando informazioni fisiologiche, demografiche e mediche tramite macchine vettoriali di supporto e reti neurali. Tutti questi studi hanno utilizzato solo eventi cardio-respiratori per la previsione di bradicardie e apnee. Tuttavia, ci sono prove che anche i movimenti corporei siano correlati con gli eventi di apnea [32].

### 6.5 Effetti a breve e a lungo termine

Molto spesso fenomeni di apnea e bradicardia sono associati a ipossia, l'associazione di questi tre rischi causano una significativa riduzione dell'ossigeno cerebrale, della velocità del flusso sanguigno e della perfusione tissutale. Questi eventi espongono il neonato ad un aumentato rischio di lesioni cerebrali e scarsi risultati dello sviluppo neurologico. Le apnee prolungate e ripetitive sono associate a morbilità e mortalità neurologiche [32].

## Capitolo 7: Assistenza e cura del neonato prematuro

### 7.1 Terapia intensiva neonatale (TIN)

Il reparto di terapia intensiva neonatale (Figura15) si caratterizza come ambiente fondamentale per favorire la sopravvivenza dei neonati prematuri. Tuttavia, le diverse esposizioni sensoriali a cui è sottoposto il bambino prematuro, come rumore, luci, tecniche ripetute, ventilazione meccanica prolungata, possono danneggiare il cervello immaturo e in via di sviluppo e avere effetti negativi sullo sviluppo neurologico a lungo termine. L'ambiente della TIN è molto più rumoroso rispetto altri reparti e vi sono continui rumori fastidiosi a intervalli irregolari. I livelli spesso vanno da 7 dB a 120 dB, non di rado superano i 45 dB raccomandato dall'American Academy of Pediatrics. La compromissione dell'udito si registra nel 2%-10% dei neonati pretermine rispetto a 0.1% della popolazione pediatrica, il rumore può causare apnea, ipossiemia, alternanza nella saturazione di ossigeno e aumento del consumo di ossigeno secondario a FC e FR elevate. Obiettivo di molti studi è ridurre i livelli sonori che raggiungono il neonato a 45 dB o meno. Questo obiettivo viene conseguito abbassando i livelli sonori in un'intera unità, trattando il bambino in una sezione di una terapia intensiva neonatale o in una stanza "privata", o in incubatrici in cui i livelli sonori sono controllati, o riducendo i livelli sonori che raggiungono il singolo neonato usando cuffie o tappi per le orecchie. È così possibile diminuire lo stress che ne deriva sui sistemi cardiovascolare, respiratorio, neurologico ed endocrino [34].

L'ambiente del reparto di terapia intensiva neonatale è composto da strumenti che monitorano costantemente i parametri vitali del neonato, come la respirazione, l'attività cardiaca, il dosaggio del nutrimento e dei medicinali. I principali sono:

- Incubatrice
- Monitor
- Ventilatore neonatale
- CPAP
- Perfusore di medicinali



*Figura 15: Unità di terapia intensiva neonatale, possiamo osservare l'incubatrice, i monitor e altri strumenti adatti al monitoraggio.*

L'incubatrice è una culla che riproduce le condizioni ambientali adatto allo sviluppo del neonato in questa fase di immaturità. Lo isola dall'ambiente esterno fornendogli una temperatura adatta ai suoi bisogni, livello di ossigeno, umidità, insonorizzazione e sterilità dell'aria. Vi sono degli oblò laterali che permettono la somministrazione al neonato di cure e del contatto dei genitori. Distinguiamo due tipi di incubatrice, fissa e mobile. Quella fissa è collegata alla strumentazione a parete e fornisce un ambiente adatto per il neonato pretermine, le incubatrici fisse sono estremamente costose e molto rumorose proprio perché producono calore spingendo l'aria riscaldata attraverso i ventilatori. Questa per monitorare i parametri utilizza degli elettrodi, che devono rimanere sempre adesi alla pelle delicata del neonato generando irritazioni. Un ulteriore difetto relativo a questa strumentazione è legato al fatto che il trasporto del neonato da un reparto all'altro è molto complicato. Per trasportare il bambino in ospedale viene utilizzata un'incubatrice mobile che ha la stessa funzionalità e gli stessi inconvenienti di quella fissa, necessita inoltre, di strumenti aggiuntivi per fornire al sistema elettricità e ossigeno. Per portare il neonato in auto o in aereo esistono delle incubatrici di trasporto, sono portatili, piccole, di peso elevato, soggette al guasto del termostato e vi persiste il rischio di scosse elettriche [36].

Vi sono due monitor uno appartenente all'incubatrice che visualizza la temperatura ambientale e neonatale, il grado di umidità e la saturazione dell'ossigeno all'interno. È dotato di un sistema di allarmi visivi e sonori che permettono agli operatori sanitari di monitorare meglio i neonati presenti nella TIN.

Il secondo monitor ha il compito di monitorare i parametri vitali del neonato questo è collegato al neonato mediante dei cavi e riporta il livello di saturazione dell'ossigeno nel corpo, la pressione arteriosa, la FR e il battito cardiaco.

Per anni, la ventilazione meccanica invasiva è stata il trattamento primario dei neonati di peso molto basso alla nascita con sindrome da distress respiratorio, sebbene salvavita è un importante fattore di rischio nello sviluppo della displasia broncopolmonare. Nonostante i progressi nella pneumologia neonatale, l'incidenza della displasia broncopolmonare non è mutata nell'ultimo decennio. Per alleviare gli effetti dannosi della ventilazione meccanica invasiva sui polmoni immaturi, la CPAP nasale è stata introdotta come strategia di ventilazione non invasiva nell'assistenza neonatale. La CPAP ha ridotto significativamente l'utilizzo della ventilazione, ma tassi di fallimento pari al 50% hanno spronato i neonatologi a cercare tecniche più efficaci di ventilazione non invasiva. Sono emerse la ventilazione nasale intermittente a pressione positiva e le cannule nasali ad alto flusso umidificate riscaldate usate sia in pediatria sia in medicina per adulti. La CPAP venne utilizzata per la prima volta nel 1971, con il suo utilizzo sono stati riportati vari effetti sulla meccanica respiratoria. Fornisce una pressione positiva costante ai polmoni neonatali utilizzando diverse interfacce nasali (Figura 16-17). La pressione positiva costante contrasta il collasso delle proprietà polmonari, mantiene la capacità funzionale residua e facilita lo scambio di gas. Il meccanismo d'azione comprende un aumento dell'area della sezione trasversale faringea, un miglioramento dell'attività diaframmatica, una migliore compliance polmonare e una diminuzione della resistenza delle vie aeree che porta a un minor lavoro respiratorio, una ridotta incidenza di apnea e una migliore ventilazione-perfusione.

Le nuove interfacce CPAP come maschere nasali, rebbi singoli o binasali hanno ora sostituito i vecchi modelli di interfaccia. Chen et al. hanno proposto una nuova strategia per migliorare la qualità dell'erogazione CPAP nelle UTIN. Nella

UTIN sono stati utilizzati kit CPAP con carrello mobile e protocolli infermieristici scritti per ridurre il tempo impiegato, il disagio del paziente e le complicanze associate a CPAP.



**Figura 16: interfacce per applicazione nCPAP,**

*1: tubo endotracheale, 2: rebbi binasali corti, 3: membrana nasale [37]*



**Figura 17: nato pretermine con nCPAP e rebbi binasali (cuffia) [37]**

La ventilazione nasale intermittente a pressione positiva (NIPPV) è emersa come strategia alternativa alla CPAP nasale. Questa fornisce ventilazione a pressione positiva ciclica nel tempo al di sopra di una certa pressione positiva costante (PEEP) in assenza di un tubo endotracheale. Sono disponibili due sistemi di somministrazione NIPPV: bilevel-NIPPV e NIPPV meccanico convenzionale azionato da ventilatore (CMV-NIPPV). Bilevel-NIPPV fornisce due livelli di PEEP alternati su cui il bambino respira spontaneamente. Al contrario, CMV-NIPPV utilizza picchi di pressione inspiratoria più elevati e tempi inspiratori più brevi. Le interfacce per supportare NIPPV sono identiche a quelle che forniscono CPAP. Una recente metanalisi ha rilevato un tasso significativamente più basso di insufficienza respiratoria e necessità di intubazione entro la prima settimana di vita in neonati trattati con NIPPV primaria rispetto a CPAP.

In un'altra metanalisi la NIPPV come modalità di ventilazione post-estubazione ha determinato un tasso significativamente più basso di insufficienza respiratoria e tassi di reintubazione rispetto alla CPAP nasale.

Un'altra tecnica utilizzata è la cannula nasale ad alto flusso umidificata riscaldata (HHHFNC) (Figura 18), la sua funzione è quella di fornire gas riscaldato e umidificato attraverso piccoli rebbi binasali. In contrasto con la CPAP, l'HHHFNC crea una pressione di distensione variabile correlata al flusso che non è misurabile nella pratica clinica, erogata alle vie aeree superiori e ai polmoni dei neonati. A causa della configurazione pragmatica, della praticità e dell'economicità, l'uso di HHHFNC è in rapido aumento. Tuttavia, l'evidenza per l'uso di HHHFNC come supporto respiratorio primario per sindrome da distress respiratorio o post-estubazione è limitata [37] [38].



*Figura 18: Neonato pretermine con HHHFNC [37]*

## 7.2 La care neonatale

La Kangaroo Mother Care (KMC) è una tecnica che venne introdotta per la prima volta nel 1978 come conseguenza ad un sovraffollamento nell'unità di assistenza neonatale presso la più grande struttura pubblica di ostetricia in Colombia. Strategia pensata per i neonati nati prima della trentasettesima settimana di gestazione o con basso peso alla nascita inferiore a 2,5 kg. Questa prevede il contatto pelle-pelle tra madre e neonato, 24 ore su 24 e 7 giorni su 7. Il bambino giace in posizione eretta, posto tra i seni della madre e sotto i suoi vestiti (Figura 19). Le madri vanno a sostituire le incubatrici e mantengono la temperatura del neonato entro i limiti normali.

Il neonato può essere allattato in qualsiasi momento. La KMC deve essere utilizzata il più a lungo possibile e iniziata il prima possibile, se i parametri vitali del bambino risultano stabili. La KMC dovrebbe iniziare in sala parto o nel reparto post-parto e continuare poi nell'unità di terapia intensiva neonatale e procedere poi a domicilio dopo la dimissione del neonato fin quando il neonato non lo tollera più e autoregola la sua temperatura. Questa tecnica prevede l'allattamento al seno se il bambino non raggiunge un adeguato peso, è possibile somministrare un supplemento di fortificazione o una formula per neonati prematuri usando un contagocce o un cucchiaino. La KMC ha benefici a breve e medio termine, riduce la mortalità neonatale, i ricoveri ospedalieri e le infezioni ospedaliere e migliora il rapporto familiare. Questa tecnica consente ai bambini di ingerire calorie adeguate alla crescita e fornisce cure e amore permanenti. Stimola la produzione di latte materno e la possibilità di un allattamento esclusivo al seno e di una stimolazione continua da parte della madre. Tale tecnica fornisce sonno migliore, meno stress, miglior stabilità dei parametri cardiorespiratori, un adattamento alla vita extrauterina accorciando i tempi di ospedalizzazione e meno dolore per il bambino, fattori che vanno ad influenzare la crescita [39].

La musicoterapia è una disciplina che sfrutta l'elemento sonoro all'interno della relazione utente operatore in un processo sistematico di intervento con finalità preventive, riabilitative e terapeutiche. Inizia ad essere utilizzata anche in terapia intensiva neonatale per migliorare gli esiti clinici dei neonati pretermine. La stimolazione acustica adeguata all'età favorisce lo sviluppo neurologico dei bambini pretermine. È una tecnica a basso costo, non invasiva e non prevede l'uso di farmaci. Vi sono studi che dimostrano come questa pratica possa calmare il bambino dal pianto, migliorare la FC, la FR, aumentare la saturazione di ossigeno, la funzione del sistema nervoso parasimpatico, la capacità di suzione o alimentazione [40].



***Figura 19: La Kangaroo mother care***

### 7.3 Tecniche di monitoraggio

Il monitoraggio continuo dei parametri vitali è essenziale, ma le tecnologie esistenti richiedono l'uso di più elettrodi e interfacce fissati alla pelle con nastri adesivi e collegati tramite fili a sistemi di elaborazione elettronica spesso fissati alla parete. Questo sistema è invasivo sia le procedure di routine che quelle specializzate nell'assistenza clinica, che vanno dal contatto terapeutico pelle a pelle con i genitori, all'alimentazione, al cambio del pannolino e al bagnetto. Inoltre, il monitoraggio continuo di alcuni segni vitali, come la pressione sanguigna, richiede un sistema cablato aggiuntivo, come cateteri arteriosi periferici e ombelicali, che possono indurre altri tipi di complicazioni, tra cui la formazione di trombi e l'occlusione, l'infezione (per esempio sepsi), la rottura, pseudoaneurisma, sanguinamento e morte. Un sistema wireless in grado di monitorare i parametri vitali in modo non invasivo, continuo e accurato ha il potenziale per migliorare notevolmente l'efficacia e la sicurezza delle cure intensive neonatali e pediatriche.

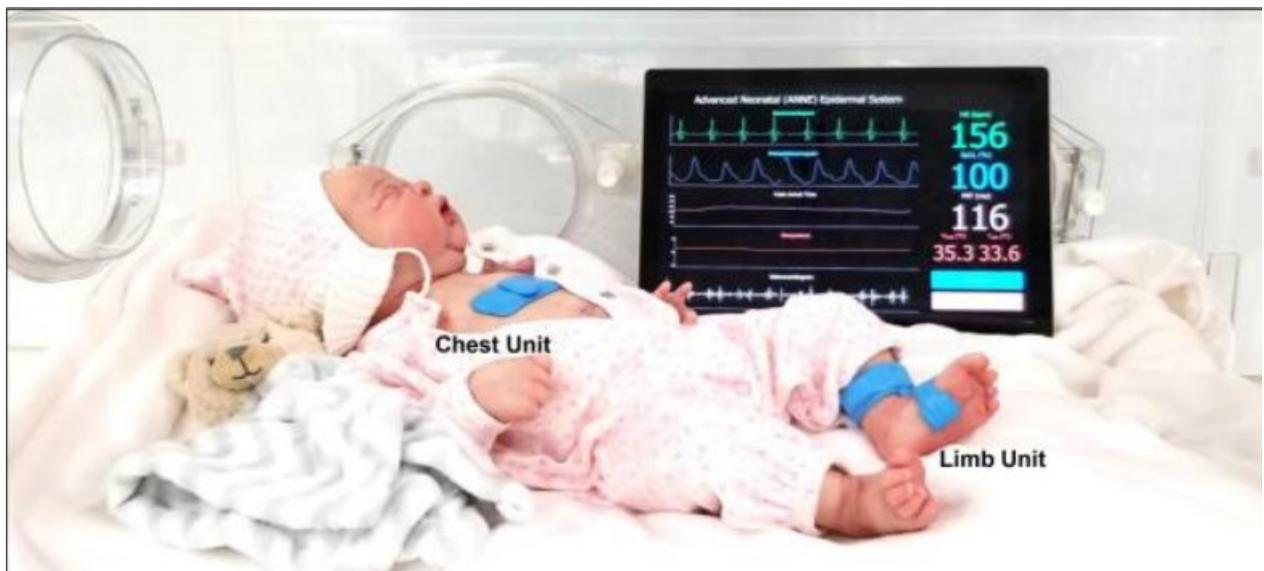
Un nuovo studio descrive un sistema elettronico malleabile, simile alla pelle, progettato per soddisfare queste esigenze cliniche insoddisfatte (Figura 20,21). Gli studi di valutazione nella terapia intensiva neonatale confermano le capacità di rilevazioni clinicamente accurate rispetto alla FC, ai livelli di ossigenazione del sangue ( $SpO_2$ ), alla temperatura, alla FR. Tuttavia, questo sistema è limitato a causa delle modeste distanze operative massime supportate dai protocolli NFC (Near Field Communication) utilizzati per il trasferimento di potenza e la comunicazione dei dati, della natura meccanicamente fragile dell'ultrasottile, delle progettazioni meccaniche, della richiesta di configurazioni di dispositivi altamente avanzate, in grado di essere fabbricate solo in strutture specializzate con strumenti personalizzati. I risultati riportati in questo studio adottano ed estendono principi simili nella progettazione di componenti elettronici malleabili, ma in sistemi fabbricabili meccanicamente robusti che si affidano alla tecnologia Bluetooth per aggirare queste

limitazioni. Questi sistemi includono una gamma di opzioni di funzionamento e alimentazione che soddisfano un ampio spettro di casi d'uso clinico e preferenze del fornitore, che vanno dalle batterie primarie modulari alle batterie secondarie integrate agli schemi di raccolta dell'energia wireless. Queste piattaforme supportano importanti modalità di monitoraggio, includono la capacità di: monitorare i movimenti e i cambiamenti nell'orientamento del corpo, monitorare e valutare gli effetti terapeutici di KMC e altre forme di assistenza pratica, catturare le caratteristiche acustiche associate all'attività cardiaca captando le vibrazioni generate attraverso la pelle sulla parete toracica che riflettono la funzione valvolare.

La capacità di questo sistema di fornire informazioni quantitative aggiuntive sugli stati di salute emodinamici e cardiovascolari al di là dei segni vitali fondamentali della FC, della FR e dell'ossimetria del sangue ha una rilevanza diretta per la gestione dei pazienti in terapia intensiva neonatale. La visualizzazione delle vibrazioni cardiache, denominata sismocardiogramma (SCG), viene raramente eseguita nella pratica clinica generale, soprattutto in terapia intensiva neonatale, ma fornisce informazioni essenziali sugli esiti meccanici dell'attività miocardica, sui movimenti delle valvole e su altre caratteristiche assenti dai dati ECG. Le misurazioni episodiche della pressione arteriosa nella pratica clinica attuale su neonati e pazienti pediatrici comportano polsini pressori miniaturizzati, che avvolgono gli arti, mentre il monitoraggio continuo richiede sensori di pressione che utilizzano cateteri che si inseriscono nelle arterie periferiche. Entrambe le procedure, in particolare la seconda, sono invasive e comportano molteplici fattori di rischio, tanto da essere utilizzate solo in casi limitati nonostante l'essenziale utilità delle informazioni. Le capacità del sistema consentono di affrontare aspetti dei disturbi neurologici, respiratori e patologici che sono comuni nei neonati prematuri e possono portare ad anomalie nella vocalizzazione, nell'ampiezza dei movimenti e nel controllo della postura. Il monitoraggio quantitativo e continuo di tale comportamento offre il potenziale per la diagnosi precoce di complicazioni associate a traumi alla nascita, lesioni cerebrali o stress da dolore. Le misurazioni del movimento e dell'attività fisica in particolare possono fornire informazioni sullo sviluppo sensomotorio [41].



**Fotografia 20:** viene mostrata l'unità toracica con batteria modulare su un modello realistico di un neonato [41]



**Figura 21:** viene mostrata l'unità toracica e dell'arto su un modello di neonato in un'isoletta di terapia intensiva neonatale, con un computer tablet che visualizza dati rappresentativi tramite un'interfaccia utente grafica [41].

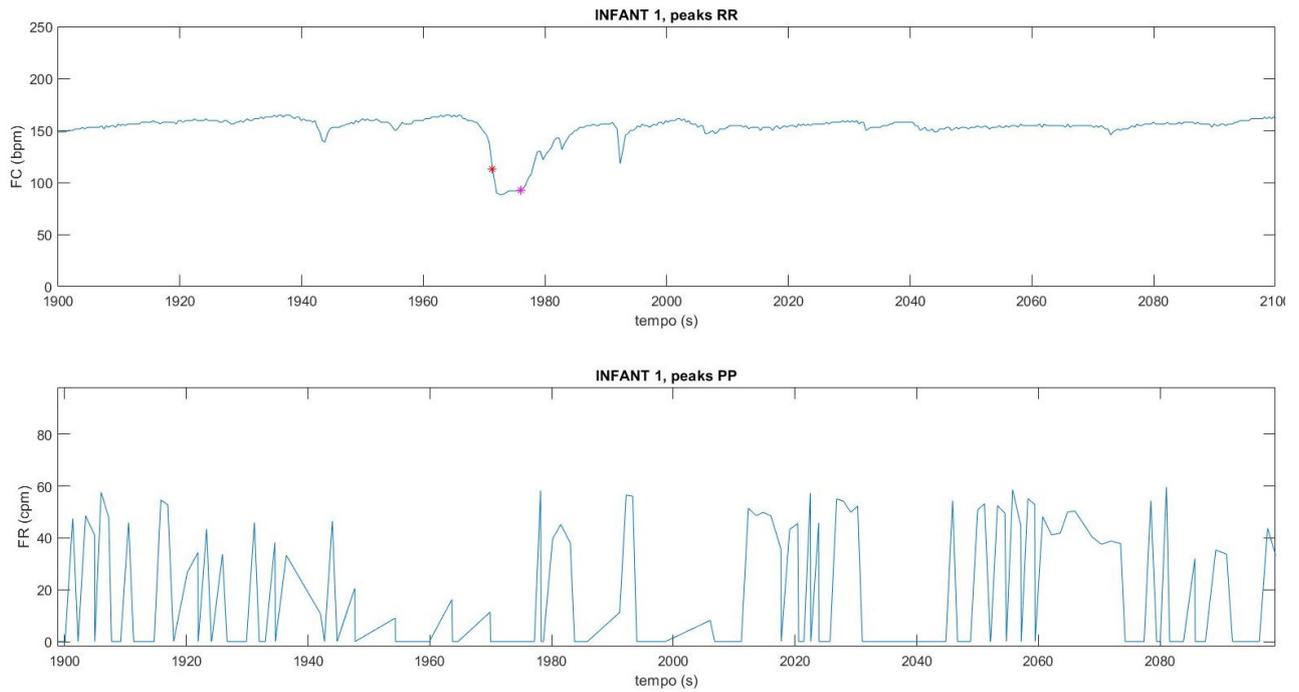
## Capitolo 8: Valutazione dell'associazione tra bradicardia e apnea nei neonati prematuri

### 8.1 Data base Physionet

Il database Preterm Infant Cardio-respiratory Signals (PICS) contiene le registrazioni simultanee di ECG e respirazione di dieci neonati prematuri dell'Unità di Terapia Intensiva neonatale (NICU) dell'università del Massachusetts Memorial Healthcare. Le caratteristiche statistiche basate su stime della FC vengono utilizzate per prevedere episodi di bradicardia. I neonati presi in esame, nati tra la ventinovesima e trentaquattresima settimana e con peso tra 0,8-2,1kg, respiravano autonomamente e non avevano alcuna infezione congenita o perinatale del sistema nervoso centrale, emorragia intraventricolare di grado secondo o superiore ed encefalopatia ipossico-ischemica. Gli ECG sono stati registrati a 500Hz ad eccezione del neonato 1 e 5 che sono stati registrati come segnale ECG composto a 250Hz. I picchi R vengono ricavati dagli ECG utilizzando un algoritmo Pan-Tompkins modificato. Le annotazioni sono state poi ispezionate visivamente dai ricercatori per rimuovere gli artefatti di movimento, disconnessioni e rilevamenti di picchi errati. I segnali respiratori sono stati registrati a 50Hz dalle bande di induttanza dell'addome, ad eccezione del neonato 1, che viene registrato a 500Hz. I picchi respiratori (PP) sono estratti algebricamente, tuttavia, queste annotazioni non sono state ancora controllate manualmente. Vengono, inoltre, fornite annotazioni sull'insorgenza della bradicardia. I registri ECG e respiratori sono denominati nella forma: infantN\_ecg e infantN\_resp, dove N è il numero del bambino. Le estensioni dei file di annotazione sono "qrsc" per le posizioni dei picchi R, "resp" per i PP e "atr" per i tempi di insorgenza della bradicardia [42].

## 8.2 Valutazione della respirazione in relazione alle bradicardie

L'elaborazione è stata condotta nella piattaforma di programmazione e calcolo numerico MATLAB. In primo luogo, è stato realizzato il tacogramma, che consiste nella serie degli intervalli RR in secondi del segnale ECG, di seguito è stata calcolata la FC in bpm ( $FC = 60/RR$ ). Per il segnale respiratorio, è stata calcolata la serie degli intervalli di tempo in secondi che intercorrono tra due PP successivi, di seguito è stata calcolata la FR in cpm ( $FR = 60/PP$ ). È stato facile notare il fatto che si erano ottenuti alcuni valori fisiologicamente impossibili per la FR, dovuti al fatto che i PP erano stati estratti algebricamente, ma non ancora controllati manualmente [42]. Allora da ogni registrazione sono state eliminate le frequenze superiori a 60 cpm. Per ogni soggetto, sono stati evidenziati gli episodi di bradicardia mediante "l'algoritmo Adaptive" [4]. Secondo questo algoritmo, la baseline heart rate (BHR) è soggetta a variabilità sia inter-soggetto che intra-soggetto, per cui il suo valore, che può variare tra 120-160 bpm, deve essere conforme al neonato. Considerando le FC in una finestra temporale di 10 minuti precedente a ciascun battito, ed escludendo da questa sequenza le frequenze troppo alte o troppo basse dovute a rumore o disturbi, la BHR, in corrispondenza di ciascun battito, viene calcolata come la media delle FC presenti nel range considerato. Viene individuata una bradicardia quando il suo decremento in bpm raggiunge almeno il 67% del valore di riferimento (figura 22). Ognuna ha un tempo di inizio ( $t_i$ ) e di fine ( $t_f$ ) e quelle che hanno tempo, definito come ( $t_f - t_i$ ) inferiore ad un secondo sono state escluse dalla valutazione. Le bradicardie così ottenute sono state poi valutate in termini di età gestazionale, peso corporeo, indici di sviluppo neonatale, e in relazione alla FC media che è indice di sviluppo del sistema cardiaco [4]. Nella figura 23 viene rappresentato sopra, il grafico della FC, con gli eventi bradicardici indicati con degli asterischi di colore diverso, il rosso indicante l'inizio e il rosa la fine, mentre sotto, il grafico della FR (figura 23). Infine, per ogni neonato e per ogni bradicardia, in un range di 10s prima e dopo l'evento bradicardico sono stati calcolati i valori di FC. Una volta ottenuti, per ogni bradicardia, si è calcolato il valore medio delle FC registrate 10s prima e 10s dopo. Infine, per ogni neonato si è calcolata la media finale delle FC medie 10s prima e 10s dopo l'evento. Poi, per ogni neonato e per ogni bradicardia, sono stati calcolati i valori di FR considerando lo stesso range di 10s prima e dopo l'evento. Una volta ottenuti i valori, per ogni bradicardia, si è calcolato il valore medio delle FR registrate 10s prima e 10s dopo, andando ad escludere dal calcolo quelle che avevano un valore inferiore a 0 cpm. Infine, per ogni neonato si è calcolata la media finale delle FR medie 10s prima e 10s dopo l'evento.



**Figura 23:** in entrambi i plot troviamo nell'asse delle ascisse il tempo espresso in secondi e nelle ordinate la FC e FR. Nel primo plot vi sono gli asterischi indicanti gli eventi bradicardici, in rosso l'inizio e in rosa la fine.

### 8.3 Risultati

Nella tabella 2, per ogni neonato, sono stati riportati i valori di FC e FR media di tutto il tracciato (seconda e terza colonna), i valori di FC media e di FR media 10s prima dell'evento bradicardico (quarta e quinta colonna) e infine i valori di FC media e di FR media 10s dopo la bradicardia (sesta e settima).

			PRIMA		DOPO	
N° neonato:	FC media (bpm)	FR media (cpm)	FC media (bpm)	FR media (cpm)	FC media (bpm)	FR media (cpm)
1	155	11	123	15	102	17
2	131	21	102	18	89	20
3	131	23	102	16	86	20
4	167	8	144	25	102	27
5	145	18	114	25	98	24
6	137	8	110	24	92	26
7	162	19	127	17	100	26
8	141	11	112	27	92	29
9	150	18	124	23	96	22
10	156	17	115	28	107	30

**Tabella 2:** Nella prima colonna viene indicato il numero del neonato, nella seconda e terza colonna la FC e FR media su tutto il tracciato, nella quarta e quinta la FC e FR 10s prima la bradicardia e nella sesta e settima colonna la FC e FR 10s dopo l'evento.

#### 8.4 Discussione

Dopo un'analisi attenta sulla nascita pretermine e un approfondimento del concetto di apnea e bradicardia, si è posta attenzione su come eventi bradicardici potessero permettere di prevedere fenomeni di apnea. Successivamente ad un'analisi condotta su MATLAB descritta precedentemente si sono ottenuti dei risultati riassunti nella tabella 2. Analizzandola, si può osservare che la FC sia prima che dopo l'evento bradicardico tende a diminuire rispetto alla frequenza media del tracciato. In merito alla FR i valori ottenuti sono contrastanti tra di loro.

Il neonato 1 ha una FR media di 11 cpm, le FR 10s prima e 10s dopo l'evento bradicardico sono maggiori rispetto al valore di riferimento (15 cpm e 17 cpm). Si può osservare un innalzamento della FR media dopo l'evento bradicardico. Il neonato 2, ha una FR media di 21 cpm, le FR 10s prima e 10s dopo l'evento bradicardico sono minori rispetto al valore medio (18 cpm e 20 cpm). Si può osservare un innalzamento della FR media dopo l'evento bradicardico. Il neonato 3, ha una FR media di 23 cpm, le FR 10s prima e 10s dopo l'evento bradicardico diminuiscono rispetto al valore medio (16 cpm e 20 cpm). Si può osservare un innalzamento della FR media dopo l'evento bradicardico. Per il neonato 4 e per il neonato 6 non è possibile fare considerazioni poiché la FR media del tracciato è pari a 8 cpm, un valore fisiologicamente non ammissibile. Il neonato 5 ha una FR media del tracciato pari a 18 cpm. La FR 10s prima della bradicardia aumenta (25 cpm) rispetto al valore medio e 10s dopo la bradicardia, diminuisce rispetto al valore precedente ma mantenendosi sempre maggiore al valore medio (24 cpm). Il neonato 7 ha una FR pari a 19 cpm, la FR 10s prima della bradicardia diminuisce (17 cpm), 10s dopo l'evento, aumenta (26 cpm). Il neonato 8 ha una FR media del tracciato pari a 11 cpm, 10s prima e 10s dopo della bradicardia le FR medie aumentano (27 cpm e 29 cpm). Si può osservare un innalzamento della FR media dopo l'evento bradicardico. Il neonato 9 ha una FR media del tracciato pari a 18 cpm, 10s prima della bradicardia la FR media aumenta a 23 cpm, 10s dopo diminuisce a 22 cpm rispetto al valore precedente ma mantenendosi sempre maggiore al valore medio. Il neonato 10 ha una FR media del tracciato pari a 17 cpm, 10s prima e dopo l'evento le FR aumentano (28 cpm e 30 cpm). Si può osservare un innalzamento della FR media dopo l'evento bradicardico.

In sintesi, per i neonati 1, 2, 3, 7, 8, 10 le FR medie 10s dopo della bradicardia sono maggiori rispetto alle FR medie 10s prima dell'evento, ciò dimostra un recupero da parte del neonato della FR. Per i neonati 4 e 6 non si possono fare considerazioni. Infine, per i neonati 5 e 9 le FR 10s dopo la bradicardia diminuiscono rispetto alla FR media 10s prima dell'evento.

Questa difformità nei risultati ottenuti in merito alla FR è derivata da molteplici fattori. Leggendo la descrizione dei neonati in studio, viene indicata l'assenza di deficit respiratori per ogni soggetto esaminato al momento della rilevazione del segnale. Inoltre, nella descrizione del database utilizzato, viene esplicitato il fatto che i PP erano stati rilevati algoritmicamente e non controllati manualmente dai ricercatori per rimuovere artefatti di movimenti e per rilevare picchi errati. Per questa mancanza, nell'elaborazione in MATLAB, avendo ottenuto dei valori di FR medie del tracciato troppo elevate e non fisiologicamente ammissibili sono state esclusi dalla trattazione e posti uguali a 0 i valori maggiori di 60 cpm. Gli zeri ottenuti erano numerosi, motivo per cui i valori di FR media ottenuti sono molto bassi, considerando che un neonato pretermine ha una FR che oscilla tra 40 cpm e 60 cpm.

Complessivamente, nonostante le criticità riscontrate nello studio, si sono ottenuti dei valori fisiologicamente plausibili e si potrebbe pensare di utilizzare i valori ottenuti come punto di partenza per uno approfondimento futuro.

# Conclusioni

L'associazione tra apnea e bradicardia è una complicanza comune nei neonati nati prematuramente, spesso associata a una ridotta sopravvivenza e ad esiti negativi dello sviluppo neurologico. Pertanto, la diagnosi precoce degli episodi di apnea e bradicardia è fondamentale per l'avvio di interventi preventivi [43]. La tesi presuppone che prevenire in modo automatizzato eventi di apnea a partire da eventi bradicardici, possa migliorare il monitoraggio dei neonati dell'Unità di Terapia Intensiva. Molto spesso in questi reparti sono ricoverati numerosi neonati e ognuno di loro necessita di un'attenzione particolare. Il monitoraggio automatico dei parametri vitali, l'utilizzo di allarmi sonori e visivi potrebbero facilitare la gestione del paziente. Questo lavoro di tesi si è posto come obiettivo, a partire dalla rilevazione di eventi bradicardici registrati mediante "l'algoritmo Adaptive" [4], la previsione di eventi di apnea. Al termine dello studio, se per il segnale cardiaco si è ottenuto un andamento comune della FC per tutti i soggetti in studio, ovvero un abbassamento rispetto al valore medio sia prima che dopo l'evento bradicardico; purtroppo, in relazione alla FR, si sono ottenuti dei risultati non comuni per tutti i neonati prematuri esaminati, motivo per cui tale studio richiede degli approfondimenti futuri. È noto che bradicardia e apnea sono eventi indotti dal fatto che il neonato nasce in un momento in cui il sistema cardiaco e respiratorio sono ancora immaturi per la vita extrauterina. Si potrebbe pensare di registrare il segnale cardiaco e respiratorio subito dopo la nascita e in corrispondenza di quello che sarebbe stato il termine della gestazione, per verificare se l'evento bradicardico e di conseguenza l'apnea, possano essere influenzati dall'età gestazionale. Inoltre, in questo studio sono stati considerati neonati che non presentavano problemi respiratori, sarebbe interessante coinvolgere bambini con deficit dell'apparato respiratorio e di fare un'analisi comparata tra soggetti sani e patologici per osservare e comprendere meglio l'andamento della FR prima e dopo l'evento bradicardico.

In conclusione, una volta validata la correlazione tra bradicardie ed apnee, tale algoritmo può risultare la base di un sistema di monitoraggio impiegato in terapia intensiva per intervenire precocemente alle pause respiratorie e ridurre la morbilità, la mortalità e il tempo di degenza ospedaliera dei neonati prematuri.

# Bibliografia

- 1 Mauricio Villarroel, Sitthichok Chaichulee, João Jorge, Sara Davis, Gabrielle Verde, Carlo Arteta, Andrew Zisserman, Kenny McCormick, Peter Watkinson & Lionel Tarassenko**, Non-contact physiological monitoring of preterm infants in the Neonatal Intensive Care Unit, *npj Digital Medicine* (2019);2:128
- 2 Alan H Gee, Riccardo Barbieri, David Paydarfar, Premananda Indic**, Predicting Bradycardia in Preterm Infants Using Point Process Analysis of Heart Rate, *IEEE Trans Biomed Eng* (2017) 64: 2300–2308
- 3 Arcangela Lattari Balest**, Neonato prematuro, *Manuale MSD* (2021).
- 4 Agnese Sbröllini, Martina Mancinelli, Ilaria Marcantoni, Micaela Morettini, Virgilio Paolo Carnielli, Laura Burattini**, Adaptive bradycardia assessment in preterm infants (2021); 68
- 5 Kenneth S. Saladin**. *Human Anatomy*. McGraw-Hill Education. 2017. Fifth Edition;
- 6 Barbone, M.R Castiello**. *Igiene e cultura medico-sanitaria*. Franco Lucisano Editore. 2012. Prima Edizione
- 7 Joshua P. Vogel a, Saifon Chawanpaiboon, Ann-Beth Moller, Kanokwaroon Watananirun, Mercedes Bonet, Pisake Lumbiganon**. The global epidemiology of preterm birth. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* (2018); 52: 3-12.
- 8 Advisory board: Martina Bruscaignin, Claudio Fabris, Paolo Giliberti, Francesco Macagno, Mario Merialdi, Giorgio Vittori**. *Manifesto dei diritti del Bambino Nato prematuro*, 2010.
- 9 Stephanie E. Purisch, MD, Cynthia Gyamfi-Bannerman, MD, MSc**. Epidemiology of preterm birth. *Seminars in Perinatology* (2017); 42: 387-391.
- 10 Michael P. Nageotte**, Fetal heart rate monitoring. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* (2015); 20: 144-148
- 11 Richard K. Wagner MD\*, Byron C. Calhoun MD\***, The routine obstetric ultrasound examination, *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* (1998); 25:451-463.
- 12 Lynne Sykes, Phillip R. Bennett**, Efficacy of progesterone for prevention of preterm birth, *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* (2018); 52: 126-136.
- 13 Yinka Oyelese, Jennifer Powel, Carlos W. Benito**, Perhaps cerclage is the ideal treatment for the cervix <1 cm, *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (2018); 219: 213.
- 14 Luisa List**, Assistenza infermieristica al neonato– Professione Infermiere n. 2 settembre /dicembre prematuro 2007 – pag. 36-42.
- 15 Jayasree Nair , Rachel Longendyke e Satyan Lakshminrusimha**, Necrotizing Enterocolitis in Moderate Preterm Infants, *BioMed Research International*(2018).

- 16 S. Kamdar ,R. Hutchinson ,A. Laing ,F. Stacey ,K. Ansbro ,Signor Millar ,K. Costeloe ,WG Wade ,P. Fleming &DL Gibbons**, Perinatal inflammation influences but does not arrest rapid immune development in preterm babies, *Nature Communications* (2020), 11, Article number: 1284.
- 17 Mustafa SulemanjiMD, Khashayar VakiliMD**, Neonatal renal physiology, *Seminars in Pediatric Surgery* (2013); 22: 195-198
- 18 Ryan P.Davis MD, George B.Mychaliska MD**, Neonatal pulmonary physiology, *Seminars in Pediatric Surgery* (2013); 22:179-184.
- 19 Tailoi Chan-Linga, Glen A.Gole, Graham E.Quinn, Samuel J.Adamson, Brian A.Darlow**, Pathophysiology, screening and treatment of ROP: A multi-disciplinary perspective, *Progress in Retinal and Eye Research* (2018); 62: 77-119.
- 20 Chiara Nava, Astrid Modiano Hedenmalm, Franciszek Borys, Lotty Hooft, Matteo Bruschetti, Kevin Jenniskens**, Accuracy of continuous glucose monitoring in preterm infants: a systematic review and meta-analysis, *BMJ Open* (2020);10: 1-9.
- 21 Olachi J. Mezu-Ndubuisi, Ghanshyam Agarwal, Aarti Raghavan, Jennifer T. Pham, Kirsten H. Ohler, Akhil Maheshwari**, Patent Ductus Arteriosus in Premature Neonates, *Drugs* (2012); 72:907-916.
- 22 Kailey Remien, Sapan H. Majmundar**, *Physiology, Fetal Circulation*, 2021
- 23 Jonathan G. Bensley,Robert De Matteo,Richard Harding,Mary J. Black**, The effects of preterm birth and its antecedents on the cardiovascular system, *Special Issue: Fetal Cardiovascular Physiology* (2016); 95: 652-663
- 24 Danny Castro, Lori A. Freeman**, *Oropharyngeal Airway*, StatPearls(2021).
- 25 Evan Allen; Katrina Minutello; Benjamin W. Murcek**, *Anatomy, Head and Neck, Larynx Recurrent Laryngeal Nerve*, StatPearls (2021)
- 26 Società Italiana per le malattie respiratorie infantili SMRI**, *Pneumologia pediatrica* (2004); volume 4, numero 14.
- 27 Marco Somaschini, Cristiana Gilardi, Milena Cassani**, *Fisiopatologia Neonatale, Rianimazione in età pediatrica* (2012); pp: 719-720.
- 28 Elizabeth R. Vogel, Rodney D. Britt, Jr., Mari Charisse Trinidad, Arij Faksh, Richard J. Martin, Peter M. MacFarlane, Christina M. Pabelick Y.S. Prakash**, Perinatal Oxygen in the Developing Lung, *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* (2015); 93:119-127.
- 29 Sudeep Yadav, Brian Lee, Ranjith Kamity**, *Neonatal Respiratory Distress Syndrome*, StatPearls (2021).
- 30 Andrew B. Lumb**, Nunn. *Fisiologia della respirazione applicata alla pratica clinica*, Elsevier,2012, settima edizione.
- 31 Shannon J Simpson, Karla M Logie, Christopher A O’Dea, Georgia L Banton, Conor Murray, Andrew C Wilson, J Jane Pillow, Graham L Hall**, Altered lung structure and function in mid-childhood survivors of very preterm birth, *Pediatric lung disease* (2017); 72:702:711.

- 32 Ian Zuzarte, Dagmar Sternad , David Paydarfar**, Predicting apneic events in preterm infants using cardio-respiratory and movement features, *Computer Methods and Programs in Biomedicine* (2021); 209.
- 33 Kondamudi NP, Krata L, Wilt AS**. Infant Apnea, *StatPearls* (2021).
- 34 Almadhoob A, Ohlsson A**. Sound reduction management in the neonatal intensive care unit for preterm or very low birth weight infants, *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2020).
- 35 Rodarte MDO, Fujinaga CI, Leite AM, Salla CM, Silva CGD, Scochi CGS**. Exposure and reactivity of the preterm infant to noise in the incubator. *Codas*. (2019),31.
- 36 Amira J. Zaylaa, Mohamad Rashid, Mounir Shaib and Imad El Majzoub**, A Handy Preterm Infant Incubator for Providing Intensive Care: Simulation, 3D Printed Prototype, and Evaluation, *Journal of Healthcare Engineering* (2018).
- 37 Behnke J, Lemyre B, Czernik C, Zimmer KP, Ehrhardt H, Waitz M**. Non-Invasive Ventilation in Neonatology. *Dtsch Arztebl* (2019);116:177-183
- 38 Permall DL, Pasha AB, Chen XQ**. Current insights in non-invasive ventilation for the treatment of neonatal respiratory disease, *Italian Journal of Pediatrics* (2019); 45:105.
- 39 Nathalie Charpak,Adriana Montealegre-Pomar,Adriana Bohorquez**, Systematic review and meta-analysis suggest that the duration of Kangaroo mother care has a direct impact on neonatal growth, *Acta Paediatrica*, John Wiley & Sons, Ltd (2020); 110:45-59.
- 40 Yue W, Han X, Luo J, Zeng Z, Yang M**. Effect of music therapy on preterm infants in neonatal intensive care unit: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, *Journal of Advanced Nursing* (2021); 77: 635-652.
- 41 Ha Uk Chung, Alina Rwei, Aurélie Hourlier-Fargette, Shuai Xu, KunHyuck Lee, Emma C. Dunne, Zhaoqian Xie, Claire Liu, Andrea Carlini, Dong Hyun Kim, Dennis Ryu, Elena Kulikova, Jingyue Cao, Ian C. Odland,Kelsey B. Fields, Brad Hopkins, Anthony Banks, Christopher Ogle, Dominic Grande, Jun Bin Park, Jongwon Kim, Masahiro Irie, Hokyung Jang, JooHee Lee, Yerim Park, Jungwoo Kim, Han Heul Jo, Hyoungjo Hahm, Raudel Avila, Yeshou Xu, Myeong Namkoong, Jean Won Kwak, Emily Suen, Max A. Paulus, Robin J. Kim, Blake V. Parsons, Kelia A. Human, Seung Sik Kim, Manish Patel, William Reuther, Hyun Soo Kim, Sung Hoon Lee, John D. Leedle, Yeojeong Yun, Sarah Rigali, Taeyoung Son, Inhwa Jung, Vinaya R. Soundararajan, Ayelet Ollech, Avani Shukla, Allison Bradley, Molly Schau, Casey M. Rand, Lauren E. Marsillio, Zena L. Harris, Yonggang Huang, Aaron Hamvas, Amy S. Paller, Debra E. Weese-Mayer, Jong Yoon Lee and John A. Rogers**, Skin-Interfaced Biosensors and Pilot Studies for Advanced Wireless Physiological Monitoring in Neonatal and Pediatric Intensive Care Units, *Nat Med*. (2020); 26:418-429.
- 42 A. H. Gee, R. Barbieri, D. Paydarfar and P. Indic**, Predicting Bradycardia in Preterm Infants Using Point Process Analysis of Heart Rate, in *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, (2017); 64, 2300-2308.
- 43 Azadeh Sadoughi, Mohammad Bagher Shamsollahi, Emad Fatemizadeh, Alain Beuchée, Alfredo I. Hernández & Nasim Montazeri Ghahjaverestan**, Detection of Apnea Bradycardia from ECG Signals of Preterm Infants Using Layered Hidden Markov Model, (2021); 49, 2159-2169.

# Ringraziamenti

In primo luogo, ringrazio la Professoressa Laura Burattini che mi ha permesso di approfondire un tema, quello della nascita pretermine, a me molto caro. Inoltre, la ringrazio per avermi fatto capire con la sua dedizione e passione verso la Bioingegneria, di aver fatto la scelta giusta, facendomi interessare sempre più, lezione dopo lezione, alla sua materia e di essere stata per me un modello a cui aspirare.

Ringrazio la mia Correlatrice Agnese Sbröllini, per la sua professionalità e la sua disponibilità, per avermi accompagnato nella stesura della tesi e nello svolgimento del tirocinio.

Ringrazio i miei genitori senza i quali questo percorso non sarebbe stato possibile, gli ringrazio per essermi stati sempre vicino, di aver festeggiato con me dopo ogni esame, di aver trascorso con me i momenti più bui, di aver passato notti di insonnia e attacchi di panico. Gli ringrazio perché hanno sempre supportato le mie idee e li sarò sempre grata per avermi lasciato libera di scegliere la mia strada accompagnandomi sempre ovunque da Milano, Ancona e Torino. Infine, ma non saranno mai abbastanza i ringraziamenti, gli ringrazio perché mi hanno permesso di capire in questi anni che non sarà mai il tempo impiegato al raggiungimento della laurea, il voto preso ad un esame a fare la persona ma che nella vita sono altri gli aspetti importanti.

Ringrazio mio fratello Alberto, nonché il mio migliore amico, perché in questi tre anni è stato sempre al mio fianco e con la sua innocenza e spensieratezza adolescenziale ha reso meno pesanti e soprattutto più felici e divertenti i giorni di studio. Lo ringrazio perché a modo suo, con un bacio o un abbraccio, sa capirmi e rallegrarmi.

Ringrazio i miei nonni, Dario, Carla, Savino e Gloria per aver sempre creduto in me, forse anche prima che lo facessi io. Li ringrazio perché in questi tre anni non sono mai mancate le telefonate dopo ogni esame e si sono sempre interessati al mio percorso facendo sempre il tifo per me.

Ringrazio le mie amiche Elena, Eleonora, Letizia, Giulia, Chiara, Debora perché nonostante la distanza, Milano, Roma, L'aquila, con un "come stai" o un "in bocca al lupo per l'esame", non mi hanno mai lasciata sola e hanno sempre condiviso con me i momenti di gioia e felicità.

Ringrazio lo Scoutismo, la mia seconda casa, perché mi ha permesso di crescere e maturare ma soprattutto di trovare persone che hanno saputo accogliermi senza giudicarmi, con le quali ho condiviso l'esperienza, forse la più bella, quella del servizio e che presto sono diventate per me come sorelle.

Ringrazio la me di quattro anni fa, che dal dolore si è saputa rialzare trovando rifugio tra i libri, unica certezza rispetto alla fugacità della vita. La ringrazio perché ha saputo trovare nella tristezza, la sua strada, ovvero la Ricerca, con la speranza di poter portare il suo contributo in ambito biomedico.

Infine, ringrazio la mia Stella che da lassù veglia su di me perché è da sempre e lo sarà per sempre la mia prima motivazione.