



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI INGEGNERIA

Corso di Laurea triennale in Ingegneria Biomedica

**MONITORAGGIO DIRETTO E INDIRETTO
DELLA RESPIRAZIONE NEI NEONATI
PRETERMINE**

**DIRECT AND INDIRECT RESPIRATORY
MONITORING OF PRETERM INFANTS**

Relatore:
Prof.ssa Laura Burattini

Rapporto Finale di:
Alessia Tatasciore

Correlatore:
Dott. Agnese Sbröllini

Anno Accademico 2020/2021

Abstract

Il parto che avviene prima del completamento delle 37 settimane di gravidanza è definito pretermine ed è la principale causa di mortalità e morbilità neonatale in tutto il mondo. È una condizione che si verifica per diverse cause e che può portare ad una serie di complicanze dovute principalmente ad organi immaturi o sottosviluppati. Tra questi, la nascita prematura interrompe il normale sviluppo dei polmoni: i bambini nati prematuramente hanno polmoni sottosviluppati e hanno bisogno di assistenza per mantenere una respirazione adeguata. Pertanto, la valutazione e il monitoraggio continuativo della funzionalità e della frequenza respiratoria sono essenziali nei neonati a rischio all'interno della terapia intensiva neonatale. Infatti, i neonati pretermine, a causa della disfunzione meccanica del sistema respiratorio possono andare incontro a numerose patologie polmonari, tra le quali la sindrome da distress respiratorio e la displasia broncopolmonare. Possono anche presentare episodi di apnea e di bradicardia. Oltre ciò, i neonati prematuri nascono in un momento in cui il loro sistema cardiovascolare è immaturo e quindi mal preparato alla transizione emodinamica che si verifica alla nascita. Il metodo clinico più comune per la valutazione della funzione e della frequenza cardiaca è l'elettrocardiogramma (ECG) che permette di registrare l'attività elettrica del cuore mediante elettrodi posti sulla superficie del corpo. Inoltre, l'ECG è ideale come metodo indiretto per il monitoraggio della respirazione in quanto esso viene raccolto per tutti i bambini nella terapia intensiva neonatale ed è modulato dalla respirazione in più modi. Si parla, infatti di respirazione derivata da ECG (EDR). L'EDR è un segnale che può essere stimato tramite una procedura basata sul metodo della modulazione a battiti segmentati (SBMM) facendo la sottrazione tra il segnale ECG iniziale e il segnale ECG filtrato da SBMM. Lo scopo di questo studio è quello di valutare se il contenuto informativo dei segnali respiratori diretti e indiretti reperibili dal sito web PhysioNet di dieci neonati pretermine sia lo stesso. In particolare, si vuole valutare se l'ampiezza del segnale EDR riesca a monitorare il respiro del bambino come fa il segnale respiratorio diretto. Nei risultati, si ottengono dei valori delle ampiezze dei due segnali diversi tra di loro e una correlazione tra le ampiezze non molto forte. Nonostante ciò, si evince che le misure effettuate sono tutte affidabili.

INDICE

Introduzione	I
1 Il neonato pretermine	1
1.1 La nascita pretermine	1
1.2 Cause	1
1.3 Complicanze	3
1.4 Monitoraggio	4
2 L'apparato respiratorio nel neonato pretermine	7
2.1 Apparato respiratorio	7
2.2 Segnale respiratorio	12
2.3 Nascita pretermine e legame con patologie polmonari e respiratorie	13
2.4 Apnea del prematuro e bradicardia	15
3 L'apparato cardiovascolare nel neonato pretermine	19
3.1 Anatomia e fisiologia del cuore	19
3.2 Segnale elettrocardiografico	24
4 Respirazione derivata da elettrocardiogramma	29
4.1 Metodi derivati da elettrocardiogramma per calcolare il segnale respiratorio	29
4.2 Progettazione degli algoritmi	31
5 Monitoraggio della respirazione nei neonati pretermine	35
5.1 Database	35
5.2 Segmented beat modulation method per l'estrazione della respirazione neonatale	35
5.3 Risultati	38
5.4 Discussione	44
Conclusione	II
Bibliografia	III
Ringraziamenti	VII

Introduzione

La nascita pretermine impedisce a molti organi ed apparati di raggiungere la maturità fisiologica e tutte le competenze atte ad affrontare l'ambiente extra-uterino alla nascita; per questo motivo, nella maggior parte dei casi, i neonati pretermine sono a rischio di una serie di complicanze ed hanno bisogno di supporto per poter espletare tutte le funzioni necessarie alla sopravvivenza. In particolare, necessitano di un monitoraggio intensivo per prevenire, o intervenire tempestivamente su eventi patologici, tra i quali i più comuni sono l'apnea, la bradicardia e la desaturazione. Il monitoraggio respiratorio svolge un ruolo primario nella valutazione e nel benessere dei neonati prematuri e la sua accuratezza varia in base al tipo di dispositivo scelto. Infatti, i polmoni di questi pazienti non sono sufficientemente maturi e sono vulnerabili a lesioni che possono essere causate dall'uso di supplementi di ossigeno e da altri interventi volti a mantenere un adeguato scambio di gas. Il presente elaborato ha come obiettivo quello di analizzare e confrontare le tecniche utilizzate per il monitoraggio della respirazione e i metodi usati per la rilevazione della frequenza respiratoria all'interno della terapia intensiva neonatale. Alcune di queste tecniche misurano il segnale respiratorio in modo esplicito, mentre altre lo estraggono da altri segnali fisiologici, primo tra tutti il segnale elettrocardiografico. Quest'ultimo resta, per immediatezza e basso costo, uno strumento assolutamente attuale e di grande importanza nella pratica clinica.

1. Il neonato pretermine

1.1 La nascita pretermine

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) [1], per pretermine si intende l'insieme dei bambini nati vivi prima del completamento delle 37 settimane di gravidanza. Il parto pretermine può essere ulteriormente classificato sulla base dell'età gestazionale, in:

- estremamente pretermine (meno di 28 settimane);
- molto pretermine (da 28 a 32 settimane);
- pretermine da moderato a tardivo (da 32 a 37 settimane).

I bambini nati pretermine vengono inoltre suddivisi in base al peso neonatale in:

- peso basso alla nascita: peso tra 1501 e 2500 grammi;
- peso molto basso alla nascita: peso tra 1001 e 1500 grammi;
- peso estremamente basso alla nascita: peso al di sotto di 1000 grammi.

Si stima che circa cinquanta milioni di bambini all'anno nascano pretermine, ossia più di un bambino su dieci e che circa un milione di bambini muoiano ogni anno a seguito di complicanze dovute al parto pretermine. Su scala globale la nascita prematura è la prima causa di mortalità nei bambini al di sotto dei cinque anni.

Nella maggior parte dei casi, il parto pretermine avviene in maniera spontanea, ma in alcuni casi è dovuto all'induzione precoce del travaglio o del parto cesareo da parte del medico. Nel primo caso è necessario prevenire o frenare il parto pretermine in quanto tale, nel secondo caso è necessario prevenire o curare le condizioni che rendono auspicabile il parto pretermine, essendo questo comunque una soluzione di ripiego in mancanza di meglio.

1.2 Cause

Il parto pretermine si verifica per una serie di motivi, i quali possono essere classificati in demografici, ostetrici, ginecologici e quelli relativi alla specifica gravidanza in corso [2].

Tra i fattori demografici è possibile includere:

- L'età della madre; il rischio di parto prematuro aumenta all'aumentare dell'età della madre.

- Etnia; è stato osservato come negli Stati Uniti le donne nere non ispaniche abbiano un tasso di parto pretermine spontaneo di circa il 40% superiore a quello osservato nelle donne bianche ispaniche e non ispaniche [3].
- Indice di massa corporea. Da un lato, le donne con un basso indice di massa corporea hanno un odds ratio (OR) di 1,3 per parto pretermine spontaneo; ciò può essere spiegato da una malnutrizione cronica che può interferire negativamente sia sul peso alla nascita del feto sia sullo sviluppo del sistema immunitario. Dall'altro, le donne con un alto indice di massa corporea hanno un OR di 1,6 [4].
- Il fumo; esso è correlato al parto pretermine spontaneo con un OR di 1,4. Smettere di fumare è raccomandato per le donne in gravidanza: ritardare la cessazione fino alla fine della gravidanza o fumare per tutto il corso della gravidanza è associato a un rischio estremamente maggiore di parto pretermine.
- Stress e ansia materni.

Tra i fattori ostetrici e ginecologici individuiamo:

- Anamnesi ostetrica precedente: le donne con un precedente parto pretermine hanno un rischio 4-6 volte maggiore di avere un altro parto pretermine in una gravidanza successiva [5]. È stato osservato che il rischio è massimo per una gravidanza attuale gemellare dopo un precedente parto singolo pretermine.
- Lunghezza della cervice: più la cervice è corta, maggiore è il rischio di parto pretermine spontaneo. Una cervice inferiore a 15 mm a metà del trimestre in donne asintomatiche è correlata ad un rischio di parto pretermine del 34% [6].
- Malformazioni uterine: il rischio di parto prematuro è di circa del 40%.

Le cause riguardanti la gestazione in corso che possono portare ad un parto pretermine sono principalmente:

- malformazioni fetali;
- gravidanze multiple;
- infezioni materne sistemiche come, ad esempio, la polmonite o l'appendicite;
- vaginosi batterica;
- infezione intra-amniotica; questa è una delle principali cause con un'incidenza del 30% nelle donne con travaglio pretermine e membrane intatte e del 60% nelle donne con rottura prematura delle membrane [7]. Attualmente, l'amniocentesi è l'unico metodo utilizzato per identificare l'infezione intra-amniotica nella

pratica clinica; è una procedura invasiva, ma sicura con un rischio di complicanze molto basso.

1.3 Complicanze

La maggior parte delle complicanze della prematurità è causata da sistemi di organi immaturi o sottosviluppati. Inoltre, il rischio di complicanze aumenta all'aumentare del grado di immaturità. Le complicanze riguardano l'apparato cardiovascolare, il sistema nervoso centrale, gli occhi, il tratto gastrointestinale, i reni, i polmoni e possono portare ad infezioni e problemi metabolici.

Un problema cardiaco frequente è il dotto arterioso pervio, ossia una persistenza della connessione fetale tra aorta e arteria polmonare dopo la nascita. Inoltre, a causa della diminuzione della resistenza vascolare polmonare, specialmente nei neonati di età gestazionale estremamente bassa, aumenta lo shunt da sinistra a destra attraverso il dotto arterioso ed aumenta ulteriormente il flusso sanguigno polmonare, che può portare a edema polmonare interstiziale e carico di volume al cuore sinistro [8].

Le complicanze del sistema nervoso centrale comprendono un'inadeguata coordinazione tra suzione e deglutizione in quanto le aree del cervello che controllano i riflessi che coinvolgono bocca e gola sono immature, apnea, emorragia cerebrale che spesso si traduce in una compromissione dello sviluppo neurologico, ritardi nello sviluppo e ritardi cognitivi.

Le complicanze oculari comprendono la retinopatia del prematuro, miopia e strabismo. In particolare, la retinopatia del prematuro, una delle principali cause di cecità infantile in tutto il mondo, è una malattia vasoproliferativa retinica. Essa si verifica a causa di una diversa vascolarizzazione della retina, divisa tra retina centrale vascolarizzata e retina periferica avascolarizzata.

Le complicanze del tratto gastrointestinale comprendono frequenti episodi di alimentazione non tollerata e di rigurgito ed enterocolite necrotizzante che si manifesta con feci sanguinanti, addome teso e globoso.

I neonati prematuri, a causa del minor numero di anticorpi protettivi provenienti dalla madre e a causa delle terapie intensive a cui sono sottoposti, sono a maggior rischio di sviluppare infezioni, specialmente infezioni ematiche, sepsi o dei tessuti che circondano il cervello, meningite. Nei neonati pretermine vengono, inoltre, osservate disfunzioni

renali legate all'imaturità dei reni al momento della nascita: la nefrogenesi nei reni non raggiunge il completamento fino a circa 36 settimane di gestazione, ma è stato dimostrato che essa continua dopo la nascita pretermine con un aumento significativo del numero di glomeruli spesso morfologicamente anormali e del numero di nefroni [9].

I polmoni dei neonati prematuri possono non aver avuto tempo sufficiente per svilupparsi completamente. Ciò può causare una serie di problemi respiratori, fra cui la sindrome da distress respiratorio (SDR) e la displasia broncopolmonare (DBP).

Nei neonati pretermine, a causa del loro basso peso e delle loro difficoltà ad alimentarsi, si può riscontrare un deficit dei depositi glicogeno, ossia ipoglicemia. Può verificarsi anche la situazione opposta, ossia di iperglicemia con alti livelli di zucchero nel sangue in seguito ad un'infezione, ad un'emorragia o se ricevono troppo glucosio per via endovenosa. Tra le complicanze metaboliche troviamo, inoltre, l'iperbilirubinemia caratterizzata da una lenta eliminazione da parte del fegato della bilirubina, pigmento biliare giallo, contenuta nel sangue. Di conseguenza, essa si accumula conferendo alla pelle e alla sclera degli occhi del neonato una colorazione giallastra.

1.4 Monitoraggio

Il neonato che viene alla luce prima del termine previsto da una gravidanza completa presenta un quadro clinico estremamente critico essenzialmente a causa dell'imaturità di organi vitali o interi apparati, che non hanno avuto il tempo sufficiente per la propria formazione nell'ambiente uterino. Essi, dunque necessitano di un monitoraggio intensivo almeno nelle prime 72 ore di vita. Il monitoraggio della prematurità viene fatto nell'unità di terapia intensiva neonatale (TIN) e comporta dunque la gestione delle complicanze che derivano da organi immaturi. La permanenza dei bambini in reparto è necessaria fino a che non si osservino una buona capacità di suzione e digestiva, un'attività valida di termoregolazione, stabilità clinica ed adeguata crescita ponderale, cioè una riabilitazione delle principali funzioni organiche inizialmente compromesse. Gli esami fisici che ivi vengono condotti sono importanti per monitorare i progressi dei neonati e rilevare nuovi problemi. Nella TIN i neonati vengono posti in incubatori o sotto lampade a raggi infrarossi che permettono un riscaldamento costante della loro superficie corporea e mantengono stabile l'umidità relativa, mentre vengono tenuti sotto osservazione dal personale ospedaliero. La misurazione della temperatura sui neonati ricoverati nella TIN

è continuativa e si basa sulla misura della temperatura cutanea, rilevata attraverso termistori compatibili con applicazioni medicali, fissati nella regione toraco-addominale mediante dischi adesivi da sostituire periodicamente. Nell'ambito della TIN il trattamento prevede essenzialmente il monitoraggio dei seguenti quattro elementi indicativi dello stato di salute del neonato:

- monitoraggio cardiaco;
- monitoraggio respiratorio;
- monitoraggio transcutaneo delle pressioni parziali di ossigeno e di anidride carbonica;
- pulsossimetria per la misurazione continuativa e non invasiva della saturazione di ossigeno arterioso.

I neonati sono collegati a monitor che misurano continuamente frequenza cardiaca e respiratoria, pressione arteriosa e saturazione dell'ossigeno nel sangue. Il monitoraggio di questi parametri fisiologici è d'obbligo su pazienti per i quali solo un intervento immediato in corrispondenza di una complicazione prontamente individuata è spesso efficace. Può rendersi necessario l'inserimento di un catetere in un'arteria o nella vena che scorre all'interno del cordone ombelicale per permettere il monitoraggio continuo della pressione arteriosa, rendere più agevoli i prelievi ripetuti di sangue e somministrare liquidi e farmaci. Sono necessarie frequenti valutazioni del peso per migliorare il dosaggio dei farmaci e l'alimentazione; oltre al peso, lunghezza e circonferenza cranica devono essere monitorati settimanalmente e tracciati su un grafico di percentuali di crescita. Inoltre, i livelli di glucosio, calcio e fosfato devono essere misurati periodicamente. Tutte le tecnologie e i macchinari impiegati per il controllo e il supporto delle diverse funzioni vitali si trovano ad interagire all'interno dello spazio dell'incubatrice, che non risulta pertanto un'unità autonoma. Le caratteristiche della TIN possono essere così riassunte:

- ogni incubatrice deve essere concepita come un'unità ad hoc, definita dalle condizioni del bambino e in grado di adattarsi dinamicamente al cambiamento di queste ultime;
- il lavoro dello staff medico si basa sulla continua integrazione e confronto tra dati diversi provenienti da macchinari funzionalmente non connessi tra di loro;

- l'intero sistema deve essere in grado di supportare la gestione delle emergenze, la cura dei neonati e la creazione di un ambiente il più familiare possibile;
- l'intero sistema deve gestire le interdipendenze e le interferenze che si creano tra il microambiente dell'incubatrice e il macroambiente della TIN.

2. L'apparato respiratorio nel neonato pretermine

2.1 Apparato respiratorio

L'apparato respiratorio è l'insieme di organi responsabili della funzione respiratoria, attraverso la quale avviene lo scambio di gas tra il sangue e l'ambiente esterno, garantendo così l'ossigenazione del sangue venoso e l'eliminazione dell'anidride carbonica. Gli scambi gassosi tra sangue e aria avvengono nei polmoni, due organi di forma conica posti nel torace vicino al cuore. Per facilitare lo scorrimento dei polmoni sulla parete toracica durante gli atti respiratori, essi sono rivestiti di una membrana sierosa, la pleura. Quest'ultima è una specie di doppio foglietto che da una parte aderisce alla parete toracica interna e dall'altra parte è aderente al polmone: tra i due foglietti vi è una pressione che è circa 4÷15 mmHg inferiore alla pressione atmosferica, per cui il polmone non può collassare in quanto è la pressione atmosferica stessa a tenerlo aderente alla cassa toracica. Per adempiere la loro funzione, i polmoni sono in comunicazione con l'ambiente esterno tramite una serie di organi che assicurano il passaggio di aria e che prendono il nome di vie respiratorie. La nascita prematura interrompe il normale sviluppo dei polmoni: i bambini nati prematuramente hanno polmoni sottosviluppati e hanno bisogno di assistenza per mantenere una respirazione adeguata. La crescita e lo sviluppo polmonare sono divisi in quattro fasi: il periodo embrionale (da 0 a 6 settimane), il periodo pseudoghiandolare (da 6 a 16), il periodo canalicolare (16 a 24) ed infine il periodo sacculare (da 24 al termine) [13].

Il periodo embrionale è il periodo della genesi dell'organo. Entro la fine della sesta settimana, le porzioni lobari e segmentali dell'albero delle vie aeree vengono ad assumere la forma di tubi aventi "epitelio colonnare alto"[14]. Entro sette settimane è presente anche la ramificazione subsegmentale. Lo sviluppo della circolazione polmonare avviene parallelamente allo sviluppo del polmone. Infatti, le arterie polmonari prendono origine dalla sesta coppia di archi aortici, mentre in questo stadio la vena polmonare appare come un piccolo tubulo che fuoriesce dall'atrio sinistro del cuore.

Il periodo pseudoghiandolare è così chiamato perché in questa fase il polmone assomiglia ad una ghiandola esocrina. Tutte le parti del sistema respiratorio, ad eccezione di quelle implicate negli scambi gassosi si formano alla fine della sedicesima settimana. Anche il pattern vascolare pre-acinare è completo alla fine di questa fase. Inizia, inoltre la differenziazione delle cellule che costituiscono le varie parti del sistema respiratorio: le

porzioni prossimali tubulari delle vie aeree si rivestono di epitelio colonnare alto, cartilagine e cellule muscolari lisce (nella trachea e nei bronchi segmentali), mentre la regione distale si riveste di epitelio cubico e le cellule sono ricche di glicogeno, un componente essenziale del tensioattivo che rivestirà successivamente gli alveoli.

Nel periodo canalicolare, bronchi e bronchioli terminali aumentano il loro lume, il tessuto polmonare si vascolarizza ampiamente ed appaiono gli acini. Contemporaneamente l'epitelio cubico comincia ad appiattirsi, in modo da creare delle regioni con una sottile barriera aria-sangue. La formazione di quest'ultima inizia perifericamente: i capillari inducono le cellule epiteliali sovrastanti ad appiattirsi ed a differenziarsi in cellule epiteliali alveolari di tipo I. Questo permette la differenziazione delle cellule cuboidali in cellule epiteliali di tipo I e cellule epiteliali di tipo II. Queste ultime sono fondamentali per il normale sviluppo polmonare in quanto sono precursori della produzione e della secrezione di surfattante, essenziale per la normale respirazione dopo la nascita.

Il periodo sacculare è caratterizzato dalla formazione di moltissimi sacchi terminali e dall'assottigliamento delle loro pareti. In questa fase, i vasi sanguigni crescono in lunghezza e in diametro. La superficie di scambio gassoso aumenta notevolmente di dimensioni portando ad un assottigliamento del tessuto interstiziale tra le cellule epiteliali e le cellule endoteliali dei capillari. I cambiamenti nella rete di capillari portano, inoltre alla formazione di un doppio strato capillare che è un prerequisito per la formazione degli alveoli. Il sistema del surfattante polmonare è uno degli ultimi sistemi a svilupparsi prima della nascita e matura tra la 29° e la 32° settimana di gestazione. Pertanto, nei bambini nati prematuramente il sistema tensioattivo è immaturo. Il tensioattivo è una sostanza che riveste gli alveoli e il suo ruolo è quello di consentire l'espansione ritmica degli alveoli durante l'inspirazione e di diminuire la tensione superficiale all'interfaccia aria-liquido per prevenire il collasso degli alveoli in fase di espirazione. Il surfattante ha una tensione superficiale che varia istante per istante e cioè diminuisce da 50 dyn/cm a circa zero quando l'alveolo viene compresso durante la fase espiratoria ed aumenta a fino ad oltre 50 dyn/cm durante la fase inspiratoria; se non vi fosse questa sostanza non sarebbe possibile avere alveoli molto piccoli senza il loro collasso.

Infatti, l'alveolo può essere schematizzato come una bolla (*Figura 1*), la cui pressione interna secondo l'equazione di Laplace vale:

$$\Delta P = 2T/r \text{ [cmH}_2\text{O]} \quad (1)$$

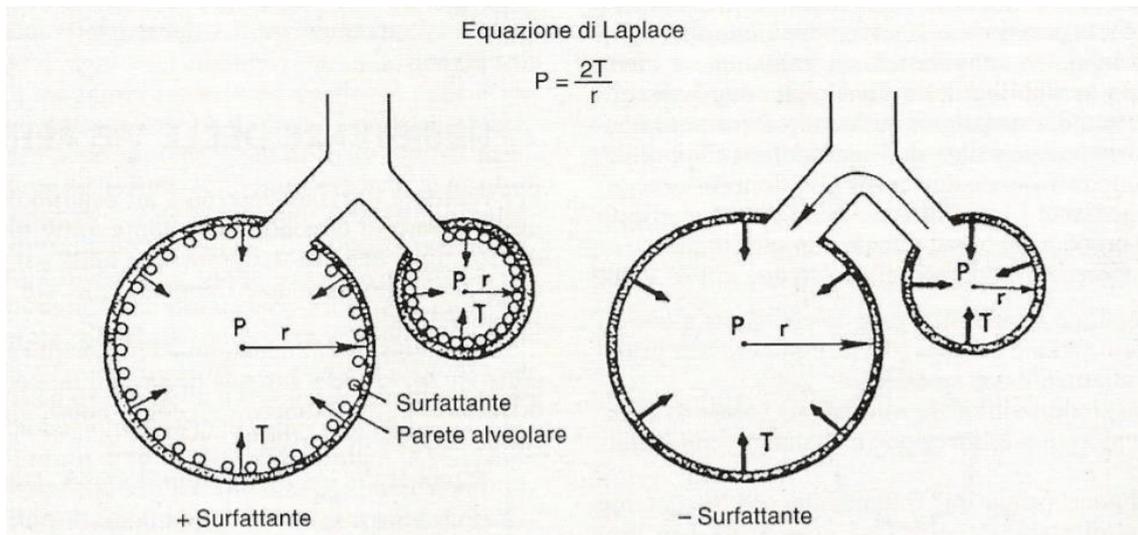


Figura 1: Rappresentazione dell'azione dell'equazione di Laplace all'interno degli alveoli.

dove T rappresenta la tensione superficiale e r rappresenta il raggio medio della bolla. L'equazione stabilisce che la pressione all'interno dell'alveolo è direttamente proporzionale alla tensione e inversamente proporzionale al raggio dell'alveolo.

Dunque, gli alveoli tenderebbero a collassare se al diminuire di r non diminuisse anche la tensione superficiale [23].

Durante la vita intrauterina, il feto inizia dei movimenti respiratori chiamati respirazione fetale, con la quale inspira ed espira liquido amniotico fino ad otto ore al giorno. La respirazione fetale stimola lo sviluppo del polmone ed allena i muscoli respiratori per la vita fuori dall'utero. Essa cessa durante il travaglio. Quando il neonato inizia a respirare aria, il liquido che si trova nei polmoni è rapidamente riassorbito dal sangue polmonare e dai capillari linfatici. Per il neonato all'inizio è molto faticoso respirare: i polmoni del feto sono collassati e senza aria ed il neonato deve fare dei respiri molto energici per aprire gli alveoli polmonari. Dopo che si sono gonfiati del tutto, gli alveoli normalmente non si sgonfiano mai di nuovo. Anche i vasi polmonari sono collassati nel feto, ma quando il lattante fa il suo primo respiro la diminuzione della pressione toracica attira il sangue nel circolo polmonare e dilata i vasi. Al momento della nascita, dunque i polmoni devono essere adeguatamente maturi e aver sviluppato un'ampia superficie interna. Essi, però non sono semplicemente una versione più piccola del polmone adulto in quanto si trovano

all'interno del periodo di alveolizzazione che per l'85% avviene dopo la nascita. Gli alveoli sono sacche a parete sottile con un diametro di circa 0.2-0.5 mm e che permettono lo scambio di ossigeno e anidride carbonica tra i capillari nella parete alveolare e l'aria introdotta nel polmone durante l'inspirazione. L'epitelio alveolare è costituito dalla cellula epiteliale alveolare di tipo I e dalla cellula epiteliale alveolare di tipo II. Le cellule di tipo I sono cellule sottili e appiattite che coprono circa il 90% della superficie alveolare. La membrana basale di queste cellule di tipo I si fonde con la membrana basale della cellula endoteliale capillare per formare la barriera sangue-aria a livello della quale lo scambio di gas è estremamente rapida. Lo scambio di gas a livello alveolare è regolato dalla legge di Fick secondo la quale il volume di gas che nell'unità di tempo diffonde attraverso la lamina di un determinato tessuto, è direttamente proporzionale al gradiente pressorio e alla superficie di suddetta lamina, e inversamente proporzionale allo spessore della lamina:

$$\dot{V}_{gas} = \Delta P \cdot \frac{A}{d} \cdot D \quad (2)$$

dove:

\dot{V}_{gas} = volume / minuto;

ΔP = differenza di pressione parziale dei gas tra l'ambiente interno alveolare e quello esterno;

A = superficie di scambio;

d = spessore della lamina;

D = coefficiente di diffusione o diffusività.

Le unità respiratorie terminali (sacculi alveolari e alveoli) di un bambino prematuro, invece sono sviluppate in modo incompleto per cui la barriera aria-sangue è troppo spessa per consentire un efficiente scambio di gas. Questo problema strutturale è maggiore nei neonati estremamente prematuri perché lo sviluppo delle unità respiratorie terminali avviene durante la seconda metà della gestazione. Infatti, quando un bambino nasce prematuro (tra le 24 e le 32 settimane di gestazione), lo sviluppo polmonare si trova nella fase sacculare. In questo stadio la divisione dei sacculi e dei dotti alveolari in veri alveoli deve ancora avvenire e la proliferazione della rete capillare è ancora incompleta. Anche il sistema tensioattivo non è maturo e se questo non si attiva dopo il parto o funziona in modo inappropriato ne consegue l'insufficienza respiratoria [13].

Nonostante sia necessario il normale sviluppo della struttura e della funzione alveolare per ottimizzare lo scambio dei gas, anche la stabilità della parete toracica gioca un ruolo importante nel mantenimento della ventilazione e dell'ossigenazione. Durante la normale respirazione, il diaframma si contrae aumentando il volume toracico generando una pressione negativa che permette l'entrata dell'aria nei polmoni. Durante questo periodo, è necessaria l'attivazione delle vie aeree superiori e dei muscoli accessori per mantenere la pervietà delle vie aeree superiori e stabilizzare la gabbia toracica. Qualsiasi perdita del tono muscolare accessorio può provocare apnea ostruttiva che si presenta come sforzo respiratorio senza flusso d'aria corrispondente. Al contrario, una diminuzione del drive respiratorio può portare ad apnea centrale spontanea durante la quale gli sforzi respiratori sono assenti e senza flusso corrispondente. Dunque, il monitoraggio respiratorio nei neonati prematuri dovrebbe prevedere una distinzione tra apnea centrale e apnea ostruttiva per guidare la modalità di intervento.

Due caratteristiche fondamentali dell'apparato respiratorio che devono essere valutate sono la compliance e la resistenza polmonare. La compliance C è un valore che esprime l'elasticità del polmone o, meglio, la sua capacità a lasciarsi distendere e viene definita mediante la correlazione tra pressione applicata agli alveoli $P(t)$ e le conseguenti variazioni di volume $V(t)$:

$$C = \frac{V(t)}{P(t)} \quad [l/cmH_2O] \quad (3)$$

A variazioni di volume alte, per un certo incremento di pressione, corrispondono valori elevati di compliance polmonare e di conseguenza sarà minore il lavoro necessario da parte dei muscoli respiratori per dilatare il polmone. Viceversa, a variazioni piccole di volume, corrispondono bassi valori di compliance e il lavoro necessario sarà più alto. Nei neonati l'elasticità della gabbia toracica risulta essere molto alta [27]. Il neonato prematuro, invece presenta una ridotta compliance polmonare per due principali motivi:

1. scarsa produzione di surfattante con conseguente aumento della tensione superficiale polmonare;
2. eccessiva quantità di liquido a livello polmonare: la clearance del liquido polmonare è più lenta nel neonato prematuro, specie se nato da taglio cesareo.

La resistenza polmonare R rappresenta la resistenza delle vie aeree polmonari al flusso d'aria. È collegata alla facilità con cui l'aria fluisce nelle vie respiratorie:

$$R = \frac{P(t)}{\dot{V}(t)} \quad [\text{cmH}_2\text{O}/\text{l/s}] \quad (4)$$

Il neonato prematuro presenta un aumento delle resistenze soprattutto a carico delle vie aeree prossimali (bronchi, trachea, glottide) per diversi motivi:

1. assenza della fascia di tessuto adiposo superficiale del collo che tende a stabilizzare e quindi a mantenere libere le prime vie aeree;
2. ridotta attività del muscolo genioglosso, un muscolo della lingua che ha la funzione di stabilizzare la faringe durante la fase inspiratoria;
3. calibro ridotto delle vie aeree;
4. aumentata compliance delle vie aeree, che comporta una tendenza al collasso durante l'inspirazione ed un aumento dello spazio morto.

2.2 Segnale respiratorio

La valutazione e il monitoraggio continuativo della funzionalità respiratoria sono essenziali nei neonati a rischio all'interno della TIN. I sensori che possono essere utilizzati per monitorare la respirazione sono i sensori di flusso, i sensori della parete toracica e la pletismografia ad induttanza respiratoria. L'utilizzo di un sensore piuttosto che di un altro dipende dal compromesso tra l'invasività dello strumento e l'accuratezza diagnostica. I sensori di flusso risultano più invasivi e molto spesso inadatti ad un uso continuativo, ma forniscono informazioni accurate su flussi, quindi volumi, inspirati ed espirati. Tra i sensori di flusso, il pneumotacometro è considerato il gold standard per la quantificazione del flusso e del volume ed è spesso utilizzato per il calcolo della meccanica respiratoria. Esso è un trasduttore di pressione differenziale rilevata ai capi di un elemento resistivo: dal segnale di pressione si può risalire a quello di flusso, in genere dopo conversione analogico/digitale e processing digitale. Tutta l'aria inspirata ed espirata deve passare attraverso il dispositivo affinché il flusso venga misurato in maniera accurata. Quindi, il pneumotacometro deve essere incorporato in una maschera nasale/orale durante la respirazione spontanea, mentre nel caso in cui il bambino venga ventilato artificialmente si può collegare direttamente al tubo endotracheale per mezzo di un tubo cuffiato. Nelle TIN, l'utilizzo del pneumotacometro è limitato ai soli pazienti intubati. Oltre al pneumotacometro, bisogna porre l'attenzione sui termistori e sulle termocoppie, sensori sensibili alle variazioni di temperatura che avvengono sia durante la fase inspiratoria sia durante quella espiratoria. Essi sono più adatti ad essere impiegati nel

corso di studi che necessitano di un lungo periodo di osservazione e sono sostanzialmente utilizzati per verificare la presenza o meno di flusso, piuttosto che nella valutazione quantitativa del flusso.

I sensori della parete toracica sono ampiamente utilizzati nella TIN per la loro non invasività sia per la misura della frequenza respiratoria sia per altri parametri di interesse nel monitoraggio respiratorio. Essi pongono l'attenzione sull'impedenza come metodo per rilevare la respirazione durante il ricovero e si basano sul concetto che l'aria ha un'impedenza elettrica maggiore rispetto ai tessuti. Man mano che la parete toracica si espande durante l'inspirazione aumenta l'impedenza toracica. Il vantaggio è dato dal fatto che le misure a lungo termine possono essere ottenute dagli elettrodi dell'elettrocardiogramma in modo non invasivo [15].

La pletismografia ad induttanza respiratoria utilizza il modello proposto da Konno e Mead, che scompone l'apparato respiratorio in due parti: la gabbia toracica e l'addome. Pertanto, qualsiasi cambiamento di volume dell'addome deve essere uguale e opposto a quello della gabbia toracica. Un pletismografo ad induttanza respiratoria è costituito da due bobine posizionate all'interno di due fasce elastiche e adesive. Queste ultime sono posizionate intorno alla gabbia toracica al di sotto delle ascelle e attorno all'addome a livello dell'ombelico e sono collegate ad un oscillatore e alla successiva elettronica. Durante l'inspirazione l'area della sezione trasversale della gabbia toracica aumenta in maniera proporzionale ai volumi polmonari alterando l'auto-induttanza delle bobine e la frequenza della loro oscillazione. L'elettronica converte questo cambiamento di frequenza in una forma d'onda di respirazione digitale in cui l'ampiezza della forma d'onda è proporzionale al volume del respiro inspirato.

2.3 Nascita pretermine e legame con patologie polmonari e respiratorie

I neonati prematuri spesso soffrono della sindrome da distress respiratorio (SDR), conosciuta anche con il nome di malattia delle membrane ialine. I neonati non hanno ancora prodotto una quantità di surfattante polmonare sufficiente per mantenere gli alveoli aperti tra le inspirazioni. Come conseguenza, gli alveoli si afflosciano durante l'espiazione e per espanderli di nuovo è necessario un grande sforzo. Il neonato diventa esausto per lo sforzo fatto per respirare e diventa progressivamente cianotico per la mancanza di ossigeno nel sangue (ipossiemia). La distruzione progressiva dell'epitelio

alveolare e delle pareti dei capillari porta all'infiltrazione di plasma negli spazi aerei alveolari e nel tessuto connettivo tra gli alveoli. Il plasma coagula e gli alveoli si riempiono di 'membrane' evidenti e spesse di fibrina, fibrogene e detriti cellulari. Alla fine, il lattante non può inspirare con forza sufficiente per gonfiare ancora gli alveoli. Se il neonato non è curato, all'ipossiemia ed alla ritenzione di anidride carbonica segue la morte. La sindrome da distress respiratorio colpisce il 60% circa dei neonati nati prima di 28 settimane di gestazione e circa il 15-20% di quelli nati tra 32 e 36 settimane. Il neonato cerca di superare la difficoltà respiratoria aumentando la frequenza e la profondità degli atti respiratori, che di solito aumentano da 40 fino a 60 o più al minuto entro due ore dopo la nascita. La SDR si può curare con un respiratore che forzi l'aria nei polmoni e mantenga gli alveoli gonfi fino a quando i polmoni del neonato producano il loro surfattante e somministrando surfattante nebulizzato proveniente da fonti esterne. Quest'ultimo va ad agire principalmente sugli alveoli, che possono così aumentare la loro compliance, migliorando così la funzione di ventilazione e ossigenazione dei bambini. Permette, inoltre di proteggere gli alveoli e i capillari dai danni e di ridurre la perdita di liquido negli alveoli polmonari [24].

Al neonato si può somministrare anche ossigeno, ma questo è un trattamento limitato e pericoloso perché l'ossigeno genera radicali liberi che possono arrecare danni come la cecità e gravi problemi bronchiali. La tossicità dell'ossigeno può essere ridotta al minimo con una tecnica chiamata ossigenazione extracorporea di membrana: il sangue è aspirato con un catetere dal collo del bambino ed introdotto in una macchina che lo ossigena, lo riscalda e lo riporta nel corpo del bambino. Tuttavia, questa è una procedura ad alto rischio che si usa solo in casi estremi.

La displasia broncopolmonare è una condizione respiratoria che si verifica nei neonati prematuri e che può portare a problemi respiratori cronici. Essa si verifica più comunemente nei neonati prematuri che hanno avuto bisogno di ventilazione meccanica e ossigenoterapia per distress respiratorio acuto, ma può verificarsi anche in neonati prematuri che hanno avuto pochi segni di malattia polmonare iniziale.

Inizialmente definita da Northway, Rosan e Porter nel 1967, la diagnosi di DBP era data nel caso in cui venisse richiesta una ventilazione a pressione positiva nella prima settimana di vita, nel caso di sintomi respiratori persistenti, nel caso di richiesta di

ossigeno e nel caso di una radiografia del torace anormale [10]. Nel corso del tempo sono state proposte diverse definizioni per la DBP.

Attraverso l'introduzione di due terapie, steroidi prenatali e surfattante intratracheale si sono ridotte significativamente la morbilità e la mortalità di SDR e di DBP nei neonati prematuri, spostando l'attenzione sui neonati estremamente prematuri (<29 settimane di età gestazionale). Questi neonati, infatti potrebbero non avere SDR o carenze di surfattante, ma avere esigenze precoci di ossigeno e di supporto ventilatorio a causa di molteplici fattori [11]. La "nuova DBP" per questi neonati è caratterizzata da un ridotto sviluppo degli alveoli e dei capillari, con alveoli più grandi e semplificati, da un aumento della fibrosi polmonare e da una vascolarizzazione polmonare anormale con ridotta ramificazione [12]. Infatti, la nuova DBP deve essere intesa principalmente come un disordine del processo di crescita e maturazione del sistema respiratorio, che nei neonati gravemente pretermine si trova, alla nascita, in stadi di sviluppo ancora estremamente precoci.

2.4 Apnea del prematuro e bradicardia

L'apnea della prematurità è definita come un'interruzione improvvisa della respirazione della durata di circa 20 secondi o una pausa respiratoria di minor durata se associata alla bradicardia (< 80 battiti/min), cianosi centrale e/o saturazione ossigeno <85% nei neonati nati a prima di 37 settimane di gestazione.

È un disturbo dello sviluppo causato da immaturità neurologica e/o da disfunzione meccanica del sistema respiratorio. L'apnea può essere di origine centrale, ostruttiva o mista. L'apnea centrale è causata dall'immaturità dei centri di controllo respiratorio determinata nel neonato, e nel prematuro in particolare, da un'alterata risposta alle stimolazioni vagali periferiche. In questo tipo di apnea manca sostanzialmente il segnale proveniente dal sistema nervoso centrale ai muscoli respiratori ed è il tipo più comune di apnea della prematurità.

L'apnea ostruttiva è causata dall'ostruzione delle vie aeree superiori, in particolar modo a livello faringeo, dalla flessione del collo, dall'occlusione nasale o dal laringospasmo riflesso. Un ulteriore elemento di estremo interesse, in particolar modo nel neonato prematuro, è rappresentato dalla mancanza di coordinazione muscolare: normalmente nella dinamica respiratoria i muscoli delle vie aeree superiori si contraggono prima del

diaframma, ma ciò non si verifica con regolarità nel prematuro ponendolo quindi a maggior rischio di apnee ostruttive.

L'apnea mista è una combinazione di apnea centrale e ostruttiva. Tutti i tipi di apnea possono causare ipossia, cianosi e bradicardia se l'apnea è prolungata. Nei neonati prematuri è molto importante distinguere un'apnea reale dalla respirazione periodica, un tipo di respirazione oscillatoria, che è definita invece come la successione di tre o più pause respiratorie di durata superiore ai 3 secondi, divise tra loro da periodi di respiro regolare minori di 20 secondi ciascuno. Questo particolare pattern respiratorio non è accompagnato da episodi di desaturazione, si ritiene essere fisiologico e diminuisce con la crescita. Sono stati utilizzati vari trattamenti per l'apnea nei neonati prematuri, compresa la stimolazione fisica da parte del personale infermieristico, la stimolazione farmacologica (metilxantine e doxapram) e la ventilazione assistita mediante pressione positiva continua nelle vie aeree (CPAP). La stimolazione fisica è il metodo più comunemente utilizzato in prima battuta: questo semplice intervento genera un'attività neuronale eccitatoria a livello del sistema nervoso centrale. Inoltre, la stimolazione cutanea spesso risveglia il neonato determinando la fine dell'episodio. Il mantenimento di una temperatura stabile all'interno delle incubatrici è importante nella prevenzione degli episodi di apnea e quindi è opportuno evitare aumenti immotivati della temperatura ambientale. Da circa trenta anni le metilxantine (aminofillina, teofillina e caffeina) rappresentano il metodo presidio per il trattamento dell'apnea del prematuro. Si tratta di potenti stimolatori del sistema nervoso centrale. Tra le metilxantine, la caffeina orale rappresenta il farmaco stimolante respiratorio più sicuro e usato più frequentemente. Può essere somministrata come caffeina base (dose di carico di 10 mg/kg seguita da una dose di mantenimento di 2,5 mg/kg per via orale ogni 24 h) o caffeina citrato, un sale di caffeina con il 50% di caffeina (dose di carico di 20 mg/kg seguita da una dose di mantenimento con 5 a 10 mg/kg ogni 24 h). La caffeina viene preferita per la facilità di somministrazione, i minori effetti avversi e per la ridotta necessità di monitorare i livelli di farmaco rispetto ad altre metilxantine, in particolare alla teofillina. Tuttavia, ad oggi non esiste un protocollo standardizzato comunemente concordato sul dosaggio ottimale e sui tempi della terapia con caffeina [16]. Le metilxantine riducono il numero di apnee attraverso meccanismi multipli come aumento della ventilazione minuto, aumento della

sensibilità alla CO₂ e miglioramento del controllo respiratorio. Inoltre, aumentano le capacità muscolari, sia del diaframma che dei muscoli respiratori accessori.

Il Doxapram, invece che agisce mediante stimolazione diretta dei centri respiratori nel cervello, è stato raccomandato come trattamento aggiuntivo se l'apnea persiste durante il trattamento con caffeina [17]. Nella CPAP, la pressione è mantenuta costante durante tutto il ciclo respiratorio, in genere da 5 a 7 cm-H₂O, senza alcun supporto di pressione inspiratoria aggiuntiva. Una pressione continua viene applicata mediante un tubo nelle narici, una maschera che copre solo il naso (maschera nasale), una maschera facciale o un tubo posto nei polmoni (tubo endotracheale). Questo mantiene le vie aeree, faringe e laringe, e in particolare gli alveoli aperti e migliora l'ossigenazione. La CPAP riduce l'incidenza di apnee di tipo ostruttivo e misto, ma non il numero di apnee centrali.

L'apnea da sola non è di per sé un evento pericoloso, ciò che veramente rappresenta un pericolo per il regolare sviluppo del neonato sono le conseguenze ventilatorie e i riflessi cardiovascolari che includono l'ipossia, la bradicardia e le alterazioni della pressione arteriosa. Tipicamente nei neonati prematuri si osserva una riduzione della saturazione dell'ossigeno nel sangue arterioso seguita da un'alterazione della frequenza cardiaca. Per quanto riguarda la riduzione della saturazione, diversi sono i fattori che ne condizionano l'entità: la durata dell'apnea, le riserve di ossigeno intra-polmonari, il livello di saturazione al momento dell'inizio dell'evento e il tipo di apnea, perché in quelle ostruttive la riduzione della saturazione risulta più importante.

La frequenza cardiaca è parte integrante della valutazione clinica dei neonati, soprattutto di quelli prematuri. Per questi ultimi, la bradicardia è definita come una frequenza cardiaca al di sotto di 100 bpm. La bradicardia consegue all'ipossiemia a causa dell'attivazione dei chemocettori del corpo carotideo che, attraverso le fibre del nervo vago, trasportano un riflesso che determina la riduzione della frequenza cardiaca [18]. Infatti, il sistema nervoso simpatico del miocardio in questi soggetti non è completo, mentre lo è il sistema nervoso parasimpatico. Ne consegue che il neonato svilupperà facilmente bradicardia in risposta ad una stimolazione vagale, ma potrà avere difficoltà a recuperare un ritmo cardiaco normale. In letteratura, sono presenti differenti definizioni di bradicardia neonatale: a seconda degli autori cambiano i livelli di soglia utilizzati, cambia la durata del rallentamento del ritmo cardiaco, cambiano i riferimenti all'età del neonato. In molti casi, un rallentamento della frequenza cardiaca a riposo è ritenuto tale

se contestuale a una riduzione della frequenza respiratoria o ad un episodio di desaturazione [25] [26]. In base alla definizione adottata di bradicardia, scaturiscono i criteri di programmazione degli allarmi del monitor affiancato al bambino, che dovrebbe acquisire e fornire valori indicativi di tutti i segnali fisiologici di potenziale interesse clinico.

Inoltre, contemporaneamente alla riduzione della frequenza cardiaca vi può essere una caduta della pressione arteriosa, sia diastolica che sistolica, e ciò determina una ridotta velocità di perfusione cerebrale [19]. Nei neonati, e nei prematuri in particolar modo, questa situazione, accompagnata da una ridotta capacità di autoregolazione del flusso cerebrale, pone questi pazienti, durante gli episodi di apnea prolungata, ad un alto rischio di complicanze cerebrali ipossico-ischemiche.

3. L'apparato cardiovascolare nel neonato pretermine

3.1 Anatomia e fisiologia del cuore

Il cuore è uno dei primi organi che cominciano a funzionare nell'embrione. Le prime tracce del cuore compaiono alla terza settimana; entro 22-23 giorni il cuore sta già battendo. Nella terza settimana, una regione del mesoderma all'estremità anteriore dell'embrione si condensa in un paio di cordoni cellulari longitudinali. Entro il diciannovesimo giorno, questi cordoni diventano i tubi endocardici del cuore. Quando l'embrione cresce e la testa si piega, questi tubi sono spinti più vicini insieme, i tessuti che li dividono si rompono ed i tubi si fondono in un solo tubo cardiaco. Quando i tubi sono fusi, il mesoderma circostante forma un miocardio primordiale, responsabile dell'inizio del battito cardiaco, qualche giorno dopo. Il tubo cardiaco continua ad allungarsi e si segmenta in cinque spazi dilatati, alcuni dei quali corrispondono alle future cavità del cuore: il tronco arterioso, il bulbo del cuore, il ventricolo, l'atrio e il seno venoso. Il ventricolo primordiale diventa il ventricolo sinistro del cuore adulto, mentre la parte inferiore del bulbo diventa il ventricolo destro. La parte superiore del bulbo e del tronco arterioso sono chiamati insieme il cono-tronco. Questo passaggio dà origine all'aorta ed al tronco polmonare. La fase successiva dello sviluppo è la suddivisione del tubo cardiaco in cavità separate (due atri e due ventricoli) con la crescita dei setti interatriale e interventricolare. Il setto interatriale inizia a formarsi alla fine della quarta settimana ed è ben formato dal 33° giorno, eccetto per l'apertura tra gli atri chiamata forame ovale. Questo foro persiste fino a dopo la nascita. Il seno venoso all'inizio è una cavità separata, ma viene rimodellato molto. In origine è diviso in un corno destro ed un corno sinistro alla sua estremità inferiore. Il corno destro si allarga e riceve il sangue sistemico dalla vena cava superiore e da quella inferiore. Alla fine, diventa parte dell'atrio destro. Il corno sinistro invece si riduce di volume. Parti di quest'ultimo diventano il seno coronario, il nodo senoatriale ed una parte del nodo atrioventricolare. Il setto interventricolare comincia a formarsi sul pavimento del ventricolo alla fine della 4^a settimana ed aumenta in altezza, mentre i due ventricoli crescono ai suoi due lati. Il setto è completo alla fine della 7^a settimana. Nel frattempo, la parte interna della parete ventricolare assume una struttura con cavità a nido d'ape e si differenzia in trabecole carnee, muscoli papillari e corde tendinee. Durante la 5^a settimana si forma un altro setto nel bulbo del cuore e nel tronco arterioso, che divide questa via di deflusso in due nel

senso della sua lunghezza. Le due metà diventano l'aorta ascendente ed il tronco dell'arteria polmonare. Con la formazione del setto questi vasi ruotano di circa 180°. La prova di questa rotazione si vede dalla rotazione del tronco della polmonare intorno all'aorta che si ha nell'adulto. Questa rotazione deve essere coordinata con la chiusura del setto interventricolare, in modo che il ventricolo destro si apra nel tronco polmonare ed il ventricolo sinistro si apra nell'aorta [41] (*Figura 2*).

La vita fetale intrauterina è sostenuta dalla placenta della madre per la nutrizione, la respirazione, l'eliminazione dei rifiuti e il metabolismo. Il feto è caratterizzato da una circolazione generale mista: si verifica infatti in una parte di essa una mescolanza di sangue venoso e arterioso. Il sangue ricco di sostanze nutritive ed ossigeno viene veicolato dalla placenta al feto attraverso la vena ombelicale, fluisce nel fegato dopo il suo ingresso in addome e viene deviato attraverso il dotto venoso di Aranzio a livello dell'atrio destro. Non c'è bisogno che tutto il sangue passi attraverso i polmoni del feto, perché i polmoni non sono ancora pieni d'aria o funzionanti. Essi ricevono abbastanza sangue per soddisfare i loro bisogni metabolici e di sviluppo, ma la maggior parte del sangue non passa attraverso il circolo polmonare per la presenza di due cortocircuiti o

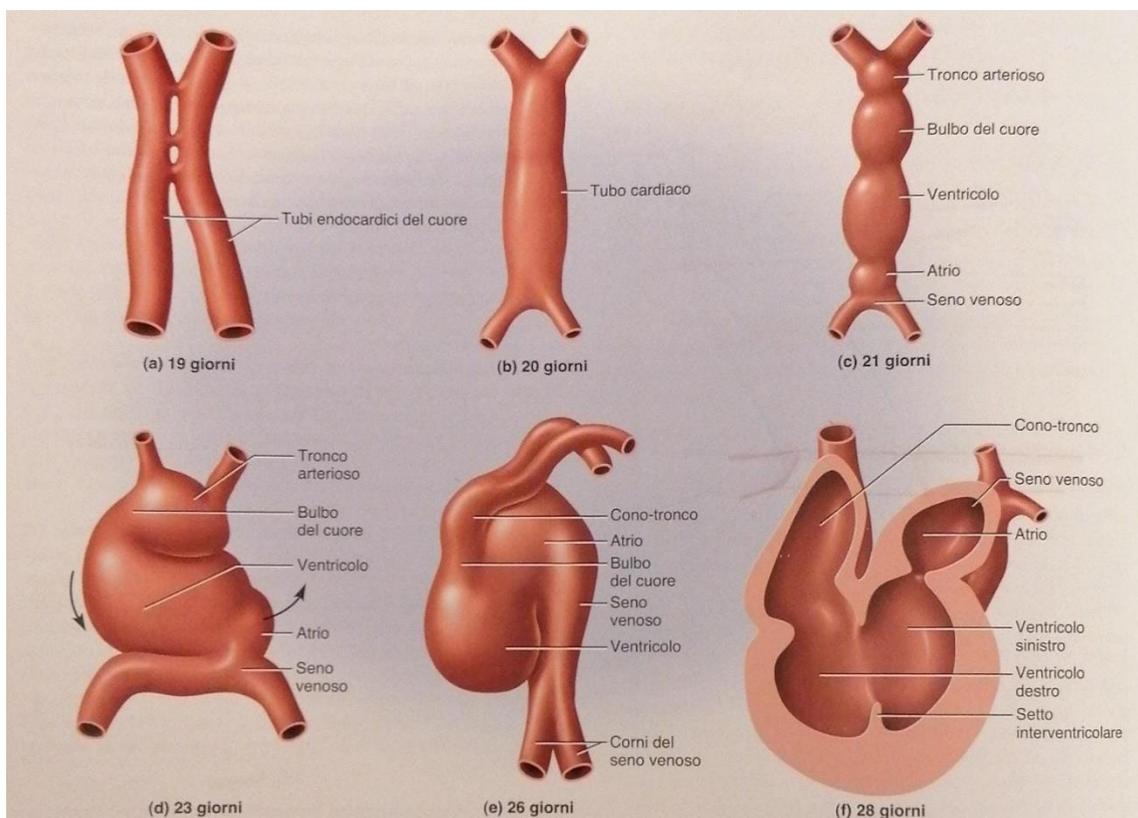


Figura 2: Sviluppo embrionale del cuore [41]

shunt. Uno è il forame ovale, l'apertura attraverso il setto interatriale. Parte del sangue che entra nell'atrio destro passa attraverso questa apertura direttamente nell'atrio sinistro e da qui nel ventricolo sinistro e nel circolo sistemico. L'altro shunt è un breve vaso, il dotto arterioso di Botallo, che unisce la base dell'arteria polmonare sinistra all'aorta. La maggior parte del sangue che il ventricolo destro pompa nel tronco dell'arteria polmonare passa direttamente nell'aorta, invece di seguire il percorso usuale verso i polmoni. Dall'aorta, poi si distribuisce ai distretti periferici, per ramificarsi nelle arterie iliache interne e dipartirsi dal feto verso la placenta attraverso le due arterie ombelicali.

Il passaggio dalla circolazione fetale a quella postnatale richiede l'eliminazione della circolazione ombelico-placentare. La placenta e le porzioni dei vasi ombelicali all'esterno del corpo del bambino vengono rimosse, la porzione interna della vena ombelicale si contrae e diviene fibrosa, formando in ultima istanza il legamento rotondo del fegato. Allo stesso modo le arterie ombelicali diventano i legamenti ombelicali e il dotto venoso diventa il legamento venoso. Alla nascita i polmoni si gonfiano e la loro resistenza al flusso sanguigno diminuisce bruscamente. Il cambiamento improvviso dei gradienti di pressione fa in modo che un lembo di tessuto chiuda il forame ovale. Il sangue che si trova nell'atrio destro non può più passare direttamente nell'atrio sinistro e bypassare i polmoni. Nella maggior parte delle persone i tessuti crescono insieme e chiudono permanentemente il forame, lasciando solo una depressione nella parete dell'atrio destro, la fossa ovale, che segna la sua posizione precedente. Il forame resta non chiuso ermeticamente in circa il 15% degli adulti, ma il lembo di tessuto agisce come una valvola che evita il passaggio del sangue. Il dotto arterioso normalmente comincia a chiudersi circa 10-15 ore dopo la nascita. È chiuso efficacemente al flusso del sangue entro 2-4 giorni; diventa un cordone fibroso (legamento arterioso) chiuso permanentemente entro 2-3 settimane [41].

I neonati prematuri nascono in un momento in cui il loro sistema cardiovascolare è immaturo e quindi mal preparato alla transizione emodinamica che si verifica alla nascita, in particolare ai profondi cambiamenti nella funzione ventricolare e nella pressione arteriosa. In particolare, uno studio ha rivelato che ci sono differenze sostanziali tra neonati a termine e prematuri nelle dimensioni del cuore (diametro ventricolare sinistro, spessore della parete) e nelle prestazioni (frazione di eiezione, tempo di contrazione,

tempo di rilassamento e flusso sanguigno attraverso le valvole mitrale e tricuspide). Nel complesso, i bambini prematuri hanno prestazioni cardiache inferiori rispetto ai bambini nati a termine. La nascita pretermine può influenzare lo sviluppo strutturale del miocardio alterando la maturazione dei cardiomiociti. I risultati di uno studio suggeriscono che la nascita pretermine, o qualche aspetto che circonda il parto pretermine, porta ad una cessazione improvvisa e prematura della proliferazione delle cellule muscolari all'interno del miocardio. Questo può essere considerato come un fattore di rischio per le malattie cardiovascolari negli adulti. In effetti, un numero ridotto di cardiomiociti all'inizio della vita avrà probabilmente un impatto negativo sulla riserva funzionale cardiaca e sulle capacità riparative e adattative del miocardio e può fornire una spiegazione plausibile per l'aumento dell'incidenza di insufficienza cardiaca osservata nei bambini e negli adolescenti nati prematuramente [20]. Studi recenti, utilizzando l'ecocardiografia e la risonanza magnetica, hanno evidenziato che i neonati prematuri mostrano un'ipertrofia postnatale sproporzionata, accompagnata da una riduzione della funzione diastolica del ventricolo sinistro e una riduzione persistente della funzione sistolica del ventricolo destro [21].

Il dotto arterioso pervio è una condizione clinica comune nei neonati prematuri. Si ha un dotto arterioso pervio quando il dotto arterioso non si chiude dopo la nascita. I meccanismi fisiologici implicati nella chiusura funzionale del dotto sono rappresentati da:

- Contrazione delle cellule muscolari lisce presenti nella tunica media, entro 48-96 ore dalla nascita, nel neonato a termine.
- Riduzione delle resistenze vascolari polmonari, grazie all'espansione polmonare.
- Aumento della pressione parziale di ossigeno (pO_2).
- Riduzione dei livelli di prostaglandine E (PGE₂).

Questi ultimi due fattori sembrano giocare un ruolo fondamentale nel processo di chiusura. L'ossigeno agirebbe su canali del potassio ossigeno-sensibili presenti nelle cellule muscolari lisce del dotto, inducendone la contrazione muscolare, mentre le prostaglandine E avrebbero un effetto vasodilatante sul dotto stesso. Nei neonati prematuri il normale processo di chiusura del dotto è spesso ritardato o interrotto, essenzialmente per due motivi:

1. La struttura duttale non è ancora del tutto formata: si rileva una certa scarsità di fibre muscolari, per cui la risposta vasocostrittrice all'aumento della pO_2 risulta incompleta.
2. Sono presenti livelli aumentati di prostaglandine E circolanti, sia per l'aumentata produzione polmonare in corso di distress respiratorio, sia per la diminuita degradazione.

Inoltre, nel neonato prematuro, la sensibilità all'azione delle prostaglandine circolanti rimane elevata in maniera direttamente proporzionale all'età gestazionale. La pervietà del dotto arterioso non causa problemi per un breve tempo dopo la nascita, ma quando i polmoni sono distesi e più funzionali, la pressione arteriosa nel circolo polmonare diventa minore della pressione esistente nell'arco dell'aorta. Il sangue può cominciare a passare dall'arco aortico nel circolo polmonare e fare un secondo passaggio nel circolo polmonare. Ritornando subito al ventricolo sinistro, questo sangue aumenta notevolmente il lavoro del ventricolo sinistro. I polmoni qualche volta rispondono all'aumento persistente del flusso sanguigno con alterazioni vascolari, che aumentano le resistenze polmonari e lo sforzo del ventricolo destro.

Di solito, si sospetta la pervietà del dotto arterioso all'età di 6-8 settimane, per la persistenza di un soffio cardiaco "di locomotiva". Il sospetto è confermato dagli esami radiologici e da altri metodi di imaging. Di solito, si stimola la chiusura del dotto arterioso con un inibitore delle prostaglandine, ma se questo tentativo fallisce è necessario ricorrere all'intervento chirurgico. L'intervento si esegue preferibilmente tra 1,5 e 2,5 anni d'età perché, se l'intervento è procrastinato, c'è un aumento del rischio di endocardite infettiva. La procedura usuale è la chiusura del dotto arterioso con parecchie legature. Questo è un intervento chirurgico a basso rischio, quasi senza mortalità. Per bloccare il flusso del sangue attraverso il dotto arterioso sono disponibili anche altri metodi meno invasivi, che consentono una guarigione più facile per i piccoli pazienti [41].

Dal punto di vista fisiologico e funzionale è possibile suddividere il cuore in due parti fondamentali: il miocardio di lavoro che costituisce la parte muscolare e fibrosa del cuore formato da cellule muscolari cardiache e il tessuto cardiaco di conduzione che assicura la conduzione dell'impulso di eccitazione a tutto il miocardio di lavoro. I segnali elettrici hanno origine e viaggiano lungo il sistema di conduzione nel seguente ordine:

1. Il nodo senoatriale (SA), una porzione di cardiociti modificati localizzati nell'atrio destro, in prossimità della vena cava superiore. Questo è il pacemaker che inizia ogni battito cardiaco e determina il ritmo cardiaco e le sue cellule vengono definite autoritmiche.
2. I segnali dal nodo SA si diffondono attraverso gli atri (depolarizzazione atriale).
3. Il nodo atrioventricolare (AV), localizzato in prossimità della valvola AV destra all'estremità inferiore del setto interatriale. Tutti i segnali che vanno verso i ventricoli devono passare attraverso il nodo AV perché lo scheletro fibroso del cuore agisce come un isolante per impedire ad eventuali altre correnti di raggiungere i ventricoli per qualsiasi altra via.
4. Il fascio di His, un cordone di miociti attraverso il quale i segnali lasciano il nodo AV. Il fascio presto si biforca nelle branche destra e sinistra che entrano nel setto intraventricolare e scendono fino all'apice.
5. Fibre del Purkinje, processi simili nella morfologia alle fibre nervose che nascono dall'estremità inferiore delle branche e ripiegano verso l'alto per diffondersi all'interno del miocardio ventricolare (depolarizzazione ventricolare).

L'eccitazione elettrica di una cavità cardiaca induce la contrazione, o sistole, che espelle il sangue dalla cavità. Il rilassamento di qualsiasi cavità è invece chiamato diastole e permette alla cavità di riempirsi [41].

3.2 Segnale elettrocardiografico

Il metodo clinico più comune per la valutazione della funzione cardiaca è l'elettrocardiogramma (ECG), che permette di registrare l'attività elettrica del cuore mediante elettrodi posti sulla superficie del corpo. Durante ogni ciclo cardiaco si generano internamente al cuore dei campi elettrici che affiorano sul torace mediante linee equipotenziali. Se vengono posti appositi elettrodi, secondo un preciso sistema di derivazioni su due linee del campo a potenziale diverso è possibile rilevare una differenza di potenziale (ddp). L'ECG consiste sostanzialmente nella registrazione nel tempo di questa ddp che varia come variano la depolarizzazione e la ripolarizzazione. Il segnale elettrocardiografico è generato dall'integrazione dei potenziali d'azione che si generano nei diversi siti del cuore e che hanno forme molto diverse tra di loro e con diverse

conseguenze funzionali. L'attività elettrica e quella contrattile del cuore si correlano l'una con l'altra durante il ciclo cardiaco:

1. All'inizio tutte le quattro cavità sono distese, nella diastole. Le valvole AV sono aperte e quando il sangue entra nel cuore dalle vene cave e dalle vene polmonari passa attraverso queste valvole e riempie parzialmente i ventricoli.
2. Il nodo senoatriale si attiva, eccitando il miocardio atriale, producendo l'onda P dell'ECG ed iniziando la sistole atriale. Gli atri contraendosi permettono il riempimento totale dei ventricoli.
3. Il nodo AV si attiva e l'eccitazione si diffonde al fascio di His, alle branche, alle fibre del Purkinje ed ai ventricoli. La depolarizzazione ventricolare genera il complesso QRS. Questa eccitazione dà il via alla sistole ventricolare, mentre gli atri si rilassano. La contrazione ventricolare forza la chiusura delle valvole AV e le valvole aortica e polmonare si aprono. I ventricoli spingono il sangue nel tronco aortico e nell'arteria polmonare.
4. Si verifica la ripolarizzazione dei ventricoli, indicata dall'onda T che precede il rilasciamento ventricolare; tutte le quattro cavità sono di nuovo in diastole. Occorre osservare che l'onda che rappresenta la ripolarizzazione atriale non può essere vista nell'ECG perché essa si verifica durante il complesso QRS.

Questo intero ciclo si ripete ad intervalli che normalmente sono regolati dal nodo SA: tipicamente ogni 0,8 secondi in un cuore adulto normale a riposo generando una frequenza cardiaca di circa 75 bpm. Il ritmo cardiaco normale, regolato dal nodo SA è chiamato ritmo sinusale [41].

L'ECG neonatale presenta particolari caratteristiche che lo distinguono da quello dell'adulto; i principi di base che vengono utilizzati per interpretare l'ECG sono gli stessi utilizzati nell'adulto, ma con profonde differenze nella frequenza cardiaca, nella morfologia, nel voltaggio e nella durata delle onde e degli intervalli PR e QT. Durante la vita neonatale, nell'ECG si può osservare la dominanza anatomica del ventricolo destro su quello sinistro. Alla nascita, infatti, il ventricolo destro è più spesso di quello sinistro a causa dell'elevata pressione dell'arteria polmonare nell'utero. Vi sono inoltre delle caratteristiche tipiche dell'ECG pediatrico che vanno ricordate e che sono ritenute fisiologiche: spiccata aritmia respiratoria (aumento della frequenza cardiaca in inspirazione e diminuzione in espirazione), ritmo atriale basso fisiologico, intervallo PR

breve, complessi ventricolari stretti (anche se in età pediatrica è frequente il riscontro di ritardo di conduzione di branca destra), sporadiche extrasistoli atriali e ventricolari, ripolarizzazione precoce (lieve soprasslivellamento del tratto ST con precoce comparsa dell'onda T), onda U prominente [28]. La frequenza cardiaca è la più evidente manifestazione della variabilità età-dipendente dell'ECG; infatti, nei bambini, la gittata cardiaca è determinata principalmente dalla frequenza piuttosto che dalla gittata sistolica. La normale frequenza cardiaca media per i neonati da 1 a 6 mesi di età varia da 90 a 160 bpm, ma con l'età, la frequenza cardiaca diminuisce man mano che i ventricoli maturano. La frequenza cardiaca (FC) e il tracciato ECG forniscono, in modo semplice e relativamente non invasivo, indicazioni relative alla funzionalità cardiaca e rappresentano spesso il primo segnale di allarme in situazioni di scompenso. Il rilevamento robusto della FC è particolarmente importante nelle TIN poiché i momenti di deterioramento per i neonati pretermine tendono a intensificarsi abbastanza rapidamente. Questo accade perché i bambini prematuri hanno problemi a rimanere all'interno di intervalli fisiologici sani poiché i loro sistemi non sono ancora completamente sviluppati. La valutazione della FC viene solitamente eseguita mediante auscultazione e palpazione: sentendo le pulsazioni alla base del cordone ombelicale, a livello dell'arteria radiale o brachiale, oppure con uno stetoscopio a livello del precordio. Anche la pulsossimetria è raccomandata per fornire una valutazione della saturazione di ossigeno e della FC non invasiva, rapida e continua. Tuttavia, l'ECG rappresenta il gold standard per monitorare continuamente la FC di un neonato in terapia intensiva neonatale [22]. Inoltre, dal segnale elettrocardiografico vengono generati allarmi per avvertire gli operatori sanitari dei peggioramenti del paziente. Nelle TIN, se la FC scende al di sotto di 80 bpm, suona un allarme critico. La maggior parte delle tecniche per rilevare la frequenza cardiaca si basa sul segnale dell'intervallo RR [29], che viene generato dal rilevamento dei picchi sull'ECG. Tuttavia, la forma del torace e le dimensioni ridotte del neonato richiedono considerazioni speciali affinché gli elettrodi siano posizionati ad una distanza sufficiente tra loro e con un'angolazione ottimale rispetto ai vettori P e QRS, senza interferire con altri dispositivi di monitoraggio. Bisogna, inoltre tener conto, nell'esecuzione dell'ECG, dell'estrema fragilità della pelle del neonato, in particolare di quello prematuro. Lesioni cutanee e, nei casi più gravi, sollevamento dello strato corneo dell'epidermide possono verificarsi al momento della rimozione degli elettrodi adesivi. La sola aderenza

prolungata di questi produrrebbe poi, nelle aree coinvolte, perdite cospicue di acqua a livello epidermico. Tali perdite possono indurre complicazioni cliniche nel già complesso quadro di un nato pretermine sia per l'ulteriore indebolimento della barriera cutanea all'attacco da parte di agenti infettivi sia per gli effetti indotti sul mantenimento dell'equilibrio idrico, particolarmente delicato in questi soggetti. Pertanto, sono state sviluppate nuove tecnologie con lo scopo di ridurre al minimo il contatto con il paziente ed ottenere misurazioni non invasive dei parametri vitali: la fotopletiografia (PPG), i sensori capacitivi, il vibrometro Laser Doppler, la velocimetria elettrica mediante monitoraggio non invasivo della gittata cardiaca. La PPG misura la variazione del volume del sangue attraverso la distensione di arterie ed arteriole nel tessuto sottocutaneo. I segnali PPG possono essere misurati con i metodi di trasmissione e riflessione rilevando la luce trasmessa o riflessa dal tessuto. Il metodo di trasmissione è applicabile sui siti del corpo con tessuto sottile come la punta delle dita o il lobo dell'orecchio, mentre il metodo di riflessione è applicabile sulla maggior parte dei siti del corpo. Il dispositivo presenta un led che emette un fascio di luce attraverso un'area della pelle e la quantità di luce riflessa, che viene ridotta dall'effetto di assorbimento ad ogni pulsazione, viene misurata con una matrice di fotorilevatori, cioè con una fotocamera. Le immagini registrate vengono archiviate utilizzando un software per computer e quindi analizzate con l'aiuto di diversi algoritmi per estrarre una misurazione della FC. Solitamente un sensore PPG viene applicato sulla fronte in quanto è un luogo in cui si ha un alto indice di perfusione ed è di facile accesso. Le considerazioni di progettazione che devono essere fatte quando si utilizzano i segnali PPG includono quanto segue:

1. il sito anatomico per la misurazione della PPG (come dito, orecchio, fronte, avambraccio) può influenzare la forza della modulazione respiratoria;
2. la lunghezza d'onda della luce messa;
3. l'uso della modalità di trasmissione o riflessione PPG.

Ciascuno di questi fattori può influenzare le prestazioni dell'algoritmo. Inoltre, il funzionamento del dispositivo può essere compromesso dagli artefatti di movimento che possono causarne lo spostamento [22].

Il vibrometro Laser Doppler è un metodo senza contatto costituito da un laser che punta verso un sito toracico vicino all'area del capezzolo ed offre un monitoraggio continuo sia della frequenza cardiaca che della frequenza respiratoria. Presenta tutti i vantaggi degli

altri dispositivi senza contatto riducendo i rischi biologici e il rischio di contaminazione della pelle del prematuro. I suoi limiti sono, tuttavia legati alle grandi dimensioni, alla complessità e ai costi. Infine, la velocimetria elettrica che utilizza il monitoraggio non invasivo della gittata cardiaca mediante l'applicazione di quattro elettrodi ECG di superficie ha il vantaggio di monitorare continuamente la gittata cardiaca, la gittata sistolica e la frequenza cardiaca. I suoi limiti derivavano dall'alterazione della posizione o del contatto con la pelle dovuta all'attività e al movimento.

4. Respirazione derivata da elettrocardiogramma

4.1 Metodi derivati da elettrocardiogramma per calcolare il segnale respiratorio

Le tecniche automatizzate esistenti nella TIN per la misurazione della frequenza respiratoria (FR) coinvolgono dispositivi di misurazione dedicati che non solo aumentano il costo medico, ma possono anche creare inconvenienti durante il monitoraggio dei vari parametri fisici. Queste tecniche misurano il segnale respiratorio in modo esplicito, sia sottoforma di flusso, sia attraverso variazioni di volume intratoracico o resistività sia attraverso altri misurandi da cui è possibile estrarre direttamente la forma d'onda respiratoria. Quindi è stato pensato di estrarre la FR da altri segnali fisiologici facilmente accessibili, senza utilizzare un ulteriore hardware dedicato. Tra questi, il segnale elettrocardiografico è ideale per tale scopo perché viene raccolto per tutti i bambini nella TIN ed è modulato dalla respirazione in più modi. La FR può essere stimata dall'ECG utilizzando la modulazione di ampiezza (AM), la modulazione di frequenza (FM) e la deviazione della linea di base (BW). Una sfida nell'utilizzo delle modulazioni AM, FM e BW è che la qualità e la prevalenza di ciascuna modulazione dipendono fortemente dal paziente. In particolare, l'età, lo stato di salute, il livello di attività fisica e il livello di idratazione hanno tutti dimostrato di avere un effetto diverso sulla qualità del segnale respiratorio che può essere derivato [30]. Durante la respirazione accadono contemporaneamente molte cose che influiscono sull'ECG: le distanze cuore-elettrodo cambiano durante l'espansione toracica e l'ECG è influenzato dai cambiamenti nell'impedenza toracica mentre l'aria riempie gli spazi nei polmoni. Questi fattori creano un effetto modulante sull'ECG relativo al ciclo respiratorio. In particolare, BW e AM dell'ECG sono causati da cambiamenti nell'orientamento dell'asse elettrico del cuore rispetto agli elettrodi e cambiamenti nell'impedenza toracica, mentre la FM è la manifestazione dell'aumento spontaneo della FC durante l'inspirazione e della sua diminuzione durante l'espirazione. Sono stati implementati e testati due metodi derivati dall'ECG per calcolare un segnale di respirazione:

1. Respirazione derivata da ECG (EDR) basato sui cambiamenti nella proiezione del vettore ECG;
2. Aritmia sinusale respiratoria (RSA).

I segnali respiratori prodotti da questi metodi possono essere utilizzati da algoritmi secondari per rilevare i respiri, calcolare i tassi di respirazione, rilevare episodi di

respirazione disordinata durante il sonno, rilevare episodi di apnea. La metodologia per estrarre informazioni respiratorie dai cambiamenti nella proiezione del vettore ECG è stata proposta per la prima volta nell'articolo di Moody et al. [31], in cui è stata misurata l'oscillazione nel rapporto delle aree del complesso QRS misurate in due derivazioni ECG come misura dell'attività respiratoria. Da allora c'è stata un'ondata di grande interesse in questo argomento che ha portato allo sviluppo di una moltitudine di algoritmi di elaborazione del segnale per derivare modulazioni indotte dalla respirazione da segnali ECG a più derivazioni. Per esempio, l'approccio originario può essere modificato attraverso una semplificazione dell'algoritmo che al posto di calcolare l'area del complesso QRS, utilizza l'ampiezza QRS totale (da picco a valle) facilmente misurabile in una singola derivazione. Il primo passo di questo algoritmo EDR è rilevare i battiti con un rilevatore QRS e, quindi misurare l'ampiezza QRS totale. L'ampiezza QRS viene utilizzata come ampiezza del segnale di respirazione al momento di ciascun battito. Successivamente, i valori EDR vengono quindi interpolati utilizzando spline cubiche per produrre la forma d'onda della respirazione EDR continua. Infine, la forma d'onda viene filtrata con un filtro passa banda adatto all'interno di tassi di respirazione previsti al fine di mantenere la componente respiratoria principale. Un vantaggio del metodo EDR è che il rilevamento e la misurazione del QRS sono poco affetti da artefatti da movimento. Inoltre, lo spostamento di ampiezza dovuto al movimento del torace, che è alla base dell'EDR, mostra una buona correlazione con il volume corrente, che rappresenta il volume di aria inspirata ed espirata in ogni normale ciclo respiratorio. Ciò rende l'EDR potenzialmente adatto per il rilevamento di episodi di apnea centrale. Uno svantaggio del metodo EDR è che potrebbe non rilevare episodi di apnea ostruttiva se si verifica uno spostamento dell'asse QRS a causa dello sforzo respiratorio e del movimento del torace, ma senza flusso d'aria. Un altro potenziale svantaggio è che la fase del segnale respiratorio derivato potrebbe non corrispondere a quella del volume corrente, ovvero il picco EDR potrebbe non corrispondere al picco del volume corrente, ma potrebbe verificarsi sfasato di 180 gradi. Il secondo metodo che è stato implementato utilizza la variabilità della frequenza cardiaca istantanea (IFC), nota come aritmia sinusale respiratoria, caratterizzata da una FC che aumenta con l'inspirazione e si riduce con l'espirazione. L'RSA è causato da almeno tre meccanismi [32], che sono i seguenti:

1. i cambiamenti nella pressione intratoracica durante l'inalazione allungano il nodo seno-atriale, aumentando la FC;
2. l'aumento del deflusso vagale durante l'espiazione riduce la FC;
3. la riduzione della pressione intratoracica durante l'inalazione riduce la gittata sistolica ventricolare sinistra, causando un aumento della FC mediato dal baroriflesso.

Lo sforzo respiratorio modula la FC attraverso variazioni di pressione indotte dalla respirazione nelle arterie principali e periferiche. In questo metodo, viene utilizzato ciascun intervallo RR dell'ECG per calcolare l'IFC (l'inverso di RR) e quindi il valore IFC viene utilizzato come ampiezza dell'onda di respirazione ad ogni battito. L'uso della IFC anziché di RR inverte il segnale per avere picchi a fine inspirazione e valli a fine espiazione e quindi avere una migliore corrispondenza con i punti di volume corrente massimo e minimo. Infine, l'interpolazione spline cubica consente di produrre la forma d'onda respiratoria finale. Un vantaggio del metodo RSA è che sono necessarie solo le posizioni del complesso QRS il cui rilevamento è abbastanza resistente agli artefatti muscolari e alle interferenze. Tuttavia, questo metodo non può essere usato quando la RSA indotta dalla respirazione è naturalmente diminuita con l'età, quando ci sono aritmie sopraventricolari o ventricolari o quando i pazienti sono in terapia con farmaci o dispositivi per il controllo del ritmo e della frequenza. Inoltre, sono individuabili diversi ritardi di fase dell'IFC rispetto al volume corrente a causa di cambiamenti improvvisi nei modelli di respirazione [33].

4.2 Progettazione degli algoritmi

Gli algoritmi per la valutazione della FR possono essere considerati costituiti da un massimo di cinque fasi:

1. estrazione del segnale respiratorio: consiste nell'estrarre uno o più segnali dominati dalla modulazione respiratoria;
2. fusione dei segnali respiratori: più segnali respiratori possono essere fusi per dare un segnale respiratorio (opzionale);
3. stima della FR: consiste nella stima della FR da una finestra di un segnale respiratorio;

4. fusione delle FR: più stime della FR possono essere fuse per ottenere una stima finale (opzionale);
5. valutazione della qualità: utilizzata per rifiutare o correggere stime imprecise (facoltativo).

Le tecniche per l'estrazione di un segnale respiratorio si dividono in due categorie: basate su filtri o basate su caratteristiche. Le tecniche basate su filtri consistono nel filtrare il segnale grezzo per attenuare le componenti in frequenza non respiratorie e vengono eseguite in un unico passaggio. Le tecniche basate sulle caratteristiche consistono, invece nell'estrarre le misurazioni delle caratteristiche battito per battito e prevedono diversi passaggi. Il primo passo è l'eliminazione delle componenti a frequenza molto bassa (VLF) dell'ECG, cioè quelle a frequenze subrespiratorie attraverso il filtraggio passa-alto. Tipicamente viene scelta una frequenza di taglio compresa tra 0,03 e 0,05 Hz [34]. Questo passaggio è vantaggioso indipendentemente dal fatto che venga utilizzata una tecnica basata su filtri o caratteristiche. Il secondo stadio è caratterizzato dalla fusione di più segnali respiratori per fornire un segnale respiratorio da cui è possibile stimare la FR. Segnali respiratori multipli possono essere ottenuti sia estraendo più segnali contemporaneamente o segmentando un segnale respiratorio in più finestre (spesso sovrapposte) e trattando questi come segnali individuali. Questa fase è facoltativa e ha lo scopo di aumentare l'accuratezza e la robustezza delle stime della FR. Le tecniche per la fusione di segnali respiratori simultanei danno come risultato un singolo segnale respiratorio con contenuto respiratorio potenziato, mentre la fusione di spettri ottenuti da brevi segmenti di un singolo segnale respiratorio riduce la varianza e aumenta la robustezza. Ciò è particolarmente vantaggioso quando sono presenti artefatti da movimento significativi. Inoltre, le tecniche di fusione spesso permettono di escludere dal calcolo quei segnali che mostrano una ridotta modulazione respiratoria, permettendo così di impedire il calcolo della FR se la modulazione è insufficiente. Questo aspetto è particolarmente importante quando si monitora continuamente la FR. La terza fase di questi algoritmi è la stima della FR. L'input di questa fase è una finestra di un segnale respiratorio e l'output è una stima della FR. Le tecniche utilizzate per questa fase agiscono nel dominio del tempo o della frequenza. Le tecniche nel dominio del tempo implicano il rilevamento dei singoli respiri, seguito dal calcolo della FR come durata media del respiro. Le tecniche nel dominio della frequenza invece, implicano l'identificazione della

componente in frequenza correlata alla respirazione, tipicamente attraverso l'analisi spettrale o l'identificazione della IFC. Le tecniche per la fusione di più stime della FR possono essere utilizzate per migliorare la robustezza di una stima FR finale. Diversi approcci sono stati utilizzati per fondere stime FR simultanee derivate da diversi segnali respiratori. Innanzitutto, le FR possono essere fuse facendone la media: la qualità della stima finale può quindi essere valutata dalla deviazione standard delle singole stime [35]. In secondo luogo, le FR possono essere combinate pesandole in base alle loro varianze [36]. Le tecniche di valutazione della qualità sono facoltative e rientrano in due categorie: indici di qualità del segnale (SQI) e indici di qualità respiratoria (RQI). Gli SQI vengono utilizzati per identificare segmenti degli ECG di bassa qualità, che vengono generalmente respinti sulla base del presupposto che le FR derivate da essi siano probabilmente imprecise [35]. Gli SQI implicano la costruzione di un modello riguardante la morfologia del battito medio ed il calcolo della correlazione tra i battiti individuali e il modello. Un segmento di segnale viene considerato di alta o bassa qualità attraverso il confronto tra il coefficiente di correlazione medio per quel segmento ed una soglia determinata in maniera empirica. Oltre agli SQI, uno sviluppo relativamente recente nella valutazione della qualità degli algoritmi FR è stata la derivazione degli RQI. Gli RQI vengono utilizzati per valutare la qualità dei segnali respiratori estratti in base alla regolarità dei picchi respiratori e alla periodicità della forma d'onda respiratoria. Poiché gli RQI restituiscono un intervallo di valori (spesso compreso tra 0 e 1) anziché un risultato binario, una delle considerazioni importanti nell'implementazione degli RQI è il compromesso tra la conservazione dei dati e la migliore accuratezza della stima. Inoltre, è necessario ulteriore lavoro per studiare le prestazioni degli RQI in presenza di malattie che causano una respirazione irregolare o superficiale, come nei neonati prematuri a rischio di apnea. Le considerazioni di progettazione che devono essere fatte quando si utilizzano i segnali ECG sono:

1. è preferibile acquisire segnali idonei senza la necessità di applicare elettrodi in più siti anatomici;
2. i segnali a più derivazioni conferiscono un vantaggio significativo rispetto ai segnali a derivazione singola.

Esistono, inoltre degli studi che riguardano l'uso di sistemi tessili per acquisire segnali ECG: ciò potrebbe consentire il monitoraggio della FR incorporando sensori nelle

lenzuola [37] o l'utilizzo di una t-shirt specializzata [38]. In letteratura, è stata anche valutata l'acquisizione dei segnali ECG in posizioni diverse dal torace come il polso quando viene utilizzato un algoritmo BR basato su FM [39].

Tuttavia, i metodi tradizionali di derivazione dei segnali di respirazione da ECG hanno due problemi principali: il primo è che si concentrano solo su alcune caratteristiche morfologiche specifiche, il secondo è che non considerano la relazione non lineare che intercorre tra ECG e respirazione. In letteratura, sono stati proposti dei metodi EDR migliorati basati sulla trasformata Wavelet empirica (EWT) e sull'analisi dei componenti principali del Kernel (KPCA). Per affrontare il primo problema, viene introdotto l'EWT per scomporre il segnale ECG ed estrarre la parte a bassa frequenza. Per affrontare il secondo problema, vengono introdotti KPCA e preimaging per catturare la relazione non lineare tra ECG e respirazione. Una volta scomposto il segnale ECG, l'algoritmo di Pan-Tompkins viene utilizzato per trovare i picchi R del segnale ECG e quindi i complessi QRS. In secondo luogo, il nuovo segnale viene campionato in base alle posizioni dei complessi QRS. Questi campioni servono come matrice di input per KPCA. La matrice di input è mappata su uno spazio a più dimensioni tramite KPCA. Vengono calcolati gli autovalori e gli autovettori della matrice kernel. Infine, l'autovettore corrispondente all'autovalore massimo viene selezionato per la pre-immagine per ottenere il segnale EDR. I dati ottenuti rivelano che il metodo EDR basato sulle caratteristiche morfologiche dei segnali ECG ha una velocità di calcolo maggiore rispetto al metodo EDR che utilizza KPCA, ma a scapito dell'accuratezza e della robustezza. Ci sono due ragioni principali per questa differenza nella complessità computazionale:

1. gli algoritmi EDR basati sulle caratteristiche morfologiche dei segnali ECG elaborano solo delle caratteristiche specifiche di ciascun ciclo cardiaco, mentre l'algoritmo EDR che utilizza KPCA dovrebbe elaborare l'intero complesso QRS di ciascun ciclo cardiaco. C'è un enorme divario nella quantità di dati da elaborare con i due metodi;
2. l'algoritmo KPCA è complesso [40].

5. Monitoraggio della respirazione nei neonati pretermine

5.1 Database

I dati utilizzati sono contenuti nel “Database dei segnali cardio-respiratori del neonato pretermine”, un database di segnali reperibili sul sito web PhysioNet [45]. Questo database contiene registrazioni simultanee di ECG e di segnali respiratori di dieci neonati pretermine prelevati dalla TIN dell’Università del Massachusetts Memorial Healthcare [46]. I dieci neonati pretermine avevano un’età gestazionale compresa tra le 29 e le 34 settimane e peso compreso tra 843 e 2100 grammi. I bambini respiravano in maniera spontanea e non presentavano alcuna infezione congenita o perinatale del sistema nervoso centrale, né emorragia intraventricolare di grado II o superiore né encefalopatia ipossico-ischemica. Un singolo canale di un ECG a tre derivazioni è stato registrato a 500 Hz dal monitor posto vicino al letto del paziente per circa 20-70 ore per neonato. In assenza di un canale ECG, è stato registrato un segnale ECG composto a 250 Hz, ossia una media delle tre derivazioni del segnale. Il segnale respiratorio, invece, è stato registrato a 500 Hz usando la tecnica ad induttanza variabile per mezzo di bande avvolte attorno all’addome e al torace e sincronizzato usando VueLogger™, un sistema di acquisizione dati sviluppato nell’istituto di Wyss, Università di Harvard. Gli ECG sono registrati a 500 Hz, ad eccezione dei neonati 1 e 5, che sono registrati come segnali ECG composti a 250 Hz. I picchi R vengono estratti dagli ECG utilizzando un algoritmo Pan-Tompkins modificato. I segnali di respirazione sono registrati a 50 Hz, ad eccezione del neonato 1 che viene registrato a 500 Hz utilizzando il segnale di respirazione dal monitor Philips poiché le informazioni sulla banda di induttanza non erano disponibili al momento dello studio. I record dell’ECG e della respirazione sono denominati nella forma: “infant N_ecg” e “infant N_resp”, dove N è il numero del neonato. Dai segnali ECG sono stati estratti i segnali EDR, uno per ogni bambino. I segnali EDR e i segnali respiratori diretti di ogni bambino sono stati studiati interamente, ma per poterli analizzare al meglio sono stati divisi in finestre temporali da 60 s. I due segnali hanno stessa frequenza di campionamento. In particolare, i bambini 1 e 5 hanno frequenza di campionamento di 250 Hz, mentre gli altri di 500 Hz.

5.2 Segmented beat modulation method per l’estrazione della respirazione neonatale
Oltre ai metodi precedentemente visti per l’estrazione del segnale respiratorio dall’ECG

e per l'identificazione della FR, esiste una procedura innovativa basata sul metodo di modulazione a battiti segmentati (SBMM). Questa tecnica funziona nell'ipotesi di conoscere le posizioni dei picchi R e considerando l'ECG come costituito dalla ripetizione di N cicli cardiaci (CC). Essa si basa sull'osservazione pratica che la durata del complesso QRS è indipendente dalla FC, mentre la durata di tutte le altre onde ECG dipende in maniera lineare da essa. Di conseguenza, ogni CC può essere suddiviso in due segmenti: il complesso QRS e il TUP. Il primo, che ha sempre la stessa durata in ogni CC, è identificato da un $\pm \Delta t$ ms attorno al picco R, mentre il secondo, la cui durata dipende dal CC, è identificato da un Δt ms dopo il picco R e un Δt ms prima del picco R successivo. La conoscenza della posizione dei picchi R all'interno dell'ECG viene utilizzata per identificare tutti i CC e per calcolare la mediana dell'intervallo RR (mRR). Prima di calcolare la mediana del ciclo cardiaco (mCC), tutti i CC vengono modulati in modo da avere lunghezza pari a mRR. Questa modulazione riguarda solamente i TUP perché i QRS hanno durata costante e viene fatta mediante stiramenti lineari o compressioni. Successivamente, il mCC modulato è ottenuto come mediana di tutti i CC ricostruiti utilizzando i segmenti QRS originali e i segmenti TUP modulati. Prima di concatenare tutti gli mCC, per ottenere un ECG pulito in uscita della procedura SBMM, il segmento TUP del mCC viene demodulato (mediante compressione o stiramento) affinché la sua durata sia uguale a quella del segmento TUP del corrispondente CC nell'ECG originale. Alla fine, vengono ricostruiti i CC e vengono eseguiti processi di ottimizzazione allo scopo di compensare eventuali piccole variazioni non lineari della FC. È stato dimostrato che SBMM fornisce una stima ECG migliore dalle registrazioni rumorose rispetto ad altre tecniche basate su modelli, essendo anche in grado di riprodurre la variabilità ECG fisiologica [42]. Dunque, SBMM è uno strumento adatto per la stima del segnale EDR che può essere derivato per sottrazione. La procedura prevede tre passaggi:

1. il filtraggio del segnale ECG mediante un filtro passa-basso a 35 Hz per rimuovere le componenti in alta frequenza;
2. l'ECG filtrato e la sequenza dei picchi R vengono sottoposti a SBMM escludendo il processo di ottimizzazione in modo tale da non eliminare la respirazione;
3. l'EDR viene derivato facendo la sottrazione tra il segnale ECG iniziale e il segnale ECG filtrato da SBMM.

Per il calcolo della FR, definita come la frequenza alla quale lo spettro di Fourier ha un massimo nell'intervallo di frequenza tra 0,07 e 1,00 Hz, è necessario calcolare lo spettro in frequenza dell'EDR. Inoltre, in base ai risultati ottenuti da uno studio [43], la FR è stata identificata perfettamente nel 40% dei casi dall'EDR estratto con seconda derivazione e nel 5% dei casi dall'EDR estratto con prima derivazione. Questi risultati suggeriscono che l'uso della seconda derivazione è più adatto rispetto a quello della prima derivazione per l'estrazione dell'EDR. Gli studi hanno confermato, inoltre la validità di SBMM per la stima dell'EDR in soggetti sani durante la respirazione normale e in neonati pretermine non affetti da alcuna patologia e che respirano spontaneamente. Ulteriori ricerche [44] si sono concentrate sulla valutazione della qualità della stima del segnale EDR da parte di SBMM in caso di eventi patologici come l'apnea notturna. Quest'ultima, infatti viene solitamente valutata mediante polisonnografia. È emerso che SBMM può essere utile per valutare l'attività respiratoria sia in soggetti sani sia in caso di soggetti affetti da apnee notturne. Dunque, studi futuri dovranno concentrarsi sulla possibilità di includere questo metodo nei sensori indossabili, al fine di ridurre al minimo il disagio del paziente durante la polisonnografia.

Per lo studio e l'analisi dei miei dati ho utilizzato Matlab, un ambiente di programmazione e di calcolo numerico scritto in C. Per ognuno dei dieci bambini, dopo aver caricato su Matlab il segmento respiratorio diretto (RESP) e il segmento EDR corrispondenti, ho calcolato le ampiezze di entrambi come differenza tra il valore massimo e il valore minimo e le ho salvate in due vettori in maniera iterativa. Successivamente ho calcolato la media e la deviazione standard delle ampiezze di RESP e di EDR. Ho, poi confrontato le ampiezze dei due segnali tramite il coefficiente di correlazione (RHO) che serve per quantificare la forza della relazione tra due variabili. Esso può assumere valori tra -1 e +1, dove il segno + indica una correlazione direttamente proporzionale e il segno - indica una correlazione inversamente proporzionale. In particolare, i valori -1 e +1 rappresentano le correlazioni perfette, una negativa e una positiva. Più RHO si avvicina a zero, più la correlazione è debole e le variabili si dicono non correlate. Inoltre, tramite il calcolo del p-value mi è stato possibile effettuare una valutazione relativa alla significatività statistica dei coefficienti di correlazione, ovvero valutare se il valore determinato è significativamente diverso da 0. Essendo un valore di probabilità, il p-value è un numero compreso tra 0 e +1. In particolare, se $p\text{-value} \geq 0,05$ si dice che il test non

è statisticamente significativo (cioè può trattarsi di un effetto casuale), invece se $p\text{-value} < 0.05$ si dice che il test è statisticamente significativo.

5.3 Risultati

Le distribuzioni delle ampiezze del segnale respiratorio diretto (RESP) e del segnale EDR, per ogni bambino, sono riportate nella *tabella 1*. Viene, inoltre inserito il coefficiente di correlazione (RHO). Le figure 3,4,5,6,7,8,9,10,11,12 rappresentano due subplot: in alto l'ampiezza dei segnali RESP e in basso l'ampiezza dei segnali EDR, entrambi in funzione del numero di segmento.

Tabella 1: per ogni neonato, vengono calcolate le distribuzioni delle ampiezze di RESP in mV e di EDR in mV e viene calcolato il RHO.

BAMBINI	RESP (mV)	EDR (mV)	RHO
1	6.86±5.98	0.69±0.53	0.48*
2	7.64±6.28	0.59±1.32	0.32*
3	7.28±5.94	0.66±1.07	0.31*
4	5.13±2.03	0.86±0.70	0.55*
5	5.07±10.13	0.45±0.36	0.33*
6	7.47±4.59	1.17±1.83	0.46*
7	5.09±2.53	0.49±0.39	0.68*
8	4.77±3.25	0.53±1.43	0.09*
9	5.96±5.34	0.87±1.55	0.31*
10	11.41±6.85	1.03±3.87	0.13*

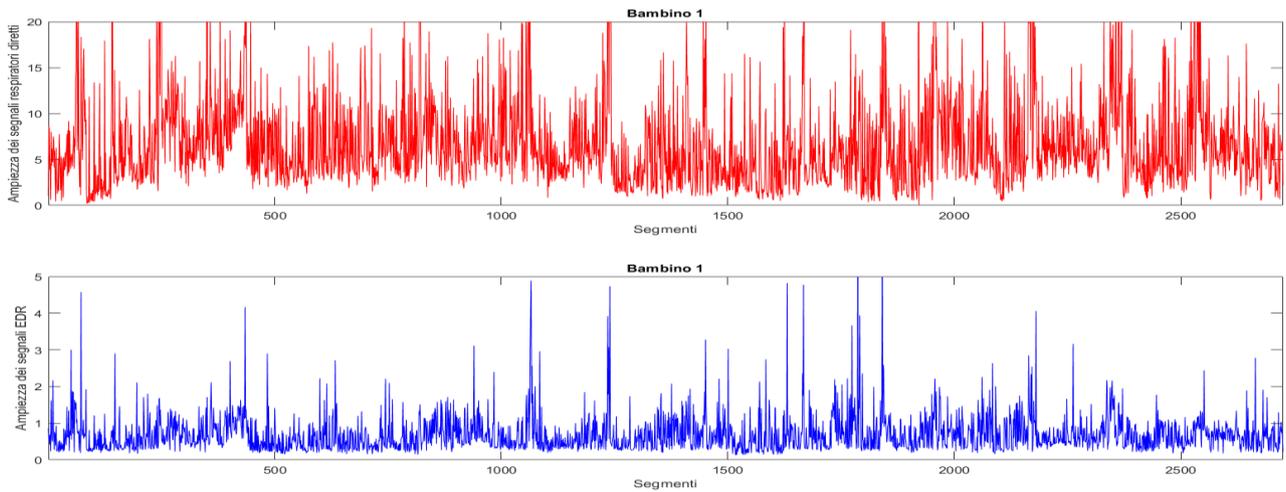


Figura 3: Ampiezza dei segnali respiratori diretti in mV in alto e ampiezza dei segnali EDR in mV in basso, entrambi in funzione del numero dei segmenti per il bambino 1.

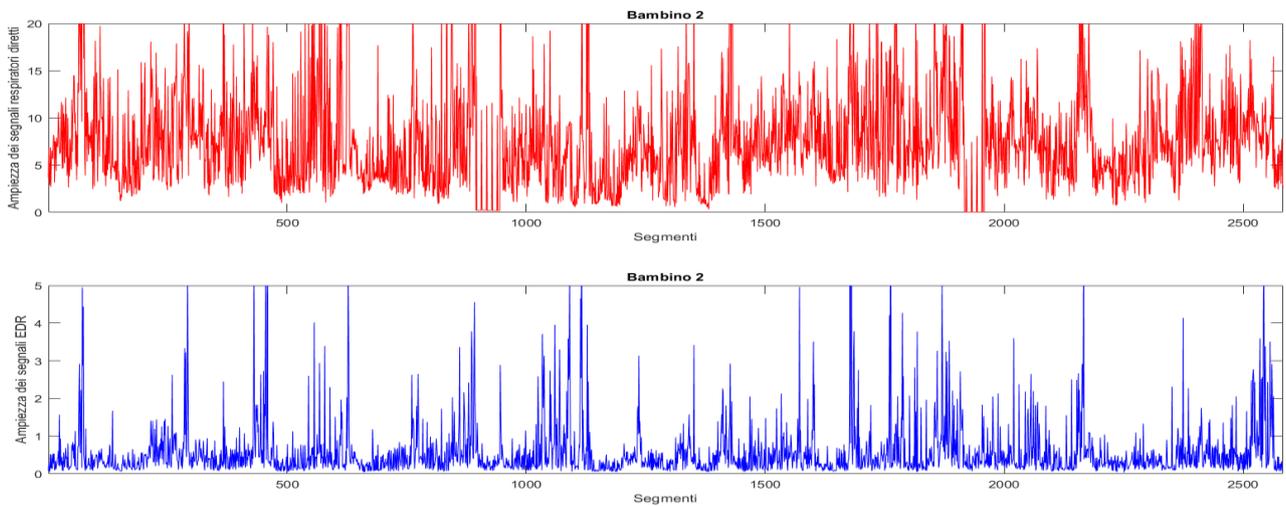


Figura 4: Ampiezza dei segnali respiratori diretti in mV in alto e ampiezza dei segnali EDR in mV in basso, entrambi in funzione del numero dei segmenti per il bambino 2.

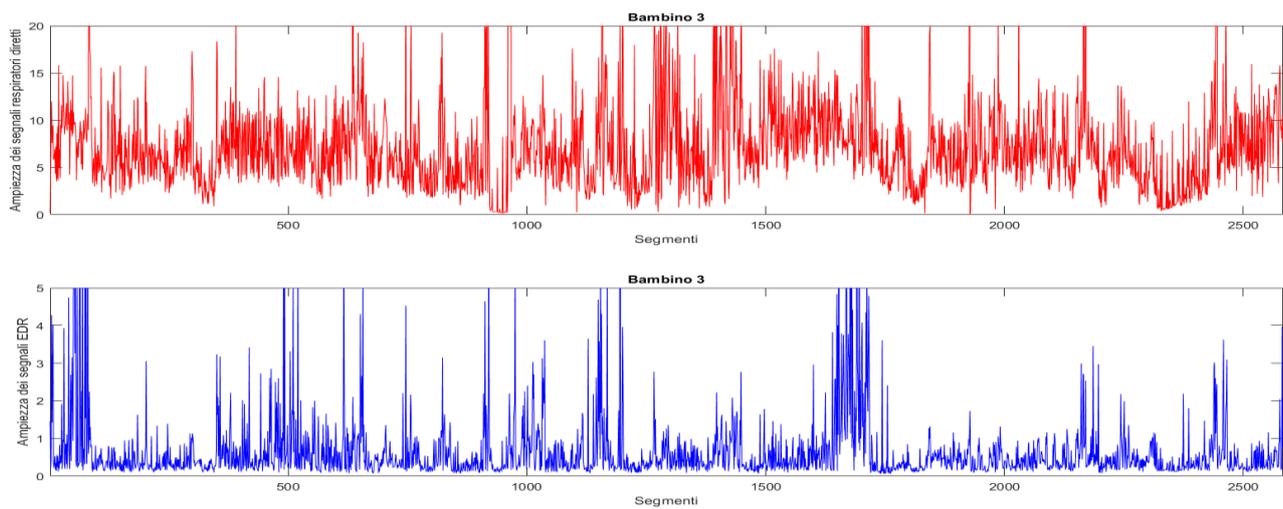


Figura 5: Ampiezza dei segnali respiratori diretti in mV in alto e ampiezza dei segnali EDR in mV in basso, entrambi in funzione del numero dei segmenti per il bambino 3.

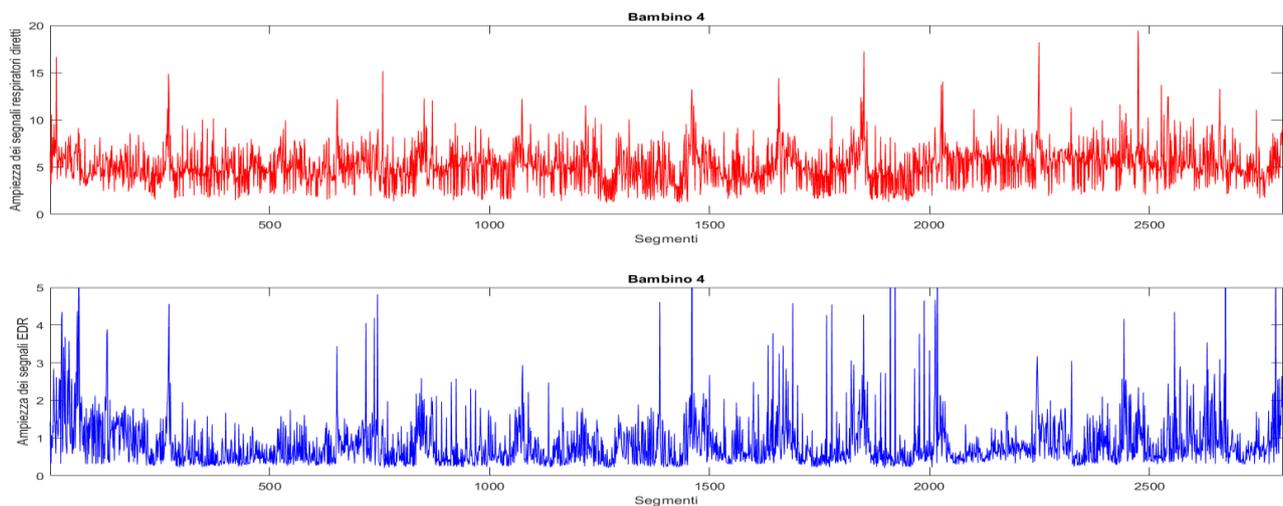


Figura 6: Ampiezza dei segnali respiratori diretti in mV in alto e ampiezza dei segnali EDR in mV in basso, entrambi in funzione del numero dei segmenti per il bambino 4.

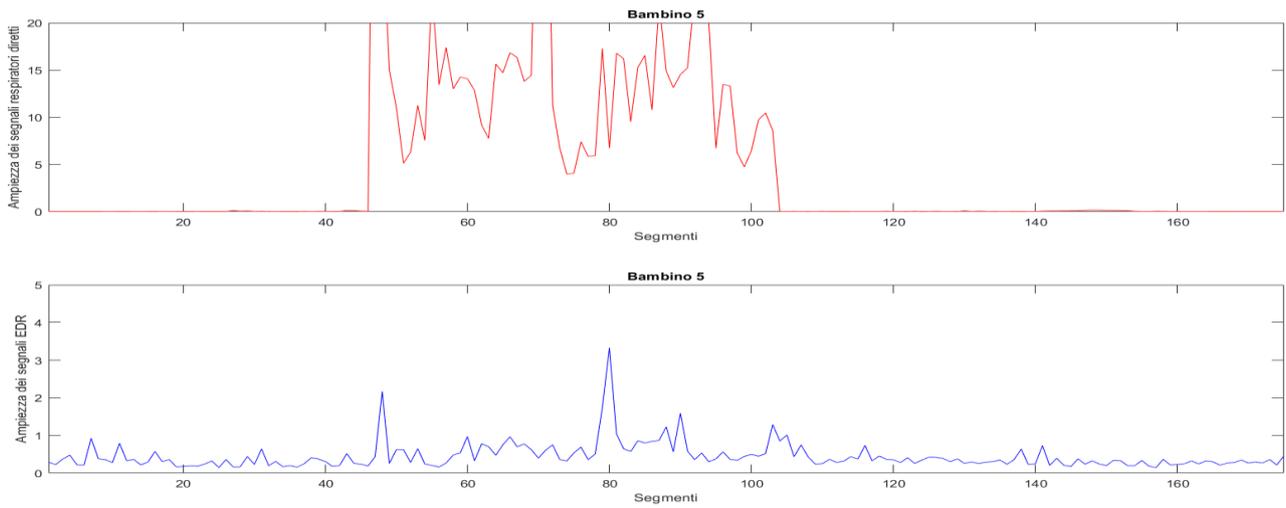


Figura 7: Ampiezza dei segnali respiratori diretti in mV in alto e ampiezza dei segnali EDR in mV in basso, entrambi in funzione del numero dei segmenti per il bambino 5.

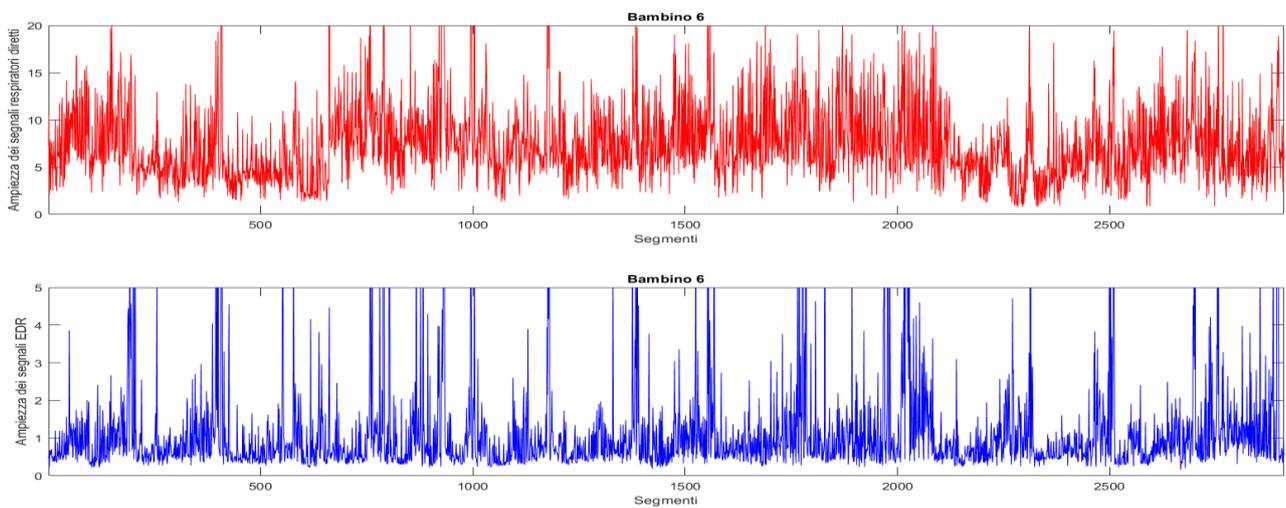


Figura 8: Ampiezza dei segnali respiratori diretti in mV in alto e ampiezza dei segnali EDR in mV in basso, entrambi in funzione del numero dei segmenti per il bambino 6.

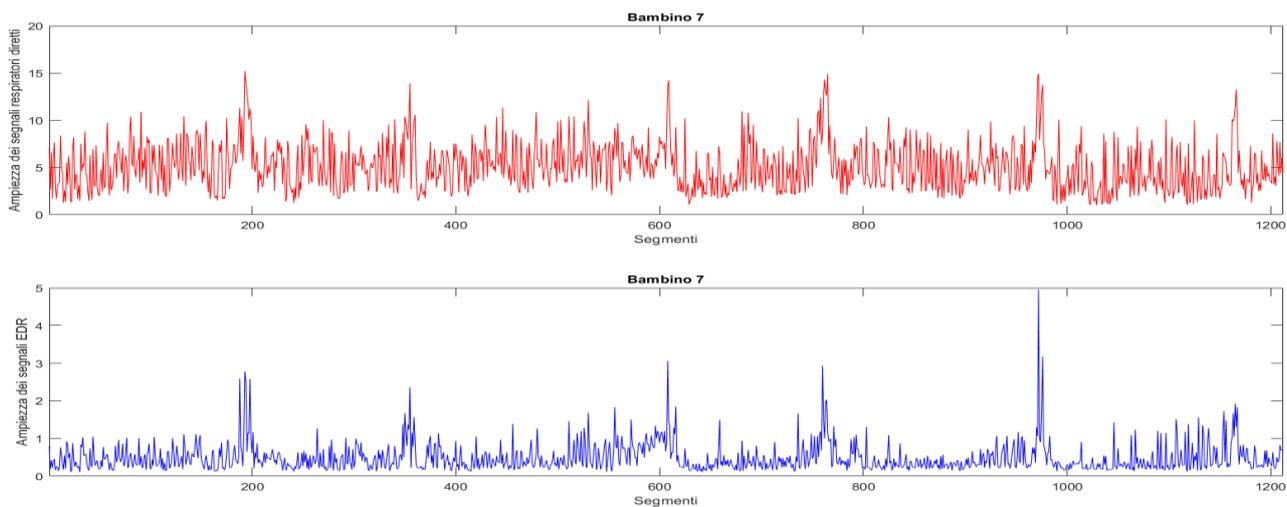


Figura 9: Ampiezza dei segnali respiratori diretti in mV in alto e ampiezza dei segnali EDR in mV in basso, entrambi in funzione del numero dei segmenti per il bambino 7.

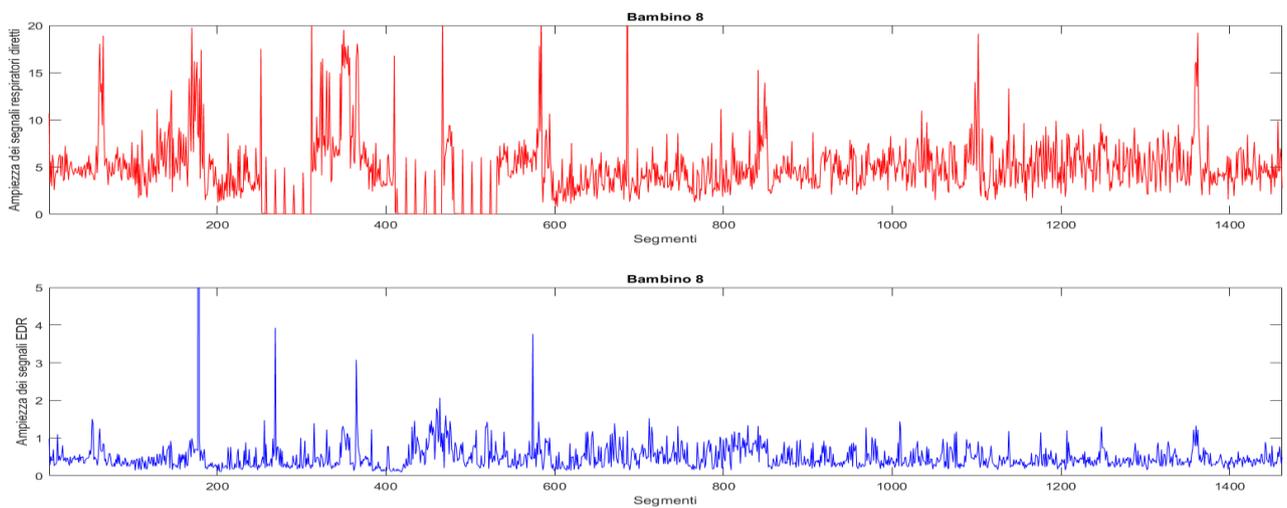


Figura 10: Ampiezza dei segnali respiratori diretti in mV in alto e ampiezza dei segnali EDR in mV in basso, entrambi in funzione del numero dei segmenti per il bambino 8.

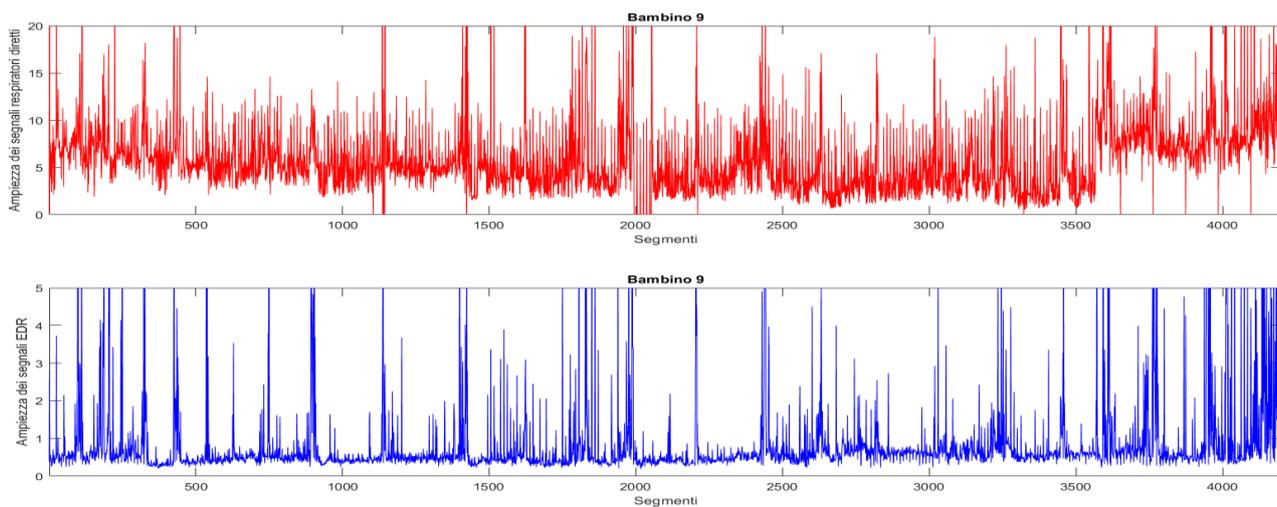


Figura 11: Ampiezza dei segnali respiratori diretti in mV in alto e ampiezza dei segnali EDR in mV in basso, entrambi in funzione del numero dei segmenti per il bambino 9.

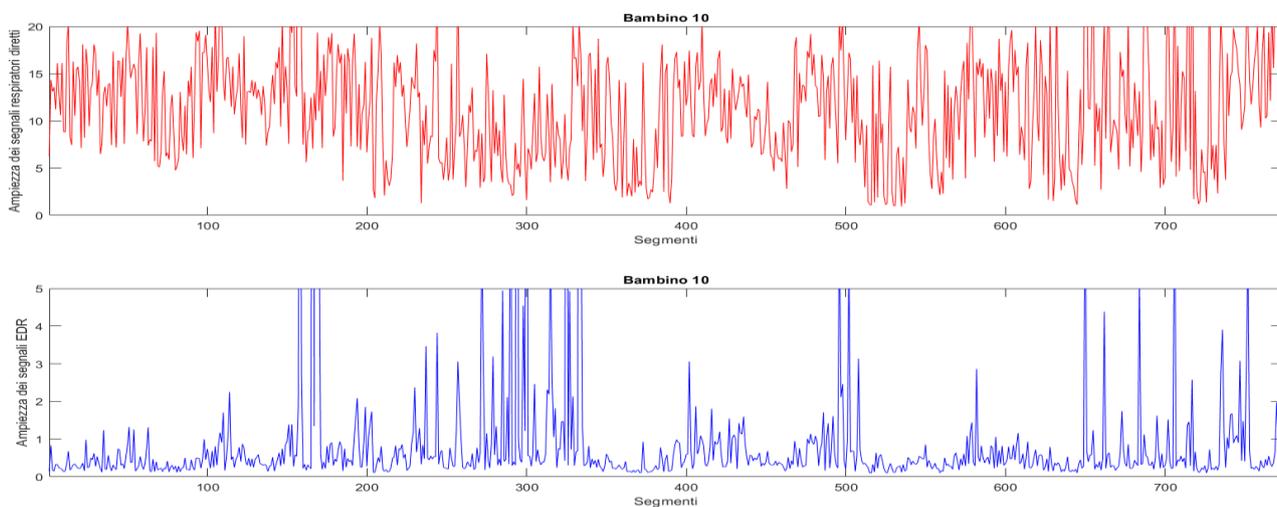


Figura 12: Ampiezza dei segnali respiratori diretti in mV in alto e ampiezza dei segnali EDR in mV in basso, entrambi in funzione del numero dei segmenti per il bambino 10.

5.4 Discussione

Lo scopo di questo studio è quello di validare se il contenuto informativo dei segnali respiratori diretti e indiretti sia lo stesso, ossia valutare se l'ampiezza del segnale EDR riesca a monitorare il respiro del bambino come fa il segnale RESP. Dal calcolo della media e della deviazione standard delle ampiezze di RESP e di EDR di ogni bambino, si può notare quanto i valori delle ampiezze dei due segnali differiscano tra di loro. In particolare, l'ampiezza di RESP è all'incirca di un ordine di grandezza maggiore dell'ampiezza di EDR per ogni bambino ad eccezione del bambino 6, come si vede nella *tabella 1*. Ciò può essere spiegato dai rumori che affliggono l'EDR, come per esempio gli artefatti da movimento degli elettrodi o gli artefatti muscolari. Inoltre, alla luce dei risultati ottenuti, è possibile dedurre che la correlazione tra i due segnali per tutti e dieci i bambini non è molto forte in quanto inferiore a 0.75. In particolare, la correlazione più bassa si ha per il bambino 8 per il quale il coefficiente RHO vale 0.09, mentre quella più alta si ha per il bambino 7 per il quale il coefficiente RHO vale 0.68. Tuttavia, nonostante la correlazione non raggiunga valori alti, il p-value di ognuno dei dieci neonati è inferiore a 0.05. Questo è messo in evidenza nella *tabella 1* dalla presenza degli asterischi e sta a significare che tutte le misure effettuate sono affidabili. Dunque, si potrebbero apportare delle modifiche al lavoro fatto, al fine di ottenere dei risultati migliori. Per esempio, si potrebbe pensare di modificare la modalità di calcolo dell'ampiezza di ogni segmento dei due segnali, qui ottenute come la differenza tra il massimo e il minimo dell'ampiezza. Modificando le misure dell'ampiezza, si potrebbero pertanto ottenere delle correlazioni più forti tra i due segnali.

Conclusione

La misurazione e la stima della respirazione sono importanti in molti casi clinici, soprattutto nel caso di neonati pretermine; infatti, la frequenza e la variabilità della respirazione sono indicatori di cambiamenti di salute e svolgono un ruolo cruciale nell'individuare l'insorgenza di malattie. La respirazione nei neonati pretermine può essere monitorata in maniera diretta e in maniera indiretta. In questo studio mi sono soffermata sulla possibilità di monitorare la respirazione in maniera indiretta attraverso l'estrazione del segnale respiratorio dal segnale elettrocardiografico. Si è riscontrata, infatti una correlazione tra alcune delle caratteristiche dell'ECG e la respirazione, ad esempio l'aritmia sinusale respiratoria, cioè una variazione ciclica della frequenza cardiaca associata alla respirazione. Inoltre, si è visto che le distanze cuore-elettrodo cambiano durante l'espansione toracica e che l'ECG è influenzato dai cambiamenti nell'impedenza toracica mentre l'aria riempie gli spazi nei polmoni. In letteratura sono stati proposti numerosi metodi per poter derivare il segnale respiratorio dall'ECG; tra questi, è di particolare rilevanza il segmented beat modulation method, metodo in grado di riprodurre la variabilità fisiologica dell'ECG tramite la sua segmentazione in segmenti QRS e TUP e che è stato utilizzato per poter ottenere i dati sui quali ho lavorato. Infatti, ho condotto uno studio su dieci neonati pretermine per ognuno dei quali mi sono stati dati il segnale EDR e il segnale respiratorio diretto che sono stati divisi in finestre temporali da 60 s. Ho calcolato le ampiezze di tutte le finestre temporali di entrambi i segnali e successivamente ne ho calcolato la media e la deviazione standard. Infine, ho confrontato le ampiezze dei due segnali per vedere se il trend di ampiezza del segnale respiratorio estratto con EDR è simile al trend di ampiezza del segnale respiratorio diretto. Tramite il coefficiente di correlazione, ho ottenuto che la correlazione tra le ampiezze non è molto forte, ma che le misurazioni sono affidabili per tutti e dieci i bambini. Per questo, si rendono necessari ulteriori studi per poter migliorare il metodo utilizzato, ossia quello indiretto. In conclusione, alla luce dello studio fatto è auspicabile che il segnale EDR possa essere utilizzato per il monitoraggio della respirazione nei neonati pretermine eseguendo delle opportune modifiche.

Bibliografia

- [1] <https://www.who.int/>.
- [2] Cobo T, Kacerovsky M, Jacobsson B. Risk factors for spontaneous preterm delivery. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2020; 148: 17 – 23.
- [3] Rubens CE, Sadovsky Y, Muglia L, Gravett MG, Lackritz E, Gravett C. Prevenzione della nascita pretermine: sfruttare la scienza per affrontare l'epidemia globale. *Science Translational Medicine*. 2014; 6: 262 – 264.
- [4] Cnattingius S, Villamor E, Johansson S. Obesità materna e rischio di parto prematuro. *Journal of the American Medical Association*. 2013; 309: 2362 – 2370.
- [5] Ferreo DM, Larson J, Jacobsson B. L'analisi dei singoli partecipanti transnazionali di 4,1 milioni di nascite singole in 5 paesi con un indice di sviluppo umano molto elevato conferma le associazioni note ma non fornisce una spiegazione biologica per i 2/3 di tutte le nascite pretermine. *Public Library of Science*. 2016; 11: 9 – 11.
- [6] Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH. Progesterone e rischio di parto pretermine nelle donne con cervice corta. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2007; 357: 462 – 469.
- [7] Kacerovsky M, Musilova I, Khatibi A. Risposta infiammatoria intra amniotica ai batteri: analisi di più proteine del liquido amniotico in donne con rottura prematura delle membrane. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2012; 25: 2014 – 2019.
- [8] Hamrick SEG, Sallmon H, Rose AT, Porras D, Shelton EL, Reese J, Hansmann G. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. *Pediatrics*. 2020; 146: 1209 – 1211.
- [9] Black MJ, Sutherland MR, Gubhaju L, Kent AL, Dahlstrom JE, Moore L. When birth comes early: effects on nephrogenesis. *Nephrology*. 2013; 18: 180 – 182.
- [10] Bancalari E, Abdenour GE, Feller R. Displasia broncopolmonare: presentazione clinica. *Journal of Pediatrics*. 1979; 95: 819 – 823.
- [11] Bancalari E, Jobe AH. Il decorso respiratorio dei neonati estremamente prematuri: un dilemma per diagnosi e terminologia. *Journal of Pediatrics*. 2012; 4: 585 – 588.
- [12] Voynow JA. "New" bronchopulmonary dysplasia and chronic lung disease. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2017; 24: 17 – 18.
- [13] Smith LJ, McKay KO, Asperen PP, Selvadurai H, Fitzgerald DA. Normal development of the lung and premature birth. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2010; 11: 135 – 142.

- [14] Burri P. Sviluppo fetale e postnatale del polmone. *Annual Review of Physiology*. 1984; 46: 617-628.
- [15] Di Fiore JM, Poets CF, Gauda E, Martin RJ, MacFarlane P. Cardiorespiratory events in preterm infants: etiology and monitoring technologies. *Journal of Perinatology*. 2016; 36: 251 – 258.
- [16] Moschino L, Zivanovic S, Hartley C, Trevisanuto D, Baraldi E, Roehr CC. Caffeine in preterm infants: where are we in 2020?. *European Respiratory Society Open Research*. 2020; 6: 330.
- [17] Vliegenthart RJ, Ten Hove CH, Onland W, Kaam AH. Doxapram treatment for apnea of prematurity: a systematic review. *Neonatology*. 2017; 111: 162 – 171.
- [18] Vyas H, Milner AD, Hopkin IE. Relationship between apnea and bradycardia in preterm infants. *Acta Paediatrica Scandinavica*. 1981; 70: 785 – 790.
- [19] Perlman JM, Volpe JJ. Episodes of apnea and bradycardia in preterm newborn: impact on cerebral circulation. *Pediatrics*. 1985; 76: 333.
- [20] Carr H, Cnattingius S, Granath F, Ludvigsson JF, Edstedt Bonamy AK. Preterm birth and risk of heart failure up to early adulthood. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017; 69: 2634 – 2642.
- [21] Tan CMJ, Lewandowski AJ. The transitional heart: from early embryonic and fetal development to neonatal life. *Fetal Diagnosis Therapy*. 2020; 47: 373 – 386.
- [22] Anton O, Fernandez R, Rendon-Morales E, Aviles-Espinosa R, Jordan H, Rabe H. Heart rate monitoring in newborn babies: a systematic review. *Neonatology*. 2019; 116: 199 – 210.
- [23] Hills BA. The role of lung surfactant. *British Journal of Anaesthesia*. 1990; 65: 13 – 29.
- [24] You H, Huang X. Effect of pulmonary surfactant on the prevention of neonatal respiratory distress syndrome in premature infants. *American Journal of Translational Research*. 2021; 13: 3642 – 3649.
- [25] Di Fiore JM. Neonatal cardiorespiratory monitoring techniques. *Seminars in Neonatology*. 2004; 9: 195 – 203.
- [26] Martin RJ, Fanaroff AA. Neonatal apnea, bradycardia or desaturation: does it matter?. *Journal of Pediatrics*. 1998; 132: 758 – 759.

- [27] Moretti C. Disturbi respiratori del neonato, dalla patologia alla terapia. Masson. 2002. Prima edizione italiana.
- [28] Bronzetti G, Mariucci E, Bonvicini M. L'ECG in età pediatrica: cosa deve sapere il cardiologo dell'adulto. *Giornale Italiano di Cardiologia*. 2011; 12: 408 – 418.
- [29] Oweis R, Al-Tabbaa B. QRS detection and heart rate variability analysis: a survey. *Biomedical Science and Engineering*. 2014; 2: 13 – 34.
- [30] Yasuma F, Hayano J. Aritmia sinusale respiratoria: perché il battito cardiaco si sincronizza con il ritmo respiratorio?. *Chest*. 2004; 125: 683 – 690.
- [31] Moody GB, Mark RG. Derivazione di segnali respiratori da ECG multi-derivazione. *Computing in Cardiology*. 1985; 12: 113 – 116.
- [32] Charlton PH. Extraction of respiratory signals from the electrocardiogram and photoplethysmogram: technical and physiological determinants. *Physiological Measurement*. 2017; 38: 669 – 690.
- [33] Jorge J, Villarroel M, Chaichulee S, Green G, McCormick K, Tarassenko L. Assessment of signal processing methods for measuring the respiratory rate in the neonatal intensive care unit. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*. 2019; 23: 2335 – 2346.
- [34] Sobron A, Romero I, Lopetegi T. Evaluation of methods for estimation of respiratory frequency from the ECG. *Computing in Cardiology*. 2010; 1: 513 – 516.
- [35] Karlen W, Raman S, Ansermino JM, Dumont GA. Multiparameter respiratory rate estimation from the photoplethysmogram. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2013; 60: 1946 – 1953.
- [36] Pimentel MAF, Charlton PH, Clifton DA. Probabilistic estimation of respiratory rate from wearable sensors in wearable electronics sensors. Springer. 2015; 15: 241 – 262.
- [37] Lepine NN. Robust respiration rate estimation using adaptive Kalman filtering with textile ECG sensor and accelerometer. *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. 2016; 1: 3797 – 3800.
- [38] Yi W, Park K. Derivation of respiration from ECG measured without subject's awareness using wavelet transform. *Conference Proceedings IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. 2002; 1: 130-131.
- [39] Charlton PH, Birrenkott DA, Bonnici T, Pimentel MAF, Johnson AEW, Alastruey J, Tarassenko L, Watkinson PJ, Beale R, Clifton DA. Breathing rate estimation from the

- electrocardiogram and photoplethysmogram: a review. *IEEE Reviews in Biomedical Engineering*. 2018; 11: 2 – 20.
- [40] Zhuang S, Li F, Zhuang Z, Rao W, Joseph Raj AN, Rajangam V. Improved ECG-derived respiration using empirical wavelet transform and kernel principal component analysis. *Computational Intelligence and Neuroscience*. 2021; 2021: 1 – 13.
- [41] Saladin KS. *Anatomia umana*. Piccin. 2017. Seconda edizione italiana.
- [42] Agostinelli A, Sbröllini A, Giuliani C, Fioretti S, Nardo FD, Burattini L. Segmented beat modulation method for electrocardiogram estimation from noisy recordings. *Medical Engineering and Physics*. 2016; 38: 560 - 568.
- [43] Pambianco B, Sbröllini A, Marcantoni I, Morettini M, Fioretti S, Burattini L. Electrocardiogram derived respiratory signal through the segmented-beat modulation method. *40th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. 2018; 2018: 5681 - 5684.
- [44] Sbröllini A, Marcantoni I, Nasim A, Morettini M, Burattini L. Electrocardiogram-derived respiratory signal in sleep apnea by segmented beat modulation method. *IEEE 23rd International Symposium on Consumer Technologies*. 2019; 2019: 279 – 282.
- [45] <https://physionet.org/content/picsdb/1.0.0/>.
- [46] Gee AH, Barbieri R, Paydarfar D, Indic P. Predire la bradicardia nei neonati pretermine utilizzando l'analisi del processo puntuale della frequenza cardiaca. *IEEE Transaction on Biomedical Engineering*. 2017; 64: 2300 – 2308.

Ringraziamenti

Giunta al termine di questo percorso, da buon leone quale sono, voglio in primis ringraziare me stessa. Grazie all'Alessia caparbia, all'Alessia puntigliosa, all'Alessia che non si è mai tirata indietro in nessuna circostanza in questi tre anni, all'Alessia che non si stanca mai di imparare cose nuove. Spero che tutto ciò possa portarmi lontano, a partire da qui, da questa laurea triennale tanto agognata e della quale vado, modestamente molto fiera. Grazie alla professoressa Laura Burattini e, soprattutto, grazie alla mia tutor Agnese Sbrollini per avermi accompagnata durante la stesura della tesi. Vorrei, poi ringraziare i miei genitori. Senza il vostro supporto, tutto questo non sarebbe stato possibile. Grazie per avermi sempre lasciata libera nelle mie scelte, senza avermi mai imposto qualcosa, grazie per avermi fatto sbattere la testa e non avermi fatta vivere sotto una campana di vetro. Grazie mamma per avermi insegnato l'importanza dello studio, di come uscire dall'ignoranza sia importante, di quanto tutto ciò possa rendere libere ed indipendenti Noi Donne. Grazie papà che, anche se con i tuoi modi di fare un po' burberi, mi hai insegnato la costanza e l'impegno in ogni cosa che faccio. Spero di rendervi sempre orgogliosi di me. Grazie Giorgia per essere la mia parte più solare e più amichevole. Spero, in quanto sorella maggiore di poterti essere sempre di esempio. Ti prometto che ci sarò sempre per te perché quando hai una sorella sai sempre chi chiamare, tranne quando c'è da passare la piastra. Grazie alla mia più cara amica Alice, anzi grazie a noi che siamo cresciute insieme in questi quasi dieci anni, dai banchi del liceo al condividere una casa insieme all'università. Grazie per essere la mia parte più sensibile e dolce, grazie perché sai cogliere sempre ogni minimo dettaglio che a me, molto spesso sfugge. Ti voglio bene e ti porto sempre nel mio cuore, ovunque io vada, anche se dovessimo in futuro ritrovarci a tanti chilometri di distanza. Grazie ai miei amici del liceo, ho condiviso tanto con voi e, anche se ci vediamo poco, ogni volta mi ricordate i tempi spensierati e felici. Grazie a Giorgia e Beatrice per esserci sempre state in questi tre anni, dalle giornate passate a studiare Analisi 2 a casa di Bea a quelle passate su Teams. Grazie Gio per averci sequestrato il telefono quando era ora di continuare a studiare, grazie per i pianti, per le incazzature, per le ansie, per le risate, per gli sfoghi, per i "questo esame non lo passo". Alla fine, misa che li abbiamo passati. Grazie Michela perché, nonostante gli alti e bassi, alla fine ci siamo ritrovate. Grazie perché hai creduto in me fin dall'inizio, fin dal primissimo giorno di università e mi hai sempre spronata. Un grande grazie va a Mavi, la

scoperta più grande di questi tre anni. Grazie per avermi sempre ascoltata e avermi fatta ridere di ogni cosa anche nelle situazioni più pesanti. Tranquilla, continuerò ogni giorno a dirti che devi darti una mossa, ti voglio bene. Con te ho imparato a smussare quei lati del mio carattere troppo pesanti. Poi, vorrei ringraziare la persona che in poco tempo ha scombussolato i miei piani, i miei sentimenti, il mio modo di vedere le cose, grazie Daniele. Per essere stato semplicemente te stesso dal primo momento in cui ci siamo incontrati, per avermi accolta tra le tue braccia nei momenti in cui pensavo di non farcela, per avermi ascoltata, capita, spronata, per essere il mio punto di riferimento. So che molto spesso sto sulle mie, che me la prendo, che sono pesante, ma tu con quella dolcezza infinita mi hai sempre chiesto se fosse tutto okay. Ti amo per tutto questo e per molto altro (di certo non per avermi aiutata con Word fino alle due di notte, ma d'altronde sei tu quello esperto di computer). Ti prometto che affronteremo ogni difficoltà insieme e che il futuro è lì che ci aspetta, ma come mi hai detto qualche tempo fa 'a piccoli passi'. Grazie ai miei nonni, Luigi, Elena, Flora e Dario che mi guarda da lassù. Infine, grazie a tutte quelle persone che ci sono state in questi anni e a quelle nuove, grazie anche a quelle che non fanno più parte della mia vita, ma che mi hanno fatta crescere. Vi voglio bene.

Alessia