

Ti ricordiamo che questo materiale
è di proprietà dell'Autore.
Come partecipante al
XXVIII CONGRESSO NAZIONALE SIMRI
questo materiale ti è fornito da SIMRI
per esclusivo uso personale
concesso dall'Autore

E-NOSE: NUOVA METODICA PER L'ANALISI DEL CONDENSATO DELL' ARIA ESALATA
NEI NEONATI CON GRAVE PREMATURITÀ
E CORRELAZIONE CON LO SVILUPPO DI BRONCODISPLASIA POLMONARE

dott.ssa Valentina Huber



UNIVERSITÀ
di **VERONA**

BRONCODISPLASIA POLMONARE

Epidemiologia:

- la più comune **complicanza polmonare cronica** dei **neonati prematuri**

BRONCODISPLASIA POLMONARE

Epidemiologia:

- la più comune **complicanza polmonare cronica** dei neonati prematuri
- **incidenza 11-50%** dei nati con EG < 32w , **48-68%** dei nati con EG < 28w

BRONCODISPLASIA POLMONARE

Epidemiologia:

- la più comune **complicanza polmonare cronica** nei **neonati prematuri**
- **incidenza 11-50%** dei nati con EG < 32w , **48-68%** dei nati con EG < 28w
- **incidenza costante** nonostante il miglioramento delle cure

BRONCODISPLASIA POLMONARE

Definizione:

Table 1. Definition of Bronchopulmonary Dysplasia: Diagnostic Criteria. Reprinted with permission of the American Thoracic Society. Copyright © 2016 American Thoracic Society. Jobe, A.H.; Bancalari, E. Bronchopulmonary Dysplasia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001, 163, 1723–1729. The *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* is an official journal of the American Thoracic Society.

Gestational Age	<32 wk	≥32 wk
Time point of assessment	36 wk PMA or discharge to home, whichever comes first	>28 d but <56 d postnatal age or discharge to home, whichever comes first
	Treatment with oxygen > 21% for at least 28 d plus	
Mild BPD	Breathing room air at 36 wk PMA or discharge, whichever comes first	Breathing room air by 56 d postnatal age or discharge, whichever comes first
Moderate BPD	Need * for <30% oxygen at 36 wk PMA or discharge, whichever comes first	Need * for <30% oxygen at 56 d postnatal age or discharge, whichever comes first
Severe BPD	Need * for ≥30% oxygen and/or positive pressure, (PPV or NCPAP) at 36 wk PMA or discharge, whichever comes first	Need * for ≥30% oxygen and/or positive pressure (PPV or NCPAP) at 56 d postnatal age or discharge, whichever comes first

Definition of abbreviations: BPD = bronchopulmonary dysplasia; NCPAP = nasal continuous positive airway pressure; PMA = post menstrual age; PPV = positive pressure ventilation. * A physiologic test confirming that the oxygen requirement at the assessment time point remains to be defined. This assessment may include a pulse oximetry saturation range. BPD usually develops in neonates being treated with oxygen and positive pressure ventilation for respiratory failure, most commonly respiratory (e.g., central apnea or diaphragmatic paralysis) do not have BPD unless they also develop parenchymal lung disease and exhibit clinical feature of respiratory distress. A day of treatment with oxygen > 21% means that the infant received oxygen > 21% for more than 12 h on that day. Treatment with oxygen > 21% and/or positive pressure at 36 wk PMA, or at 56 d postnatal age or discharge, should not reflect an “acute” event, but should rather reflect the infant’s usual daily therapy for several days preceding and following 36 wk PMA, 56 d postnatal age, or discharge.

Bronchopulmonary Dysplasia: Chronic Lung Disease of Infancy and Long-Term Pulmonary Outcomes Lauren M. Davidson and Sara K. Berkelhamer

BRONCODISPLASIA POLMONARE

Definizione:

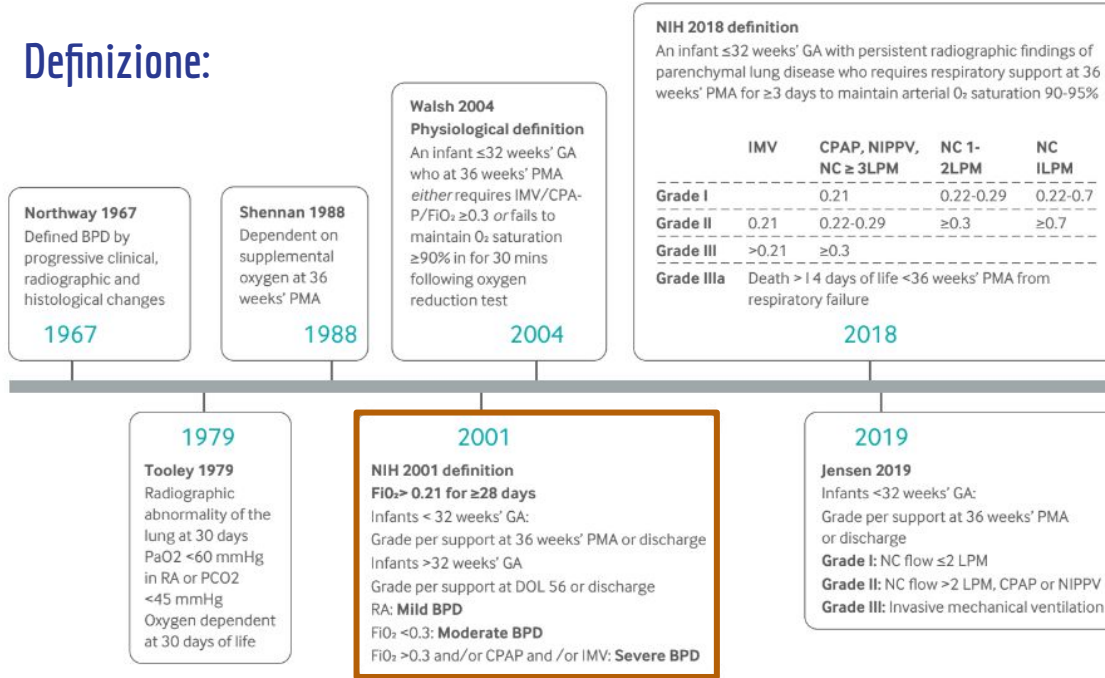
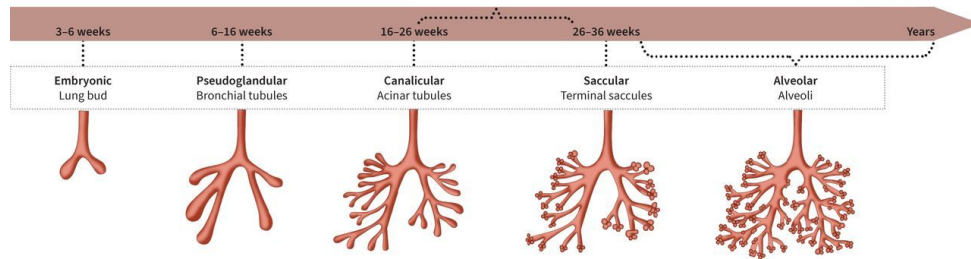


Fig 2 | Evolution in complexity of proposed definitions of BPD over time. BPD=bronchopulmonary dysplasia; GA=gestational age; IMV=invasive mechanical ventilation; CPAP=continuous positive airway pressure; FI_{O_2} =fraction of inspired oxygen; NIPPV=nasal intermittent positive pressure ventilation; NC=nasal cannula; LPM=liters per minute; PMA=post menstrual age; RA=room air

Diagnosis and management of bronchopulmonary dysplasia Margaret Gilfillan, Anita Bhandari, Vineet Bhandari

BRONCODISPLASIA POLMONARE

Fisiopatologia:



Early prediction of bronchopulmonary dysplasia: can noninvasive monitoring methods be essential? Xuewei Cui, Jianhua Fu

INTRODUZIONE

SCOPO DELLO STUDIO

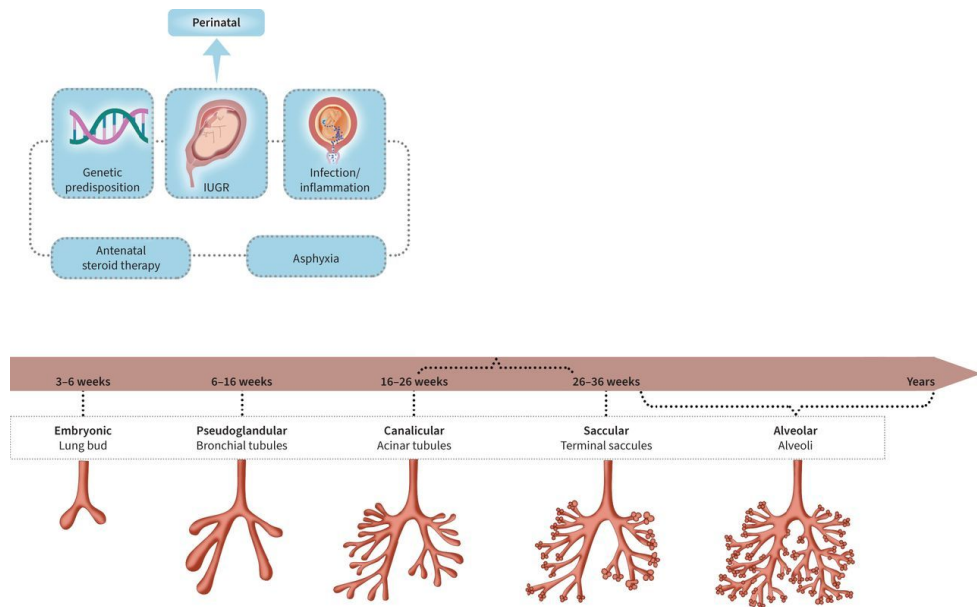
MATERIALI E METODI

RISULTATI

CONCLUSIONI

BRONCODISPLASIA POLMONARE

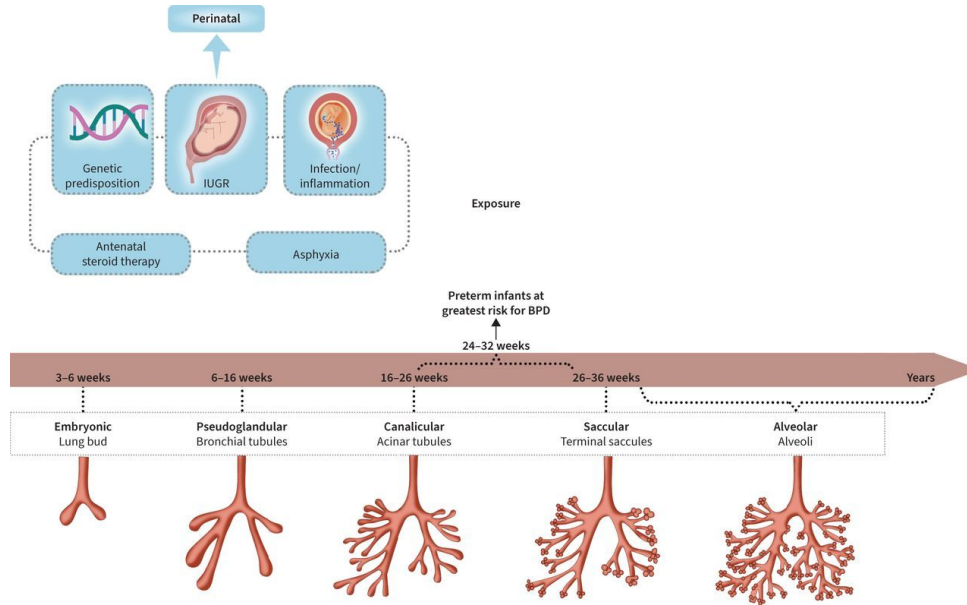
Fisiopatologia:



Early prediction of bronchopulmonary dysplasia: can noninvasive monitoring methods be essential? Xuewei Cui, Jianhua Fu

BRONCODISPLASIA POLMONARE

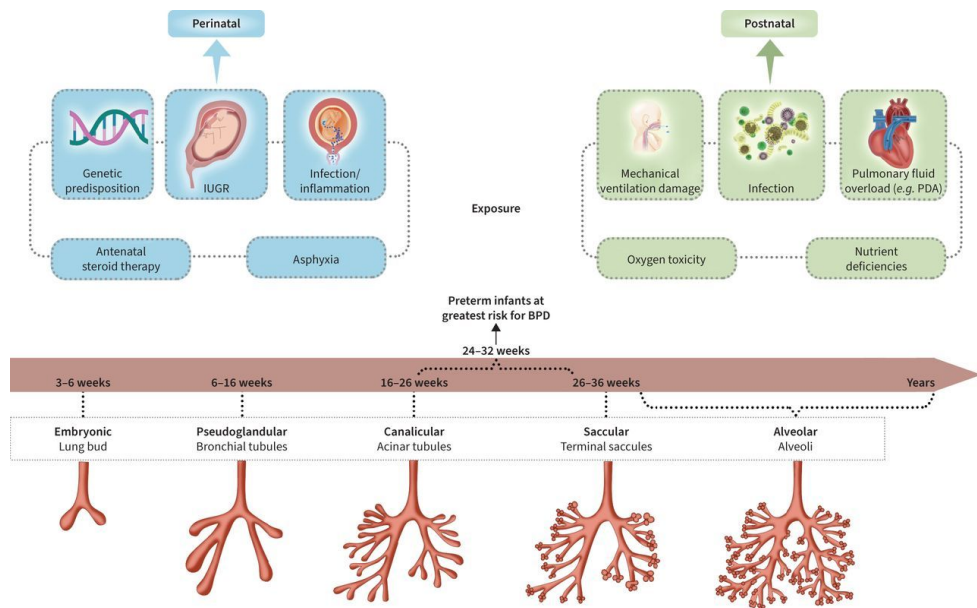
Fisiopatologia:



Early prediction of bronchopulmonary dysplasia: can noninvasive monitoring methods be essential? Xuwei Cui, Jianhua Fu

BRONCODISPLASIA POLMONARE

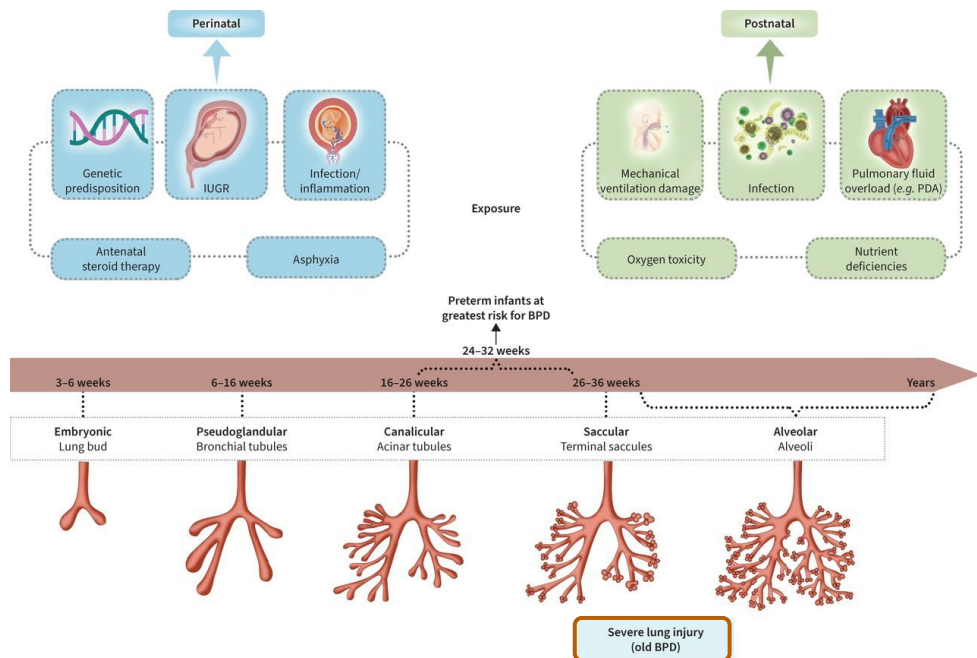
Fisiopatologia:



Early prediction of bronchopulmonary dysplasia: can noninvasive monitoring methods be essential? Xuewei Cui, Jianhua Fu

BRONCODISPLASIA POLMONARE

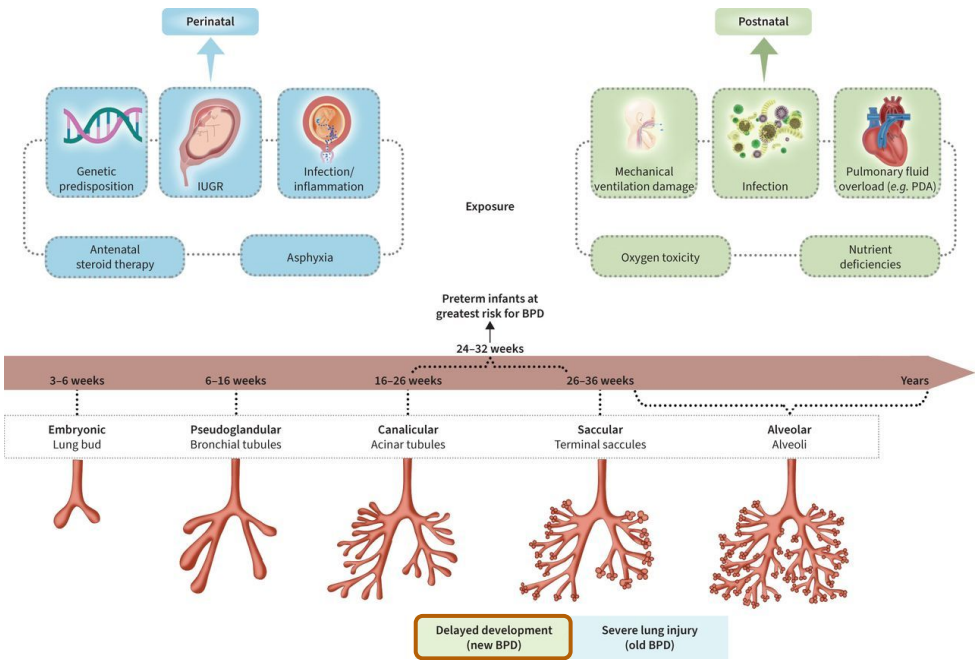
Fisiopatologia:



Early prediction of bronchopulmonary dysplasia: can noninvasive monitoring methods be essential? Xuewei Cui, Jianhua Fu

BRONCODISPLASIA POLMONARE

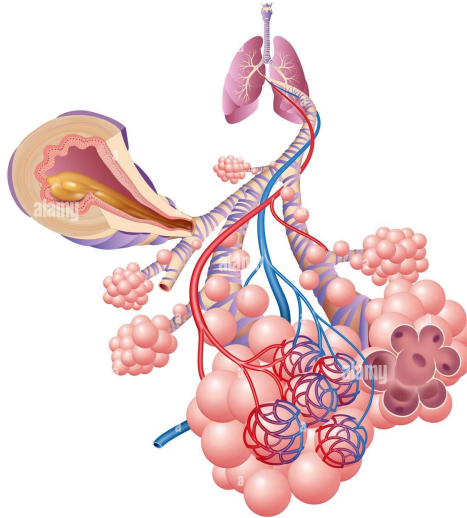
Fisiopatologia:



Early prediction of bronchopulmonary dysplasia: can noninvasive monitoring methods be essential? Xuewei Cui, Jianhua Fu

BRONCODISPLASIA POLMONARE

Fisiopatologia:



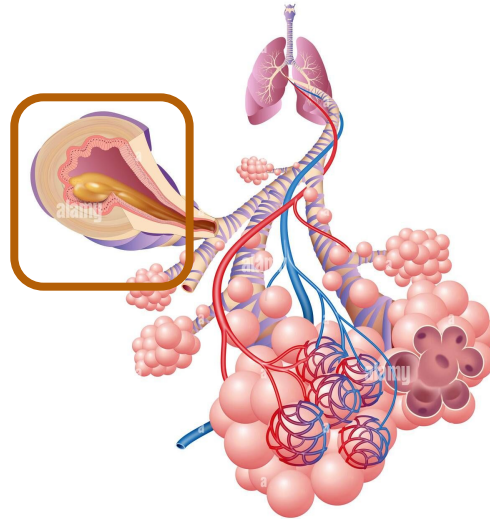
Delayed development
(new BPD)

BRONCODISPLASIA POLMONARE

Fisiopatologia:

MALATTIA delle VIE AEREE:

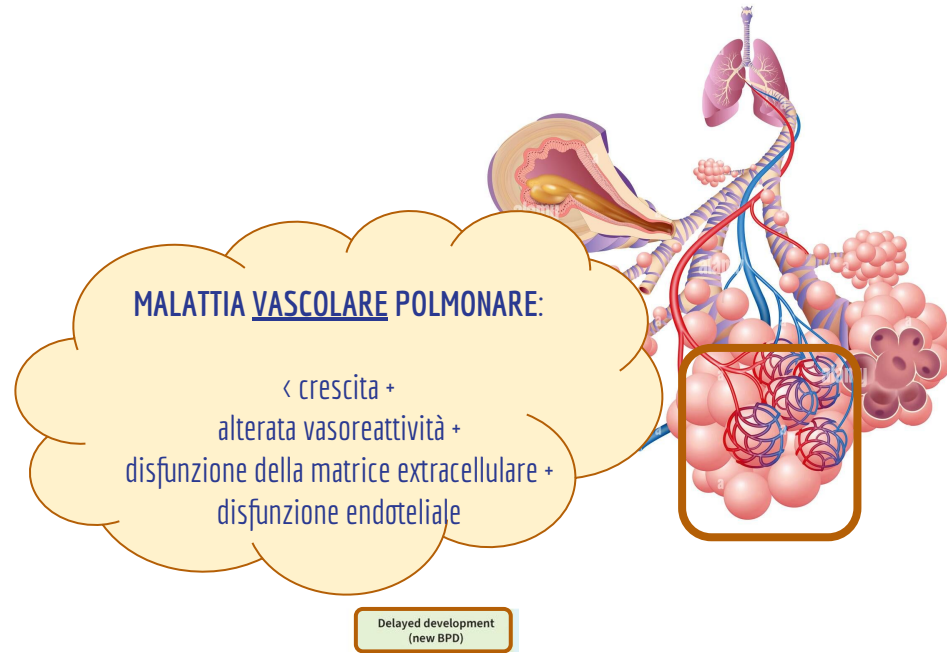
< crescita delle vie aeree +
< fibre elastiche +
VILI +
remodeling



Delayed development
(new BPD)

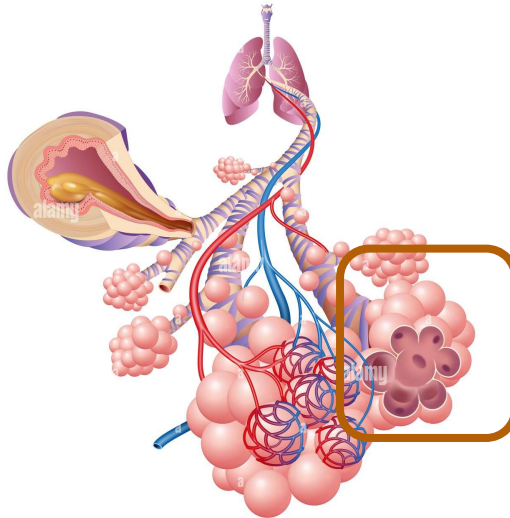
BRONCODISPLASIA POLMONARE

Fisiopatologia:



BRONCODISPLASIA POLMONARE

Fisiopatologia:



MALATTIA PARENCHIMALE:

Semplificazione alveolare (alveoli > ampi e ridotti)

Delayed development
(new BPD)

BRONCODISPLASIA POLMONARE

Terapia e prevenzione:

- Stop fumo materno
- Corticosteroidi materni

BRONCODISPLASIA POLMONARE

Terapia e prevenzione:

- Stop fumo materno
- Corticosteroidi materni

- Strategie ventilatorie meno invasive (NIV, NAVA) con target SaO₂ 90-95%
- Surfattante endotracheale esogeno (LISA)
- Latte materno
- Caffeina?
- Vitamina A? e D
- Diuretici?
- Corticosteroidi postnatali (sistemici o inalatori)?
- Profilassi vs VRS (Palivizumab, Nirsevimab)

BRONCODISPLASIA POLMONARE

Terapia e prevenzione:

- Stop fumo materno
- Corticosteroidi materni

- Strategie ventilatorie meno invasive (NIV, NAVA) con target SaO₂ 90-95%
- Surfattante endotracheale esogeno (LISA)
- Latte materno
- Caffaina?
- Vitamina A? e D
- Diuretici?
- Corticosteroidi postnatali (sistemici o inalatori)?
- Profilassi vs VRS (Palivizumab, Nirsevimab)

- ...Cellule mesenchimali staminali

BRONCODISPLASIA POLMONARE

Outcomes:

- **Respiratori** → wheezing e infezioni respiratorie ricorrenti, prove di funzionalità respiratoria alterate , < tolleranza allo sforzo.

BRONCODISPLASIA POLMONARE

Outcomes:

- **Respiratori** → wheezing e infezioni respiratorie ricorrenti, prove di funzionalità respiratoria alterate , < tolleranza allo sforzo.
- **Cardiovascolari** → disfunzione cardiaca e ipertensione polmonare. SIDS

BRONCODISPLASIA POLMONARE

Outcomes:

- **Respiratori** → wheezing e infezioni respiratorie ricorrenti, prove di funzionalità respiratoria alterate , < tolleranza allo sforzo.
- **Cardiovascolari** → disfunzione cardiaca e ipertensione polmonare. SIDS
- **Alterazioni del neurosviluppo, deficit neurologici** → < circonferenza cranica, paralisi cerebrale infantile, < abilità cognitive e di linguaggio

BRONCODISPLASIA POLMONARE

Outcomes:

- **Respiratori** → wheezing e infezioni respiratorie ricorrenti, prove di funzionalità respiratoria alterate , < tolleranza allo sforzo.
- **Cardiovascolari** → disfunzione cardiaca e ipertensione polmonare. SIDS
- **Alterazioni del neurosviluppo, deficit neurologici** → < circonferenza cranica, paralisi cerebrale infantile, < abilità cognitive e di linguaggio
- **Ritardo di crescita**

BRONCODISPLASIA POLMONARE

Outcomes:

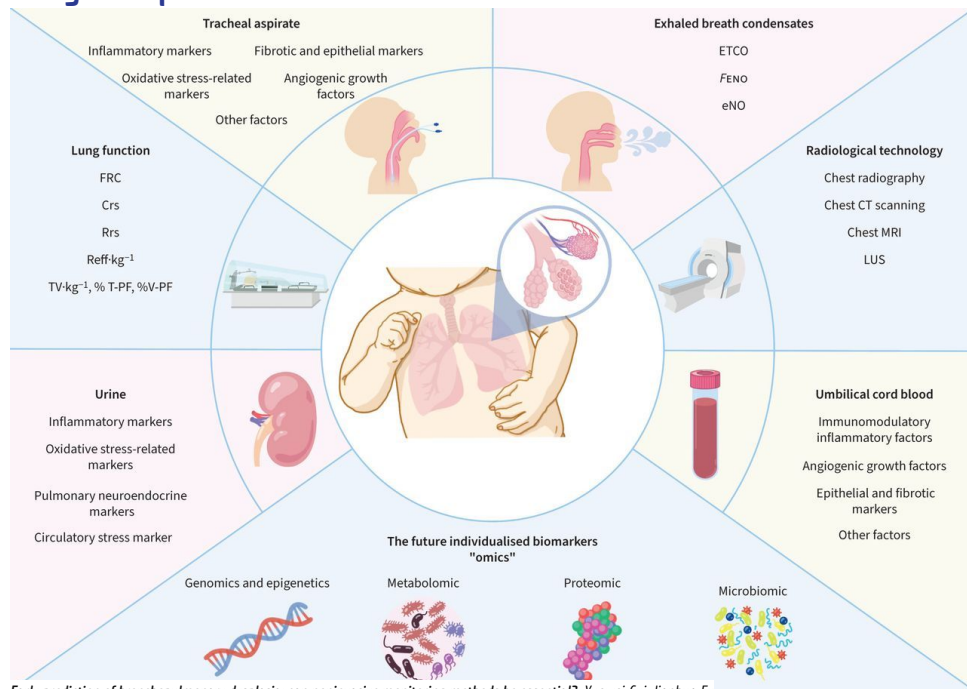
- **Respiratori** → wheezing e infezioni respiratorie ricorrenti, prove di funzionalità respiratoria alterate , < tolleranza allo sforzo.
- **Cardiovascolari** → disfunzione cardiaca e ipertensione polmonare. SIDS
- **Alterazioni del neurosviluppo, deficit neurologici** → < circonferenza cranica, paralisi cerebrale infantile, < abilità cognitive e di linguaggio
- **Ritardo di crescita**
- > **Mortalità**

BRONCODISPLASIA POLMONARE

Diagnosi precoce?

BRONCODISPLASIA POLMONARE

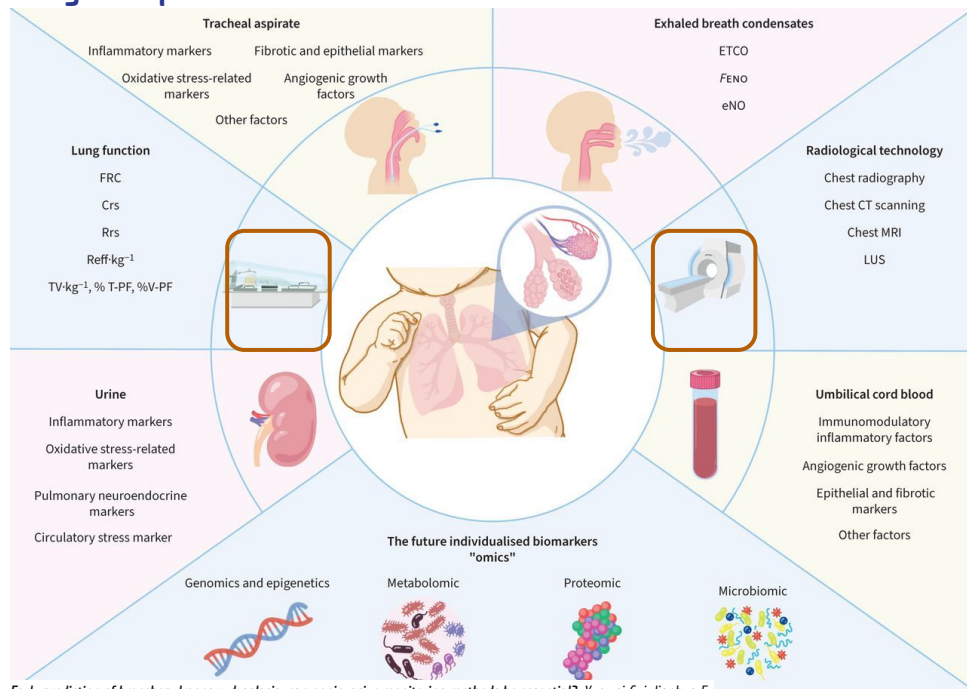
Diagnosi precoce?



Early prediction of bronchopulmonary dysplasia: can noninvasive monitoring methods be essential? Xuewei Cui, Jianhua Fu

BRONCODISPLASIA POLMONARE

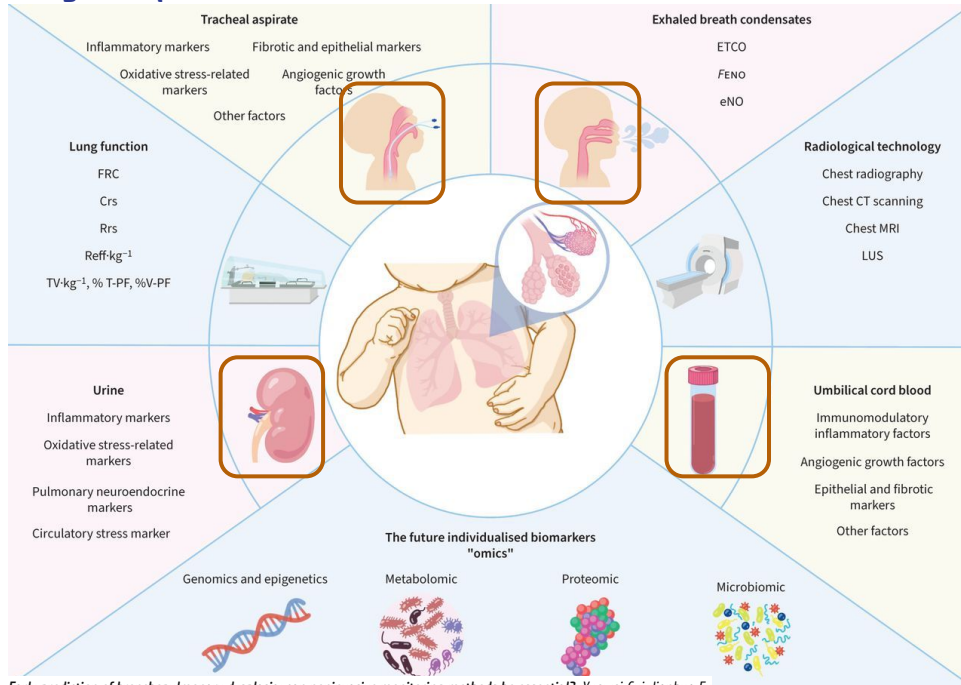
Diagnosi precoce?



Early prediction of bronchopulmonary dysplasia: can noninvasive monitoring methods be essential? Xuewei Cui, Jianhua Fu

BRONCODISPLASIA POLMONARE

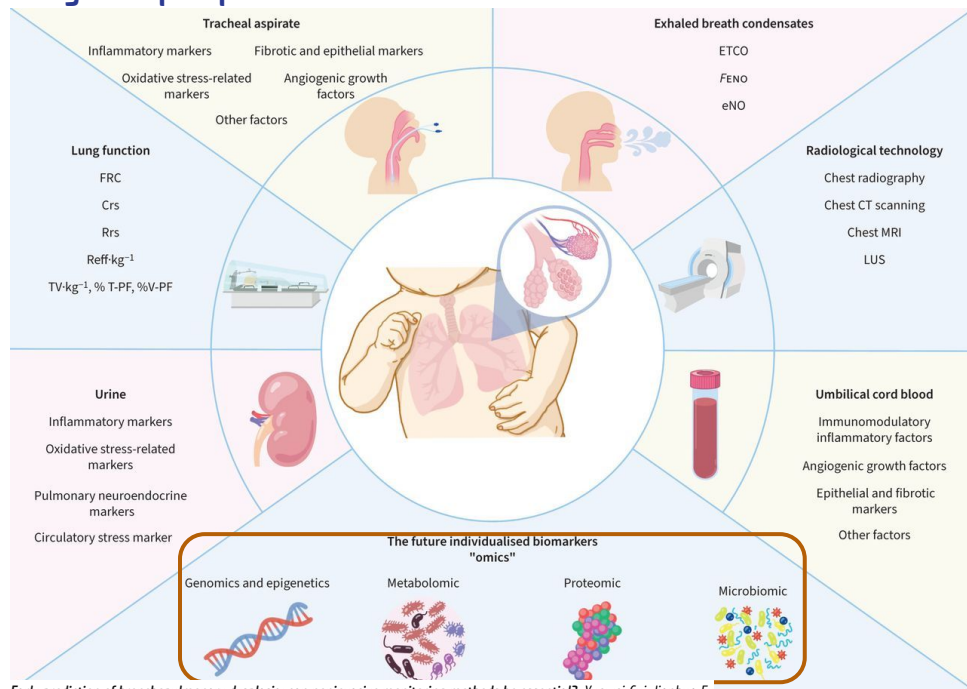
Diagnosi precoce?



Early prediction of bronchopulmonary dysplasia: can noninvasive monitoring methods be essential? Xuewei Cui, Jianhua Fu

BRONCODISPLASIA POLMONARE

Diagnosi più precoce?



Early prediction of bronchopulmonary dysplasia: can noninvasive monitoring methods be essential? Xuewei Cui, Jianhua Fu

BRONCODISPLASIA POLMONARE

Diagnosi più precoce?



BRONCODISPLASIA POLMONARE

Diagnosi più precoce?

E-NOSE:

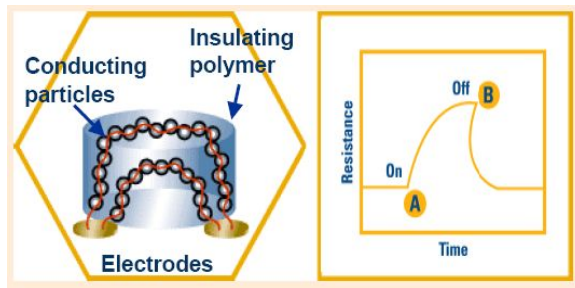
- Metodica innovativa **biomimetica**, simula sistema olfattivo umano
- Verifica la **qualità degli odori**



E-NOSE

Cyranose® 320

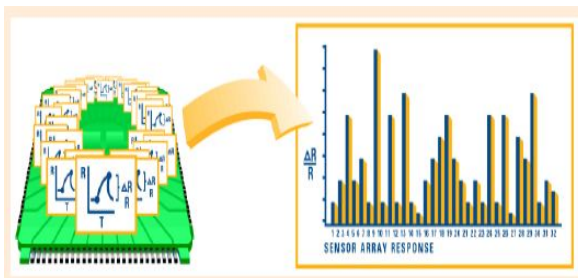
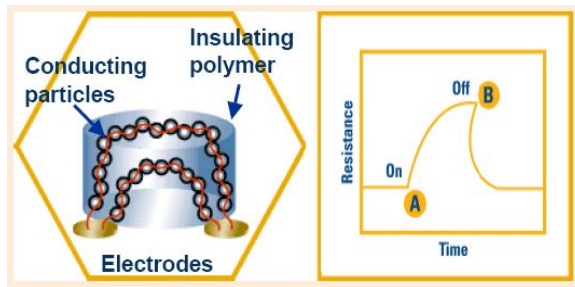
- 32 sensori, nano-compositi del carbonio
- **Modifica delle resistenze basali** dei sensori in risposta alla miscela di **VOCs (Volatile Organic Compounds)** presenti nel *vapor headspace* delle sostanze analizzate



E-NOSE

Cyranose® 320

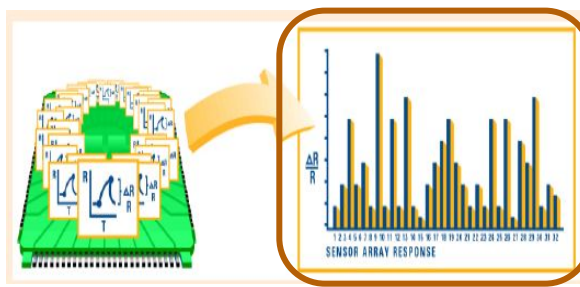
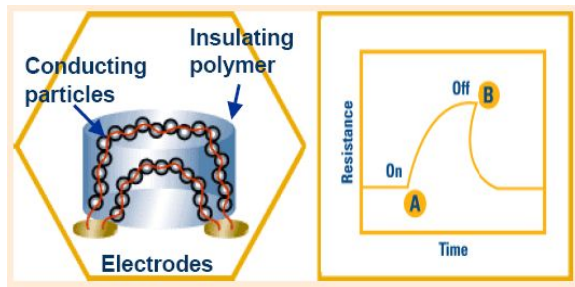
- 32 sensori, nano-compositi del carbonio
- **Modifica delle resistenze basali** dei sensori in risposta alla miscela di **VOCs (Volatile Organic Compounds)** presenti nel *vapor headspace* delle sostanze analizzate



E-NOSE

Cyranose® 320

- 32 sensori, nano-compositi del carbonio
- **Modifica delle resistenze basali** dei sensori in risposta alla miscela di **VOCs (Volatile Organic Compounds)** presenti nel *vapor headspace* delle sostanze analizzate → *“Smellprint”*



E-NOSE e BPD

CLINICAL AND LABORATORY OBSERVATIONS

www.jpeds.com • THE JOURNAL OF PEDIATRICS



Detection of Bloodstream Infections and Prediction of Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Neonates with an Electronic Nose

Tobias Rogosch, PhD¹, Nina Herrmann¹, Rolf F. Maier, MD¹, Eugen Domann, PhD², Akira Hattesoht, MS³,
Andreas Rembert Koczulla, MD³, and Michael Zemlin, MD¹

- 2014
- Studio caso controllo
- 23 neonati con EG <37w, intubati. 12/23 con BPD
- Analisi di **aspirato tracheale**, raccolto tra 1a e 8a giornata di vita
- Differenza significativa delle smellprints dei neonati con BPD rispetto a quelli senza
- Misurazioni non del tutto confrontabili per EG diverse e EPC alle misurazioni diverse

Articles

Population study

nature publishing group

Development of severe bronchopulmonary dysplasia is associated with alterations in fecal volatile organic compounds

Daniel J.C. Berkhout¹, Hendrik J. Niemarkt², Marc A. Benninga¹, Andries E. Budding³, Anton H. van Kaam⁴, Boris W. Kramer⁵, Charlene M. Pantophlet⁶, Mirjam M. van Weissenbruch⁷, Nanne K.H. de Boer⁸ and Tim G.J. de Meij⁹

- 2018
- Studio caso controllo
- 139 neonati con EG <30w, 15/139 con BPD severa
- Analisi di **campioni fecali**, raccolti nella 7a, 14a, 21a, 28a giornata di vita
- Campioni di 7a giornata non predittivi di BPD, campioni di 14a, 21a e 28a giornata predittivi di BPD

CONDENSATO DELL'ARIA ESALATA

- Caratteristiche analoghe a **biofluido contenuto a livello delle vie aeree**

CONDENSATO DELL'ARIA ESALATA

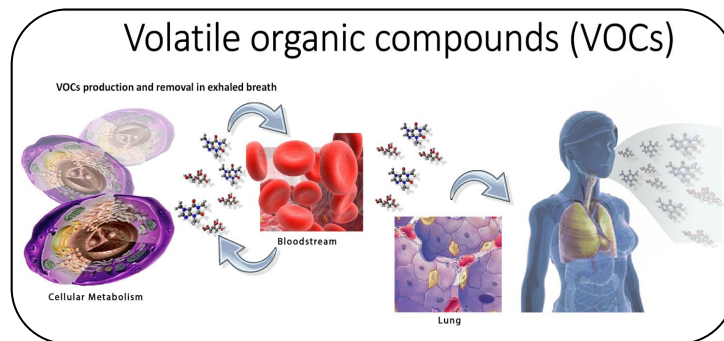
- Caratteristiche analoghe a **biofluido contenuto a livello delle vie aeree**
- **2 ipotetici meccanismi di aerosolizzazione** del biofluido: turbolenze in vie aeree di grosso calibro vs brusca apertura di bronchioli e alveoli

CONDENSATO DELL'ARIA ESALATA

- Caratteristiche analoghe a **biofluido contenuto a livello delle vie aeree**
- **2 ipotetici meccanismi di aerosolizzazione** del biofluido: turbolenze in vie aeree di grosso calibro vs brusca apertura di bronchioli e alveoli
- Contiene **vapore acqueo, gas, respiratory droplets** (composti non volatili), **VOCs**

CONDENSATO DELL'ARIA ESALATA

- Caratteristiche analoghe a **biofluido contenuto a livello delle vie aeree**
- **2 ipotetici meccanismi di aerosolizzazione** del biofluido: turbolenze in vie aeree di grosso calibro vs brusca apertura di bronchioli e alveoli
- Contiene **vapore acqueo, gas, respiratory droplets** (composti non volatili), **VOCs**
- Grande varietà di **VOCs** (più di 3000, solo 20-30 condivisi fra tutti gli individui): **acetone, isoprene, ammoniaca, etanolo,...**



SCOPO DELLO STUDIO

→ Studio pilota

→ Esaminare l'applicazione del **naso elettronico** nella valutazione dei **VOCs** del **condensato di aria esalata** per formulare una **diagnosi precoce di broncodisplasia polmonare**.

MATERIALI E METODI

→ Dove? **UOC di Pediatria C della AOUI di Verona** in collaborazione con la Terapia Intensiva Neonatale dell'AOUI Verona.

MATERIALI E METODI

→ Dove? **UOC di Pediatria C della AOUI di Verona** in collaborazione con la Terapia Intensiva Neonatale dell'AOUI Verona.

→ Chi? **14 neonati con prematurità grave** ricoverati alla nascita presso la sezione di TIN dell'AOUI Verona.

✓ Criteri di inclusione:

Neonati maschi o femmine con prematurità grave

EG < 31 w o PN < 1500 g

Intubazione e ventilazione meccanica

✗ Criteri di esclusione:

Cardiopatie congenite

Malformazioni congenite apparato respiratorio

Malformazioni congenite tratto gastrointestinale

Disordini genetici

MATERIALI E METODI

→ Come?

DOL 1

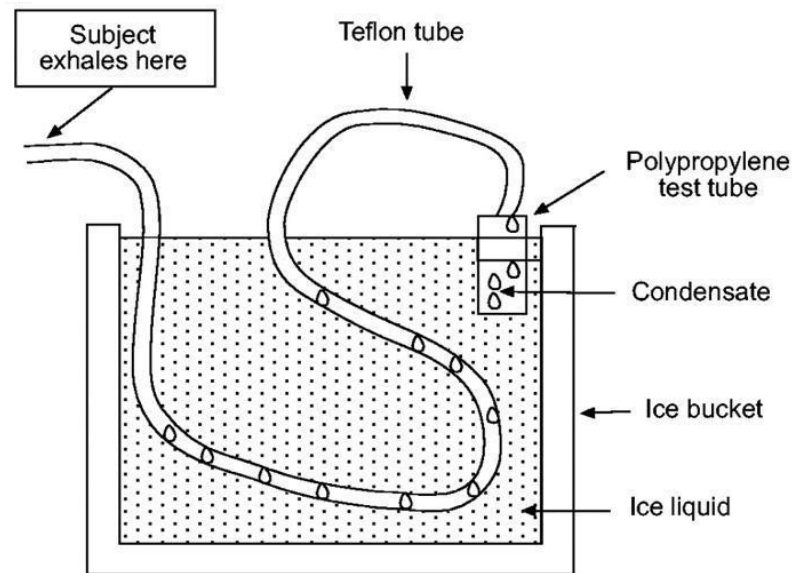
Anamnesi gravidica ed esame obiettivo

+

Raccolta campioni **condensato di aria esalata**

RACCOLTA CONDENSATO DI ARIA ESALATA

- **Raccoglitore di condensa** connesso al **tubo di fase espiratoria** del circuito di ventilazione
- Raccoglitore all'interno di un **condensatore** a temperatura controllata
- **5 ml** di condensato in **4-5 h**
- Campioni conservati a **-80 °C** fino all'analisi
- Riferimento per la metodica : **ATS/ERS Task Force on Exhaled Breath Condensate 2005**



MATERIALI E METODI

→ Come?

DOL 1

Anamnesi gravidica ed esame obiettivo

+

Raccolta campioni **condensato di aria esalata**



DOL 28

Valutazione parametri vitali

+

diagnosi BPD

MATERIALI E METODI

→ Come?

DOL 1

Anamnesi gravidica ed esame obiettivo

+

Raccolta campioni **condensato di aria esalata**



DOL 28

Valutazione parametri vitali

+

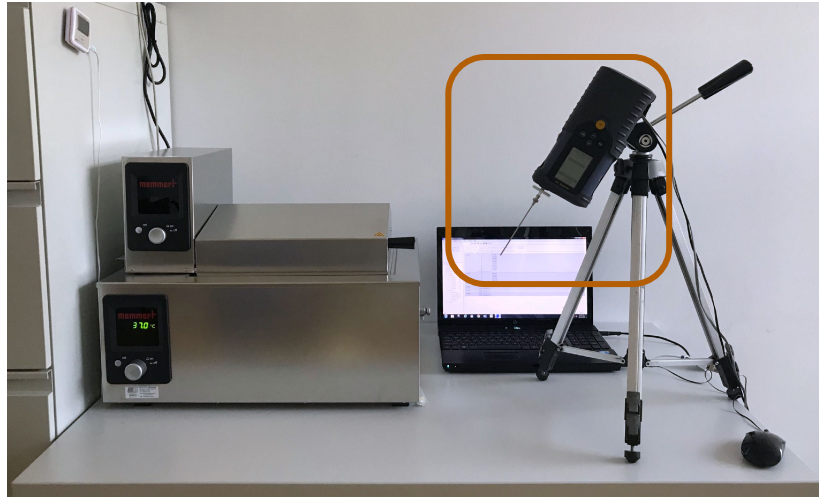
diagnosi BPD



Analisi campioni
mediante
naso elettronico

ANALISI CON E-NOSE

- Campioni di **700 uL** portati a **37°C** in bagnetto termostato
- Analisi ripetute **3 volte** per campione
- Modalità *“training”* (vs *“identify”*)



RISULTATI

DOL 1

id	SESSO	EG (w)	PN (g)	APGAR 1 MIN	APGAR 5 MIN	TIPO DI PARTO
1	F	29*6	1610	5	8	Parto naturale
2	F	28	895	4	7	Taglio cesareo
3	M	28*3	1105	6	8	Parto naturale
4	F	29	1035	2	4	Taglio cesareo
5	F	25	700	3	8	Taglio cesareo
6	M	24*4	730	2	8	Parto naturale
7	M	30*6	1755	6	8	Taglio cesareo
8	F	30*6	1445	6	7	Taglio cesareo
9	M	24*4	840	5	9	Taglio cesareo
10	F	24*4	790	5	9	Taglio cesareo
11	M	25*3	755	3	6	Parto naturale
12	F	23*4	570	6	8	Parto naturale
13	M	27	755	6	7	Taglio cesareo
14	F	26*6	975	4	6	Parto naturale

RISULTATI

DOL 1

id	SESSO	EG (w)	PN (g)	APGAR 1 MIN	APGAR 5 MIN	TIPO DI PARTO
1	F	29+6	1610	5	8	Parto naturale
2	F	28	895	4	7	Taglio cesareo
3	M	28+3	1105	6	8	Parto naturale
4	F	29	1035	2	4	Taglio cesareo
5	F	25	700	3	8	Taglio cesareo
6	M	24+4	730	2	8	Parto naturale
7	M	30+6	1755	6	8	Taglio cesareo
8	F	30+6	1445	6	7	Taglio cesareo
9	M	24+4	840	5	9	Taglio cesareo
10	F	24+4	790	5	9	Taglio cesareo
11	M	25+3	755	3	6	Parto naturale
12	F	23+4	570	6	8	Parto naturale
13	M	27	755	6	7	Taglio cesareo
14	F	26+6	975	4	6	Parto naturale

14 neonati: 8 ♀ e 6 ♂

→ EG media (w): 27

→ PN medio (g): 997

→ Surfattante esogeno: 14/14

→ Madre fumatrice in gravidanza: 0/14

→ Familiarità per asma: 4/14

→ Familiarità per allergie: 3/14

→ Animali domestici a casa: 2/14

RISULTATI

DOL 28

id	FC (bpm)	FR (apm)	SaO2 (%)	PA (mmHg)	PC (g)	BPD
1	173	37	100	60/45	1130	Si
2	162	30	94	72/33	1290	Si
3	140	50	100	58/31	1415	No
4	164	40	97	55/30	1730	No
5	170	50	90	58/45	1055	Si
6	144	40	92	56/23	1045	Si
7	147	40	98	60/30	2250	No
8	146	40	100	58/28	1990	No
9	134	40	94	65/32	1045	Si
10	160	40	64	66/33	985	Si
11	165	40	97	73/36	1090	Si
12	-	-	-	-	-	No
13	160	ALTA FREQ	92	60/30	830	Si
14	150	40	93	60/40	1050	Si

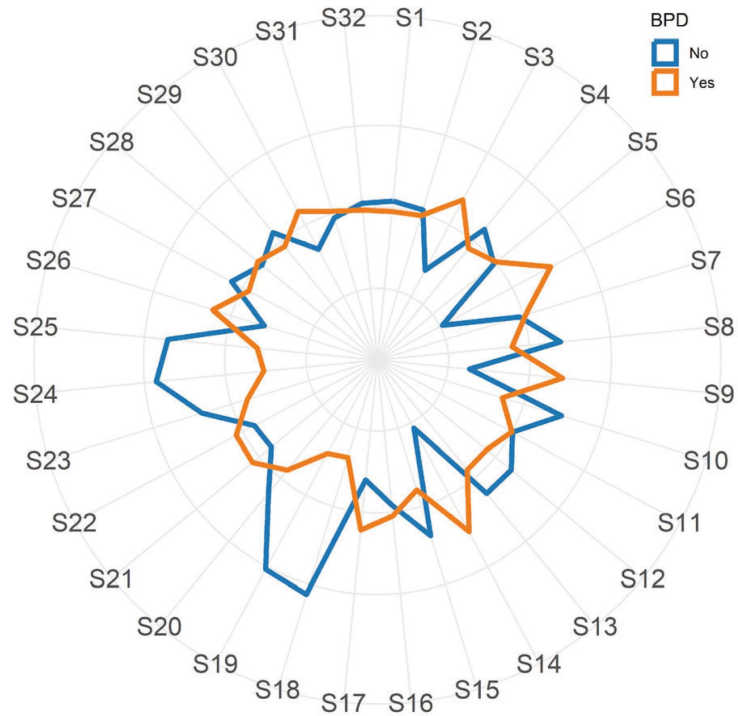
RISULTATI

DOL 28

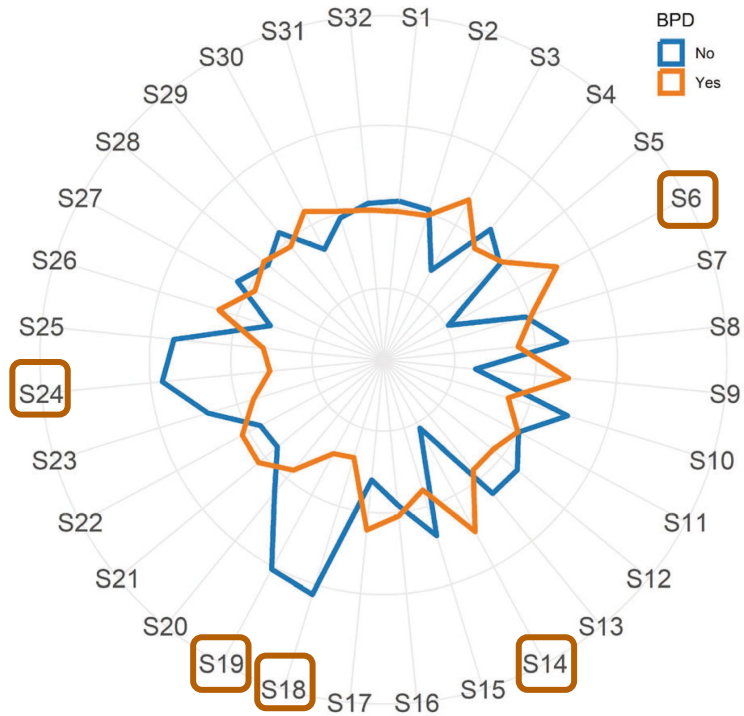
id	FC (bpm)	FR (apm)	SaO2 (%)	PA (mmHg)	PC (g)	BPD
1	173	37	100	60/45	1130	Si
2	162	30	94	72/33	1290	Si
3	140	50	100	58/31	1415	No
4	164	40	97	55/30	1730	No
5	170	50	90	58/45	1055	Si
6	144	40	92	56/23	1045	Si
7	147	40	98	60/30	2250	No
8	146	40	100	58/28	1990	No
9	134	40	94	65/32	1045	Si
10	160	40	64	66/33	985	Si
11	165	40	97	73/36	1090	Si
12	-	-	-	-	-	No
13	160	ALTA FREQ	92	60/30	830	Si
14	150	40	93	60/40	1050	Si

	BPD si (9)	BPD no (5)
EG media (w)	26+1	28+4
PN medio (g)	894	1182

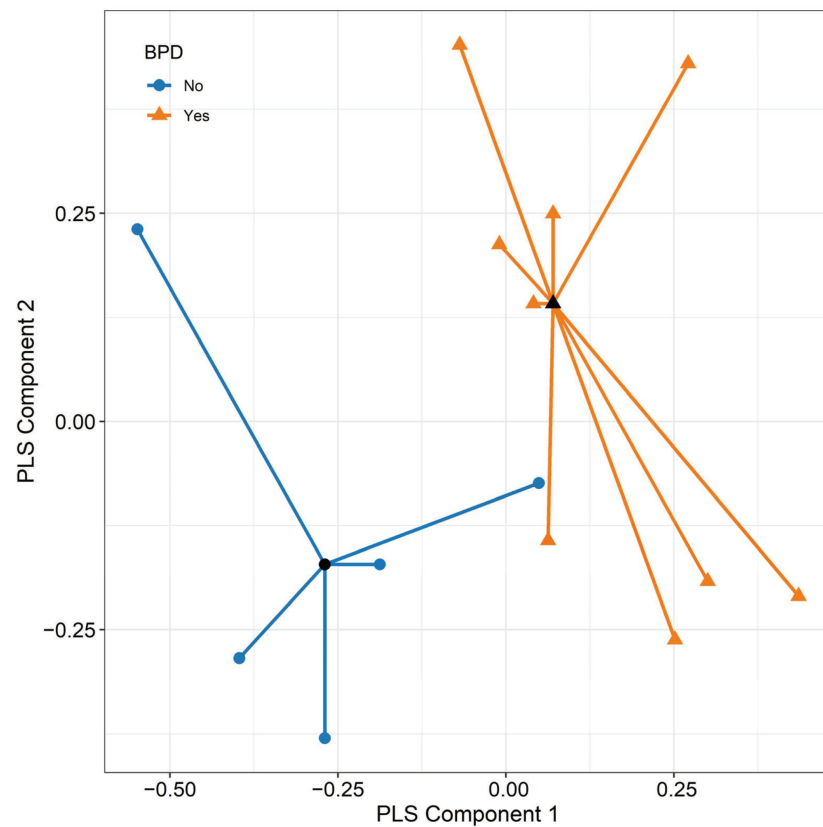
RISULTATI



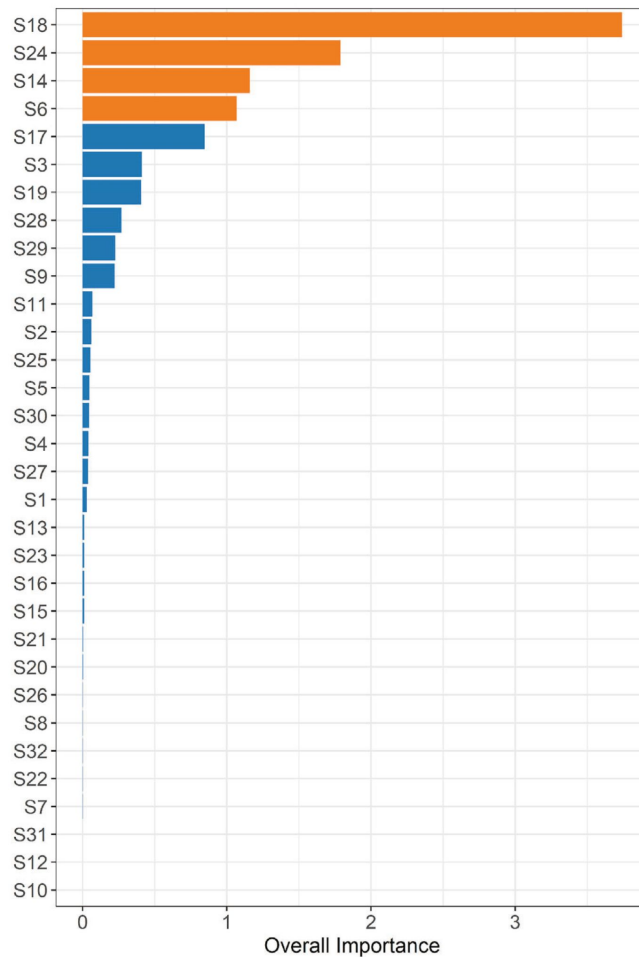
RISULTATI



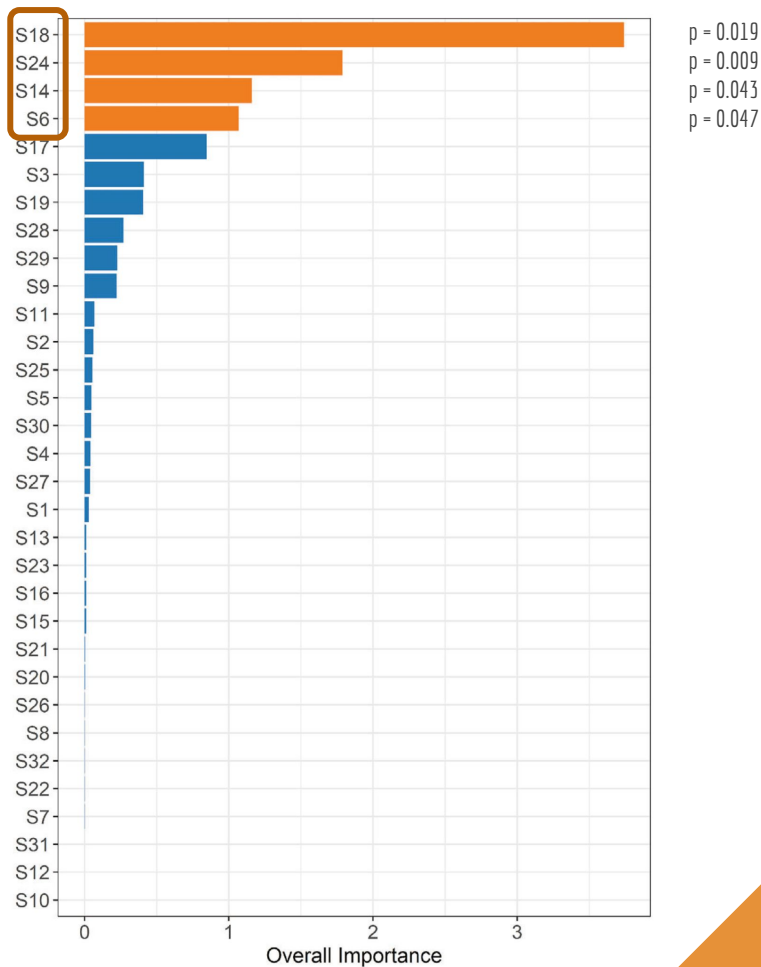
RISULTATI



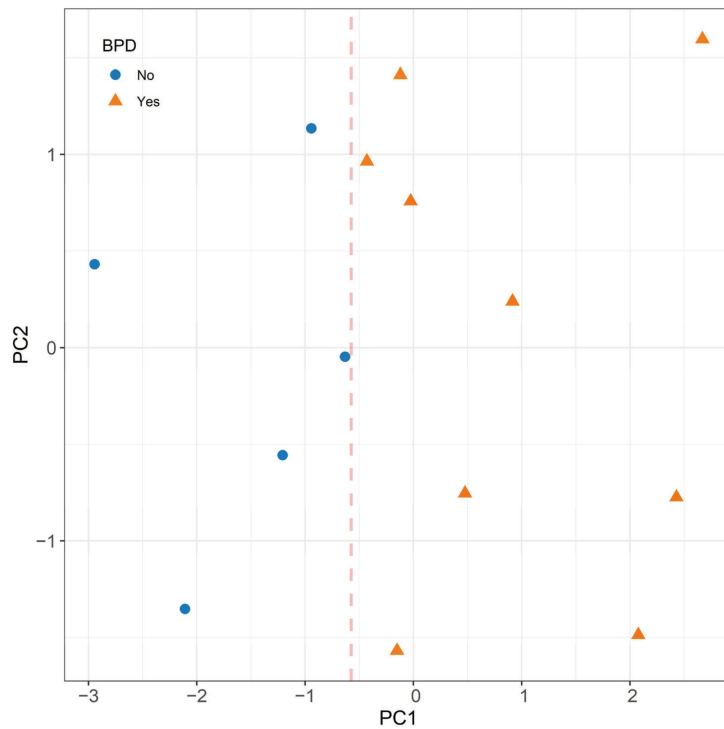
RISULTATI



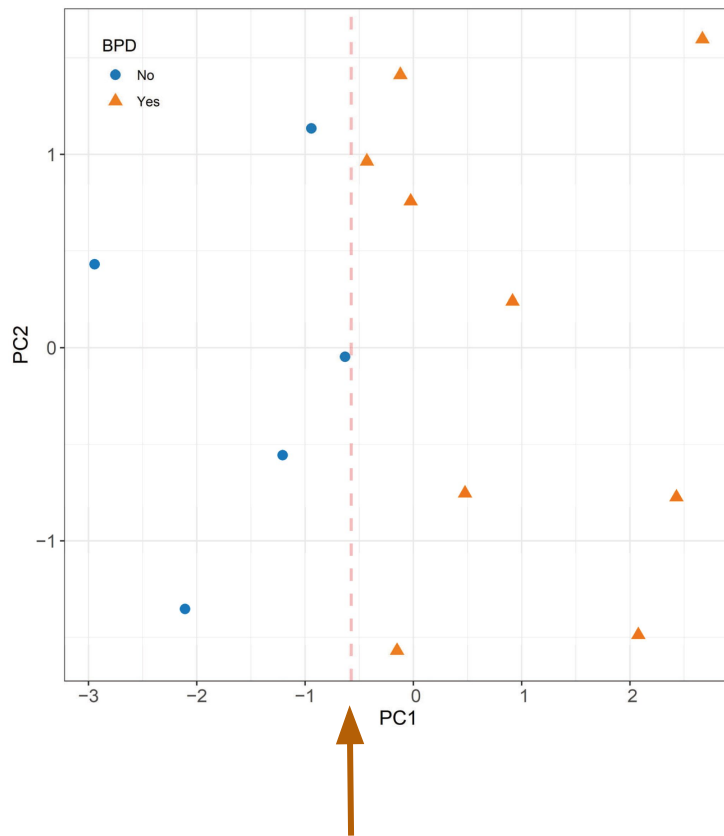
RISULTATI



RISULTATI



RISULTATI



CONCLUSIONI

- **Ruolo significativo del naso elettronico** nella diagnosi precoce non invasiva di broncodisplasia polmonare
- Metodica di **semplice** utilizzo, **rapida**, **maneggevole ed efficace**
- Condensato dell'aria esalata è **rappresentativo** dei processi broncopolmonari

CONCLUSIONI

- **Ruolo significativo del naso elettronico** nella diagnosi precoce non invasiva di broncodisplasia polmonare
- Metodica di **semplice** utilizzo, **rapida**, **maneggevole ed efficace**
- Condensato dell'aria esalata è **rappresentativo** dei processi broncopolmonari

Limiti dello studio

- Bassa numerosità campionaria
- Assenza di linee guida per la raccolta del condensato di aria esalata nel neonato prematuro sottoposto a ventilazione meccanica
- Nuove proposte diagnostiche per BPD

PROSPETTIVE FUTURE

- Utilizzo del naso elettronico nella pratica clinica in modalità "*identify*"
- Utilizzo del naso elettronico per identificazione **fenotipi** di BPD
- Utilizzo del naso elettronico per valutazione **gravità** BPD
- Analisi di **altre matrici**: Urine? Sangue placentare?

Per approfondire



sensors



Article

Early Diagnosis of Bronchopulmonary Dysplasia with E-Nose: A Pilot Study in Preterm Infants

Laura Tenero ¹, Michele Piazza ², Marco Sandri ², Giuliana Ferrante ², Elisabetta Giacomello ²,
Benjamim Ficial ³, Marco Zaffanello ^{2,*}, Paolo Biban ³ and Giorgio Piacentini ²

¹ Pediatric Section, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona, 37126 Verona, Italy;
laura.tenero@aovr.veneto.it

² Department of Surgery, Dentistry, Paediatrics and Gynaecology, University of Verona, 37129 Verona, Italy;
michele.piazza@univr.it (M.P.); giuliana.ferrante@univr.it (G.F.); elisabetta.giacomello@studenti.univr.it (E.G.);
giorgio.piacentini@univr.it (G.P.)

³ Neonatal Intensive Care Unit, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona, 37126 Verona, Italy;
benjamim.ficial@aovr.veneto.it (B.F.); paolo.biban@aovr.veneto.it (P.B.)

* Correspondence: marco.zaffanello@univr.it

Grazie per la Vostra attenzione!

BIBLIOGRAFIA

1. Siffel, C.; Kistler, K.D.; Lewis, J.F.M.; Sarda, S.P. Global incidence of bronchopulmonary dysplasia among extremely preterm infants: A systematic literature review. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2021, 34, 1721–1731. [CrossRef] [PubMed]
2. Stroustrup, A.; Trasande, L. Epidemiological characteristics and resource use in neonates with bronchopulmonary dysplasia: 1993–2006. *Pediatrics* 2010, 126, 291–297. [CrossRef] [PubMed]
3. Álvarez-Fuente, M.; Arruza, L.; Muro, M.; Zozaya, C.; Avila, A.; López-Ortego, P.; González-Armengod, C.; Torrent, A.; Gavilán, J.L.; Del Cerro, M.J. The economic impact of prematurity and bronchopulmonary dysplasia. *Eur. J. Pediatr.* 2017, 176, 1587–1593. [CrossRef] [PubMed]
4. Shukla, V.V.; Ambalavanan, N. Recent Advances in Bronchopulmonary Dysplasia. *Indian J. Pediatr.* 2021, 88, 690–695. [CrossRef]
5. Gien, J.; Kinsella, J.P. Pathogenesis and treatment of bronchopulmonary dysplasia. *Curr. Opin. Pediatr.* 2011, 23, 305–313. [CrossRef]
6. Northway, W.H., Jr.; Rosan, R.C.; Porter, D.Y. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N. Engl. J. Med.* 1967, 276, 357–368. [CrossRef]
7. Bancalari, E.; Abdenour, G.E.; Feller, R.; Gannon, J. Bronchopulmonary dysplasia: Clinical presentation. *J. Pediatr.* 1979, 95, 819–823. [CrossRef]
8. Jobe, A.J. The new BPD: An arrest of lung development. *Pediatr. Res.* 1999, 46, 641–643. [CrossRef] [PubMed]
9. Principi, N.; Di Pietro, G.M.; Esposito, S. Bronchopulmonary dysplasia: Clinical aspects and preventive and therapeutic strategies. *J. Transl. Med.* 2018, 16, 36. [CrossRef]
10. Thomas, W.; Seidenspinner, S.; Kramer, B.W.; Wirbelauer, J.; Kawczyńska-Leda, N.; Szymankiewicz, M.; Speer, C.P. Airway angiopoietin-2 in ventilated very preterm infants: Association with prenatal factors and neonatal outcome. *Pediatr. Pulmonol.* 2011, 46, 777–784. [CrossRef]
11. Bancalari, E.; Jain, D. Bronchopulmonary Dysplasia: Can We Agree on a Definition? *Am. J. Perinatol.* 2018, 35, 537–540. [CrossRef]
12. Lapcharoensap, W.; Gage, S.C.; Kan, P.; Profit, J.; Shaw, G.M.; Gould, J.B.; Stevenson, D.K.; O’Brodivich, H.; Lee, H.C. Hospital variation and risk factors for bronchopulmonary dysplasia in a population-based cohort. *JAMA Pediatr.* 2015, 169, e143676. [CrossRef] [PubMed] Sensors 2024, 24, 6282 11 of 12

13. Fanaroff, A.A.; Stoll, B.J.; Wright, L.L.; Carlo, W.A.; Ehrenkranz, R.A.; Stark, A.R.; Bauer, C.R.; Donovan, E.F.; Korones, S.B.; Laptook, A.R.; et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007, 196, e141–e148. [CrossRef] [PubMed]
14. Greenough, A.; Ahmed, N. Perinatal prevention of bronchopulmonary dysplasia. *J. Perinat. Med.* 2013, 41, 119–126. [CrossRef]
15. Gilfillan, M.; Bhandari, A.; Bhandari, V. Diagnosis and management of bronchopulmonary dysplasia. *Bmj* 2021, 375, n1974. [CrossRef]
16. Hunt, J. Exhaled breath condensate: An evolving tool for noninvasive evaluation of lung disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002, 110, 28–34. [CrossRef]
17. Baraldi, E.; Giordano, G.; Stocchero, M.; Moschino, L.; Zaramella, P.; Tran, M.R.; Carraro, S.; Romero, R.; Gervasi, M.T. Untargeted Metabolomic Analysis of Amniotic Fluid in the Prediction of Preterm Delivery and Bronchopulmonary Dysplasia. *PLoS ONE* 2016, 11, e0164211. [CrossRef] [PubMed]
18. Maniscalco, M.; Fuschillo, S.; Paris, D.; Cutignano, A.; Sanduzzi, A.; Motta, A. Clinical metabolomics of exhaled breath condensate in chronic respiratory diseases. *Adv. Clin. Chem.* 2019, 88, 121–149. [CrossRef]
19. Dragonieri, S.; Pennazza, G.; Carratu, P.; Resta, O. Electronic Nose Technology in Respiratory Diseases. *Lung* 2017, 195, 157–165. [CrossRef]
20. Tenero, L.; Sandri, M.; Piazza, M.; Paiola, G.; Zaffanello, M.; Piacentini, G. Electronic nose in discrimination of children with uncontrolled asthma. *J. Breath. Res.* 2020, 14, 046003. [CrossRef]
21. Kononikhin, A.S.; Starodubtseva, N.L.; Chagovets, V.V.; Ryndin, A.Y.; Burov, A.A.; Popov, I.A.; Bugrova, A.E.; Dautov, R.A.; Tokareva, A.O.; Podurovskaya, Y.L.; et al. Exhaled breath condensate analysis from intubated newborns by nano-HPLC coupled to high resolution MS. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Life Sci.* 2017, 1047, 97–105. [CrossRef] [PubMed]
22. Horváth, I.; Hunt, J.; Barnes, P.J.; Alving, K.; Antczak, A.; Baraldi, E.; Becher, G.; van Beurden, W.J.; Corradi, M.; Dekhuijzen, R.; et al. Exhaled breath condensate: Methodological recommendations and unresolved questions. *Eur. Respir. J.* 2005, 26, 523–548. [CrossRef]
23. Shooshtari, M.; Salehi, A. An electronic nose based on carbon nanotube -titanium dioxide hybrid nanostructures for detection and discrimination of volatile organic compounds. *Sens. Actuators B Chem.* 2022, 357, 131418. [CrossRef]

24. Visser, E.H.; Berkhout, D.J.C.; Singh, J.; Vermeulen, A.; Ashtiani, N.; Boer, N.K.; Wijk, J.; Meij, T.G.; Bökenkamp, A. Smell—Adding a New Dimension to Urinalysis. *Biosensors* 2020, 10, 48. [CrossRef] [PubMed]
25. Barker, M.L.; Rayens, W. Partial Least Squares For Discrimination. *J. Chemom.* 2003, 17, 166–173. [CrossRef]
26. Friedman, J. Greedy Function Approximation: A Gradient Boosting Machine. *Ann. Stat.* 2000, 29, 1189–1232. [CrossRef]
27. Hirji, K.F.; Mehta, C.R.; Patel, N.R. Computing Distributions for Exact Logistic Regression. *J. Am. Stat. Assoc.* 1987, 82, 1110–1117. [CrossRef]
28. Breiman, L. Random Forests. *Mach. Learn.* 2001, 45, 5–32. [CrossRef]
29. Benjamini, Y.; Hochberg, Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *J. R. Stat. Soc. Ser. B (Methodol.)* 1995, 57, 289–300. [CrossRef]
30. Becker, N.; Werft, W.; Toedt, G.; Lichter, P.; Benner, A. penalizedSVM: A R-package for feature selection SVM classification. *Bioinformatics* 2009, 25, 1711–1712. [CrossRef]
31. Bishop, C.M. *Neural Networks for Pattern Recognition*; Oxford University Press: Oxford, UK, 1995.
32. Rock, F.; Barsan, N.; Weimar, U. Electronic nose: Current status and future trends. *Chem. Rev.* 2008, 108, 705–725. [CrossRef] [PubMed]
33. Rogosch, T.; Herrmann, N.; Maier, R.F.; Domann, E.; Hattesoehl, A.; Koczulla, A.R.; Zemlin, M. Detection of bloodstream infections and prediction of bronchopulmonary dysplasia in preterm neonates with an electronic nose. *J. Pediatr.* 2014, 165, 622–624. [CrossRef] [PubMed]
34. Wilson, A.D. Application of Electronic-Nose Technologies and VOC-Biomarkers for the Noninvasive Early Diagnosis of Gastrointestinal Diseases. *Sensors* 2018, 18, 2613. [CrossRef]
35. Santini, G.; Mores, N.; Penas, A.; Capuano, R.; Mondino, C.; Trové, A.; Macagno, F.; Zini, G.; Cattani, P.; Martinelli, E.; et al. Electronic Nose and Exhaled Breath NMR-based Metabolomics Applications in Airways Disease. *Curr. Top. Med. Chem.* 2016, 16, 1610–1630. [CrossRef] [PubMed]

36. Berkhout, D.J.C.; Niemarkt, H.J.; Benninga, M.A.; Budding, A.E.; van Kaam, A.H.; Kramer, B.W.; Pantophlet, C.M.; van Weissenbruch, M.M.; de Boer, N.K.H.; de Meij, T.G.J. Development of severe bronchopulmonary dysplasia is associated with alterations in fecal volatile organic compounds. *Pediatr. Res.* 2018, 83, 412–419. [CrossRef]
37. Sas, V.; Chereches-Panta, P.; Borcau, D.; Schnell, C.N.; Ichim, E.G.; Iacob, D.; Coblis, an, A.P.; Drugan, T.; Man, S.C. Breath Prints for Diagnosing Asthma in Children. *J. Clin. Med.* 2023, 12, 2831. [CrossRef]
38. Bannier, M.; van de Kant, K.D.G.; Jobsis, Q.; Dompeling, E. Feasibility and diagnostic accuracy of an electronic nose in children with asthma and cystic fibrosis. *J. Breath. Res.* 2018, 13, 036009. [CrossRef]
39. Ferrante, G.; Cogo, A.L.; Sandri, M.; Piazza, M.; Costella, S.; Appodia, M.; Aralla, R.; Tenero, L.; Zaffanello, M.; Piacentini, G. Association between individual sensor behavior of an electronic nose and airways inflammation in children with asthma: A pilot study at alpine altitude climate. *Pediatr. Pulmonol.* 2024, 59, 1339–1345. [CrossRef]
40. Laughon, M.M.; Langer, J.C.; Bose, C.L.; Smith, P.B.; Ambalavanan, N.; Kennedy, K.A.; Stoll, B.J.; Buchter, S.; Lupton, A.R.; Ehrenkranz, R.A.; et al. Prediction of bronchopulmonary dysplasia by postnatal age in extremely premature infants. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011, 183, 1715–1722. [CrossRef]
41. Zhang, Z.Q.; Huang, X.M.; Lu, H. Early biomarkers as predictors for bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: A systematic review. *Eur. J. Pediatr.* 2014, 173, 15–23. [CrossRef]
42. Leroy, S.; Caumette, E.; Waddington, C.; Hébert, A.; Brant, R.; Lavoie, P.M. A Time-Based Analysis of Inflammation in Infants at Risk of Bronchopulmonary Dysplasia. *J. Pediatr.* 2018, 192, 60–65.e61. [CrossRef] [PubMed] *Sensors* 2024, 24, 6282 12 of 12
43. Doyle, L.W.; Ehrenkranz, R.A.; Halliday, H.L. Early (<8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014, CD001146. [CrossRef]
44. Lal, C.V.; Ambalavanan, N. Biomarkers, Early Diagnosis, and Clinical Predictors of Bronchopulmonary Dysplasia. *Clin. Perinatol.* 2015, 42, 739–754. [CrossRef] [PubMed]
45. Aschner, J.L.; Bancalari, E.H.; McEvoy, C.T. Can We Prevent Bronchopulmonary Dysplasia? *J. Pediatr.* 2017, 189, 26–30. [CrossRef] [PubMed]