



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI INGEGNERIA

Corso di Laurea triennale in
Ingegneria Biomedica

Analisi simbolica per lo studio della variabilità del ritmo
cardiaco nel pretermine

Symbolic analysis for the study of the heart-rate variability in preterm infants

Relatore:
Dott.ssa Agnese Sbrollini
Correlatore:
Prof.ssa Laura Burattini

Rapporto Finale di:
Francesca Generali

Anno Accademico 2023/2024

Abstract

Il neonato pretermine è un bambino nato prima del completamento della 37° settimana di gestazione, e rappresenta una categoria particolarmente vulnerabile nel contesto neonatale.

La prematurità è un fenomeno globale con significative implicazioni per la salute pubblica, essendo una delle principali cause di mortalità e morbilità neonatale.

I neonati pretermine vengono classificati in base all'età gestazionale, con i rischi e le complicazioni che aumentano progressivamente con la prematurità. Le complicazioni respiratorie sono le più comuni, seguite da problemi cardiaci, metabolici e neurologici, che richiedono un monitoraggio intensivo e cure specialistiche per migliorare la sopravvivenza e lo sviluppo.

Le cause del parto pretermine sono molteplici, tra cui complicazioni mediche materne come ipertensione o infezioni, problemi placentari, anomalie uterine e gravidanze multiple. Anche fattori socioeconomici, come lo stress e la malnutrizione materna, possono aumentare il rischio.

Comprendere le caratteristiche e le problematiche dei neonati pretermine, così come le cause del parto pretermine, è fondamentale per migliorare le strategie di prevenzione e le cure neonatali, garantendo a questi bambini maggiori possibilità di sopravvivenza e qualità della vita.

Nei neonati pretermine, la disregolazione del sistema nervoso autonomo è una delle principali problematiche che contribuisce a varie complicazioni cliniche, esso regola funzioni vitali come la respirazione, il battito cardiaco e la digestione e in tali soggetti non è ancora sviluppato, il che può causare una gestione inefficace delle risposte fisiologiche fondamentali.

Una manifestazione comune di questa immaturità è la bradicardia, una riduzione anomala della frequenza cardiaca. Nei pretermine, la bradicardia si verifica spesso in associazione con episodi di apnea, interruzioni momentanee della respirazione. Questa correlazione è legata all'incapacità del SNA di coordinare efficacemente le funzioni respiratorie e cardiache, portando a una risposta rallentata o inefficace del cuore quando la respirazione si interrompe.

A livello cardiaco, si discute sulla costruzione del tacogramma a partire dai dati degli intervalli RR, illustrando come questo strumento consenta di visualizzare e analizzare la dinamica del ritmo cardiaco.

Vengono poi introdotti i principali parametri temporali che descrivono quantitativamente la variabilità del ritmo, insieme all'analisi spettrale.

Lo studio fatto è basato sull'analisi dei segnali elettrocardiografici di 10 neonati prematuri di diversa età gestazionale e diverso peso, ma tutti capaci di respirare autonomamente, con l'obiettivo di analizzare la variabilità del ritmo cardiaco di tali soggetti e ciò è stato possibile farlo attraverso l'implementazione della tecnica di analisi simbolica.

Tale tecnica ha permesso di estrarre informazioni significative da segnali che possono presentare variabilità elevate.

L'analisi simbolica ha permesso inoltre di identificare e quantificare queste irregolarità in modo più dettagliato, grazie alla classificazione dei pattern di intervalli RR, fornendo informazioni su come il cuore del neonato risponde a vari stimoli o stress fisiologici.

Nei risultati ottenuti si è vista un'alta prevalenza del pattern 0V che nei neonati prematuri ci suggerisce che il sistema nervoso autonomo non ha ancora sviluppato pienamente la capacità di gestire le oscillazioni del battito cardiaco; infatti, essi sta ancora maturando e non è in grado di rispondere adeguatamente ai cambiamenti fisiologici.

In un sistema autonomo ben sviluppato, ci si aspetta una certa variabilità nella frequenza cardiaca, che riflette la capacità del corpo di adattarsi rapidamente alle diverse condizioni fisiologiche.

La presenza di predominanza di pattern 0V, con bassa incidenza di pattern come 1V, 2LV e 2UV indica che il sistema nervoso autonomo è ancora in uno stato relativamente immaturo e non ha sviluppato pienamente le risposte regolatorie che generano una maggiore variabilità cardiaca.

INDICE

• Introduzione	
1. Il neonato pretermine	1
1.1 Caratteristiche del bambino pretermine.....	1
1.2 Classificazione dei neonati pretermine.....	5
1.3 Le principali problematiche.....	8
1.4 Cause del parto pretermine.....	12
2. Disregolazione del sistema nervoso autonomo.....	18
2.1 Sistema nervoso autonomo.....	18
2.2 Definizione e meccanismi fisiologici della bradicardia.....	18
2.3 Eziologia della bradicardia.....	21
2.4 Trattamento della bradicardia atriale.....	22
2.5 Correlazione apnea e bradicardia.....	22
2.6 Monitoraggio apnea e bradicardia.....	24
3. Tacogramma del neonato pretermine.....	27
3.1 Acquisizione dei segnali elettrocardiografici.....	27
3.2 Costruzione del tacogramma.....	32
3.3 Parametri temporali.....	33
3.4 Parametri spettrali.....	36
4. Variabilità del ritmo cardiaco del pretermine.....	39
4.1 Analisi della variabilità della frequenza cardiaca.....	39
4.2 Database.....	41
4.3 Metodi.....	43
4.4 Risultati.....	45
4.5 Discussioni.....	52
• Conclusioni	
• Bibliografia	
• Ringraziamenti	

Introduzione

L'argomento del neonato pretermine riveste un ruolo cruciale in ambito medico e pediatrico, poiché riguarda una delle categorie più vulnerabili di neonati.

La complessità delle problematiche che coinvolgono questi bambini richiede un'analisi approfondita e interdisciplinare, che spazia dalla comprensione delle caratteristiche del neonato pretermine alla gestione delle conseguenze sul sistema nervoso autonomo, fino a esplorare le tecniche avanzate di monitoraggio, come il tacogramma e la variabilità del ritmo cardiaco.

Nella prima parte dell'elaborato, verranno analizzate in dettaglio le caratteristiche fisiologiche e patologiche dei neonati pretermine, con particolare attenzione alle principali problematiche e cause del parto pretermine. Questo permetterà di fornire un quadro chiaro dei rischi e delle sfide cliniche affrontate da questi neonati.

Successivamente, verranno esaminate le disfunzioni del sistema nervoso autonomo, responsabili della bradicardia, una delle complicanze più frequenti nei neonati pretermine. Verranno inoltre discusse le attuali strategie terapeutiche e i protocolli di monitoraggio.

Un'analisi specifica verrà dedicata all'utilizzo del tacogramma, uno strumento fondamentale per lo studio dell'attività cardiaca nei neonati pretermine.

Grazie a questo metodo, è possibile analizzare i segnali elettrocardiografici e ricavare parametri temporali e spettrali.

Infine, sarà trattata l'analisi della variabilità del ritmo cardiaco, con particolare enfasi sui metodi simbolici per lo studio della frequenza cardiaca.

L'analisi simbolica, in particolare, offre un nuovo approccio allo studio della dinamica cardiaca, evidenziando aspetti non lineari che i metodi convenzionali tendono a trascurare. Questo permetterà di ottenere una comprensione più completa della stabilità e dei rischi cardiaci nei neonati pretermine.

L'obiettivo di questo elaborato è dunque quello di integrare le conoscenze cliniche con strumenti analitici avanzati, come l'analisi simbolica, al fine di migliorare la diagnosi e il trattamento dei neonati pretermine, riducendo così la loro mortalità e morbilità.

1. Il neonato pretermine

1.1 Caratteristiche del bambino pretermine

Un neonato pretermine è un bambino nato prima delle 37 settimane di gestazione (o 259 giorni).

La definizione di una nascita pretermine è stata formulata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS).

Le nascite vengono raggruppate e classificate dall'OMS in base alla settimana in cui il bambino pretermine nasce: 22-27 settimane (neonato estremamente pretermine), 28-31 settimane (molto pretermine) e 32-36 settimane (moderatamente pretermine), quest'ultimo poi verrà successivamente sostituito dal vocabolo "pretermine tardivo", per far sì di andare a minimizzare la percezione dei rischi per queste nascite implicando che siano "quasi maturi" [1].

Allo stesso modo, viene poi successivamente aggiunta la terminologia "termine precoce" per le nascite a 37 e 38 settimane di gestazione.

Tali classificazioni vengono ulteriormente modificate e redatte in base alla presentazione clinica, complicazioni mediche e rischi associati al parto prematuro durante ogni settimana di gestazione.

Ogni bambino pretermine, ha rischi di morbilità e mortalità più elevati rispetto a bambini nati a termine, con ricoveri in terapia intensiva neonatale più frequenti e complicazioni respiratorie maggiori.

Tali rischi aumentano al diminuire della gestazione e ciò ha portato a focalizzare la ricerca sull'1-2% dei neonati nati prima della 32^o settimana.

Minor complicanze le troviamo nei neonati pretermine tardivo, infatti essi presentano rischi più bassi di morbilità e mortalità infantile, ma i loro problemi di salute costituiscono una buona parte del carico complessivo di malattie pretermine, in quanto essi si presentano con un valore di probabilità più alta.

Negli Stati Uniti le nascite pretermine tardive hanno subito un notevole incremento, dal 20% nel periodo di tempo tra il 1990 al 2006 fino a raggiungere nel 2002 il 74% di nascite singole pretermine [2].

Quest'ultimi appena citati sebbene nascano con dimensioni simili ai neonati a termine, presentano pur sempre delle diversità e la presenza di eventuali rischi.

Questi rischi hanno un'influenza su tutto il corso della vita e possono andare ad intaccare diversi organi, portando a problemi respiratori, infettivi, neuro cognitivi ed emotivi.

Circa il 75% dei decessi perinatali avvengono nei neonati nati prematuramente, con oltre due terzi di questi che si verificano nel 30-40% dei neonati pretermine che vengono partoriti prima delle 32 settimane di gestazione.

Di seguito viene riportato un grafico relativo alla sopravvivenza perinatale (%) tra la 22° e la 31° settimana di gestazione.

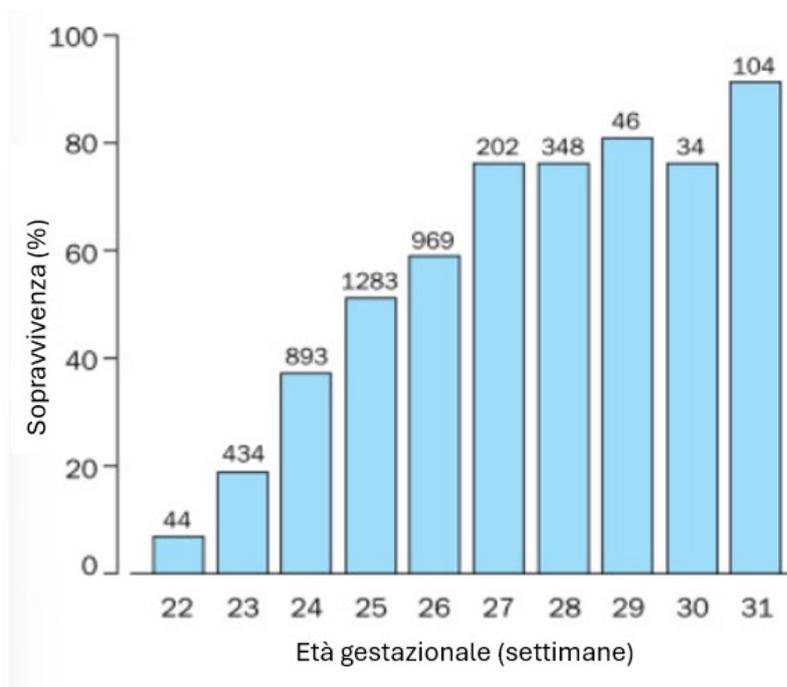


Figura 1.1.1 sopravvivenza perinatale (%) tra la 22° e la 31° settimana di gestazione [8].

Le nascite pretermine rappresentano il 75% della mortalità perinatale e più della morbilità a lungo termine.

PREVALENZA DI NASCITE PRETERMINE TARDIVE E PRETERMINE

Tra i neonati, le nascite pretermine tardive variano dal 3,0% al 6,0 % e costituiscono tra il 65% e il 75% delle nascite pretermine nei paesi ad alto reddito. Come si può vedere dal grafico, che verrà riportato successivamente, e fornendo un'analisi dei dati in questi paesi si è rilevato che i bambini con un alto tasso di nascite pretermine avevano

maggiori probabilità di avere alti tassi di nascite a termine precoci, ad eccezione del Giappone, dove il tasso di nascite premature era basso, ma il tasso di nascite a termine precoci era alto.

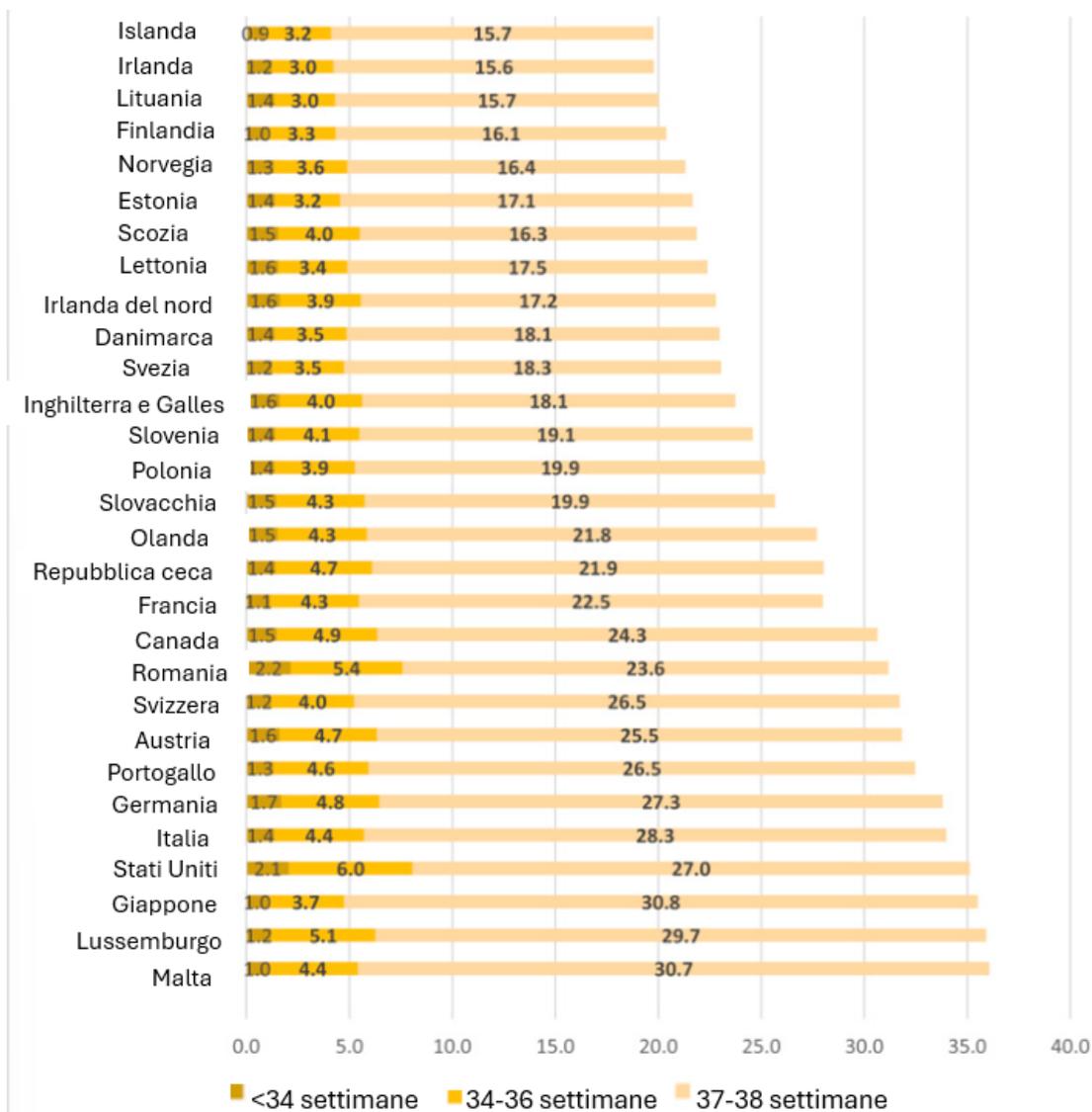


Figura 1.1.2 Prevalenza di parti pretermine singoli e di parti a termine precoci nei paesi Europei e in altri paesi ad alto reddito nel 2010 [1].

Rimane più complesso ottenere dati sulla tendenza delle nascite pretermine tardive e precoci nei paesi in via di sviluppo, ma dai pochi dati disponibili si può riscontrare un'eterogeneità simile nei tassi di nascite pretermine a quella riscontrata nei paesi ad alto reddito. Nel 2010, si è stimato che 11,1% delle nascite vive in tutto il mondo siano

state pretermine, in particolar modo con tassi che vanno dal 5,0% in Europa al 18% in Africa, di cui l'84% dei neonati erano pretermine moderati e tardivi e il 60% nati nell'Asia meridionale e nell'Africa subsahariana.

In maniera ancora ridotta si hanno a disposizione i dati relativi alle nascite premature nei paesi con medio e basso reddito, con il Brasile che segnala il 35% e in Cina tra il 23% e il 29% tra i nati vivi singoli [1].

I motivi per i quali avvengono le nascite pretermine sono i seguenti:

- Parto per indicazioni materne o fetali (in cui il travaglio viene indotto o il neonato viene partorito tramite taglio cesareo prima del travaglio).
- Travaglio pretermine spontaneo con membrane intatte
- Rottura prematura delle membrane (PPROM)

Si definisce PPRM la rottura spontanea delle membrane a meno di 37 settimane di gestazione, almeno 1 ora prima dell'inizio delle contrazioni. Nelle maggior parte dei casi è difficile determinare il motivo per il quale si ha la rottura delle membrane, ma tale evento solitamente è riconducibile ad un'infezione intrauterina asintomatica.

Molte donne che sono soggette a tale meccanismo iniziano il travaglio spontaneamente entro diversi giorni, ma una piccola percentuale di donne rimane senza partorire per settimane o mesi.

Di tutte le nascite, il 40-45% avviene attraverso un travaglio spontaneo mentre il 25-30% segue la PPRM, quest'ultima molto frequente nelle donne nere, poiché tali tipologie di nascite possono variare anche a seconda del gruppo etnico, entrambi le nascite vengono designate come nascite premature spontanee [9].

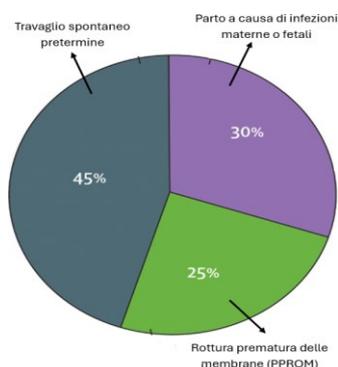


Figura 1.1.3 Precursori ostetrici delle nascite pretermine [9].

CARATTERISTICHE FISICHE DI UN BAMBINO PREMATURO

- Dimensioni ridotte
- Testa grande rispetto al corpo
- Scarso grasso sottocutaneo
- Pelle sottile, lucida rosea
- Vene evidenti
- Poche pieghe plantari
- Capelli insufficienti
- Orecchie morbide, con poca cartilagine
- Tessuto mammario sottosviluppato
- Elevata frequenza respiratoria con brevi pause, periodi di apnea
- Riflessi di suzione e deglutizioni deboli e scarsamente coordinati
- Attività fisica e tono muscolari ridotti [10].

1.2 Classificazione dei neonati pretermine

L'età gestazionale (GA) dei bambini pretermine viene calcolata in base alle settimane trascorse dal primo giorno dell'ultima mestruazione e il giorno del parto; ed è un fattore importante per la classificazione di una nascita pretermine.

In gravidanza, più tardi viene stimata la GA, maggiore è l'incertezza.

L'ecografia del primo trimestre di gravidanza, ovvero l'intervallo di tempo che intercorre tra l'ultima mestruazione e la fine della dodicesima settimana di gestazione è considerata il gold standard per la valutazione della GA.

Altri metodi come il calcolo della data dell'ultimo ciclo mestruale (LMP), la misurazione dell'altezza sinfisi-fondo, l'esame postnatale del neonato o l'uso del peso alla nascita sono spesso utilizzati in contesti senza accesso all'ecografia.

Nonostante i possibili criteri di valutazione, non sempre l'età gestazionale è corretta, essa potrebbe essere soggetta a errori; infatti, nella maggior parte dei casi risulta difficile determinarla, ciò accade soprattutto nei paesi a basso e medio reddito.

Quando quest'ultima è poco chiara o risulta difficile determinarla, si ricorre al valore del peso corporeo; il basso peso alla nascita < 2500 g viene utilizzato per classificare i neonati a rischio dovuti ad un parto prematuro o una crescita subottimale.

Come dimostra il grafico seguente, la maggior parte dei neonati pretermine tardivi e la maggior parte dei neonati a termine precoce hanno un peso alla nascita > 2500 g

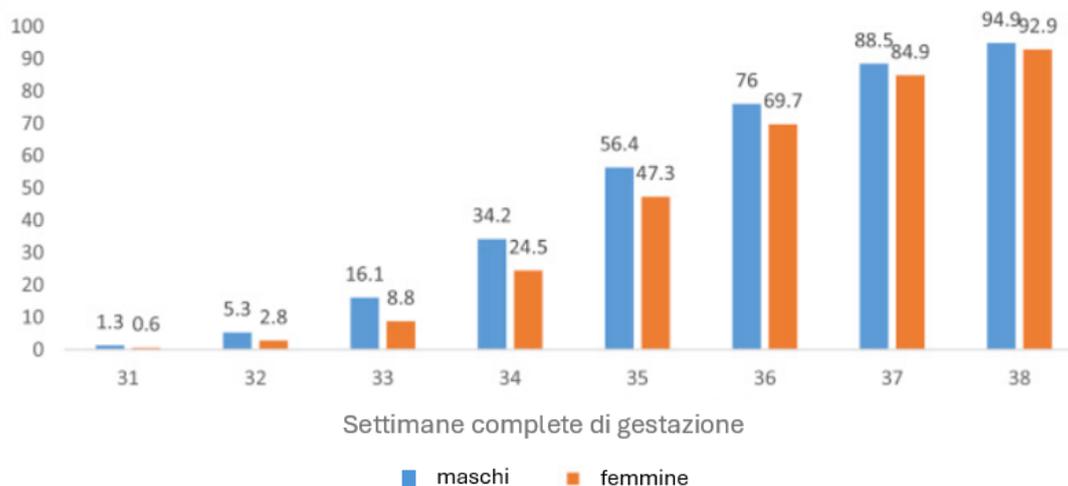


Figura 1.2.1 Percentuale di neonati stimati con peso alla nascita ≥ 2500 g per età gestazionale [1].

Vista la difficoltà nel poter determinare l'età gestazionale, la nascita pretermine, a differenza del basso peso alla nascita, non è inclusa nei database sanitari internazionali. I dati sull'età gestazionale sono stati aggiunti al sistema statistico dell'Unione Europea (UE), ma un buon numero di paesi non fornisce tale elemento.

Nonostante ciò, la maggior parte dei paesi ad alto e alcuni a medio reddito raccolgono regolarmente il valore dell'età gestazionale per le proprie statistiche ufficiali.

Età gestazionale e peso corporeo alla nascita sono considerati parametri fondamentali per la classificazione di un bambino pretermine.

Di fondamentale importanza poiché minore è l'età gestazionale, minore è il peso alla nascita, maggiori saranno le difficoltà che il neonato potrà incontrare dopo essere venuto al mondo e più alte saranno le probabilità di avere delle ripercussioni psicofisiche a lungo termine.

La classificazione delle nascite pretermine in base al peso corporeo si individuano nel seguente modo:

- Neonato di basso peso (LBW: Low Birth Weight) se il peso corporeo è < 2500 g.
- Neonato di peso molto basso (VLBW: Very Low Birth Weight) se il peso corporeo

è < 1500 g.

- Neonato di peso estremamente basso (VVLBW: Very Very Low Birth Weight) se il peso corporeo è < 1000 g [3].

Mentre, considerando il peso alla nascita in rapporto all'età gestazionale si parla di:

- Neonato AGA (Appropriate for Gestational Age) se il peso corporeo è compreso tra il 10° e il 90° centile per l'età gestazionale.
- Neonato SGA (Small for Gestational Age) se il peso corporeo è uguale o inferiore al 10° centile.
- Neonato LGA (Large for Gestational Age) se il peso corporeo è superiore al 90° centile per l'età gestazionale [3].

Delle categorie elencate precedentemente i LBW rappresentano circa il 5-10% di tutti i neonati, con una percentuale del 4% in Scandinavia, un 10% negli Stati Uniti e circa il 30% nell'Asia centro-meridionale.

Invece i BLBW e i VVLBW rappresentano, rispettivamente, il 2-3% e meno dell'1% di tutti i neonati [4].

Un' ulteriore classificazione può essere stimata in base alla modalità di nascita pretermine; che può avvenire in maniera spontanea o avviata dal fornitore.

Il parto pretermine può essere spontaneo a causa di un travaglio pretermine spontaneo o dovuto alla rottura pretermine delle membrane oppure può essere classificato come un parto avviato dal fornitore tramite taglio cesareo o induzione del travaglio.

Solitamente quando il parto viene avviato o indotto è perché potrebbero insorgere dei notevoli rischi sia per la madre che per il feto come il distacco della placenta, restrizione della crescita intrauterina o sofferenza fetale.

I sistemi di classificazione vengono sviluppati attraverso l'assemblaggio sistematico, l'archiviazione e il recupero di informazioni di base su un evento sanitario.

Tuttavia, anche con sistemi di classificazione dettagliati, molti casi pretermine sono difficili da classificare: ci sono casi senza condizioni patologiche preesistenti, casi con condizioni multiple o casi in cui una condizione è presente ma non è casualmente collegata al verificarsi della nascita pretermine.

1.3 Le principali problematiche

Ogni parto anticipato per definizione si configura come un parto a rischio.

Tuttavia, oggi nei paesi ad alto reddito la possibilità di sopravvivenza è notevolmente migliorata anche in fasce di età gestazionale che una volta venivano considerate non compatibili con la vita.

In ogni tipo di parto è di fondamentale importanza tenere sotto osservazione la maturazione e la traiettoria dello sviluppo fetale e neonatale.

Ad influenzare tale processo sono le durate della gestazione, l'ambiente intrauterino, lo stato di salute e malattia della madre, l'uso di farmaci materni, la dieta, l'alimentazione, il numero di feti, il sesso del feto e la salute/malattie del feto.

La maturazione viene considerata non lineare poiché si basa sulla programmazione delle esigenze dell'organismo per un'esistenza extrauterina indipendente in vari punti temporali.

Diversi organi tendono a maturare in traiettorie diverse l'uno rispetto all'altro; ad esempio, subito dopo la nascita, la maggior parte dei neonati pretermine tardivi può respirare da solo senza supporto assistito.

Tuttavia, la maggior parte di loro avrà difficoltà nell'iniziare a mantenere l'allattamento al seno, riflettendo il loro tronco encefalico immaturo, i meccanismi di suzione e deglutizione [5].

Di seguito verranno analizzati alcuni aspetti critici della maturazione fetale che colpiscono la maggior parte dei neonati pretermine moderati e tardivi.

INSTABILITÀ TERMICA/STRESS DA FREDDO

L'omeostasi termica fetale viene controllata e regolata dall'omeostasi termica materna, il feto viene nutrito costantemente in un ambiente intrauterino caldo, con un consumo medio di ossigeno fetale di 8 ml/min/kg, genera 3-4W/kg di calore [5].

Quando il feto subisce il passaggio dall'ambiente intrauterino caldo al freddo mondo esterno, l'ipotermia è inevitabile e per evitare ciò il neonato deve rispondere con una serie di azioni fisiologiche per conservare la perdita di calore, aumentare la produzione di calore e mantenere la temperatura corporea con il minimo consumo di ossigeno nel processo.

Tutto ciò avviene in maniera naturale e spontanea nei neonati, ma i neonati pretermine potrebbero non sviluppare tali azioni a causa di processi termoregolatori carenti, immaturi o inesistenti.

Le basi fisiologiche dell'ipotermia sono:

- **Ipotermia e immaturità fisiologica**
La carenza di grasso sottocutaneo e pelle sottile non cheratinizzata in un bambino prematuro aumentano la velocità e la gravità dell'ipotermia con l'esposizione all'ambiente fresco extrauterino.
- **Elevato rapporto tra superficie e massa corporea**
Comune a tutti i neonati, ma particolarmente grave nei neonati prematuri, che presentano un'ampia superficie esposta al raffreddamento ambientale e all'ipotermia.
- **Incapacità di tremare**
I neonati pretermine non sono in grado di sviluppare una risposta di tremore al raffreddamento ambientale
- **Carenza di tessuto adiposo bruno (BAT)**
La mancanza di una massa BAT sufficiente comporta una ridotta capacità

MORBILITÀ RESPIRATORIE

Un gran numero di studi hanno confermato che vi sono molti neonati pretermine tardivi e moderati che sono affetti a forme di disturbi polmonari.

Le condizioni polmonari correlate all'immaturità dello sviluppo sono: la sindrome di distress respiratorio (RDS), la tachipnea transitoria del neonato (TTN), la polmonite, l'insufficienza respiratoria ipossica e l'ipertensione polmonare e l'apnea della prematurità.

Le basi fisiologiche dei disturbi respiratori sono:

- **Sindrome da stress respiratorio**
Dovuto da una carenza qualitativa del tensioattivo e della sua funzione e da una carenza di fosfati di glicerolo nei polmoni pretermine o sua maturazione ritardata nella gravidanza diabetica.
- **Tachipnea transitoria del neonato**
Ritardo nella transizione alla vita postnatale, dovuto al ridotto assorbimento

trans epiteliale del liquido polmonare dovuto alle funzioni alterate dei canali epiteliali del sodio sensibili all'amiloide.

- Infezione respiratoria ipossica

La lieve difficoltà respiratoria dovuta a TTN viene inizialmente trattata con ossigeno utilizzando le cappe ossigenate, che possono portare al lavaggio dell'azoto e all'assorbimento di ossigeno.

- Polmonite

La ventilazione meccanica può causare lesioni ai polmoni immaturi, aumentando il rischio di infezioni.

- Apnea

Aumento della compliance della parete toracica e delle vie aeree superiori che porta al loro collasso quando il diaframma si contrae, in particolare durante il sonno con movimenti oculari rapidi, che è >; 60% del tempo totale del sonno [5].

I disturbi citati precedentemente si aggravano al diminuire delle settimane di gestazione, infatti, la maturazione dell'apparato polmonare avviene attraverso stadi progressivi.

Maggiore è il numero di settimane di vita del feto maggiore sarà la maturazione dell'apparato polmonare.

Tra le complicanze cliniche, la RDS rimane la causa più comune di significativa morbilità respiratoria nei neonati pretermine tardivi, in relazione a ciò uno studio del Consorzio sul Lavoro Sicuro ha riportato un'incidenza di RDS nei neonati pretermine tardivi pari al 5,2% rispetto allo 0,4% nei neonati nati tra la 37° e la 40° settimana di gestazione [5].

La RDS è la conseguenza di una carenza qualitativa di surfattanti polmonari sovrapposta a un sistema cardiopolmonare immaturo.

Altro problema respiratorio di rilevanza che si presenta nei neonati pretermine moderati e tardivi è l'apnea, la maturazione delle regioni del tronco encefalico e il controllo dell'apparato respiratorio nei neonati pretermine moderati e tardivi si collocano tra quelli dei neonati estremamente pretermine e a termine.

Il tronco encefalico aumenta in lunghezza e volume durante la gestazione, con un rapido aumento nella prima metà della gravidanza, ma con un ulteriore sviluppo e crescita nelle settimane successive.

L'apnea ostruttiva si verifica meno frequentemente nei neonati pretermine moderati e tardivi rispetto a quelli nati <28 settimane di gestazione.

Tuttavia, si verificano con maggiore frequenza e gravità rispetto a quelli nati a termine. Per evitare che avvenga l'apnea della prematurità è necessario trovare un giusto equilibrio tra le forze che determinano l'apertura o meno delle vie aeree superiori durante la respirazione.

La chiusura è influenzata dalla flessibilità delle vie aeree e dalla parete toracica che tendono a collassare quando il diaframma si contrae e genera una pressione intratoracica negativa, l'apertura invece è dovuta alla contrazione dei muscoli della mandibola e della lingua che tendono a dilatare le vie aeree superiori e a impedirne il collasso.

IPOGLICEMIA

Un altro parametro fondamentale è il livello di glucosio plasmatico all'interno del nostro organismo, che si presenta in bassa quantità nei neonati pretermine moderati e tardivi.

Viene considerato un basso livello di glucosio quando si trova in un range di valori tra 2,0-2,5 mmol/l [5].

Quando ancora il bambino si trova nel grembo le richieste energetiche vengono soddisfatte dalla madre attraverso il trasferimento placentare di glucosio, aminoacidi, acidi grassi liberi, chetoni e glicerolo, che subiranno poi una rapida diminuzione dopo la nascita, questo dovuto all'interruzione dell'apporto di glucosio placentare.

L'entità e la durata di tale caduta dipendono dalle concentrazioni fetali di glucosio, dalla capacità del neonato di mobilitare il glucosio dal glicogeno epatico, di avviare la gluconeogenesi e di nutrirsi adeguatamente.

Nei neonati prematuri e con basso peso alla nascita, la gluconeogenesi è attiva e rappresenta il 30-70% della produzione endogena di glucosio.

Tuttavia, il rischio di ipoglicemia rimane elevato a causa di molti fattori, che verranno analizzati di seguito.

Le basi fisiologiche dello sviluppo dell'ipoglicemia:

- Diminuzione delle riserve di glicogeno

Nei neonati pretermine con restrizione della crescita intrauterina, le riserve di glicogeno si esauriscono durante la vita fetale, a causa del ridotto apporto di

energia da parte della placenta.

- Concentrazione di insulina e risposta all'insulina

Immaturità della risposta insulinica regolata dal glucosio, con conseguente secrezione di insulina non regolata e continuata nonostante la caduta delle concentrazioni di glucosio post-natali.

- Aumento della domanda energetica

Stress da freddo, ipossia, sepsi.

- Assunzione ridotta

Difficoltà nella suzione e nella deglutizione, ovvero nell'allattamento al seno.

IMMATURITÀ GASTROINTESTINALE E ALIMENTAZIONE

Ulteriore difficoltà e problematica che solitamente si presenta nella maggior parte dei neonati pretermine moderati e tardivi è la fase di allattamento, dovute alla poca maturazione e poco sviluppo dei meccanismi di coordinazione oro-buccale e di deglutizione.

A non aiutare tale processo e a peggiorare il mantenimento dell'allattamento sono lo stress da freddo e la mancanza di forza, inoltre tutti i neonati pretermine hanno una frequenza più elevata di reflusso gastroesofageo, che riduce ulteriormente l'assunzione di cibo e influisce sull'aumento del peso.

Tali eventi possono portare a disidratazione durante le prime settimane di vita.

1.4 Cause delle nascite pretermine

Il parto pretermine e le sue conseguenze a breve e lungo termine costituiscono un problema serio in termini di mortalità, disabilità e costi per la società.

L'incidenza del parto pretermine, aumentata negli ultimi anni, è associata a vari fattori di rischio epidemiologici e clinici.

Le cause della nascita pretermine sono multifattoriali e complesse e possono essere associate a molteplici fattori di rischio.

L'identificazione dei fattori di rischio fornisce importanti approfondimenti sui meccanismi che portano alla nascita pretermine, nella maggior parte dei casi però è difficile identificare e stabilire un meccanismo preciso; pertanto, sono stati ricercati fattori associati alla nascita pretermine.

I motivi per il quale si innesca un travaglio pretermine sono molteplici tra cui infiammazione o infezione, ischemia o emorragia, sovradistensione uterina e stress.

Inoltre, è possibile determinare anche caratteristiche materne o fetali associate alla nascita pretermine, tra cui caratteristiche demografiche materne, stato nutrizionale, storia della gravidanza, caratteristiche attuali della gravidanza, caratteristiche psicologiche, comportamenti avversi, infezioni, contrazioni uterine e lunghezza cervicale, e marcatori biologici e genetici [6].

È stato dimostrato che tali fattori aumentano la probabilità di parto pretermine spontaneo, ma la sua eziologia rimane poco compresa, i meccanismi e i percorsi biologici non sono sempre evidenti e noti, infatti, la maggior parte delle nascite premature non presenta alcun fattore di rischio chiaro.

Una metanalisi dei dati dei partecipanti individuali di 4,1 milioni di nascite singole in cinque paesi ad alto reddito ha riportato che circa il 65% di tutte le nascite premature non presentava nessuno dei fattori di rischio pre-specificati [4].

Prevenire o curare i fattori di rischio riduce i tassi di nascite premature, ma non è sempre così, ad esempio, revisioni sistematiche dei trattamenti per la malattia parodontale e degli antibiotici per la vagitosi batterica in gravidanza non hanno mostrato un effetto sui tassi di nascite premature.

FATTORI DI RISCHIO MATERNI

Esistono disparità inquietanti tra i diversi gruppi razziali nella prevalenza della nascita pretermine.

I tassi di parto pretermine si trovano nell'intervallo del 16-18% nelle donne nere rispetto al 5-9% delle donne bianche, negli USA e nel Regno Unito le donne classificate come nere, afroamericane e afrocaribiche sono segnalate come a più alto rischio di parto pretermine, quest'ultime hanno anche tre o quattro volte più probabilità di avere un parto pretermine molto precoce rispetto alle donne di altri gruppi razziali o etnici [6].

Le donne dell'Asia meridionale, incluso il subcontinente indiano, hanno alti tassi di basso peso alla nascita causato dalla ridotta crescita fetale, ma il parto pretermine non sembra essere aumentato in modo sostanziale, mentre le donne dell'asia orientale e ispaniche hanno in genere bassi tassi di nascite premature.

Inoltre, è possibile stimare un'associazione tra l'origine etnica e l'età della madre in cui avviene il parto, uno studio suggerisce che l'incidenza del parto pretermine nelle donne bianche è più bassa tra i 20 e i 24 anni per il primo parto e tra i 25 e i 29 anni per i parti successivi, mentre per le donne di colore, i tassi più bassi di travaglio, sia per il primo che per il secondo parto si verifica tra i 25 e i 29 anni [7].

Bambini prematuri, nati da madri che si trovano in età adolescenziale sono in gran numero, anche se le prime nascite in età adolescenziale non sembrano essere strettamente associate a un rischio aumentato di parto pretermine, mentre le seconde nascite in età adolescenziale sono associate a un rischio molto più elevato.

Altre caratteristiche demografiche materne associate alla nascita pretermine includono basso status socioeconomico e di istruzione, età materna bassa e alta stato civile da single.

In uno studio osservazionale è stato osservato e analizzato che nonostante il livello di attività fisica non è costantemente correlato al tasso di nascite premature, si può comunque affermare che lavorare per molte ore e svolgere lavori fisici pesanti in condizioni di stress sono probabilmente associati a un aumento delle nascite premature [6].

Esiste un rischio maggiore di parto pretermine nelle gravidanze che si verificano in prossimità di un parto precedente, un intervallo tra le gravidanze inferiore a 6 mesi conferisce un rischio di parto pretermine, inoltre, le donne il cui primo parto è stato pretermine hanno molte più probabilità di avere un intervallo breve rispetto alle donne che hanno avuto un primo parto a termine, aggravando così il rischio.

La percentuale di tale rischio varia dal 15% a oltre il 50% a seconda del numero e dell'età gestazionale dei parti precedenti, una donna che ha avuto un parto pretermine ha un rischio 2,5 volte maggiore nella gravidanza successiva [4].

In particolare, con una percentuale nella seconda gravidanza del 14,3% se il primo parto era avvenuto pretermine e del 28,1% per la terza gravidanza [7].

Per ogni parto non pretermine diminuisce il rischio di un successivo parto pretermine.

Il meccanismo di tale evento non è chiaro, ma una possibile spiegazione è che l'utero impiega del tempo per tornare al suo stato normale, inclusa la risoluzione dello stato infiammatorio associato alla gravidanza precedente.

Altro fattore che entra in gioco come causa di una nascita pretermine è lo stato nutrizionale, che viene descritto da indicatori delle dimensioni corporee, tra tali parametri vi è l'indice di massa corporea (BMI), un basso BMI prima della gravidanza è associato ad un rischio elevato di parto pretermine spontaneo, mentre l'obesità può essere protettiva.

La magrezza materna può influire sulla nascita pretermine spontanea, associata alla diminuzione del volume sanguigno e al ridotto flusso sanguigno uterino, allo stesso modo l'obesità della madre può portare alla nascita di neonati con anomalie congenite, come difetti del tubo neurale, anch'essi con maggiore probabilità di una nascita prematura.

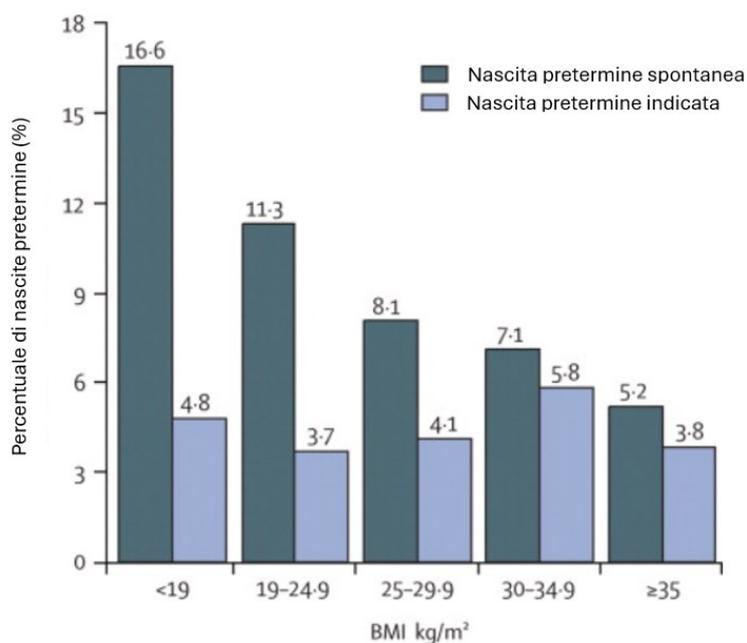


Figura 1.4.1 Confronto tra parto pretermine spontaneo e prematuro indicato in base all'indice di massa corporea (BMI) materno

PARTO GEMELLARE

La probabilità di parto pretermine si alza se si verifica un parto gemellare, di tali parti il 60% dei gemelli nasce pretermine e costituiscono il 15-20% di tutte le nascite premature, e circa il 40% di essi avrà un travaglio spontaneo prima delle 37 settimane di gestazione, ad innescare tale meccanismo si ritiene che sia dovuto alla sovradistensione uterina che determina contrazioni anticipate [4].

In Canada, il parto pretermine tra le nascite multiple è aumentato dal 40% nel 1981 al 53% nel 1997, questi aumenti hanno contribuito all'aumento generale dei tassi di parti pretermine nei paesi sviluppati dovuti anche al fatto di far nascere i gemelli all'inizio del terzo trimestre con induzione del travaglio o taglio cesareo [7].

I parti multipli rappresentano circa il 3% di tutte le nascite, ma costituiscono circa il 30% delle nascite prima delle 34 settimane, il 20% delle nascite pretermine tardive e il 5% delle nascite a termine precoce.

Tali percentuali saranno visibili nel grafico che verrà riportato successivamente [1].

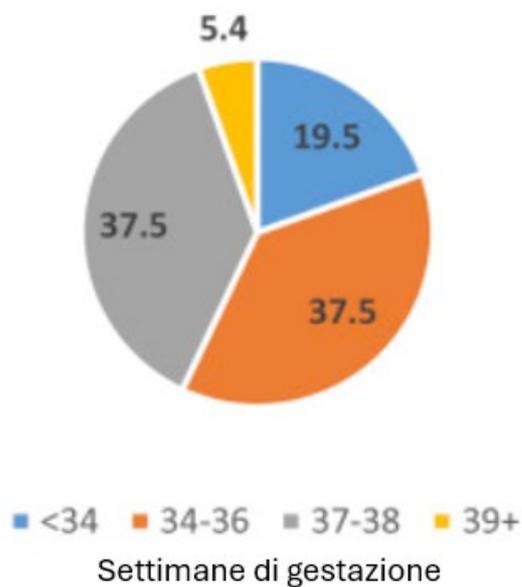


Figura 1.4.2 Distribuzione dei gruppi di età gestazionale per parti gemellari [1].

Altro fattore che influenza la probabilità di nascita pretermine è il contesto in cui la madre vive e la condizione di stress in cui essa si trova, elevati livelli di stress psicologico presentano un rischio maggiore alla nascita, stress che può essere dovuto ad una instabilità abitativa e gravi difficoltà materiali.

Le donne esposte a condizioni di stress profondo presentano anche concentrazioni sieriche più elevate di marcatori infiammatori, come la proteina C-reattiva e ciò suggerisce che l'infiammazione sistematica potrebbe essere associata allo stress con un aumento di rischio di parto pretermine.

ABUSO DI SOSTANZE

Altro fattore associato allo stress è l'abuso di fumo, negli Stati Uniti circa il 20-25% delle donne incinta fumano e di esse il 12-15% continua a fumare durante la gravidanza. Non è chiaro il meccanismo che correla la probabilità di parto pretermine con l'assunzione di fumo, ma la nicotina e il monossido di carbonio sono potenti vasocostrittori che potrebbero causare danni alla placenta e a un flusso sanguigno utero placentare ridotto, portando ad una risposta infiammatoria sistemica con una conseguente innalzamento di probabilità di parto pretermine.

È difficile poter stabilire con certezza se tale associazione sussiste poiché le popolazioni studiate sono generalmente selezionate, gli studi non controllano le potenziali variabili confondenti e vengono utilizzati criteri diversi come prova dell'abuso di droga, ad esempio, autosegnalazione, documentazione della cartella clinica o analisi delle urine. [7].

Nonostante l'estrema difficoltà nel poter associare i vari fattori che portano realmente al parto pretermine, scienziati e medici continuano a lavorare e fare ricerca su tale ambito, poiché il parto prematuro di un neonato può essere un evento devastante con grandi implicazioni sanitarie e sociali a lungo termine nell'infanzia e oltre.

La continua chiarificazione dei meccanismi che regolano il travaglio pretermine, combinata con una rigorosa valutazione clinica, offre speranza per soluzioni future.

2. Disregolazione del sistema nervoso autonomo

2.1 Sistema nervoso autonomo

Il sistema nervoso autonomo (SNA) nei bambini prematuri è particolarmente importante perché questi neonati nascono prima che il loro corpo e il loro sistema nervoso siano completamente sviluppati.

Questo sistema è responsabile della regolazione delle funzioni corporee involontarie, come il controllo della frequenza cardiaca, la respirazione, la digestione e la regolazione della temperatura corporea, ciò avviene attraverso l'azione di bilanciamento del sistema nervoso simpatico (SNS).

Qui entra in gioco l'importanza dell'uso della variabilità della frequenza cardiaca (HRV) come strumento per valutare lo sviluppo del sistema nervoso autonomo (SNA) nei neonati prematuri, con un particolare focus sul sistema nervoso parasimpatico (SNP), che controlla la frequenza cardiaca (FC).

Infatti, nei neonati prematuri le alterazioni del SNA possono indicare uno sviluppo neurologico meno maturo.

La HRV è un metodo non invasivo e semplice per valutare le oscillazioni tra gli intervalli RR consecutivi, bassi valori di HRV indicano un adattamento anormale e un potenziale insufficienza del SNA, mentre, valori elevati di HRV suggeriscono un buon adattamento e meccanismi autonomi efficienti.

Tale analisi può essere integrata nei servizi sanitari per monitorare meglio lo sviluppo neurologico e l'adattamento autonomo nei neonati prematuri, fornendo dati utili per migliorare la cura e la gestione clinica.

L'imaturità del sistema nervoso autonomo nei bambini prematuri può portare ad episodi di apnea (interruzione temporanea della respirazione) e bradicardia (rallentamento della frequenza cardiaca).

Tali episodi sono comuni nei neonati prematuri a causa delle difficoltà del loro sistema nervoso autonomo nel regolare efficacemente queste funzioni [8].

2.1 Definizione e meccanismi fisiologici della bradicardia

La frequenza cardiaca è un parametro cruciale nei punteggi di allerta precoce pediatrica. Tuttavia, i valori normali di frequenza cardiaca variano notevolmente con l'età, a causa delle differenze nell'anatomia e nella fisiologia tra neonati, bambini e adulti.

La bradicardia, definita come una frequenza cardiaca inferiore al valore normale minimo per l'età, può manifestarsi sotto diverse forme nei pazienti pediatrici, inclusa bradicardia sinusale, la bradicardia giunzionale e il blocco atrioventricolare.

Tali fenomeni rappresentano diverse forme di rallentamento della frequenza cardiaca, ciascuna con proprie caratteristiche elettrocardiografiche e cause sottostanti.

Bradicardia sinusale

La bradicardia sinusale è caratterizzata da una frequenza cardiaca inferiore al normale che origina dal nodo senoatriale, il pacemaker naturale del cuore. Nei neonati prematuri, la frequenza cardiaca normale è più alta rispetto ai neonati a termine, e tale forma di bradicardia si verifica quando la frequenza cardiaca scende al di sotto dei valori normali per l'età gestazionale.

Il segnale elettrocardiografico presenta un ritmo regolare con onde P seguite da complessi QRS, con frequenza cardiaca inferiore a 100 battiti al minuto. Il sistema di conduzione cardiaca è immaturo nei neonati prematuri, il che può portare a rallentamenti temporanei della frequenza cardiaca.

Bradicardia giunzionale

La bradicardia giunzionale si verifica quando il nodo atrioventricolare (AV) assume il ruolo di pacemaker a causa di una disfunzione del nodo senoatriale o di un blocco nella conduzione atriale. Il segnale elettrocardiografico mostra complessi QRS normali o leggermente modificati, con onde P assenti, invertite e sovrapposte ai complessi QRS.

Blocco Atrioventricolare (AV)

Il blocco AV è una condizione caratterizzata dalla totale o parziale interruzione della trasmissione dell'impulso elettrico dagli atri ai ventricoli.

Esso può essere classificato in:

- **Blocco di primo grado** → in cui la conduzione ai ventricoli risulta ritardata.

La conduzione è rallentata senza battiti mancanti.

Nel tracciato elettrocardiografico tutte le onde P normali sono seguite da complessi QRS, ma l'intervallo PR è più lungo del normale.

- **Blocco di secondo grado** → Di blocco atrioventricolare di secondo grado ne esistono di due tipi:

Tipo Mobitz I: l'intervallo PR si allunga progressivamente a ogni battito fino a che l'impulso atriale non viene condotto e il complesso QRS salta. La conduzione

nodale atrioventricolare riprende con il battito successivo e la sequenza si ripete. Tipo Mobitz II: L'intervallo PR rimane costante, i battiti sono non-condotti in maniera intermittente e un complesso QRS salta in genere secondo cicli ripetitivi ogni 3 o 4 onde P.

- **Blocco di terzo grado** → Non vi è alcuna relazione tra onde P e complessi QRS (dissociazione atrioventricolare). La frequenza dell'onda P è maggiore della frequenza del QRS.

Blocco atrioventricolare di primo grado



Blocco atrioventricolare di secondo grado (Mobitz I)



Blocco atrioventricolare di secondo grado (Mobitz II)



Blocco atrioventricolare di terzo grado



Figura 2.1.1 Immagine che descrive i blocchi atrioventricolari

La bradicardia può essere un segno di malattia del tessuto conduttivo e può portare a morte improvvisa; pertanto, è di fondamentale importanza l'identificazione corretta del ritmo e dell'eziologia quando si valuta il bambino con una bassa frequenza cardiaca, episodi transitori di apnea e bradicardia sono comuni nei neonati pretermine [11].

2.2 Eziologia della bradicardia

Il monitoraggio della frequenza cardiaca è ormai una pratica comune nella valutazione fetale o neonatale, facilitando il rilevamento della bradicardia in queste fasi.

La bradicardia è una causa relativamente frequente di valutazione cardiaca, con cause che spaziano da condizioni benigne a potenzialmente letali. Poiché la bradicardia può rappresentare la prima o unica manifestazione di un'ampia gamma di condizioni cardiache e non cardiache, è essenziale una comprensione approfondita della diagnosi differenziale e della storia naturale di questa condizione. Ciò è cruciale per il riconoscimento tempestivo delle situazioni più gravi e pericolose per la vita che possono essere associate a questo sintomo.

Quando la bradicardia sinusale è di natura patologica, essa è generalmente dovuta a una condizione non cardiaca. Sebbene la disfunzione del nodo senoatriale sia rara nei primi anni di vita, può manifestarsi a seguito di interventi chirurgici, cardiopatie congenite o manipolazioni endovascolari.

Le anomalie della conduzione atrioventricolare condividono un'eziologia simile, ma risultano essere più frequenti rispetto alle disfunzioni del nodo senoatriale. La malattia del nodo atrioventricolare può anche derivare da malattie vascolari del collagene materno, anche in assenza di sintomi della madre. In questi casi, è fondamentale considerare aspetti epidemiologici come il rischio di blocco cardiaco nelle gravidanze future e la probabilità che la madre sviluppi una malattia vascolare del collagene sintomatica [12].

Il blocco cardiaco congenito completo, rilevato in utero o alla nascita in cuori strutturalmente normali, si verifica in circa 1 neonato vivo su 15.000-20.000. Nel 95% dei feti con blocco atrioventricolare, è possibile identificare autoanticorpi materni.

Si ritiene che il blocco cardiaco congenito autoimmune sia causato da un danno immunomediato al sistema di conduzione cardiaca durante lo sviluppo, provocato dal passaggio transplacentare di anticorpi materni. Tali anticorpi innescano una sequenza di eventi che porta all'inibizione o all'internalizzazione dei canali del calcio di tipo L.

Questa condizione è associata a un tasso di mortalità neonatale compreso tra l'8% e il 16%, e i sopravvissuti hanno un rischio del 10% circa di sviluppare cardiomiopatia dilatativa [11].

Il blocco cardiaco non immune può essere di natura ereditaria o acquisita, e può derivare da vari fattori come infezioni acute o croniche, miocardite, malattia coronarica, cardiomiopatia da ipersensibilità e anomalie metaboliche.

Nei neonati prematuri, la bradicardia può essere particolarmente preoccupante e può richiedere un intervento tempestivo. Tali neonati sono più vulnerabili a problematiche cardiache a causa della loro immaturità fisiologica e del rischio aumentato di complicazioni.

La presenza di sintomi attribuibili alla bradicardia nei bambini prematuri è un chiaro segnale che richiede attenzione medica immediata; infatti, risulta di fondamentale importanza sia rilevare la presenza di sintomi e stabilire una correlazione sintomo-ritmo che identificare un'eziologia per la bradicardia.

2.3 Trattamento della bradicardia atriale

Nei neonati prematuri, la bradicardia sinusale può essere più frequente a causa dell'immaturità del sistema di regolazione cardiaca e respiratoria. Tuttavia, il trattamento rimane simile a quello dei neonati a termine: si interviene sulla causa sottostante. Nei casi sintomatici, specialmente se associati a problemi respiratori o altre condizioni critiche, potrebbe essere necessario un supporto temporaneo con farmaci beta-adrenergici per migliorare la frequenza cardiaca. Ci potrebbe essere la possibilità di dover ricorrere a un pacemaker permanente, ma è estremamente rara nel periodo neonatale.

La maggior parte dei neonati affetti da altre forme di bradicardia atriale tende a essere asintomatica. Tuttavia, quando sono presenti, i sintomi possono essere lievi o facilmente confusi con quelli di altre condizioni. In questi casi, i neonati possono manifestare scarso appetito, letargia e, in alcuni casi, segni di insufficienza cardiaca congestizia. Inoltre, alcuni pazienti possono presentare convulsioni, che potrebbero essere il risultato di episodi di sincope non rilevati.

2.3 Correlazione apnea e bradicardia

Il sistema nervoso autonomo (SNA) regola e influenza la funzione dei sistemi cardiaco e respiratorio. L'attività costante del SNA può generare interazioni tra i ritmi del cuore e della respirazione, note come interazioni cardiorespiratorie (CRI). Tali CRI portano ad

una sincronizzazione tra i due sistemi, fenomeno noto come accoppiamento cardiorespiratorio (CRC).

È noto che il ritmo respiratorio prevale su quello cardiaco. L'accoppiamento cardiorespiratorio, che rappresenta l'interazione tra i sistemi polmonare e cardiovascolare, è strettamente legato all'attività vagala efferente. Questo processo intrinseco può influire positivamente sul benessere generale degli organismi, favorendo una collaborazione efficace tra i sistemi cardiovascolare e respiratorio.

Come detto precedentemente, la bradicardia viene definita quando la frequenza cardiaca scende al di sotto dei 100 battiti al minuto (bpm) ed è molto frequente nei bambini prematuri [13].

Tra tutte le potenziali complicazioni associate alla prematurità, quelle correlate al CRC possono includere l'apnea; infatti, vi sussiste una stretta relazione tra bradicardia e apnea.

L'apnea della maturità viene definita come un'interruzione della respirazione che dura 20 secondi o più, oppure come una pausa più breve accompagnata da bradicardia o pallore.

Sulla base dello sforzo respiratorio e del flusso d'aria, l'apnea può essere classificata come:

- Apnea centrale

È causata da un problema nel sistema nervoso centrale, che non invia segnali adeguati ai muscoli respiratori. Il cervello non riesce a stimolare correttamente la respirazione. Quindi non si tratta di un'ostruzione fisica delle vie aeree, ma bensì un'interruzione della comunicazione tra il cervello e i muscoli che controllano la respirazione.

- Apnea ostruttiva

È dovuta a un'ostruzione fisica delle vie aeree superiori, solitamente causata dal collasso dei tessuti molli nella gola durante il sonno.

Nonostante lo sforzo del corpo di respirare, l'aria non riesce a passare attraverso le vie aeree bloccate.

- Apnea mista

È una combinazione di apnea centrale e apnea ostruttiva. Inizia come un'apnea centrale, ma è seguita da un'apnea ostruttiva, con interruzioni nel segnale

respiratorio del cervello e ostruzione fisica delle vie aeree.

La probabilità che un neonato pretermine sia affetto da apnea aumenta inversamente all'età gestazionale, con un 20% tra i neonati nati a 34 settimane di gestazione, dell'85% nei neonati nati a 30 settimane di gestazione e di circa il 100% nei neonati nati prima della 28° settimana di gestazione, questi dati sono di rilevanza clinica poiché tutti i neonati nati a meno di 35 settimane di gestazione generalmente richiedono monitoraggio cardiorespiratorio dopo la nascita a causa del loro rischio di apnea [14].

Quasi tutti i casi di apnea vengono diagnosticati nelle unità di terapia intensiva neonatale, tenendo monitorata la frequenza cardiaca, la frequenza respiratoria e la saturazione di ossigeno.

Nella maggior parte dei casi gli episodi di apnea si interrompono entro la 37° settimana di gestazione nel 92% dei neonati e entro la 40° settimana in il 98% dei neonati.

Tuttavia, la percentuale di neonati con episodi di apnea e bradicardia persistenti oltre la 38° settimana di gestazione è risultata più elevata nei neonati nati tra la 24° e la 26° settimana, rispetto a quelli nati a 28 settimane o più.

Inoltre, i neonati con displasia broncopolmonare possono presentare una maturazione ritardata del controllo respiratorio, che può prolungare l'apnea fino a 2-4 settimane oltre il termine della PMA (età post mestruale).

In generale, tale fenomeno segue un decorso prevedibile: gli episodi più gravi, che richiedono un intervento, si risolvono per primi, mentre gli ultimi a scomparire sono gli episodi isolati di bradicardia, che tendono a risolversi spontaneamente e la cui rilevanza clinica è incerta [15].

Sebbene l'apnea della prematurità sia un disturbo evolutivo e quindi auto-risolubile, può causare episodi estremamente frequenti o prolungati di bradicardia intermittente, mettendo così a repentaglio uno sviluppo neurologico intatto.

In ogni caso, non è l'apnea, ma il suo effetto sulla frequenza cardiaca ad essere rilevante per lo sviluppo neurologico.

2.5 Monitoraggio apnea e bradicardia

Il monitoraggio di apnea e bradicardia nei bambini prematuri è una pratica clinica fondamentale per la gestione e la cura di neonati che sono nati prima del termine.

La maggior parte dei neonati ricoverati nelle terapie intensive neonatali (TIN) è costantemente monitorata per la frequenza cardiaca, la frequenza respiratoria e la saturazione dell'ossigeno.

Solitamente, gli allarmi sono impostati a 100 battiti al minuto, ma in neonati pretermine convalescenti possono essere accettabili impostazioni inferiori. Gli allarmi per l'apnea sono solitamente programmati per attivarsi dopo 20 secondi di assenza di respiro.

Tuttavia, il monitoraggio dell'apnea attraverso l'impedenza può risultare ingannevole, poiché è suscettibile ad artefatti causati dal movimento del corpo o dall'attività cardiaca e non è in grado di rilevare l'apnea ostruttiva.

Il monitoraggio di questi eventi è tipicamente effettuato tramite dispositivi di monitoraggio cardiorespiratorio che registrano continuamente la frequenza cardiaca e respiratorio del neonato.

I monitor utilizzati in terapia intensiva neonatale (TIN) sono in grado di rilevare episodi di apnea e bradicardia e avvisare immediatamente il personale medico.

Monitoraggio della frequenza cardiaca e respiratoria

Sensori applicati al torace del neonato monitorano costantemente la frequenza cardiaca e i movimenti respiratori. Una diminuzione della frequenza respiratoria o un arresto respiratorio provoca un allarme.

Pulsossimetri

Questo dispositivo misura la saturazione di ossigeno nel sangue e può rilevare una riduzione dell'ossigeno durante un episodio di apnea o di bradicardia

Quando un episodio di apnea e bradicardia viene rilevato, il personale infermieristico o medico può intervenire immediatamente con stimolazioni fisiche o, in casi più gravi, fornendo una ventilazione assistita.

Il monitoraggio continuo è essenziale fino a quando il neonato non raggiunge un livello di maturità in cui gli episodi di apnea e bradicardia diventano rari o cessano del tutto.

Con il passare del tempo e con il maturare del sistema nervoso e respiratorio del neonato, la frequenza di questi episodi di solito diminuisce.

Monitoraggio domiciliare

Il monitoraggio domiciliare viene raccomandato quando i neonati hanno un rischio residuo di apnea o bradicardia, ma sono considerati abbastanza maturi da essere dimessi.

Questo monitoraggio consente ai genitori di identificare prontamente possibili episodi che potrebbero richiedere interventi.

Prima della dimissione, i genitori vengono formati su come utilizzare il monitor, interpretare gli allarmi e intervenire in caso di episodi di apnea o bradicardia. Questo include tecniche di stimolazione del neonato e, se necessario, di rianimazione cardiopolmonare (RCP).

Il monitor viene di solito utilizzato durante il sonno del neonato, poiché gli episodi di apnea e bradicardia sono più probabili in questi momenti, tale monitoraggio può essere necessario solo per un periodo limitato, fino a quando il medico non ritiene che il rischio sia significativamente ridotto.

Il monitoraggio domiciliare è una soluzione efficace per garantire la sicurezza dei neonati prematuri a casa, fornendo ai genitori gli strumenti necessari per gestire eventuali emergenze e riducendo il rischio di complicazioni. Tuttavia, richiede un adeguato supporto e formazione per i genitori, così come un attento follow-up medico.

3. Tacogramma del neonato pretermine

3.1 Acquisizione dei segnali elettrocardiografici per la realizzazione del tacogramma.

Il tacogramma è un grafico che rappresenta la variazione degli intervalli RR (intervalli tra due battiti cardiaci successivi), misurati come il tempo tra due onde R successive sull'elettrocardiogramma (ECG) nel tempo.

Viene utilizzato principalmente per analizzare la variabilità della frequenza cardiaca (HRV), che può fornire informazioni preziose sullo stato del sistema nervoso autonomo e sulla salute cardiovascolare.

L'acquisizione dei dati per la realizzazione di un tacogramma richiede una serie di passaggi per ottenere un'analisi accurata della variabilità della frequenza cardiaca (HRV); infatti, viene spesso utilizzato per l'analisi e lo studio dell'HRV che può fornire informazioni preziose sullo stato del sistema nervoso autonomo e sulla salute cardiovascolare. Si ha necessità di registrare l'attività elettrica del cuore e ciò è possibile farlo con l'utilizzo dell'elettrocardiogramma.

ELETTROCARDIOGRAMMA

L'elettrocardiogramma è uno esame diagnostico che misura e registra l'attività elettrica del cuore, un'accurata analisi di quest'ultimo ci permette di poter identificare e rilevare eventuali irregolarità e la presenza di aritmie, ovvero un'alterazione del normale ritmo cardiaco, ciò è possibile leggendo il tracciato elettrocardiografico che solitamente viene riportato su carta. Le onde dell'elettrocardiogramma rappresentano i diversi eventi elettrici che si verificano durante il ciclo cardiaco. Ogni onda e complesso corrisponde a una specifica fase dell'attività cardiaca, che riflette l'attivazione (depolarizzazione) e la ripolarizzazione del muscolo cardiaco (miocardio).

Le principali onde dell'ECG sono:

- **Onda P** corrisponde alla depolarizzazione degli atri, ovvero la fase in cui gli atri si contraggono per spingere il sangue nei ventricoli. Questa è la prima onda del ciclo cardiaco.
- **Complesso QRS** rappresenta la depolarizzazione dei ventricoli, che è il processo che conduce alla contrazione dei ventricoli e l'espulsione del sangue verso i polmoni (ventricolo destro) e verso il resto del corpo (ventricolo sinistro).

Il complesso QRS è composto da tre onde principali:

- Onda Q: piccola deflessione negativa che precede il picco principale.
- Onda R: la più grande deflessione positiva, rappresenta la depolarizzazione della maggior parte dei ventricoli.
- Onda S: deflessione negativa che segue l'onda R.

- **Onda T** rappresenta la ripolarizzazione dei ventricoli, ovvero il processo di recupero del potenziale di membrana dopo la contrazione. Questo processo prepara i ventricoli per il prossimo ciclo cardiaco. L'onda T è tipicamente una deflessione positiva e più larga rispetto all'onda P.
- **Onda U** (non sempre visibile) è una piccola deflessione che segue l'onda T. Non è sempre presente e la sua esatta origine non è del tutto chiara, ma si ritiene che possa rappresentare la ripolarizzazione tardiva di alcune parti del miocardio.

Segmento PR: è il tratto piatto tra la fine dell'onda P e l'inizio del complesso QRS. Rappresenta il tempo necessario affinché l'impulso elettrico passi dagli atri ai ventricoli attraverso il nodo atrio ventricolare (AV).

Segmento ST: è il tratto piatto tra la fine del complesso QRS e l'inizio dell'onda T. Rappresenta la fase in cui i ventricoli sono depolarizzati e preparano la ripolarizzazione.

Intervallo QT: comprende il tempo della depolarizzazione ventricolare (inizio del complesso QRS) fino alla fine della ripolarizzazione (fine dell'onda T). È un importante indicatore della durata complessiva dell'attività elettrica ventricolare.

Queste onde sopra riportate sono cruciali per diagnosticare diverse condizioni cardiache, come aritmie, ischemie, infarti e altre patologie cardiovascolari. Di seguito verrà riportata un'immagine rappresentante il ciclo cardiaco registrato da un elettrocardiogramma.

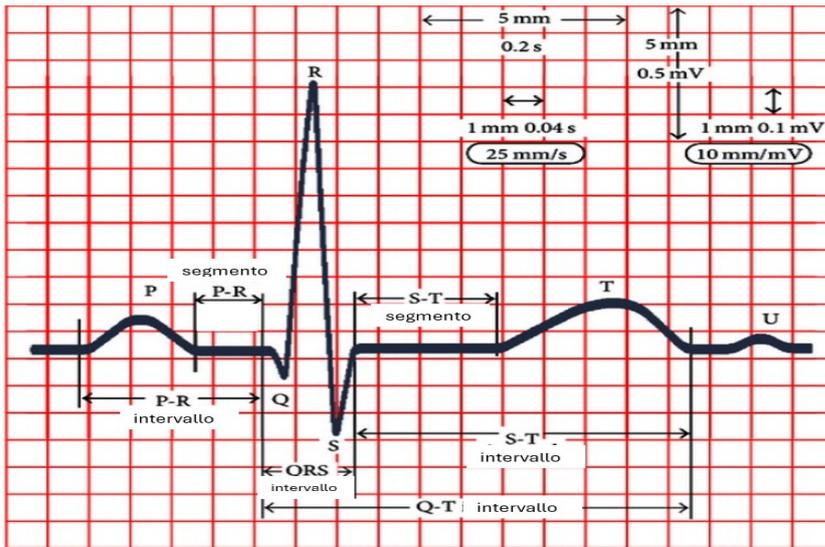


Figura 3.1.1 singolo battito fisiologico, registrato su carta millimetrata ECG [16].

Il segnale elettrocardiografico si registra su carta millimetrata, visibile nella figura 2.1, ogni quadratino misura 1 mm * 1 mm ed equivale a 0,1 mV sul lato verticale e 0,04 sec sul lato orizzontale [17].

La carta millimetrata in cui viene riportato il segnale elettrico del cuore possiede anche una sua velocità di scorrimento, con valori tipici di 50 mm/sec o 25 mm/s.

REGISTRAZIONE E DERIVAZIONI DELL'ECG

Per ottenere un accurato e interpretabile tracciato elettrocardiografico è necessario applicare correttamente gli elettrodi sul paziente, motivo per il quale l'ECG viene definito uno strumento a contatto. Il cardiologo o infermiere prima dell'acquisizione del segnale deve applicare sul soggetto sottoposto a tale esame degli elettrodi, placche di metallo utilizzate per rilevare le correnti elettriche del cuore.

L'operatore si deve accertare che la pelle sia pulita e asciutta in modo tale da andare a ridurre il valore di impedenza elettrica, una volta verificato ciò si procede con il fissaggio degli elettrodi, solitamente ricoperti di gel conduttivo per favorirne una buona adesione andando ad evitare artefatti da movimento durante la registrazione.

L'elettrocardiografo confronta l'attività elettrica registrata a livello dei differenti elettrodi ed il quadro grafico così ottenuto viene definito con il termine di "derivazione", che mostrano le differenze di voltaggio (potenziale) tra elettrodi posti sulla superficie del corpo.

L'ECG standard comprende 12 derivazioni e richiede l'utilizzo di 10 elettrodi: 6 elettrodi precordiali e 4 elettrodi agli arti.

Elettrodi per gli arti; quattro elettrodi sono applicati su braccia e gambe:

- RA (Right Arm) braccio destro (di solito sul polso)
- LA (Left Arm) braccio sinistro (di solito sul polso)
- RL (Right Leg) gamba destra (di solito sulla caviglia)
- LL (Left Leg) gamba sinistra (di solito sulla caviglia)

Questi elettrodi servono a formare le derivazioni fondamentali bipolari:

- I: differenza di potenziale tra RA e LA
- II: differenza di potenziale tra RA e LL
- III: differenza di potenziale tra LA e LL

Dalle derivazioni fondamentali bipolari è possibile ricavare tre derivazioni unipolari in modo da utilizzare un solo elettrodo anziché due per ottenere una derivazione, tali derivazioni vengono chiamate aumentate e vengono indicate rispettivamente aVR, aVL, aVF

- aVR: il potenziale del braccio destro, utilizzando come riferimento quello ottenuto dal braccio sinistro e gamba sinistra
- aVL: il potenziale del braccio sinistro, utilizzando come riferimento quello ottenuto da braccio destro e gamba sinistra.
- aVF: il potenziale della gamba sinistra utilizzando come riferimento quello ottenuto dal braccio destro e da quello sinistro [18].

La denominazione di aumentate deriva dal fatto che la differenza di potenziale che si deriva da ogni arto rispetto al potenziale di riferimento è generalmente maggiore (circa il 50%) di quello che si rileverebbe per lo stesso arto, ma rispetto ad un altro arto da solo, come nelle derivazioni bipolari.

Elettrodi precordiali (Toracici)

Questi sei elettrodi vengono posizionati sulla parte anteriore del torace per ottenere le derivazioni precordiali (V1-V6).

Le derivazioni precordiali forniscono una visione dettagliata dell'attività elettrica del cuore dal punto di vista anteriore e laterale, in particolar modo su piano trasversale, di fondamentale importanza poiché completa le informazioni fornite dalle derivazioni degli arti.

Per calcolare tali derivazioni si calcola il potenziale rispetto un elettrodo di riferimento, chiamato centro terminale di Wilson, le derivazioni precordiali sono 6 e sono identificate come V1, V2, V3, V4, V5, V6.

- V1: nel 4° spazio intercostale sulla linea parasternale destra.
- V2: nel 4° spazio intercostale sulla linea parasternale sinistra.
- V3: tra V2 e V4.
- V4: nel 5° spazio intercostale sulla linea emiclaveare sinistra, corrispondete alla punta cardiaca.
- V5: nel 5° spazio intercostale sulla linea ascellare anteriore sinistra.
- V6: nel 5° spazio intercostale sulla linea ascellare media sinistra [18].

Di fondamentale importanza nell'ECG è l'analisi delle bande di frequenza, un'accurata analisi permette di comprendere meglio le componenti del segnale e diagnosticare varie condizioni cardiache. La larghezza di banda utile di un segnale ECG dipende dall'applicazione e può variare da 0,5 Hz fino a 150 Hz.

L'analisi delle bande di frequenza permette di distinguere tra i veri segnali cardiaci e i rumori, quest'ultimi causati da artefatti da movimento, possibili contrazioni muscolari durante la registrazione, interferenze elettromagnetiche e rumore causato da altri dispositivi elettronici che si accoppiano all'ingresso.

Per ridurre al massimo tali disturbi è necessario applicare correttamente dei filtri, prestando però attenzione a non compromettere le componenti essenziali del segnale, cruciale per ottenere un ECG interpretabile.

Gli strumenti per l'ECG devono essere progettati per catturare accuratamente le frequenze rilevanti, garantendo che i segnali significativi non vengono né distorti né persi.

ELETTROCARDIOGRAFIA FETALE

Il monitoraggio fetale elettronico è una pratica fondamentale per valutare la salute del feto durante la gravidanza e il parto. Le tecniche utilizzate possono essere invasive o non invasive e si differenziano anche per il tipo di valutazione, che può essere intermittente o continua.

La principale tecnica utilizzata è l'elettrocardiografia fetale (FECG) che permette di ottenere il segnale ECG del feto tramite l'applicazione di elettrodi sull'addome della madre, fornendo informazioni dettagliate sull'attività elettrica del cuore e può essere utilizzata dalla 20° settimana di gestazione in poi.

La versione non invasiva è sicura e comoda, ma potrebbe essere meno precisa rispetto all'approccio invasivo, utilizzato solo durante il travaglio e comporta rischi di infezione e altre complicazioni.

La scelta della tecnica di monitoraggio fetale deve essere bilanciata tra precisione diagnostica e sicurezza per il feto e la madre, con un'attenzione particolare alla minimizzazione dei rischi legati a tecniche invasive [19].

Inoltre, l'ECG fetale risulta di fondamentale importanza per documentare e comprendere la bradicardia (trattata nel capitolo precedente). Una frequenza sinusale lenta come un intervallo PR normale e una configurazione QRS indica il nodo senoatriale come causa, sia come blocco di uscita che come disfunzione del nodo senoatriale. Un intervallo PR gradualmente prolungato con onde P non condotte è visibile nel blocco AV. Bisogna fare attenzione a non presumere che si stia verificando una conduzione se un'onda P sembra precedere il QRS occasionale. Un ritmo ventricolare molto regolare non influenzato dalle onde P è più coerente con l'assenza di conduzione AV.

3.2 Costruzione del tacogramma

La costruzione del tacogramma è un passaggio fondamentale nello studio della variabilità della frequenza cardiaca. Il tacogramma fornisce una rappresentazione visiva degli intervalli RR, che sono gli intervalli di tempo tra due picchi R successivi su un tracciato ECG. Questi picchi R corrispondono alla depolarizzazione dei ventricoli del cuore e sono identificabili in un segnale ECG.

Una volta effettuata la registrazione di tale segnale (come mostrato in precedenza), si prosegue con l'estrazione degli intervalli RR, calcolando il tempo in millisecondi tra due picchi R successivi, tali intervalli rappresentano la variabilità della frequenza cardiaca e sono cruciali per l'analisi HRV.

COSTRUZIONE DEL GRAFICO

Una volta calcolati gli intervalli RR, vengono riportati su un grafico

- Sull'asse delle ordinate (y) vengono rappresentati gli intervalli RR in millisecondi.
- Sull'asse delle ascisse (x) viene riportato il tempo in funzione della registrazione Dell'ECG.

Il risultato è un grafico che mostra come variano nel tempo gli intervalli RR.

Come detto precedentemente, il tacogramma risulta di fondamentale importanza per l'analisi della variabilità della frequenza cardiaca, che è un indicatore della modulazione autonoma del cuore. Studiando il tacogramma, si possono identificare variazioni della HRV che possono essere correlate a diversi stati fisiologici o patologici; infatti, esso può rilevare irregolarità nel ritmo cardiaco come aritmie e può essere utilizzato per monitorare l'efficacia di interventi terapeutici o per identificare condizioni come lo stress, la fatica o disfunzioni autonome.

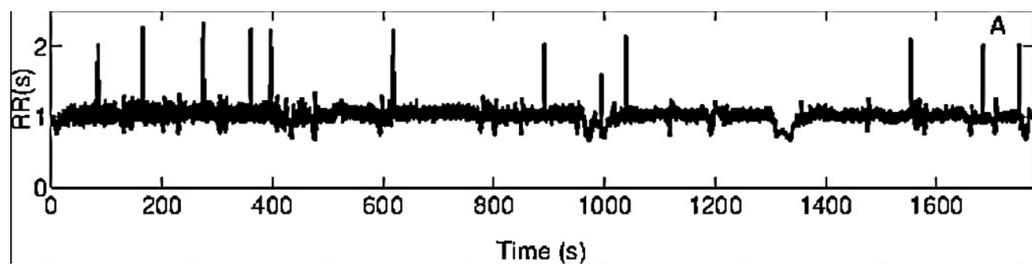


Figura 3.2.1 Esempio di tacogramma [20].

3.3 Parametri temporali

I parametri temporali nel tacogramma sono fondamentali per comprendere le variabilità della frequenza cardiaca e per valutare lo stato di salute, specialmente nei neonati pretermine.

Da una serie di frequenze cardiache istantanee o intervalli di ciclo, in particolare quando registrati per periodi prolungati, tipicamente 24 ore, è possibile calcolare misure statistiche più avanzate nel dominio del tempo. Queste misure si dividono principalmente in due categorie:

- Quelle basate su misurazioni dirette degli intervalli NN o della frequenza Cardiaca istantanea
- Quelle basate sulle differenze tra gli intervalli NN

Le variabili possono essere ottenute analizzando l'intera registrazione elettrocardiografica oppure utilizzando segmenti più brevi della registrazione.

Di seguito verranno riportati tali parametri.

SDNN (Standard Deviation of NN Intervals)

Permette di misurare la variabilità complessiva degli intervalli tra battiti cardiaci. Una SDNN elevata indica una buona modulazione autonoma, mentre una SDNN bassa può segnalare una regolazione meno efficace della frequenza cardiaca.

Nei neonati pretermine, valori bassi di SDNN possono indicare uno sviluppo incompleto del sistema nervoso autonomo o la presenza di stress fisiologico. La riduzione della variabilità può essere associata a condizioni cliniche avverse come infezioni, asfissia o altre complicanze.

Va però notato che la varianza totale della variabilità della frequenza cardiaca aumenta con la lunghezza della registrazione e per evitare questo problema sono state standardizzate le durate delle registrazioni per determinare i valori di SDNN, solitamente si prediligono intervalli di 5 minuti a breve termine e lunghezze di 24 ore per registrazioni a lungo termine.

SDANN (Standard Deviation of the Average NN Intervals)

Permette di misurare la deviazione standard degli intervalli medi degli NN (battito cardiaco normale) su un intervallo di tempo specifico. In pratica, si calcola la media degli intervalli NN in segmenti di 5 minuti e poi si determina la deviazione standard di queste medie su tutto il periodo di registrazione. SDANN è un indicatore che fornisce una misura della variabilità della frequenza cardiaca su un periodo di tempo più lungo rispetto ai parametri come SDNN o RMSSD, che possono riflettere variabilità su scale temporali più brevi, parametro utile della funzione autonoma del cuore, riflettendo come il sistema nervoso autonomo regola la frequenza cardiaca su un intervallo di tempo esteso.

Invece, di seguito verranno riportate le misure più utilizzate derivate dalla differenza degli intervalli

RMSSD (Root Mean Square of Successive Difference)

Permette di misurare la variabilità a breve termine della frequenza cardiaca e riflette principalmente l'attività del sistema nervoso parasimpatico. Valori più alti di RMSSD indicano una predominanza dell'attività parasimpatica, che è associata a uno stato di

riposo e di recupero. Nei neonati pretermine, valori bassi di RMSSD possono suggerire una minore attività parasimpatica, comune nei neonati con sistema nervoso autonomo meno maturo. Questo parametro è utile per monitorare la risposta del neonato al trattamento e per valutare il suo stato di benessere.

pNN50 (Percentage of NN50)

Permette di misurare la percentuale di coppie di intervalli NN successivi che differiscono di più di 50 ms. Questo riflette la variabilità a breve termine e l'attività parasimpatica.

Nei neonati pretermine un pNN50 più basso può indicare una ridotta variabilità della frequenza cardiaca, che può essere associata a uno sviluppo incompleto del sistema nervoso autonomo o a stress fisiologico.

SDSD (Standard Deviation of Successive Differences)

Permette di misurare la deviazione standard delle differenze tra intervalli NN successivi. È una misura della variabilità a breve termine nella frequenza cardiaca, maggiore è il valore di SDSD, maggiore è la variabilità a breve termine degli intervalli tra i battiti cardiaci. Come RMSSD, SDSD è un indicatore dell'attività parasimpatica.

Nei neonati pretermine SDSD può essere utilizzato per valutare la maturazione del sistema nervoso autonomo. Valori alterati possono indicare una risposta autonoma compromessa, tali valori però devono essere interpretati nel contesto clinico complessivo, i parametri possono variare in base all'età gestazionale e alle condizioni di salute del neonato.

Tutte queste misurazioni a breve termine stimano le variazioni ad alta frequenza della frequenza cardiaca e sono quindi altamente correlate [21].

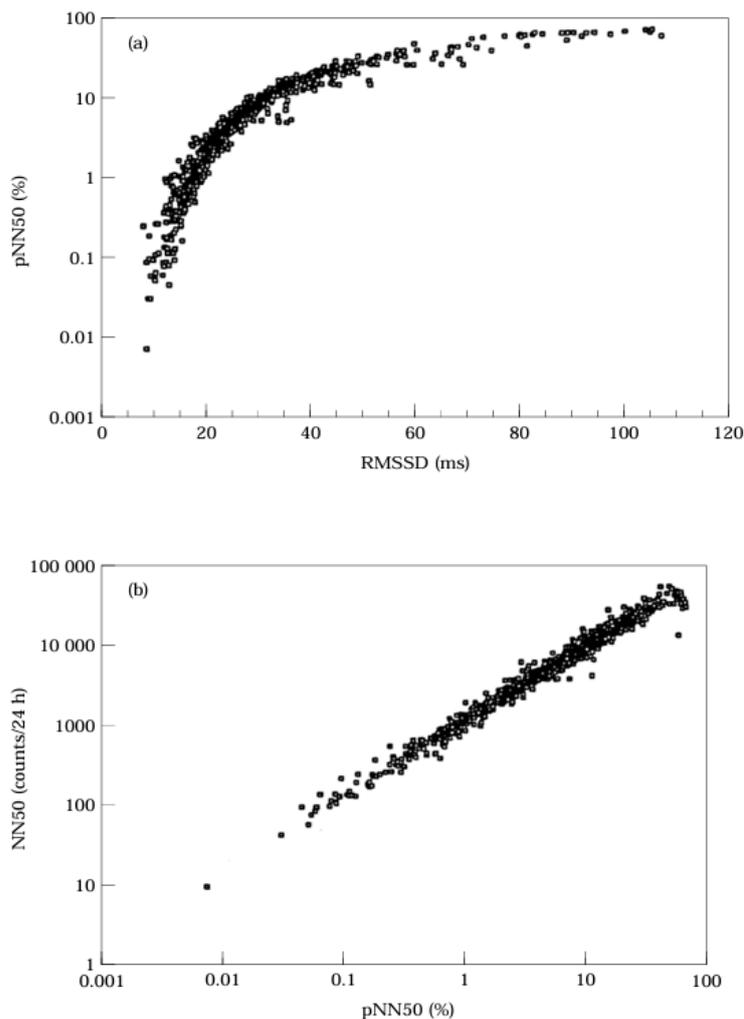


Figura 3.3.1 Relazione tra le misure RMSSD e pNN50 (a), e pNN50 e NN50 (b) [21].

3.4 Parametri spettrali

Dagli anni 60 sono stati sviluppati diversi metodi spettrali per analizzare il tacogramma. L'analisi della densità spettrale di potenza (PSD) fornisce informazioni fondamentali su come la potenza, o varianza, si distribuisce in relazione alla frequenza. Tuttavia, qualsiasi metodo utilizzato può solo fornire una stima approssimativa della vera PSD dei segnali, ottenuta tramite specifici algoritmi matematici.

I metodi per calcolare la PSD si suddividono principalmente in non parametrici e parametrici. In genere, entrambi offrono risultati simili.

I metodi non parametrici sono apprezzati per la loro semplicità, spesso utilizzando la Trasformata di Fourier (FFT), e per l'elevata velocità di elaborazione. D'altro canto, i

metodi parametrici offrono vantaggi come la generazione di componenti spettrali più lisce, che possono essere distinte senza disperdere dalle bande di frequenza predefinite. Inoltre, consentono una facile post-elaborazione dello spettro, facilitando il calcolo automatico delle componenti di potenza a bassa e alta frequenza e l'identificazione della frequenza centrale di ciascun componente.

Questi metodi sono anche in grado di stimare accuratamente la PSD anche con un numero ridotto di campioni, purché il segnale mantenga la stazionarietà. Tuttavia, uno svantaggio significativo dei metodi parametrici è la necessità di verificare l'adeguatezza del modello scelto e la complessità associata, come il grado del modello.

Nelle registrazioni a breve termine, che durano tra i 2 e i 5 minuti, si identificano tre principali componenti spettrali: [21]

- **Frequenza molto bassa VLF** (Very Low Frequency) è una componente della variabilità della frequenza cardiaca che si riferisce alle oscillazioni molto basse della frequenza cardiaca, tipicamente tra i 0,003-0,04 Hz [21].
- **Frequenza bassa LF** (Low Frequency) è una componente della frequenza cardiaca che rappresenta le oscillazioni a bassa frequenza, generalmente comprese tra 0,04-0,15 Hz. Questa banda di frequenza è influenzata sia dall'attività del sistema nervoso simpatico che da quello parasimpatico, rendendola un indicatore dell'equilibrio autonomico [21].
- **Frequenza alta HF** (High Frequency) è una delle principali componenti spettrali analizzate nel tacogramma, che rappresenta la variabilità della frequenza cardiaca nelle frequenze più elevate, tipicamente comprese tra 0,15-40 Hz [21].
Nei bambini prematuri, la potenza della componente HF tende a essere inferiore rispetto ai neonati a termine, poiché il controllo vagale del cuore è ancora in fase di sviluppo. La monitorizzazione della componente HF nell'HRV dei prematuri fornire informazioni utili sul loro sviluppo autonomico e sulla loro capacità di adattamento fuori dall'utero.

L'analisi spettrale può essere utilizzata anche per analizzare la sequenza degli intervalli NN nell'intero periodo di 24 ore. In questo caso, oltre alle componenti VLF, LF e HF, viene inclusa anche una componente a frequenza ultra-bassa (ULF).

- **Frequenza ultra-bassa ULF** (Ultra-Low Frequency) è una componente della

frequenza cardiaca che si riferisce alle oscillazioni molto molto basse della frequenza cardiaca, tipicamente al di sotto di 0,003 Hz.

Questa è la banda a minor potenza di tutte e si osserva soltanto in registrazioni di ECG piuttosto prolungate (24 ore). Sembra che i meccanismi coinvolti nella generazione della ULF siano processi biologici lenti e ritmi circadiani.

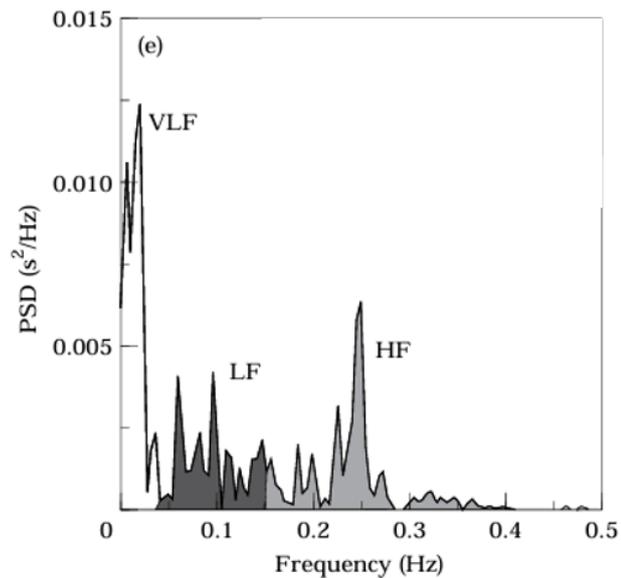


Figura 3.4.1 Curva della densità spettrale di potenza (PSD) ottenuta applicando l'algoritmo FFT al tacogramma in figura [21].

4. Variabilità del ritmo cardiaco nel pretermine

4.1 Analisi della variabilità della frequenza cardiaca

La variabilità della frequenza cardiaca (HRV) è uno strumento non invasivo prezioso per misurare diverse funzioni nei neonati pretermine. L'HRV fornisce informazioni sia sulla funzione cardiaca che su quella neurologica/autonoma, e vari aspetti di questa misura sono stati associati a fattori di rilevanza clinica, come l'età, le lesioni e l'uso di farmaci.

Un metodo specifico per misurare l'HRV si basa sull'analisi delle registrazioni dell'elettrocardiogramma (ECG). La valutazione della frequenza cardiaca nei neonati pretermine presenta sfide particolari, diverse rispetto a quelle negli adulti.

Nei pretermine, la frequenza cardiaca a riposo è più elevata (110-180 bpm), il tipo e la manifestazione degli artefatti sull'ECG sono differenti, e il posizionamento e il numero di elettrodi utilizzati per il monitoraggio a lungo termine possono essere subottimali.

La frequenza cardiaca, misurata contando i battiti del cuore al minuto.

È l'effetto netto dell'influenza decelerante delle fibre vagali (parasimpatiche) e dell'influenza accelerante delle fibre simpatiche sulla ritmicità intrinseca del nodo senoatriale del cuore.

In condizioni di riposo, gli effetti vagali variano con il ciclo respiratorio.

Durante l'inspirazione, gli impulsi vagali che raggiungono il cuore diminuiscono, provocando un aumento della frequenza cardiaca; durante l'espiazione, essi aumentano, provocando una diminuzione della frequenza cardiaca.

Queste variazioni di frequenza sono troppo brevi per essere rilevate tramite un polso o uno stetoscopio, ma possono essere misurate creando e analizzando la variazione battito per battito tramite un algoritmo.

Utilizzo dell'analisi simbolica per l'analisi della variabilità della frequenza cardiaca

L'analisi simbolica viene utilizzata per classificare i pattern derivati da una serie temporale, in questo caso la serie dei valori RR, che rappresentano gli intervalli tra i picchi R consecutivi nel segnale ECG.

Questa analisi ha permesso di suddividere i dati in simboli discreti basati su soglie per poi classificare sequenze di simboli in diversi tipi di pattern.

Questo tipo di approccio è utile per estrarre caratteristiche che possono essere utilizzate per l'analisi di segnali fisiologici, come la variabilità della frequenza cardiaca.

Di seguito verrà analizzata passo dopo passo la seguente funzione.

La funzione Symbolic Analysis accetta come input una serie degli intervalli RR in millisecondi, un parametro eps che definisce il numero di soglie e un parametro L che indica la lunghezza dei pattern.

Mentre, come output restituisce le incidenze di vari pattern (0V, 1V, 2LV, 2UV) che rappresentano diverse configurazioni della sequenza RR.

Creazione dei simboli e della soglia

La serie RR viene suddivisa in eps intervalli ($\text{eps} = 6$), determinati dal parametro eps, utilizzando il range dei valori della serie RR.

Successivamente per ciascun valore nella serie RR, viene assegnato un simbolo (da 0 a 5) in base a quale intervallo appartiene.

Costruzione dei pattern

Una volta che la serie RR è stata convertita in simboli, tali simboli vengono raggruppati in sequenze di lunghezza di 3 ($L=3$) per formare i pattern.

Classificazione dei pattern

I pattern vengono classificati in quattro categorie:

- 0V: Tale famiglia comprende parole in cui non vi è variazione tra i simboli, ovvero tutti i simboli nel pattern sono uguali (es. [1,1,1]).
- 1V: Tale famiglia rappresenta parole che hanno una sola variazione da un simbolo all'altro, ovvero sequenze con due simboli consecutivi e uno diverso (es. [0, 0, 1] [5, 2, 2]).
- 2LV: Tale famiglia è composta da parole contenenti tre simboli diversi ma con la stessa variazione, ovvero in ordine crescente o decrescente (es [1,2,3] o [3,2,1])
- 3UV: Tale famiglia comprende sequenze che formano un picco o una valle,

ovvero con due diverse variazioni, in direzione opposte.

(es. [1,3,2] o [3,1,2])

Una volta effettuata questa classificazione per l'intera serie, la percentuale di modelli classificati in ciascuna famiglia viene utilizzata per l'analisi.

Calcolo delle incidenze dei pattern

Le incidenze di ciascun tipo di pattern (0V, 1V, 2LV, 2UV) vengono calcolate come il numero di occorrenze diviso per la lunghezza totale dei pattern rilevati

4.2 Database

Il database consultato, chiamato "Preterm Infant Cardio-respiratory", contiene registrazioni simultanee di segnali ECG e respiratori provenienti da dieci neonati prematuri, raccolte presso la Neonatal Intensive Care Unit (NICU) dell'University of Massachusetts Memorial Healthcare.

Le caratteristiche statistiche, ottenute tramite stime lineari della frequenza cardiaca, vengono impiegate per prevedere episodi di bradicardia.

Sono stati inclusi nello studio dieci neonati prematuri con un'età post-concezionale (APC) compresa tra 29 settimane e $\frac{3}{7}$ e 34 settimane e $\frac{2}{7}$ (media di 31 settimane e $\frac{1}{7}$). I pesi alla nascita variavano da 843 a 2100 g, con una media di 1468 grammi.

Di seguito verrà riportata una tabella che riporta le caratteristiche più rilevanti dei 10 bambini pretermine presi in esame, in particolar modo valori di APC, peso e frequenza cardiaca media.

Soggetto	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
APC	29 $\frac{3}{7}$	30 $\frac{5}{7}$	30 $\frac{5}{7}$	30 $\frac{1}{7}$	32 $\frac{2}{7}$	30 $\frac{1}{7}$	30 $\frac{1}{7}$	32 $\frac{3}{7}$	30 $\frac{4}{7}$	34 $\frac{2}{7}$
Peso (kg)	1.2	1.76	1.71	0,84	1.67	1.14	1.11	2.1	1.23	1.9
Frequenza cardiaca media (bpm)	155	131	131	167	143	137	162	141	150	156

Figura 4.2.1 Valori di APC, Peso (Kg) e Frequenza cardiaca media (bpm) dei 10 neonati

Tutti i neonati respiravano autonomamente aria ambiente e non presentavano infezioni congenite o perinatali del sistema nervoso centrale, emorragie intraventricolari di grado II o superiore, né encefalopatia ipossico-ischemica.

È stato registrato un singolo canale del segnale elettrocardiografico (ECG) a 3 derivazioni a una frequenza di campionamento di 500 Hz, quando disponibile, utilizzando un monitor paziente da comodino.

Le registrazioni per ciascun neonato hanno avuto una durata variabile tra circa 20 e 70 ore. In assenza di un canale ECG dedicato, è stato registrato un segnale ECG composto a 250 Hz, che rappresenta un'integrazione dei tre canali delle derivazioni ECG. I segnali respiratori invece, sono stati acquisiti utilizzando bande di induttanza esterne posizionate intorno al torace e all'addome. Questi segnali, registrati a una frequenza di 50 Hz, sono stati sincronizzati e acquisiti tramite VueLogger™, un sistema di raccolta dati sviluppato presso il Wyss Institute della Harvard University.

Gli orari di inizio registrazione sono stati sincronizzati per ciascun neonato e i picchi R sono stati estratti dai segnali ECG utilizzando un algoritmo Pan-Tompkins modificato.

Nel database sono state fornite anche annotazioni relative all'insorgenza di episodi di bradicardia, che definiamo come eventi in cui la frequenza cardiaca scende al di sotto di 100 bpm (o, in alternativa, un intervallo RR superiore a 0,6 s) per una durata di almeno due battiti consecutivi (>1,2 s).

Per evitare distorsioni statistiche durante la fase di previsione, abbiamo aggregato tutti gli episodi di bradicardia che si verificano entro una finestra temporale di 3 minuti dall'evento principale, considerandoli come un singolo episodio di bradicardia [22].

4.3 Metodi

Filtraggio del segnale e rilevamento e correzione dei picchi R

Come primo step, al segnale ECG è stato applicato un filtro passa banda con frequenza di taglio inferiore e superiore di valori rispettivamente 0,5 e 45 Hz per poter rimuovere il rumore indesiderato e migliorare la qualità del segnale, facilitando la rilevazione dei picchi R.

È importante riconoscere che i parametri di rilevamento dei picchi R nei segnali ECG dei neonati prematuri non sono universali; infatti, essi sono stati personalizzati e adattati per ciascun bambino.

Nel dettaglio sono stati impostati i valori della distanza tra un picco R e quello successivo (MinPeakDistance) e l'altezza dei picchi R (MinPeakHeight).

La prima misura citata dipende direttamente dalla frequenza cardiaca del bambino e nel neonato prematuro la frequenza cardiaca può variare notevolmente a causa di fattori come l'età gestazionale, la presenza di condizioni mediche e il livello di attività. Pertanto, tale valore può variare da paziente a paziente.

Mentre la seconda misura rispecchia l'ampiezza dei picchi R che può variare in base alla qualità del segnale, alla posizione degli elettrodi e alle caratteristiche individuali del cuore del bambino.

Ad esempio, se un pretermine ha un segnale ECG più debole, potrebbe essere necessario abbassare tale parametro per rilevare correttamente i picchi R.

Al contrario, in un bambino con un segnale ECG più forte, potrebbe essere necessario un valore più alto per evitare falsi positivi.

Altro fattore che può portare alla calibrazione di tali parametri è il rumore dovuto a movimenti, respirazione e interferenze elettriche.

Questo rumore può influenzare sia l'ampiezza che la forma del segnale, rendendo necessario l'adattamento di MinPeakDistance e MinPeakHeight per escludere picchi non desiderati e per evitare la rilevazione di multipli picchi falsi all'interno di un singolo battito.

Dopo aver impostato tali valori è stato verificato visivamente la rilevazione dei picchi R, per confermare che l'algoritmo identifichi correttamente i picchi.

Questa verifica è essenziale per garantire che il sistema automatico funzioni correttamente, prima di un'analisi più approfondita.

Sono stati scelti 5 minuti della registrazione del segnale ECG, in particolare modo dal 40° al 45° minuto e rappresentati in 5 diverse finestre ognuna delle quali lunga 1 minuto, cosicché da permettere un miglior calcolo della frequenza cardiaca (bpm).

Tale procedimento è stato applicato per tutte e 10 le registrazioni, con una particolare attenzione per il primo soggetto e il quinto soggetto; in quanto essi erano stati registrati ad una frequenza differente rispetto agli altri soggetti.

Per tale motivo, essi sono stati sottoposti a tecniche di ricampionamento in modo tale da garantire che i dati fossero comparabili e confrontabili con i restanti segnali, per una successiva analisi statistica.

I passi sopra riportati sono risultati di fondamentale importanza per sottoporre il segnale elettrocardiografico allo step successivo; ovvero l'applicazione della tecnica di analisi simbolica (descritta precedentemente).

Una corretta rilevazione dei picchi R è essenziale per garantire che la serie RR, e quindi i simboli e i pattern derivati, siano accurati.

Senza una buona rilevazione dei picchi R, l'intera analisi simbolica risulterebbe distorta, portando a potenziali errori nelle incidenze dei pattern finali.

Pertanto, la qualità dell'analisi simbolica eseguita dalla funzione dipende in modo critico dalla precisione con cui i picchi R sono rilevati nel segnale ECG.

Tale funzione è stata richiamata nel foglio di lavoro e sottoposta anch'essa alle 5 finestre temporali per i 10 soggetti.

4.4 Risultati

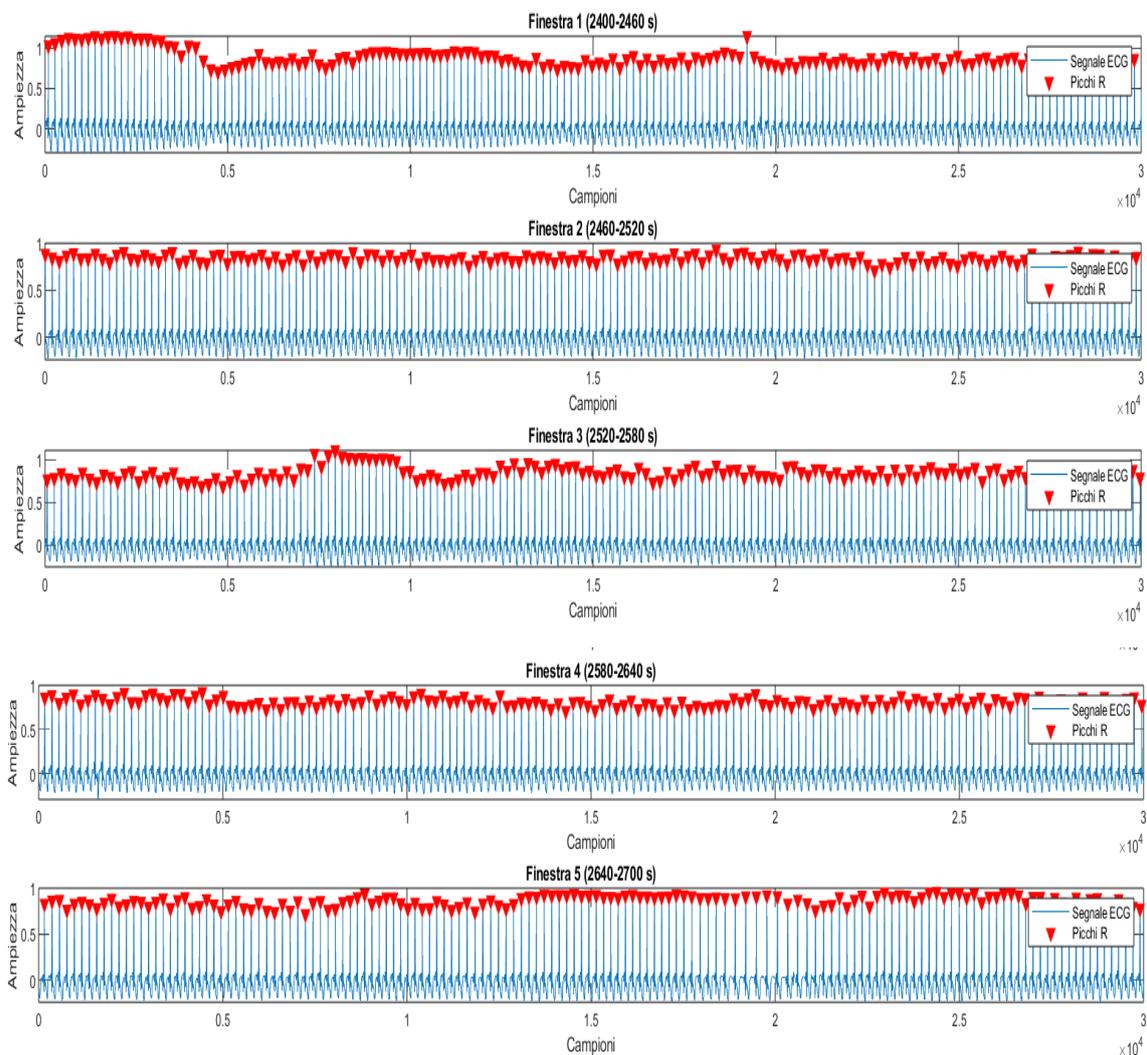


Figura 4.4.1 Segnale elettrocardiografico del primo neonato prematuro, con evidenziato in rosso (triangoli rossi) i corrispettivi picchi R.

BAMBINO 1	I_V0	I_V1	I_V2L	I_V2U	Frequenza Cardiaca (bpm)
Finestra 1 (2400- 2460 s)	0,613	0,297	0,045	0,045	158
Finestra 2 (2460-2520 s)	0,547	0,307	0,027	0,120	153
Finestra 3 (2520-2580 s)	0,556	0,353	0,007	0,085	156
Finestra 4 (2580-2640 s)	0,611	0,322	0,034	0,034	152
Finestra 5 (2640-2700 s)	0,800	0,141	0,035	0,021	145
Valori Medi	0,625	0,284	0,029	0,061	152,8

Figura 4.4.2 Esempio di valori di analisi simbolica, valori attribuibili al bambino 1 in cui vengono riportate le incidenze dei pattern 0V, 1V, 2LV e 2UV per ciascuna finestra con la corrispettiva frequenza cardiaca e con i i corrispettivi valori medi per ciascuna di esse.

Risultati primo metodo

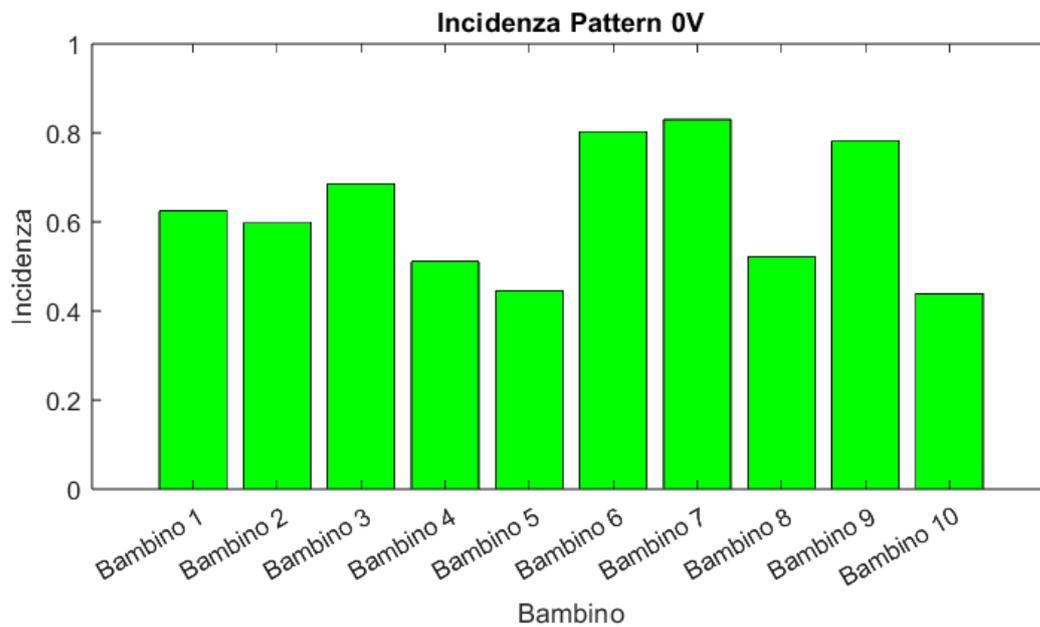


Figura 4.4.3 Istogramma che rappresenta l'incidenza del pattern 0V per i 10 neonati. Sull'asse delle ascisse sono indicati i 10 soggetti presi in esame, mentre sull'asse delle ordinate è riportata l'incidenza del pattern 0V.

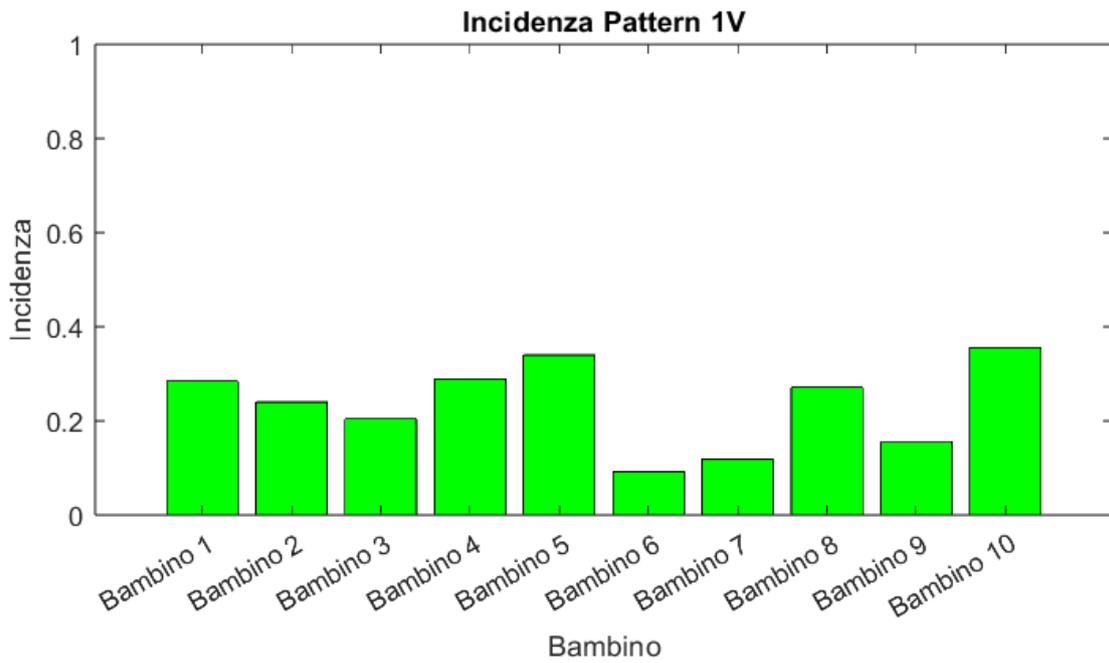


Figura 4.4.4 Grafico dell'incidenza del pattern 1V

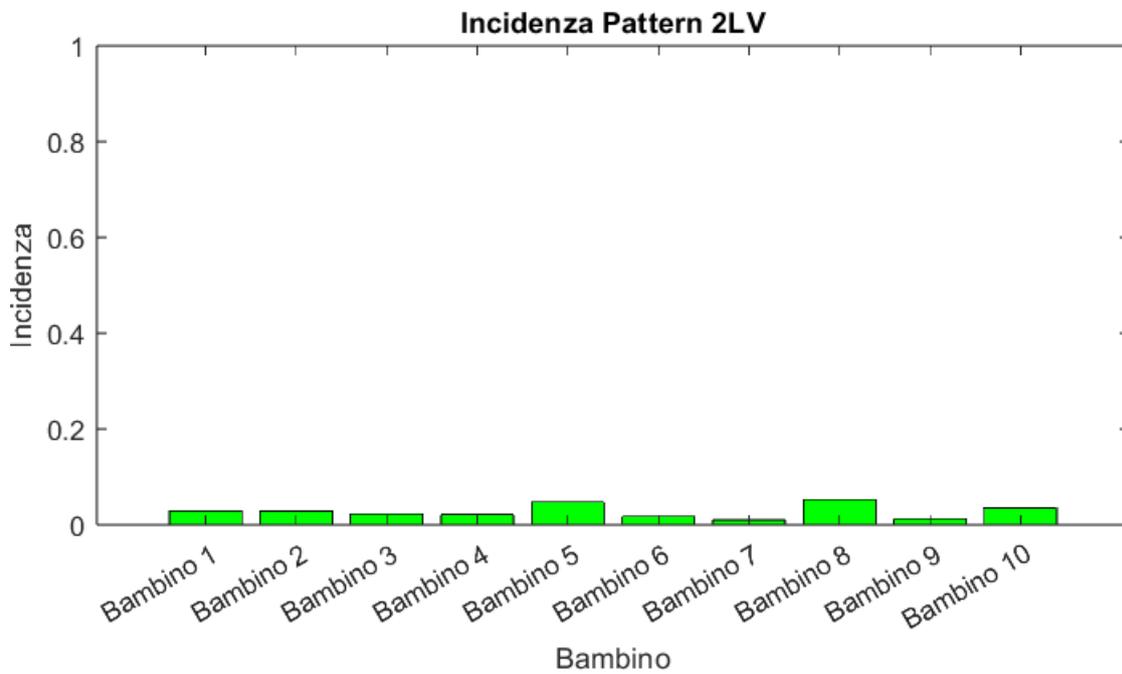


Figura 4.4.5 Grafico dell'incidenza del pattern 2LV

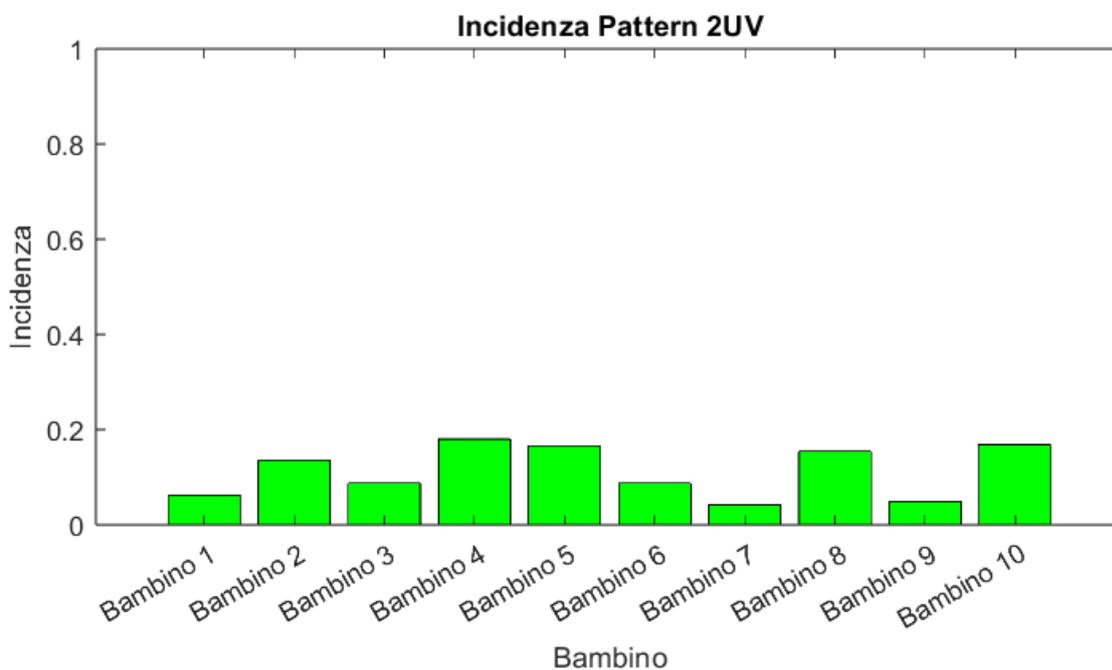


Figura 4.4.6 Grafico che mostra la variabilità dell'incidenza del pattern 2UV che varia tra i 10 bambini.

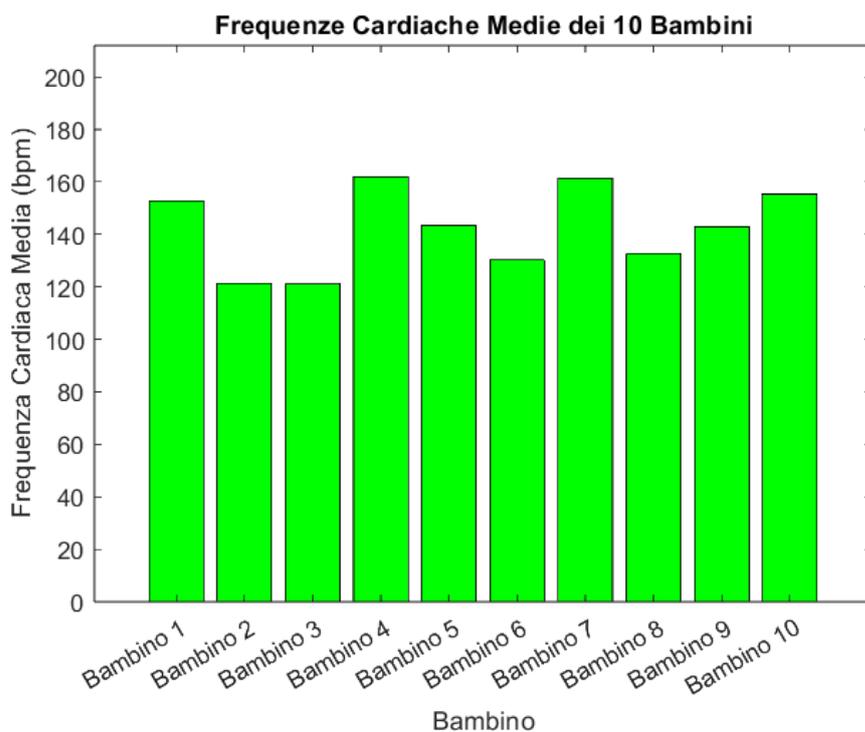


Figura 4.4.7 Grafico che fornisce le frequenze cardiache medie dei 10 bambini, espresse in battiti per minuto (bpm).

Risultati secondo metodo

Incidenze di pattern simbolici per finestra BAMBINO 1

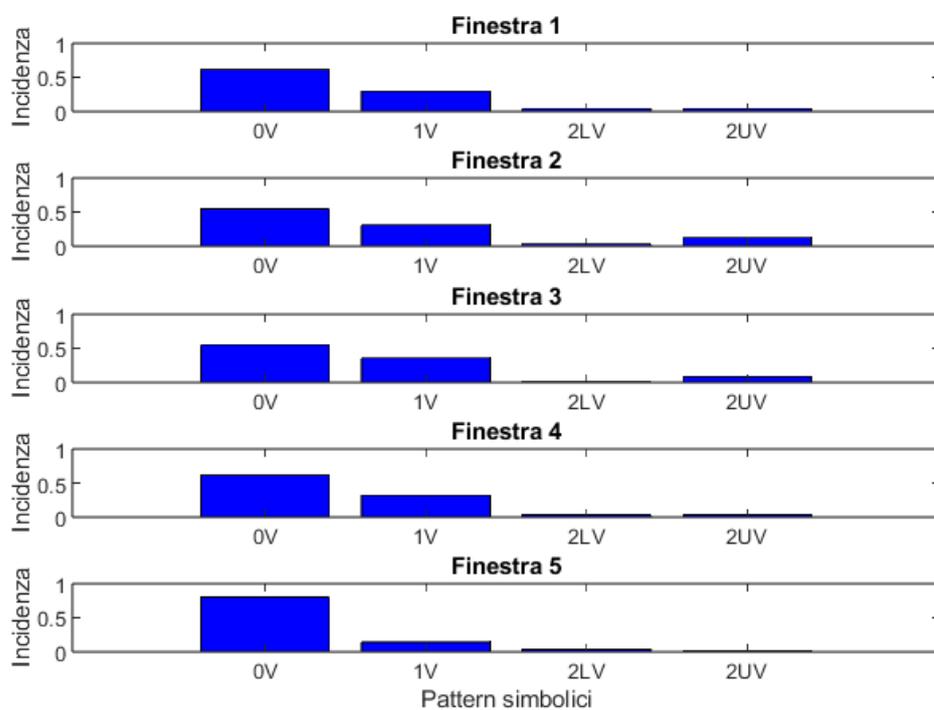


Figura 4.4.8 Grafico che mostra l'incidenza dei pattern simbolici (0V, 1V, 2LV, 2UV) per cinque finestre temporali relative al bambino 1. Ogni quadro orizzontale rappresenta una finestra temporale diversa.

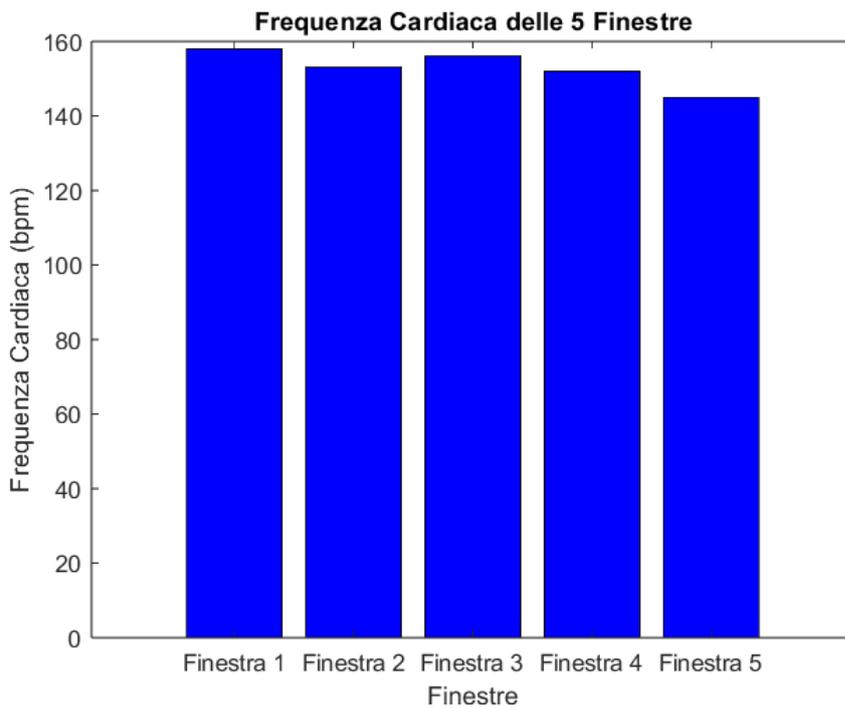


Figura 4.4.9 Grafico che mostra la frequenza cardiaca del bambino 1 per ciascuna delle 5 finestre temporali analizzate.

Di seguito verranno riportati i grafici relativi al neonato 4 per poter fare un confronto tra di essi.

Incidenze di pattern simbolici per finestra BAMBINO 4

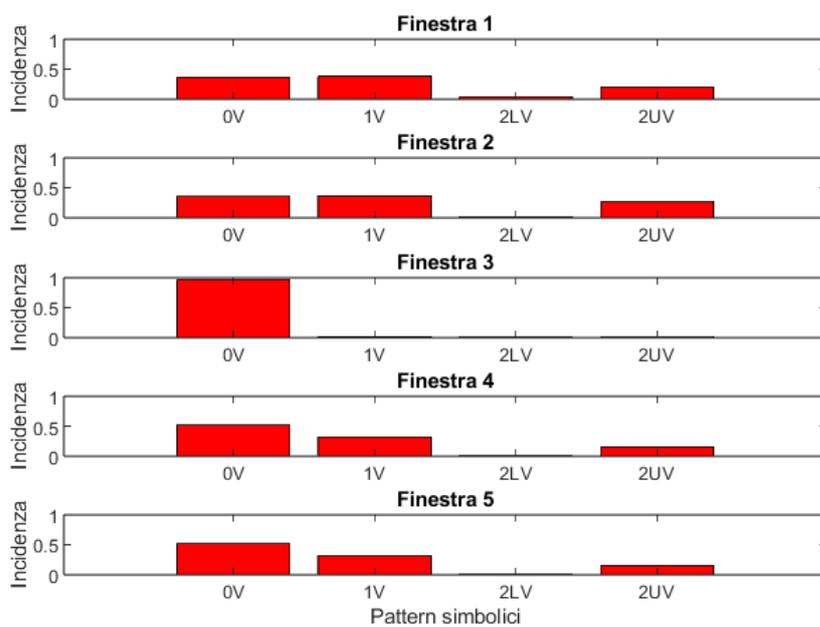


Figura 4.4.10 Grafico che mostra l'andamento dei pattern simbolici per il neonato 4 attraverso cinque finestre temporali.

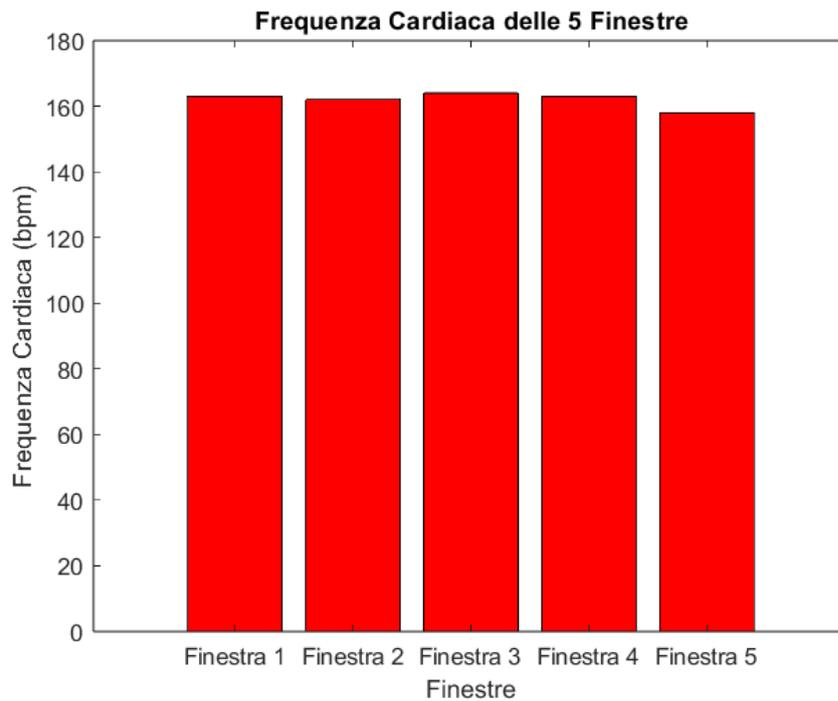


Figura 4.4.11 Grafico che riporta le frequenze cardiache nelle cinque finestre temporali per il soggetto 4

4.5 Discussioni

In questo studio, i dati raccolti sono stati analizzati attraverso due distinte procedure statistiche, entrambe finalizzate a comprendere meglio il comportamento delle incidenze e delle frequenze cardiache nei neonati pretermine.

La prima analisi si concentra sulla rappresentazione del valore medio delle incidenze e delle frequenze cardiache di ciascun soggetto in cinque finestre temporali, permettendo di osservare le tendenze generali.

La seconda analisi, invece, approfondisce i dati attraverso istogrammi costruiti su ciascuna delle finestre, consentendo una visione dettagliata delle variazioni in ciascun intervallo temporale.

Queste analisi mirano a fornire un quadro completo delle fluttuazioni cardiache all'interno delle finestre considerate.

PRIMO METODO

Il primo metodo fornisce una visione d'insieme comparativa tra i 10 neonati, mettendo in evidenza le differenze nelle incidenze e nelle frequenze cardiache tra di essi. L'obiettivo è identificare eventuali pattern di incidenza più rilevanti in alcuni soggetti rispetto ad altri.

Questo approccio è particolarmente utile per sintetizzare i dati e facilitare i confronti tra i neonati, riducendo la variabilità che potrebbe emergere nelle singole finestre temporali. Inoltre, risulta più semplice da interpretare per un'analisi globale delle tendenze.

Dall'analisi emerge che il pattern 0V ha un'incidenza piuttosto elevata nella maggior parte dei neonati, con alcuni che mostrano una frequenza superiore al 70%. Questo dato indica una certa regolarità e stabilità negli intervalli RR, poiché il pattern 0V si verifica quando tre intervalli RR consecutivi risultano identici o quasi identici. Tale condizione riflette una variabilità molto bassa, sinonimo di una stabilità significativa del ritmo cardiaco.

Tuttavia, è importante sottolineare che, nei neonati pretermine, un'eccessiva stabilità del ritmo cardiaco potrebbe essere indicativa di una ridotta variabilità, che potrebbe non essere ottimale.

Per questo motivo, tali risultati devono sempre essere contestualizzati con altre informazioni cliniche per valutare accuratamente lo stato di salute di ciascun neonato.

Inoltre, una frequenza elevata di pattern 0V può essere indicativa di uno stato di basso tono vagale (parasimpatico), condizione che può manifestarsi in situazioni di stress cronico o immaturità del sistema nervoso autonomo, come nei neonati pretermine.

Alcuni bambini, come il neonato 7, che presentano un'alta incidenza di pattern 0V, mostrano una bassa incidenza di pattern 1V e questo suggerisce una maggiore uniformità nella sequenza RR di questi bambini.

Per quanto riguarda il pattern 1V la sua incidenza varia in modo più ampio tra i 10 soggetti alcuni presentano valori più alti, mentre la maggior parte delle barre si trovano sotto lo 0.4, ciò ci suggerisce una moderata variabilità nei loro intervalli RR.

Le variazioni tra i neonati possono riflettere differenze nella regolazione del cuore o in altri fattori fisiologici.

I neonati 5, 10 e 1 mostrano le incidenze più alte per questo pattern, mentre altri, come il neonato 7, registra un'incidenza molto bassa.

Un pattern 1V più frequente può indicare una capacità del sistema autonomo di rispondere agli stimoli, seppure con risposte ancora limitate, caratteristica comune nei neonati prematuri in fase di sviluppo del sistema autonomo.

Tale incidenza può essere interpretata come un segno di un certo grado di controllo autonomo, sebbene con margini di miglioramento in termini di variabilità.

Il penultimo pattern, 2LV, mostra un'incidenza più uniforme tra i neonati rispetto ai pattern 0V e 1V, suggerendo che questo tipo di variabilità sia meno influenzata da fattori individuali. Il pattern 2LV implica una sequenza ordinata nei valori RR, il che può spiegare la sua bassa incidenza, inferiore a 0,1, tra i 10 soggetti.

Sebbene meno comune rispetto agli altri pattern, la sua presenza può essere considerata un indicatore positivo di adattamento fisiologico, segnalando che il neonato possiede una capacità di autoregolazione relativamente sviluppata.

Infine, l'ultimo pattern, 2UV, ha un'incidenza significativamente inferiore, con valori più elevati nei neonati 4,5 e 8, rispetto ai neonati 1, 6 e 7. Questo dato non deve essere trascurato, poiché potrebbe riflettere un'irregolarità tra i battiti, segnale potenziale di un'attività autonoma disordinata, spesso associata a stress fisiologico o a reazioni acute.

Tuttavia, in certi contesti, potrebbe anche rappresentare una sana capacità di risposta del sistema autonomo

Concludendo l'analisi del primo metodo, osserviamo il grafico che riporta le frequenze cardiache medie dei 10 bambini, con valori oscillanti tra 120 bpm e 180 bpm.

Nei neonati prematuri, una certa variabilità della frequenza cardiaca è comune e può essere influenzata da molteplici fattori, quali il grado di prematurità, il peso alla nascita, lo sviluppo del sistema nervoso autonomo, eventuali patologie presenti e le condizioni ambientali (es. incubatrice, ventilazione assistita).

Frequenze cardiache elevate potrebbero indicare uno stato di stress, dolore, infezioni o altre condizioni mediche, mentre frequenze basse potrebbero essere indicative di bradicardia, una condizione che richiede spesso attenzione clinica

L'obiettivo del primo metodo di analisi statistica è quello di fornire un calore globale e comparativa delle incidenze e delle frequenze cardiache tra i neonati, facilitando l'identificazione di pattern rilevanti e differenze significative.

SECONDO METODO

Il secondo metodo propone un'analisi intra-bambino per esaminare come le incidenze dei pattern cambino da una finestra temporale all'altra.

Questa analisi consente di identificare eventuali pattern temporali rilevanti, come cambiamenti significativi nel segnale ECG nel corso del periodo di osservazione. Inoltre, permette di monitorare la variabilità e le fluttuazioni nel tempo, individuando pattern specifici che un'analisi media potrebbe mascherare.

Questo approccio risulta utile per uno studio più dettagliato delle dinamiche temporali della frequenza cardiaca di ogni singolo bambino.

Sopra sono stati riportati i grafici del Primo e del Quarto soggetto.

Nel caso del neonato 1, nella finestra 1 si osserva una forte incidenza del pattern 0V, suggerendo una stabilità nei valori degli intervalli RR durante questo periodo.

I pattern 1V e 2LV sono presenti in misura minore, mentre il pattern 2UV è quasi assente.

La finestra 2 rispecchia il trend della finestra precedente, con una predominanza di 0V e 1V e una bassa incidenza di 2LV e 2UV.

Questo schema si ripete nelle finestre successive, con una sostanziale stabilità nei pattern 0V e 1V, indicando una frequenza cardiaca relativamente stabile con lievi variazioni.

Nonostante questa apparente stabilità, è cruciale continuare a monitorare il bambino per rilevare eventuali aumenti improvvisi di pattern 2UV, che potrebbero indicare cambiamenti clinici significativi.

La frequenza cardiaca nelle diverse finestre oscilla tra i 150 e i 160 bpm, senza variazioni rilevanti. Tuttavia, nella finestra 5 si registra un lieve calo della frequenza cardiaca media rispetto alle finestre precedenti, che potrebbe riflettere un cambiamento nelle condizioni del bambino o semplicemente una variazione naturale.

Successivamente si è passato all'analisi del quarto bambino, il quale mostra una maggiore stabilità complessiva rispetto al bambino 1.

Nella finestra 1, come nel caso del bambino 1, il pattern 0V è il più comune, indicando stabilità nella frequenza cardiaca in questa finestra.

Nella finestra 2 continua la presenza di 0V suggerendo che la stabilità continua anche in questo intervallo di tempo, con la presenza di pattern 1V e una piccola comparsa di 2UV, che potrebbero indicare alcune piccole variazioni o instabilità, ma nulla di significativo.

Nella terza finestra abbiamo un aumento significativo del pattern 0V indicando un periodo di grande stabilità nella sequenza RR.

Gli altri pattern simbolici sono quasi inesistenti, rafforzando l'idea di stabilità.

Nelle ultime due finestre restanti vi è una leggera diminuzione di 0V, ma continua ad essere predominante.

Osservando il grafico relativo alle frequenze, notiamo che esse sono abbastanza stabili, oscillando leggermente tra 158 bpm e 164 bpm, con una variazione massima di 6 bpm.

La stabilità osservata nella frequenza cardiaca supporta ulteriormente i risultati dei pattern simbolici, che indicavano una predominanza del pattern 0V (stabilità) e una bassa incidenza di pattern che indicano variabilità (1V, 2LV, 2UV).

CONCLUSIONI

Con questo elaborato si è voluto mettere in evidenza l'importanza dell'applicazione dell'analisi simbolica nei bambini prematuri.

Risulta essere una tecnica di grande rilevanza per diversi motivi clinici e diagnostici.

I bambini prematuri, a causa della loro immaturità fisiologica, possono presentare una maggiore variabilità cardiaca nei loro segnali ECG, e l'analisi di queste variabilità può fornire preziose informazioni sul loro stato di salute cardiaca.

Nei neonati prematuri, il sistema nervoso autonomo, che regola il ritmo cardiaco, è ancora in via di sviluppo.

Questo può portare a irregolarità del battito cardiaco, come bradicardia (battito cardiaco lento) o tachicardia (battito cardiaco veloce), l'irregolarità intrinseca del ritmo cardiaco nei neonati prematuri rende difficile, se non impossibile, l'analisi e l'interpretazione accurata dei segnali ECG utilizzando metodi tradizionali.

L'analisi simbolica permette di identificare e quantificare queste irregolarità in modo più dettagliato, grazie alla classificazione dei pattern di intervalli RR, fornendo informazioni su come il cuore del neonato risponde a vari stimoli o stress fisiologici.

Nei risultati ottenuti precedentemente si è vista un'alta prevalenza del pattern 0V che nei neonati prematuri ci suggerisce che il sistema nervoso autonomo non ha ancora sviluppato pienamente la capacità di gestire le oscillazioni del battito cardiaco; infatti, essi sta ancora maturando e non è in grado di rispondere adeguatamente ai cambiamenti fisiologici.

In un sistema autonomo ben sviluppato, ci si aspetta una certa variabilità nella frequenza cardiaca, che riflette la capacità del corpo di adattarsi rapidamente alle diverse condizioni fisiologiche.

Una predominanza di pattern 0V, con bassa incidenza di pattern come 1V, 2LV e 2UV possono indicare che il sistema nervoso autonomo è ancora in uno stato relativamente immaturo e non ha sviluppato pienamente le risposte regolatorie che generano una maggiore variabilità cardiaca.

L'analisi simbolica è una tecnica non invasiva e quindi ideale per l'uso nei neonati, dove le tecniche invasive potrebbero risultare particolarmente rischiose, inoltre può essere eseguita in modo continuo e automatizzato, rendendola praticabile nel contesto clinico per il monitoraggio a lungo termine.

Concludiamo dicendo che l'analisi simbolica della variabilità della frequenza cardiaca è uno strumento potente per migliorare la cura e la prognosi dei bambini prematuri, contribuendo a una gestione più precisa e tempestiva delle loro condizioni cliniche.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Epidemiology of late preterm and early term births – An international perspective Marie Delnord, Jennifer Zeitlin* Inserm UMR 1153, Obstetrical, Perinatal and Pediatric Epidemiology Research Team (Epopé), Center for Epidemiology and Statistics Sorbonne Paris Cité, DHU Risks in Pregnancy, Paris Descartes University, Paris, France 24 (2019) 3-10
- [2] Nutrition in late preterm infants Sharin Asadi, Frank H. Bloomfield, and Jane E. Harding* Liggins Institute, University of Auckland, Auckland, New Zealand. 43 (2019) 151160
- [3] R. Germani, M. Mendicini. Neonatologia. Verduci Editore. 2009. Seconda edizione (LIBRO)
- [4] Joshua P. Vogel, Saifon Chawanpaiboon, Ann-Beth Moller, Kanokwaroon Watananirun, Mercedes Bonet, Pisake Lumbiganon. The global epidemiology of preterm birth. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology. (2018). 52 (2018) 3-12
- [5] Developmental physiology of late and moderate prematurity Tonse N.K. Raju a,b,* a Center for Developmental Biology and Perinatal Medicine, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA b Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA. 17 (2012) 126-131
- [6] Epidemiology and causes of preterm birth Robert L Goldenberg, Jennifer F Culhane, Jay D Iams, Roberto Romero Lancet 2008; 371: 75-84
- [7] Preterm delivery Michael M Slattery, John J Morrison THE LANCET Vol 360 November 9, 2002
- [8] Evaluation of the autonomic nervous system by analysis of heart rate variability in the preterm infants Luiz Fernando Martins de Souza Filho* , Jordana Campos Martins de Oliveira, Mayara Kelly Alves Ribeiro, Marcelo Cozac Moura, Nelson David Fernandes, Rafael Dias de Sousa, Gustavo Rodrigues Pedrino and Ana Cristina Silva Rebelo. (2019) 19:198
- [9] Epidemiology and causes of preterm birth Robert L Goldenberg, Prof,^{a,*} Jennifer F Culhane, PhD,^a Jay D Iams, Prof, MD,^b and Roberto Romero, Prof, MD^{c,d} Lancet 2008 5-11 January; 371(9606): 75-84

- [10] Neonati pretermine (prematuro) *DiArcangela Lattari Balest, MD*, University of Pittsburgh, School of Medicine
- [11] Evaluation and management of bradycardia in neonates and children Alban-Elouen Baruteau^{1,2,3,8} & James C. Perry⁴ & Shubhayan Sanatani⁵ & Minoru Horie⁶ & Anne M. Dubi *Eur J pediatr* (2016) 175:151-161
- [12] Neonatal bradycardia Michelle S. Miller, Kevin M. Shannon, Glenn T. WetzelU Mattel Children's Hospital at UCLA, 675 Charles E. Young Dr. South, 3-754 MRL, Los Angeles, CA 90095-7045, US *Progress in Pediatric Cardiology* 11 (2000) 19-24
- [13] Bradycardia May Decrease Cardiorespiratory Coupling in Preterm Infants Miguel Ángel Porta-García^{1,2}, Alberto Quiroz-Salazar^{2,†}, Eric Alonso Abarca-Castro³ and José Javier Reyes-Lagos^{2,*} *Entropy* 2023, 25, 1616
- [14] Apnea in preterm neonates: what's the role of gastroesophageal reflux? A systematic review, Paolo Quitadamo^{a,*}, Valentina Giorgio^b, Letizia Zenzeri^a, Mariella Baldassarre^c, Francesco Cresi^d, Osvaldo Borrelli^e, Silvia Salvatore *Digestive and Liver Disease* 52 (2020) 723-729
- [15] Apnea of Prematurity Eric C. Eichenwald, MD, FAAP, COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN *Pediatric* Volume 137, number 1, January 2016: e20153757
- [16] Detection of Structural Changes in Tachogram Series for the Diagnosis of Atrial Fibrillation Events Francesca Ieva, Anna Maria Paganoni,^{*} and Paolo Zanini *Comput Math Methods Med* 2013; 2013: 373401
- [17] [L'Elettrocardiogramma \(opienna.it\)](http://L'Elettrocardiogramma (opienna.it))
- [18] Bioingegneria del sistema cardiocircolatorio Burattini L.
- [19] Non-invasive fetal ECG analysis To cite this article: Gari D Clifford et al 2014 *Physiol. Meas.* 35 1521
- [20] Application of an automatic adaptive filter for Heart Rate Variability analysis Laurita dos Santos^{a,*}, Joaquim J. Barroso^b, Elbert E.N. Macaua, Moacir F. de Godoyc *35* (2013) 1778-1785
- [21] Heart rate variability Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology (Membership of the Task Force listed in the Appendix *European Heart Journal* (1996) 17, 354-381

[22] New Database Added: Preterm Infant Cardio-Respiratory Signals Database, Alan Gee, Riccardo Barbieri (Feb. 9, 2017)