



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE  
FACOLTÀ DI INGEGNERIA

---

Corso di Laurea Triennale in

INGEGNERIA BIOMEDICA

**MONITORAGGIO DEL SISTEMA  
NERVOSO FETALE TRAMITE TECNICHE  
DI HRV**

---

**FETAL NERVOUS SYSTEM'S MONITORING THROUGH  
HRV TECHNIQUES**

Relatore:

**Prof.ssa Laura Burattini**

Tesi di Laurea di:

**Federica Marrongelli**

Correlatore:

**Dott. Agnese Sbröllini**

**Dott. Ilaria Marcantoni**

AA. 2021/2022

## Abstract

Durante la fase prenatale occorre monitorare nel modo più preciso e meno invasivo e pericoloso possibile la salute del feto in maniera tale da poter evitare eventuali situazioni di rischio e per permettere all'equipe medica di intervenire attraverso cure, prima o dopo la nascita, al fine di evitare danni irreversibili. I metodi di monitoraggio, al giorno d'oggi, sono di vario tipo e permettono un monitoraggio quasi completo del futuro nascituro; nel caso in cui si volesse focalizzare lo studio sull'analisi dello sviluppo del Sistema Nervoso fetale, l'apparecchio di misurazione più adatto a svolgere questa indagine è il cardiocrografo (CTG); questo è uno strumento che attraverso l'utilizzo di due sonde poste sul ventre materno permette di ricavare, in maniera non invasiva e del tutto sicura, informazioni sulla frequenza cardiaca fetale e sulle contrazioni uterine materne. Dalle informazioni ricavate mediante CTG si ottengono poi informazioni sulla variabilità della frequenza cardiaca (HRV – Heart Rate Variability) che è una misura che permette di osservare come cambia la frequenza cardiaca in un determinato periodo di tempo; considerando che sistemi importanti del nostro corpo sono controllati dal Sistema Nervoso Autonomo (SNA), tra cui anche il ritmo cardiaco, attraverso lo studio delle caratteristiche dell'HRV è possibile valutare il funzionamento del SNA, in particolare dei due distretti che lo compongono e che lavorano in maniera coordinata tra loro: il Sistema Nervoso Simpatico e il Sistema Nervoso Parasimpatico.

In questa analisi, attraverso il confronto tra dati ottenuti da registrazioni effettuate su feti sani ed altri ottenuti da feti ipossici, e quindi in uno stato di sofferenza fetale, sono state ricavate le caratteristiche dell'HRV e da queste sono stati valutati i tracciati dei due casi: andando ad analizzare tutti i parametri si nota come la variabilità della frequenza cardiaca fetale sia maggiore nei casi in cui il feto si trovi in uno stato di buona salute mentre risulta limitata nel caso in cui il feto si trovi in uno stato di sofferenza, in questo caso l'ipossia. Andando a mettere a confronto le caratteristiche dell'HRV si può osservare come ad esempio il meanNN, che rappresenta l'intervallo medio tra un battito e l'altro, sia in media maggiore nei casi di feti sani (0,472 s) rispetto al valore che si ottiene per feti ipossici (0,0468 s); se si considerano le caratteristiche riguardanti la frequenza si nota che il contenuto delle Very Low Frequency (VLF) e delle Low Frequency (LF), che è correlato al funzionamento del Sistema Nervoso Parasimpatico, sia maggiore in media nei casi di ipossia (ipossici: 0,028 Hz, sani: 0,017 Hz), viceversa il contenuto delle High Frequency (HF), correlato al funzionamento del Sistema Nervoso Simpatico, è maggiore nel caso di feti sani. Di conseguenza il rapporto LF/HF, che è un indice di buon funzionamento della bilancia simpato-vagale, e quindi del SNA, risulta essere maggiore nel caso in cui il feto risulti essere in uno stato di buona salute (75,252) rispetto al caso in cui si trovi in una condizione di ipossia (74,95).

In conclusione quindi, sapendo che la variabilità cardiaca è strettamente correlata al funzionamento

del SNA, si può affermare che attraverso l'osservazione del battito cardiaco fetale nei vari stati di salute in cui il feto si trova è possibile valutare quale sia la risposta del SNA alle varie situazioni ed è dunque possibile valutare se queste funzioni in maniera adeguata e che quindi i due distretti che lo compongono siano in grado di compensarsi a vicenda come dovrebbero, dimostrando così che il SNA si sia perfettamente sviluppato durante la fase intrauterina.

# Indice

<b>Introduzione .....</b>	<b>I</b>
---------------------------	----------

## **1. Gravidanza e sviluppo fetale**

1.1 Fecondazione .....	1
1.2 Sviluppo del feto .....	3
1.2.1 Primo Trimestre.....	3
1.2.2 Secondo Trimestre .....	5
1.2.3 Terzo Trimestre .....	6
1.3 Fattori di rischio fetali e principali complicanze .....	7
1.4 Rischio materno durante la gravidanza .....	10
1.5 Sistema cardiocircolatorio fetale .....	11
1.5.1 Cuore fetale.....	11
1.5.2 Circolazione fetale .....	12
1.6 Sistema nervoso fetale.....	15

## **2. Tecniche di monitoraggio fetale e caratterizzazione della variabilità della frequenza cardiaca fetale**

2.1 Monitoraggio prenatale .....	17
2.2 Monitoraggio fetale .....	18
2.2.1 Cardiotocografia.....	19
2.2.2 Ecografia .....	21
2.2.3 Ecocardiografia fetale.....	22
2.2.4 Flussimetria Doppler .....	24

## **3. Frequenza cardiaca fetale e sua variabilità**

3.1 Frequenze cardiache fetali tipiche durante le fasi della gravidanza.....	25
3.2 Caratteristiche della frequenza cardiaca fetale.....	25
3.2.1 Variabilità della linea di base .....	26
3.2.2 Accelerazioni .....	26
3.2.3 Decelerazioni .....	27
3.3 Classificazione delle caratteristiche .....	28

#### **4. Analisi sperimentale**

4.1 Descrizione del database.....	29
4.2 Preprocessamento .....	30
4.3 Stima dei parametri della variabilità del ritmo cardiaco.....	30
4.4 Statistica.....	31
4.5 Risultati .....	32
<b>Discussione e conclusione .....</b>	<b>II</b>
<b>Appendice .....</b>	<b>V</b>
<b>Bibliografia .....</b>	<b>XVII</b>

## Introduzione

Durante le varie fasi della gravidanza è solitamente raccomandato svolgere una serie di controlli periodici al fine di tenere sotto controllo, oltre che la salute della donna, lo sviluppo e la salute del feto. Lo scopo principale di queste indagini è quello di monitorare eventuali situazioni di rischio, che potrebbero portare a complicanze durante la fase di gestazione e comportare rischi dannosi per il feto o per il bambino appena nato, ed intervenire di conseguenza, lì dove possibile. I tipi di esami da effettuare possono distinguersi in esami non invasivi (di screening) ed invasivi (diagnostici) e possono essere effettuati con apposite apparecchiature di diagnostica.

Uno dei principali test eseguiti durante la gravidanza è la cardiocografia (CTG), un esame non invasivo, e che quindi non comporta rischi né per la madre né per il feto, che permette di ottenere informazioni riguardanti le condizioni di salute del feto nelle ultime settimane di gravidanza e durante il travaglio, attraverso la rilevazione di particolari caratteristiche del battito cardiaco fetale messe a confronto con le contrazioni uterine. Una volta ricavate le informazioni necessarie riguardanti il battito cardiaco del futuro nascituro, si possono facilmente ricavare informazioni riguardanti l'HRV (acronimo di Heart Rate Variability) del feto, ovvero la variabilità della frequenza del ritmo cardiaco fetale in un certo intervallo e, attraverso questo dato, ottenere informazioni riguardanti lo stato di attività del Sistema Nervoso Autonomo (SNA) fetale. Il SNA, infatti, regola sistemi importanti del nostro corpo, tra cui anche il ritmo cardiaco, ed è costituito a sua volta da due rami: un ramo parasimpatico, che abbassa la frequenza cardiaca e perciò dà più spazio alla variabilità tra i successivi battiti cardiaci, e un ramo simpatico, che aumenta la frequenza cardiaca dando di conseguenza meno spazio alla variabilità tra i battiti cardiaci successivi; quando il ramo parasimpatico è attivo il ramo simpatico è inattivo e viceversa.

In questo studio, dunque, si metterà in mostra come attraverso la rilevazione e lo studio del battito cardiaco fetale si possa valutare se il sistema nervoso fetale stia o meno svolgendo normalmente la sua funzione e attraverso questo capire se il feto si trovi in uno stato di sofferenza o, viceversa, sia in salute.

# Capitolo 1

## Gravidanza e sviluppo fetale

La gravidanza, detta anche gestazione, è la condizione della donna che si manifesta dal momento del concepimento fino al momento del parto e quindi dell'espulsione del feto.

La durata della gravidanza viene calcolata in settimane a partire dal primo giorno dell'ultima mestruazione e la sua durata in media è di circa 37-41 settimane, tuttavia, non è insolito osservare gravidanze pretermine, in cui il parto avviene prima delle 37 settimane, o gravidanze che si protraggono oltre le 42 settimane, dette gravidanze protratte.

Durante questo periodo il corpo materno subisce importanti cambiamenti utili a favorire lo sviluppo del feto. [1]

### 1.1 Fecondazione

La gravidanza ha inizio con la fecondazione che permette, attraverso l'unione di due gameti di sesso diverso, di produrre un uovo fecondato, o zigote, che darà vita ad un nuovo individuo. Tutto parte dagli spermatozoi, questi, originati all'interno dei testicoli maschili, subiscono importanti cambiamenti durante questa fase per far sì che diventino capaci di fecondare. Il processo di fecondazione avviene all'interno dell'apparato riproduttivo femminile, in particolare all'interno delle vie genitali costituite da tube uterine, utero e vagina.

L'utero è un organo cavo posto al centro della piccola pelvi e all'interno del quale avviene lo sviluppo del feto; le pareti di questo organo sono rivestite da una tonaca mucosa (endometrio), una tonaca sierosa (perimetrio) ed una muscolare (miometrio), composta da tre strati di muscolatura che durante il parto si contraggono con forza per favorire l'espulsione del feto. Inoltre, di quest'organo è possibile distinguere tre porzioni: la porzione superiore, chiamata fondo dell'utero, la porzione intermedia, ovvero il corpo dell'utero, e la porzione inferiore, il collo dell'utero detto anche cervice, che mette in comunicazione l'apparato riproduttivo con l'ambiente esterno attraverso la vagina.

Le tube uterine, o di Falloppio, sono due condotti posti lateralmente all'utero che collegano la cavità uterina con le due ovaie; sono rivestite all'interno da un muco cigliato che, attraverso il suo movimento, permette di creare una corrente di secreto in direzione dell'utero; sono inoltre suddivisibili in quattro porzioni: infundibulare, ampollare, istmica e intramurale. [2]

Le ovaie, poste lateralmente all'utero, hanno un duplice ruolo: oltre a produrre gli ovuli, elementi

indispensabili per la riproduzione, secernono gli ormoni sessuali femminili. Queste sono ricoperte da un tessuto epiteliale superficiale al di sotto del quale è presente uno strato di tessuto connettivo denso, formato da una zona midollare, in cui passano i vasi sanguigni che irrorano l'organo, e da una zona corticale, caratterizzata dalla presenza dei follicoli oofori primordiali che diventeranno successivamente ovuli. Ogni mese alcuni di questi follicoli primordiali intraprendono, in seguito ad uno stimolo ormonale, un processo di maturazione (fase follicolare) che li porterà ad attraversare varie fasi per poi arrivare alla formazione di un follicolo maturo; parallelamente allo sviluppo del follicolo anche l'oocita presente in esso matura, passando da oocita primario ad oocita secondario; sempre in questo periodo le cellule follicolari si moltiplicano e creano attorno all'oocita una membrana granulosa spessa, dando così origine ad una struttura chiamata cumulo ooforo; tra questa struttura e l'oocita è inoltre presente uno strato ricco di glicoproteine, detto zona pellucida, separata dall'oocita grazie allo spazio perivitellino.

La fase follicolare termina con l'ovulazione, ovvero l'esplosione e la successiva espulsione da parte del follicolo dell'oocita secondario (ovulo). Tuttavia, nonostante siano molti i follicoli che attraversano la fase della maturazione, solo uno andrà incontro all'ovulazione e, una volta espulso, l'ovulo emigra all'interno della tuba di Falloppio; infatti, è proprio nelle ampolle delle tube uterine che normalmente avviene la fecondazione, dove l'ovocita è raggiunto dagli spermatozoi. Questi ultimi attraversano la vagina in gran numero, circa 200-300 milioni, e giungono nel canale del collo dell'utero che è generalmente ricoperto da un muco glicoproteico, chiamato muco cervicale, organizzato in una densa rete utile ad impedire ai gameti maschili di accedere all'utero ma, nel periodo di ovulazione, questo muco diventa più fluido e si riorganizza in filamenti che permettono il passaggio degli spermatozoi verso l'utero.

Una volta passato il canale del collo dell'utero, gli spermatozoi risalgono, attraverso il movimento flagellare e grazie soprattutto alla spinta data dalle contrazioni uterine, fino al fondo dell'utero. In questa fase gli spermatozoi sono sottoposti ad una importante selezione, infatti solo 1 ogni 1.000.000 raggiunge l'ampolla mentre gli altri vengono distrutti, e alla capacitazione in cui la loro membrana plasmatica viene modificata e diviene più permeabile agli ioni calcio; ciò ne determina l'iperattivazione e cioè l'acquisizione di una maggiore motilità flagellare.

Nonostante il gran numero di spermatozoi capacitati, soltanto una piccola parte di loro, circa 200, raggiunge il cumulo ooforo dando così inizio alla fecondazione.

Degli spermatozoi rimanenti solo uno porterà a termine la fecondazione, gli altri però non sono inutili, infatti, una volta raggiunta la corona radiata, ovvero lo strato di cellule granulose che protegge l'ovocita, attraverso gli enzimi che trasportano al loro interno, gli spermatozoi saranno in grado di



separare queste cellule mettendo così allo scoperto la superficie dell'ovocita verso cui poi si dirigerà uno degli ultimi spermatozoi sopravvissuti. Questo raggiunge la zona pellucida e comincia a aderire alla sua superficie: da questo momento ha inizio la reazione acrosomiale che consiste nella fusione della membrana plasmatica dell'ovocita con la membrana esterna dello spermatozoo (acrosoma), in questo modo gli enzimi acrosomiali vengono rilasciati e questo permette l'avanzamento del gamete attraverso la zona pellucida e il raggiungimento dello spazio attorno l'ovocita, lo spazio perivitellino. A questo punto la membrana plasmatica dello spermatozoo è fusa con quella dell'ovocita e il contenuto dello spermatozoo è penetrato nell'ovocita provocando l'unione dei gameti maschili e femminili. Con questa unione si attiva la reazione corticale, consistente nel rilascio di enzimi nello spazio perivitellino che impediscono ad altri spermatozoi di attraversare la zona pellucida, inibendo quindi la possibilità di una fecondazione multipla.

I cromosomi dell'ovocita e dello spermatozoo vanno a formare due pronuclei distinti, costituendo così l'ovocito fecondato a due pronuclei; tali pronuclei svolgono separatamente l'interfase con duplicazione del DNA e la profase della divisione mitotica e solo durante la metafase, in cui gli involucri nucleari si rompono, i cromosomi materni e paterni si allineano, mescolandosi nello stesso fuso.

A questo punto la cellula con assetto cromosomico diploide è lo *zigote*, ovvero la prima cellula del nuovo individuo. [3-4]

## 1.2 Sviluppo del feto

La fase di sviluppo fetale, che dura circa 9 mesi, può essere suddivisa in 3 trimestri che durano tra le 12 e le 14 settimane; durante questo periodo il futuro nascituro comincia a sviluppare la morfologia umana e tutti gli organi necessari alla vita extra-uterina.

Nella fase iniziale, detta di embriogenesi, dalla 5<sup>a</sup> alla 10<sup>a</sup> settimana, è più corretto parlare di embrione mentre nella fase successiva, dalla fine della 10<sup>a</sup> settimana fino al parto, si parla di feto.

### 1.2.1 Primo Trimestre

Il primo trimestre di gravidanza va dall'ultima mestruazione fino alla fine della 12<sup>a</sup> settimana, in questo periodo, considerato il più delicato, il rischio di aborto spontaneo è del 20-25%. Durante le prime due settimane non sono avvenuti né la fecondazione né il concepimento, è solo

durante la terza settimana circa che avviene la fecondazione e inizia così il primo stadio di sviluppo embrionale.

A questo punto la cellula-uovo fecondata, ovvero lo zigote, a poche ore dalla sua formazione, inizia a dividersi in modo continuo (fase di segmentazione) fino alla formazione di cellule man mano più piccole, chiamate blastomeri, e inizia a risalire lungo le tube di Falloppio, verso l'utero. In questa fase si forma un aggregato di cellule detto morula che poi si trasformerà in una struttura cava, la blastocisti. Le cellule di quest'ultima possono essere suddivise in due gruppi: il primo gruppo di cellule, costituito dallo strato più esterno, andrà a costituire la placenta mentre il secondo gruppo, lo strato cellulare interno, si svilupperà in embrione.

La blastocisti si attacca all'endometrio, parete mucosa all'interno dell'utero, circa 5-6 giorni dopo la fecondazione attraverso un processo, definito impianto, che giunge a completamento dopo 9-10 giorni e inizia a produrre alcuni ormoni utili alla gravidanza, come ad esempio la gonadotropina corionica umana (HCG – Human Chorionic Gonadotropin), che aiutano a mantenere lo stato di gravidanza producendo progesterone e bloccando il ciclo mestruale.

Durante la 4ª settimana l'embrione inizia a svilupparsi e si possono distinguere tre strati di cellule: dal foglietto embrionario esterno, o ectoderma, si formeranno la pelle (che inizialmente sarà trasparente), le unghie, i capelli, i peli, il sistema nervoso e il cervello; dal foglietto embrionale intermedio, o mesoderma, avranno origine lo scheletro, i muscoli, il tessuto adiposo, gli organi riproduttivi, il cuore e il sangue; dal foglietto embrionale interno, o endoderma, si svilupperanno gli apparati digerente, respiratorio e urinario.

A questo punto, alla fine del primo mese, l'embrione è lungo circa 4 mm e pesa 2-3 g. Dalla 5ª settimana inizia a formarsi il cuore e si avvia la circolazione sanguigna, alla fine della 6ª settimana il cuore risulta ben formato e si possono registrare le prime pulsazioni ritmiche; infatti, questo periodo coincide all'incirca con il periodo della prima ecografia.

Sempre in questo periodo, nella parte posteriore dell'embrione, sono individuabili delle cellule allineate da cui avrà origine il tubo neurale; all'estremità superiore di queste si trovano anche due lobi tessutali dai quali si formerà il cervello.

Tra la 7ª e l'8ª settimana inizia a delinearsi il volto, si iniziano a formare occhi e palpebre, fegato, reni, polmoni, intestino e iniziano a intravedersi i primi abbozzi di arti che tra la 9ª e le 10ª settimana cominciano a sviluppare noduli da cui poi origineranno mani e piedi; anche il tronco, che inizialmente aveva forma a "C", ora inizia a raddrizzarsi.

Alla fine del secondo mese il volto è già definito, mani e piedi sono formati e iniziano a differenziarsi gli organi interni; l'embrione è lungo circa 25 mm e pesa 5-6 g.

Dalla 12<sup>a</sup> settimana inizia il periodo fetale; durante il terzo mese l'embrione, che ora può essere chiamato feto, continua a crescere e definirsi, in particolar modo cresce più rapidamente la testa che dovrà accogliere il cervello, si apre il cavo orale, si formano palpebre ed orecchio esterno. In queste settimane inizia anche l'ossificazione, il feto inizia a muoversi e a compiere i primi respiri, deglutizioni e singhiozzi, inoltre il feto inizia a bere e conseguentemente a produrre urina. Alla fine del terzo mese il cuore funziona perfettamente, i battiti al minuto (bpm) sono tra i 110 e i 160, la lunghezza raggiunge circa gli 8 cm e il peso i 50 g. [5-6]

### 1.2.2 Secondo Trimestre

Il secondo trimestre di gravidanza va dalla 12<sup>a</sup> alla 24<sup>a</sup> settimana, in questa fase il feto cresce velocemente e tutte le strutture formatesi nel trimestre precedente vanno a consolidarsi: gli organi sono formati ma devono ancora svilupparsi.

Durante il quarto mese l'apparato genitale inizia a formarsi e il sesso del feto è ben riconoscibile; la pelle, che è trasparente, comincia ad essere ricoperta da una leggera peluria chiamata lanugine, cominciano a svilupparsi le papille gustative e il liquido amniotico inizia ad assumere il sapore di ciò che la madre mangia, allo stesso tempo nel tratto intestinale, comincia a formarsi una sostanza verdastra, il meconio, che si accumulerà per poi essere espulsa appena dopo la nascita; questo sarà il primo movimento intestinale del bambino.

Sempre in questo periodo il cervello comincia ad avere controllo dei muscoli facciali, il feto inizia a fare smorfie e comincia a sviluppare i muscoli che serviranno alla suzione, inoltre il futuro nascituro sarà in grado di muovere le dita, succhiarle e afferrare il cordone ombelicale.

Intorno al quinto mese i muscoli iniziano a definirsi e rinforzarsi e la madre inizia a percepire i primi movimenti fetali che inizialmente saranno più deboli e sporadici per poi diventare più frequenti e intensi. Durante questa fase si sviluppa anche l'apparato uditivo, il feto così riesce a sentire i primi rumori; gli occhi iniziano a muoversi anche se le palpebre rimarranno chiuse fino la 28<sup>a</sup> settimana circa; gli arti si trasformano fino a raggiungere sembianze simili a quelle di un bambino. Il cuore del feto, in questo periodo, batte al doppio della velocità di quello della mamma e il battito cardiaco diventa percepibile anche attraverso uno stetoscopio; la pelle inizia a ricoprirsi di una sostanza bianca pastosa, la vernice caseosa, che protegge il feto dal liquido amniotico, nel frattempo inizia a svilupparsi lo strato adiposo sotto la pelle, a mano a mano che questa diventa meno trasparente.

Nel sesto mese gli organi sono quasi del tutto sviluppati, si formano il midollo osseo, la milza e i

polmoni concludono il loro processo di maturazione, oltre ciò compaiono anche unghie e capelli, gli occhi continuano a svilupparsi e i sensi, tra cui il tatto, diventano più precisi.

Il cervello fetale, fino a questo momento liscio, inizia a sviluppare le circonvoluzioni e a crescere rapidamente mentre il sistema nervoso è abbastanza sviluppato da controllare diverse funzioni, anche le difese immunitarie migliorano; infine il feto comincia ad alternare cicli di sonno e veglia, dormendo per la maggior parte del tempo e svegliandosi soprattutto quando la madre è in fase di rilassamento. In questo periodo si esegue solitamente la seconda ecografia che ha lo scopo soprattutto di valutare la morfologia degli organi che si stanno creando ed individuare eventualmente delle malformazioni. Dal sesto mese in poi, grazie allo sviluppo della patologia intensiva neonatale, una buona percentuale di bambini riescono a sopravvivere anche in caso di parto prematuro grazie all'aiuto di particolari incubatrici e di supporti respiratori, nutrizionali e farmacologici, tuttavia, c'è una significativa percentuale di rischio per i bambini nati tra la 23<sup>a</sup> e la 25<sup>a</sup> settimana di manifestare problemi neurologici.

Alla fine del sesto mese, e quindi del secondo trimestre, il feto ha raggiunto quasi 1 kg di peso ed è lungo circa 35 cm. [6]

### 1.2.3 Terzo Trimestre

Il terzo trimestre va dalla 25<sup>a</sup> alla 40<sup>a</sup> settimana o comunque fino al momento del parto. In questo periodo il feto fondamentalemente completa la sua crescita, raddoppiando il suo peso e portando a termine il suo processo di formazione, preparandosi al momento conclusivo della gestazione, il parto.

Durante il settimo mese di gravidanza, il sistema nervoso del feto è abbastanza maturo da consentire il mantenimento della temperatura corporea, inoltre i polmoni, che non ancora iniziano a funzionare, compiono dei movimenti ritmici che simulano la respirazione e si preparano dunque alla vita fuori dall'utero. Le ossa sono pienamente sviluppate, anche se ancora morbide e flessibili, e il feto inizia ad accumulare il suo proprio calcio, ferro e fosforo; anche i muscoli e le articolazioni a questo punto sono abbastanza sviluppati da consentire importanti movimenti (soprattutto calci e capriole) che vengono chiaramente percepiti dalla madre.

Tra il settimo e l'ottavo mese le palpebre, fin ora chiuse, cominciano ad aprirsi e muoversi e le pupille, ora sensibili alla luce, fanno sì che il feto risponda a stimoli luminosi.

La pelle del futuro nascituro, che fino a questo momento aveva un aspetto rugoso a causa della maggiore crescita del tessuto epiteliale rispetto allo strato adiposo sottocutaneo, grazie all'aumento

costante di peso, e quindi all'accumulo di tessuto adiposo, comincia ad avere un aspetto più liscio e paffuto; anche il colore varia passando dal rosso al rosa.

Nel corso dell'ottavo mese di gestazione comincia a scomparire la lanugine dalla pelle, il cervello continua ad ingrandirsi e le ossa ad indurirsi, ad eccezione di quelle del cranio che rimangono più "flessibili" in previsione del parto; sempre nello stesso periodo il feto comincia a posizionarsi a testa in giù con la testa rivolta verso il collo dell'utero, preparandosi al parto.

Approssimativamente verso la fine dell'ottavo mese si esegue la terza ecografia che consente di monitorare lo sviluppo del feto, la condizione della placenta e del flusso di sangue ed inoltre di valutare se la posizione assunta dal bambino sia corretta.

Al nono mese di gravidanza lo sviluppo del feto può considerarsi terminato, sia gli organi che il cervello sono pronti alla vita extra-uterina; il peso continua ad aumentare come anche le dimensioni tanto da poter notare una diminuzione dei movimenti in quanto, avendo riempito l'utero, il feto ha poco spazio di movimento.

Dalla 38<sup>a</sup> settimana il feto è considerato a termine e potrà nascere in qualsiasi momento. Il *travaglio* è il momento finale della gravidanza; questa fase inizia con contrazioni irregolari e di intensità variabili utili a preparare il collo dell'utero al parto, il travaglio è poi suddiviso in più stadi: durante il primo stadio si hanno una fase latente, durante la quale le contrazioni si fanno progressivamente più regolari e coordinate e il collo dell'utero inizia a dilatarsi ed appiattirsi, e una fase attiva, in cui il collo dell'utero completa la sua dilatazione.

A questo punto, se le membrane (sacco amniotico) non si sono rotte spontaneamente, i medici praticano l'amnioressi, ovvero la rottura artificiale delle membrane, al fine di far progredire più velocemente il travaglio.

Il secondo stato del travaglio va dal momento in cui la dilatazione del collo è completa fino al momento in cui il feto viene espulso; in media questa fase dura circa due ore e la madre e il feto sono monitorati in maniera continua o dopo ogni contrazione.

Il terzo stato del travaglio inizia dopo la nascita del neonato e termina con l'espulsione della placenta. Alla nascita il bambino pesa dai 3 Kg ai 4,5 Kg e ha una lunghezza in media di 48-53 cm. [6-7]

### 1.3 Fattori di rischio fetali e principali complicanze

Durante il momento del concepimento e durante la gravidanza possono evidenziarsi dei difetti congeniti; questi sono un insieme di alterazioni dello sviluppo del feto che causano problemi nello

sviluppo corporeo e nel funzionamento di organi e molecole biologiche.

In generale tale condizione è abbastanza diffusa, colpisce milioni di bambini nel mondo ogni anno, tuttavia, bisogna tener conto che esistono migliaia di casi diversi, alcuni più gravi di altri, e, se non rintracciati e trattati tempestivamente, possono portare a disabilità permanenti o addirittura essere fatali (sono tra le cause principali di morte per bambini durante il primo anno di vita). [8]

I difetti congeniti possono suddividersi principalmente in due categorie:

1. **Difetti congeniti strutturali:** riferiti a problemi della struttura corporea, alcuni esempi sono:
  - Cardiopatie congenite
  - Ipospadi
  - Piede torto
  - Sindrome di Down
  - Labioschisi
  - Spina bifida
  
2. **Difetti congeniti funzionali o di sviluppo:** riguardanti anomalie nel funzionamento di un sistema corporeo, possono includere:
  - Problemi al sistema nervoso o al cervello, questi comportano disabilità intellettuali e dello sviluppo, disturbi del comportamento, difficoltà nel movimento o del linguaggio (Esempi: Sindrome di Down, Sindrome di Prader-Willi, Sindrome dell'X Fragile)
  - Problemi sensoriali, come sordità o cecità
  - Disordini metabolici, tra i più comuni ipertiroidismo e fenilchetonuria
  - Disturbi degenerativi, non sempre visibili alla nascita ma che insorgono con il passare del tempo come ad esempio la distrofia muscolare.

Bisogna inoltre considerare che alcuni difetti congeniti possono attaccare più parti del corpo e portare ad avere sia difetti strutturali che funzionali.[9-10]

Le cause da cui si sviluppano queste anomalie sono varie e nella maggior parte dei casi rimangono sconosciute; tra i principali problemi che causano una o più di queste condizioni troviamo:

- Alterazioni cromosomiche: solitamente il bambino riceve 23 cromosomi dalla madre e 23 dal padre; nel caso in cui dovesse nascere senza tutti i 46 cromosomi o con pezzi di cromosomi mancanti o duplicati, allora si ha un'anomalia;
- Alterazioni genetiche: si ha il giusto numero di cromosomi ma i geni presenti su di essi presentano delle anomalie;

- Comportamenti durante la gravidanza che mettono a rischio il bambino: includono uno stile di vita non salutare (fumo, alcol, droghe), un alterato stato di salute dei genitori (come anche malattie croniche) ma anche l'esposizione a sostanze tossiche o ad alcuni farmaci;
- Combinazione di problemi genetici e ambientali: nel caso sia presente una tendenza genetica ad un determinato problema, questa, combinata con l'esposizione a determinati fattori ambientali durante la gravidanza, comporta la comparsa di anomalie.

Grazie ai moderni sistemi di diagnosi prenatale è possibile rilevare sin da subito eventuali problemi e difetti congeniti, in questo modo, attraverso l'identificazione precoce, il trattamento e le cure appropriate, si permette ai bambini che sopravvivono di avere una buona qualità di vita e a molte persone di raggiungere il loro pieno potenziale durante la vita. [11]

Un'altra complicanza che si può rilevare durante la gravidanza e a cui bisogna prestare attenzione è la sofferenza fetale, definita anche come "asfissia intrapartum". Questa è una grave perturbazione dell'omeostasi fetale dovuta a un deficit degli scambi respiratori tra feto e madre che non permette al bambino di ricevere sufficiente ossigeno; avviene di norma durante il travaglio, ma anche nel caso in cui la gravidanza duri più del dovuto. Il ridotto apporto di ossigeno può essere categorizzato in tre tipi: (1) ipossiemia, che comporta l'abbassamento del livello di ossigeno nel sangue arterioso fetale ma che non condiziona il funzionamento degli organi, (2) ipossia, che provoca riduzione di ossigeno e quindi di metabolismo anaerobico nei tessuti periferici, e, nel caso più grave, (3) asfissia, in cui l'ipossia si estende anche agli organi centrali come cuore, cervello e ghiandole surrenali, provocando così problemi di acidosi metabolica che possono comportare lesioni cerebrali e non raramente anche la morte. [12] L'ipossia, se non individuata e trattata tempestivamente, può provocare anche danni gravi ed irreversibili: nel neonato affetto da asfissia, una delle principali condizioni cliniche che si può manifestare è l'encefalopatia ipossico-ischemica (HIE) che comporta danni cerebrali a causa di carenza di ossigeno generando, pertanto, l'ischemia cerebrale; questa si ha quando il cervello, non ricevendo abbastanza sangue e quindi ossigeno, non riesce a compensare i suoi bisogni metabolici, comportando la morte del tessuto cerebrale; questo fenomeno provoca nel bambino ritardi dello sviluppo e cognitivi ma anche menomazioni motorie. La HIE è tipica del neonato a termine e la gravità del danno cerebrale che comporta dipende dal grado di ipossia. La Classificazione Internazionale delle malattie (1998) identifica come condizione di sofferenza fetale la sola presenza di acidemia fetale metabolica, escludendo così dalla definizione problemi dovuti ad un insolito equilibrio acido-base transitorio, il liquido amniotico tinto di meconio e le anomalie del ritmo e/o della frequenza cardiaca fetale che sono tuttavia complicanze che possono presentarsi e di cui bisogna tener conto. [13]

## 1.4 Rischio materno durante la gravidanza

Oltre i fattori di rischio della gravidanza derivanti direttamente dal futuro nascituro, bisogna considerare i fattori di rischio che derivano dalla madre. La donna, infatti, può presentare alcuni tipi di problemi, che possono essere presenti prima della gravidanza o derivare proprio da questa, che mettono a rischio oltre che la sua salute anche quella del feto. È molto importante che la donna sia sottoposta ai dovuti controlli e accertamenti prima e durante la gestazione per evitare rischi e complicazioni. Alcuni tra i principali problemi preesistenti nella madre e che possono provocare complicanze durante la gravidanza sono: ipertensione, ovvero una pressione alta e fuori controllo che può provocare danni ai reni materni, una restrizione della crescita fetale e preeclampsia (una patologia che comporta innalzamento di pressione con successivo distacco della placenta e/o parto pretermine, causando problemi al neonato subito dopo il parto); diabete, che comporta alti livelli di glicemia che possono provocare difetti congeniti prematuri, talvolta anche prima che la donna scopra di essere incinta; malattie e infezioni a trasmissione sessuale, come la sifilide, che può provocare la morte del feto, o l'HIV che, con buona probabilità, può essere trasmessa al feto; anomalie strutturali del tratto genitale, soprattutto di utero e cervice, che possono determinare anomalie del feto ma anche aborti spontanei o travagli pretermine; disturbi renali che provocano un altro rischio di aborto e difficoltà nell'avvio di una gravidanza.

Per quanto riguarda invece i fattori di rischio che si presentano nella donna durante la gravidanza, oltre a diabete gestazionale e preeclampsia, si possono trovare: anemia, quando si ha un ridotto numero di globuli rossi nel sangue che fa sì che la madre manifesti sintomi come stanchezza e malessere, ed infezioni del tratto urinario che potrebbero necessitare di una cura attraverso antibiotici. Bisogna inoltre tenere conto delle condizioni della gravidanza, ad esempio una gravidanza gemellare ha un fattore di rischio maggiore, e di eventuali gravidanze pregresse, se ci sono stati casi di parto pretermine o di aborto spontaneo la gravidanza deve essere attentamente monitorata. Inoltre, un importante fattore da valutare è l'età della futura madre: le adolescenti hanno un' aumentata incidenza di preeclampsia, travaglio pretermine e anemia e spesso la causa è da ricercare nel fatto che le adolescenti tendono a trascurare la cura prenatale, mentre, le gravidanze portate avanti da donne con più di 35 anni sono statisticamente soggette a rischi maggiori come neonati con malattie congenite e complicazioni durante il parto che spesso richiede la procedura di un parto cesareo (chirurgica). Altri fattori che influenzano la gravidanza e la salute della donna sono riconducibili al peso (in base all'indice di massa corporea le future mamme sono incoraggiate a seguire particolari diete) e allo stile di vita materno che, come precedentemente detto, deve essere sano per salvaguardare la salute bambino. [14-15]



## 1.5 Sistema cardiocircolatorio fetale

Nel corso della fase prenatale, la circolazione corporea fetale è differente rispetto a quella dell'adulto; il feto non è ancora in grado di respirare e nutrirsi autonomamente e il liquido amniotico in cui è immerso, a sua volta, non contiene né ossigeno né nutrimenti e quindi gli scambi gassosi, l'apporto di materiali nutrizionali e l'eliminazione dei cataboliti si realizzano mediante la placenta, ovvero un annesso fetale che unisce il feto alle pareti della cavità uterina e che collega la madre al futuro nascituro, attraverso dei vasi sanguigni, facendo in modo così che sia il sangue materno a fornire tutto il necessario alla crescita e al mantenimento del bambino durante tutto il periodo embrionale prima e fetale poi.

### 1.5.1 Cuore fetale

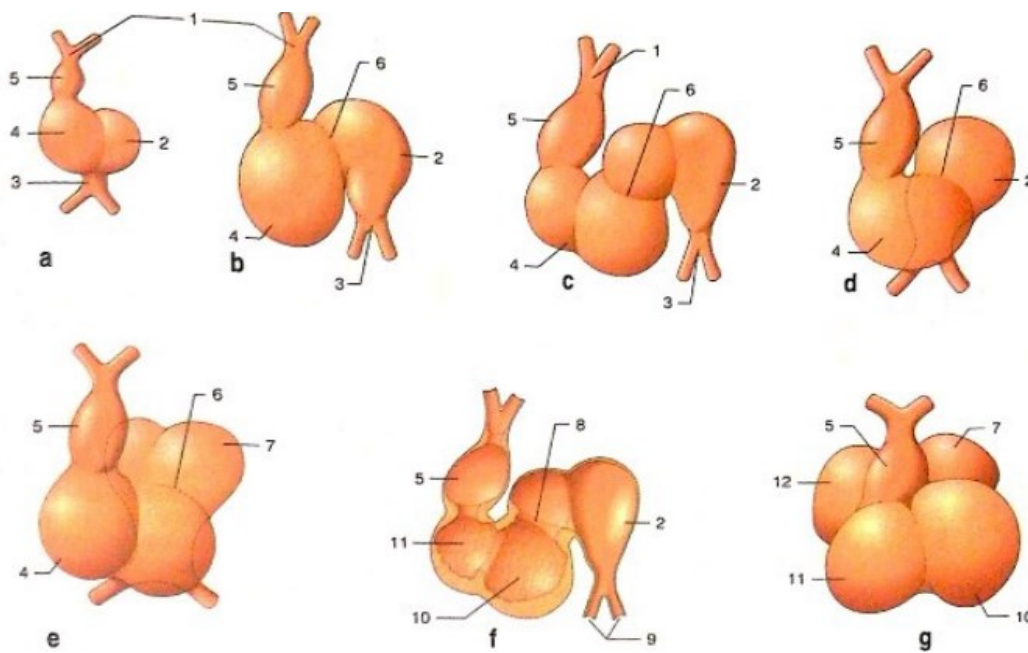
I primi segni di formazione e sviluppo del cuore si manifestano tra la terza e la quarta settimana di sviluppo embrionale nella regione cefalica, prima ancora che l'embrione inizi a prendere forma, e completa il suo sviluppo durante il secondo mese di gravidanza.

Il cuore deriva embriologicamente dal mesoderma: inizialmente le cellule mesenchimali, specializzate nella formazione di vasi sanguigni, sono ammassate in maniera disordinata, successivamente si organizzano per formare i due tubi endocardici destro e sinistro che si uniranno in un solo tubo cardiaco, detto primitivo, il quale, dopo 22-23 giorni dalla fecondazione, inizierà a battere in modo tale che i tessuti, grazie all'apporto di sangue, possano crescere e svilupparsi. Il tubo cardiaco primitivo (Fig.1) presenta dei restringimenti che lo dividono in cinque parti: il bulbo, diviso a sua volta in tronco arterioso primitivo, cono e ventricolo primitivo destro; il ventricolo sinistro; l'atrio; il seno venoso.

Dopo fenomeni di allungamento, torsione e sepimentazione, il tubo cardiaco si trasforma in cuore, suddiviso in atri e ventricoli destri e sinistri, entrambe separati da una valvola.

Il bulbo si trasforma in canale atrioventricolare che a sua volta si suddivide in destro e sinistro: il canale destro diventerà la futura valvola atrioventricolare destra, o tricuspide, mentre il canale sinistro diventerà la valvola atrioventricolare sinistra, o mitrale.

I ventricoli sono separati da un setto intraventricolare mentre gli atri, durante la vita intrauterina, sono collegati attraverso un forame ovale, detto foro di Botallo, che si occluderà solo dopo la nascita; questo fa sì che nella vita fetale non ci sia una netta distinzione tra sangue arterioso e sangue venoso. Infine il tronco arterioso e il cono si suddividono in due canali che andranno a formare l'aorta e l'arteria polmonare.



**Figura 1:** Sviluppo del cuore (28°-34° giorno)

1-Tronco arterioso; 2-Atrio; 3-Seno venoso; 4-Ventricolo; 5-Bulbo cardiaco; 6-Canale atrioventricolare; 7-Atrio sinistro; 8-Orifizio del canale atrioventricolare; 9-Vene della circolazione generale; 10-Ventricolo sinistro; 11-Ventricolo destro; 12-Atrio destro.

Dopo fenomeni di allungamento, torsione e sepimentazione, il tubo cardiaco si trasforma in cuore, suddiviso in atri e ventricoli destri e sinistri, entrambe separati da una valvola.

Il bulbo si trasforma in canale atrioventricolare che a sua volta si suddivide in destro e sinistro: il canale destro diventerà la futura valvola atrioventricolare destra, o tricuspide, mentre il canale sinistro diventerà la valvola atrioventricolare sinistra, o mitrale.

I ventricoli sono separati da un setto intraventricolare mentre gli atri, durante la vita intrauterina, sono collegati attraverso un forame ovale, detto foro di Botallo, che si occluderà solo dopo la nascita; questo fa sì che nella vita fetale non ci sia una netta distinzione tra sangue arterioso e sangue venoso. Infine il tronco arterioso e il cono si suddividono in due canali che andranno a formare l'aorta e l'arteria polmonare. [16]

### 1.5.2 Circolazione fetale

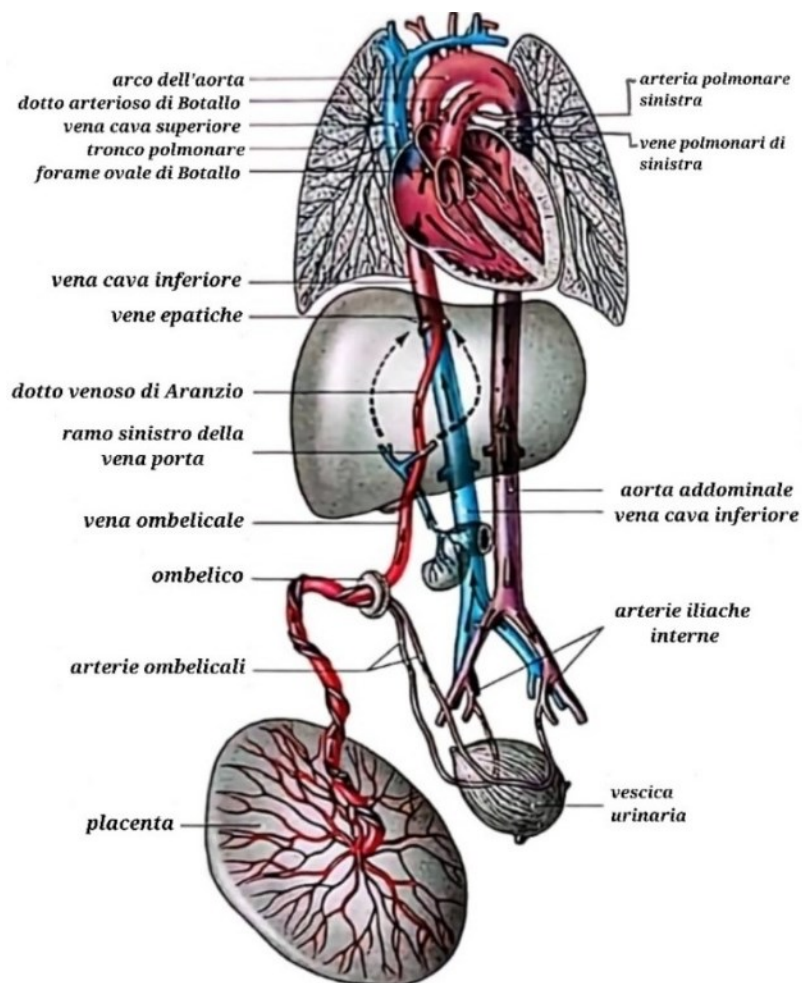
Come precedentemente detto durante la vita fetale la circolazione corporea segue un percorso diverso rispetto alla vita postnatale.

La circolazione fetale (Fig.2) avviene ad opera dei vasi contenuti nel cordone ombelicale; questi collegano il feto alla placenta e sono: la vena ombelicale, che porta il sangue proveniente dalla madre,

ricco di ossigeno, dalla placenta verso il cuore del feto, e le due arterie ombelicali che portano il sangue ricco di CO<sub>2</sub> dal cuore del feto verso la placenta.

Il sangue materno, una volta raggiunta la placenta, costituita da un versante materno e un versante fetale, cede ossigeno e nutrienti al sangue fetale che, grazie alla vena ombelicale, raggiunge il feto e si getta nella vena porta dirigendosi così verso il fegato; tuttavia, essendo questo sangue già ottimale (perché già metabolizzato dal fegato materno), per mezzo del dotto venoso di Aranzio, evita di passare in quest'ultimo e si immette nella vena cava inferiore raggiungendo così il cuore.

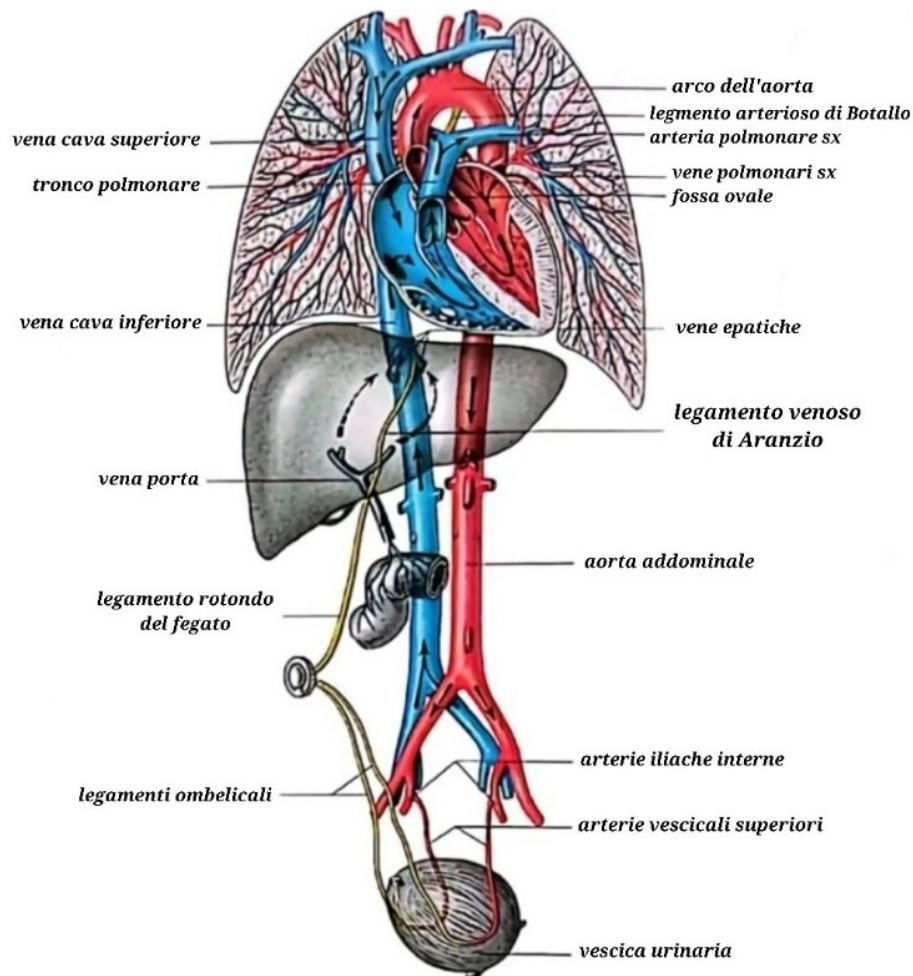
Il sangue ossigenato entra nell'atrio destro ma, essendo atrio destro e sinistro collegati attraverso il forame di Botallo, gran parte del sangue passa direttamente nell'atrio sinistro; da questo passa poi nel ventricolo sinistro raggiungendo così l'aorta e, in seguito, la circolazione generale che lo trasporta verso tutti gli organi, in particolare testa e cervello, che ricevono in questo modo ossigeno e nutrienti. La restante parte di sangue che non attraversa il forame ovale, invece, raggiunge il ventricolo destro e prende la via dell'arteria polmonare ma, poiché i polmoni non ancora svolgono le funzioni a cui



*Figura 2: Organizzazione generale della circolazione fetale. In rosso è indicato il sangue arterioso,*

sono destinati nella vita postnatale, l'arteria polmonare bypassa il passaggio attraverso i polmoni e, attraverso il dotto arterioso di Botallo, rigetta il sangue all'interno dell'aorta. Una volta attraversato gran parte dell'organismo fetale, il sangue, impoverito di ossigeno, attraversa le due arterie ombelicali e torna nella placenta, ricominciando così un altro giro.

Subito dopo la nascita (Fig.3) alcune formazioni presenti durante la vita fetale cessano la loro funzione: il cordone ombelicale viene reciso dopo la nascita e la placenta viene espulsa subito dopo il parto; con i primi respiri i polmoni si riempiono d'aria, la pressione al loro interno si riduce e questo fa sì che il sangue sia richiamato dall'arteria polmonare, comportando così la chiusura del dotto arterioso di Botallo; con l'aumentare del flusso polmonare anche il forame ovale di Botallo inizia a chiudersi, portando così alla separazione tra atrio destro e sinistro del cuore. I vasi ombelicali si trasformano in legamenti, in particolare la vena ombelicale dà origine al legamento rotondo del fegato, le arterie ombelicali diventano i legamenti ombelicali laterali e il dotto venoso di Aranzio e il dotto arterioso di Botallo danno origine ai legamenti omonimi. [16]



**Figura 3:** Organizzazione generale della circolazione subito dopo la nascita. In rosso è indicato il sangue arterioso, in blu il sangue venoso e in viola il sangue misto

## 1.6 Sistema nervoso fetale

Il sistema nervoso inizia a svilupparsi dopo circa tre settimane dal concepimento, quando l'ectoderma della placca neurale inizia a differenziarsi in tessuto nervoso.

Nella fase iniziale dello sviluppo embrionale, il cervello è l'organo che cresce più velocemente. Verso la fine della quarta settimana di gestazione, il tubo neurale è praticamente formato e nella zona cefalica iniziano ad evidenziarsi tre vescicole (Fig.4): il prosencefalo, il mesencefalo e il romboencefalo; contemporaneamente, nell'estremità opposta dell'embrione, il tubo neurale dà origine al midollo spinale.

A livello del mesencefalo iniziano poi a svilupparsi delle vescicole, tra prosencefalo e midollo spinale, che successivamente si suddivideranno ulteriormente fino alla formazione di sei vescicole: il prosencefalo si suddivide in telencefalo (costituito da due formazioni) e diencefalo, il mesencefalo rimane tale e il romboencefalo si divide in metencefalo e mielencefalo; queste vescicole andranno a formare l'encefalo, formazione nervosa costituita da cervello, tronco encefalico e cervelletto. Questi ultimi si generano dal mesencefalo, dal mielencefalo e dal metencefalo mentre, invece, dal telencefalo hanno luogo i due emisferi cerebrali, dai quali hanno origine i bulbi olfattivi, e dal diencefalo si formano le vescicole ottiche.

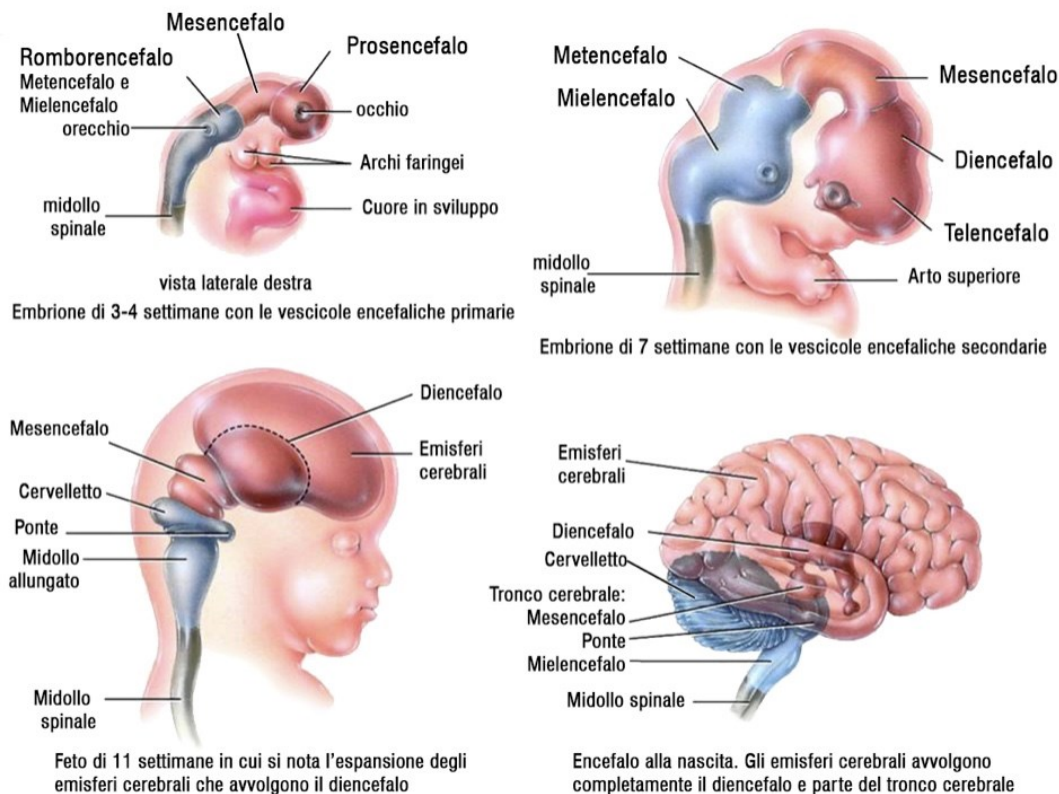


Figura 4: Sviluppo del sistema nervoso fetale ed encefalo alla nascita

Al termine dello sviluppo, nell' encefalo sono presenti quattro ventricoli: due ventricoli laterali, negli emisferi telencefalici, un ventricolo comunicante con i precedenti a livello del diencefalo e un quarto ventricolo, situato al di sotto del cervelletto, che comunica superiormente con il terzo ventricolo attraverso il dotto di Silvio e inferiormente con il canale centrale del midollo spinale. Tutte le cellule che compongono il tessuto nervoso si originano dal tubo neurale; queste si differenziano in:

- (1) ependimoblasti, da cui deriva l'ependima di rivestimento dei ventricoli encefalici;
- (2) spongioblasti, da cui si generano cellule di sostegno come oligodendrociti e astrociti;
- (3) neuroblasti, da cui si formano i neuroni.

Dalle creste neurali, che si generano nella fase embrionale nei pressi del tubo neurale, hanno luogo i neuroni sensitivi che hanno il corpo localizzato nei gangli spinali e i prolungamenti diretti in direzioni opposte, sia verso il sistema nervoso centrale, sia verso i recettori sensitivi periferici. Le radici sensitive dei nervi entrano nel sistema nervoso centrale a livello del midollo spinale e del tronco encefalico, dallo stesso punto escono le radici motorie dei nervi; le due radici (sensitive e motorie) si uniscono poi a breve distanza dal midollo e danno vita così ai nervi spinali che, a loro volta, fuoriescono dalla colonna vertebrale tra una vertebra e l'altra.

Dal tronco encefalico fuoriescono dieci paia di nervi motori e sensitivi, a cui vanno aggiunti il nervo olfattivo e il nervo ottico, che permettono al futuro nascituro di muoversi e di avere sensibilità. [16]

## Capitolo 2

# Tecniche di monitoraggio fetale e caratterizzazione della variabilità della frequenza cardiaca fetale

Per monitoraggio fetale si intende l'insieme di indagini, che possono essere di laboratorio o strumentali, volte a monitorare lo stato di salute del feto a partire dalle prime fasi della gravidanza fino al momento del parto.

### 2.1 Monitoraggio prenatale

Grazie alle indagini prenatali, è possibile escludere o individuare precocemente la presenza nel feto di anomalie congenite, quali anomalie cromosomiche, malformazioni congenite o malattie genetiche, e, quando possibile, intervenire con cure farmacologiche prima della nascita oppure chirurgicamente, o prima o subito dopo la nascita, per evitare danni irreversibili.

Inoltre, in base all'anomalia fetale diagnosticata, è possibile programmare modalità e momento del parto in maniera tale da poter portare a termine la gravidanza nel miglior modo possibile.

I tipi di indagine attualmente disponibili sono numerosi, si differenziano per accuratezza diagnostica e per grado di invasività, per questo sono suddivisi in:

- **NON INVASIVI:** sono test non rischiosi, non mettono in pericolo né il feto né la madre, ma non permettono sempre una diagnosi certa, infatti, forniscono solo una stima della probabilità di presenza di anomalie e quindi sono considerati *test di screening*.
- **INVASIVI:** sono test che prevedono un prelievo diretto di tessuti fetali e permettono di verificare con sicurezza l'eventuale presenza di anomalie, sono quindi definiti *test diagnostici*. Avendo un elevato tasso di rischio, vengono solo consigliati ed è la madre a decidere se effettuarli o meno.

I test inclusi nella diagnosi prenatale non invasiva, e quindi i test di screening, sono l'ecografia e l'ecocardiografia fetale, che permettono di controllare salute e sviluppo del feto, e le analisi biochimiche del sangue materno, in cui rientrano test combinato, tri-test, test integrato e il test del DNA fetale (in inglese Non Invasive Prenatal Testing, NIPT) e che servono per identificare la possibilità di rischio di malattia; tra i test invasivi, e quindi test diagnostici, troviamo invece villocentesi, effettuata mediante il prelievo di villi coriali e che dà informazioni su eventuali anomalie del DNA, amniocentesi, attuata prelevando circa 20 cc di liquido amniotico e che permette di rilevare

anomalie cromosomiche, e cordocentesi, pratica più pericolosa che può provocare rischio di aborto, eseguita mediante prelievo del sangue fetale attraverso i vasi sanguigni presenti nel cordone ombelicale, è eseguita solo nel caso in cui la madre abbia contratto malattie infettive. [18]

In questo studio l'attenzione sarà focalizzata sui test che si occupano di monitorare e studiare la variabilità della frequenza cardiaca (HRV - Heart Rate Variability) del feto.

## 2.2 Monitoraggio fetale

L'HRV (Fig.5) rappresenta la misura della variazione della frequenza cardiaca in un determinato periodo di tempo: se gli intervalli tra i vari battiti cardiaci misurati sono abbastanza costanti, allora l'HRV sarà bassa; al contrario, se gli intervalli saranno molto variabili, allora l'HRV sarà alta.

Solitamente l'analisi viene svolta nel dominio del tempo, in cui l'unità di misura è il millisecondo (ms), o nel dominio delle frequenze attraverso l'analisi spettrale.

L'analisi dell'HRV ci dà informazioni su come cuore e cervello comunicano tra loro; infatti, il sistema nervoso è costituito da sistema nervoso centrale (SNC), che controlla le funzioni elaborando le informazioni che provengono dall'esterno e dagli organi, e dal sistema nervoso periferico, che collega il SNC al resto dell'organismo; quest'ultimo è suddiviso, a sua volta, in sistema nervoso somatico e sistema nervoso autonomo (SNA).

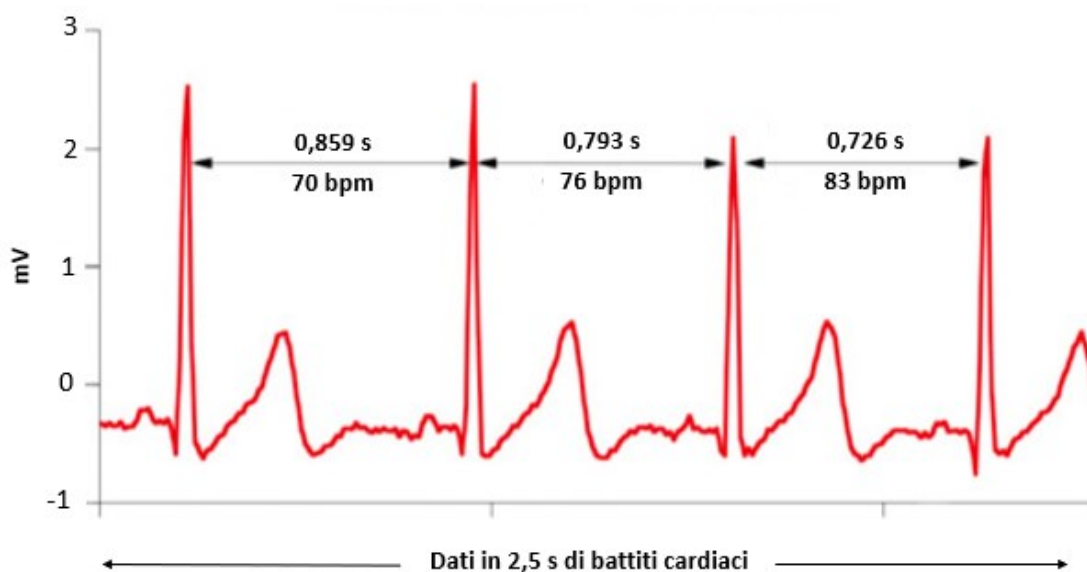


Figura 5: esempio di variabilità della frequenza cardiaca tra battiti successivi



Il SNA, tra le varie funzioni, ha quella di controllare il nodo seno-atriale e quindi i battiti cardiaci; in questo modo è quindi possibile utilizzare l'HRV per valutare il funzionamento del sistema nervoso, in particolare, considerando che il SNA è costituito da altri due sistemi:

- SNA simpatico, che aumenta la frequenza cardiaca rispetto al livello intrinseco
- SNA parasimpatico, che abbassa la frequenza cardiaca rispetto al livello intrinseco

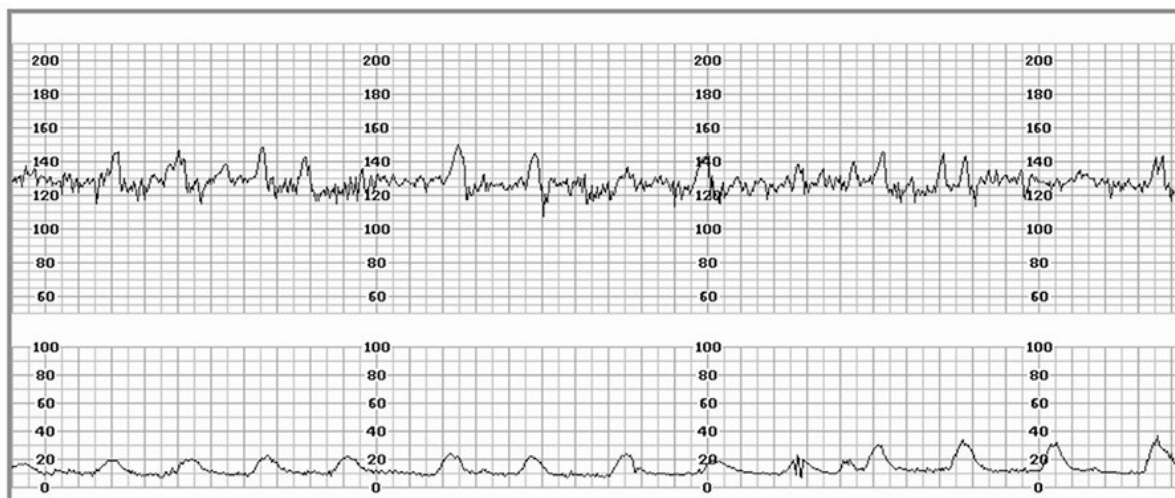
e che, nella gran parte delle condizioni, l'attivazione di uno comporta l'inibizione dell'altro, attraverso lo studio dell'HRV, si hanno informazioni dettagliate sulla bilancia simpato-vagale e quindi sul corretto funzionamento dell'organismo. [19]

Si andranno ora ad analizzare i principali metodi per la rilevazione del battito cardiaco fetale e della salute cardiaca in quanto strettamente collegati al giusto funzionamento del sistema nervoso.

### 2.2.1 Cardiotocografia

La cardiotocografia fetale, o CTG (Fig.6), è un “esame no stress” in quanto semplice e non invasivo, che permette di valutare la salute del feto nel periodo perinatale attraverso la valutazione della frequenza cardiaca fetale in relazione all'attività contrattile uterina materna.

Questo esame, solitamente effettuato a partire dalla fine del terzo trimestre di gestazione, può essere effettuato mediante auscultazione intermittente o continua in base alle indicazioni mediche; in particolare l'auscultazione intermittente dovrebbe essere usata di routine per il monitoraggio fetale in travagli fisiologici, che non presentano fattori di rischio, mentre l'auscultazione continua andrebbe utilizzata nel caso in cui siano presenti fattori di rischio.



*Figura 6: Tracciato cardiotocografico: relazione tra frequenza cardiaca fetale e contrazioni uterine*

Lo strumento utilizzato è il cardiotocografo, composto da un box centrale e da due sonde: la prima sonda, che può essere esterna se sfrutta un elettrodo poggiato sull'addome materno oppure interna se l'elettrodo viene posto sullo scalpo fetale, rappresenta la parte "cardio" del CTG ed è un trasduttore ad ultrasuoni che permette di rilevare il battito cardiaco fetale; l'altra sonda, che rappresenta la parte "toco" del CTG, viene posta sull'addome materno, in prossimità del fondo dell'utero, e misura le contrazioni uterine. È importante sapere che questa sonda permette di ricavare la frequenza e la durata delle contrazioni uterine ma non la loro intensità, per questo di recente sono stati aggiunti al macchinario dei cateteri uterini che hanno proprio questo scopo.

I dati, che devono essere rilevati per almeno 20 minuti, vengono poi trascritti su carta, o a video, a scorrimento e velocità predeterminati (solitamente le velocità utilizzate sono 1,2 e 3 cm/min; nei centri medici Europei quella più usata è 2 cm/min), generando così un tracciato costituito da due linee parallele, rappresentanti rispettivamente battito cardiaco fetale e contrazioni uterine, che devono essere valutate contemporaneamente in quanto bisogna tener conto che il battito fetale può subire delle variazioni in corrispondenza delle contrazioni e che quindi, se letto singolarmente, può essere mal interpretato.

I tracciati ottenuti possono essere classificati tenendo conto di quattro parametri fondamentali, che verranno successivamente descritti: FHR basale, variabilità della FHR, accelerazioni e decelerazioni. Ci sono varie classificazioni dei tracciati, descritte da diverse società, tra cui la FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics), la NICE (National Institute of Health and Care Excellence), inglese, e la classificazione americana ACOG (American Congress of Obstetricians and Gynecologist), tuttavia, sebbene le caratteristiche e le terminologie siano diverse per le varie classificazioni, ci sono principi di base sull'interpretazione dei tracciati CTG. [20]

Secondo l'ACOG (2009), i tracciati sono suddivisi in tre categorie:

- 1) *Categoria I*: tracciato normale, predittivo di un normale stato di equilibrio acido-base fetale nel momento del monitoraggio e quindi di assenza di acidemia metabolica; i tracciati di questa categoria non richiedono azioni specifiche e possono essere monitorati come da routine;
- 2) *Categoria II*: tracciato indeterminato, non è predittivo di anomalie dell'equilibrio acido-base fetale; i tracciati di questa categoria richiedono sorveglianza continua e successiva rivalutazione;
- 3) *Categoria III*: tracciato anormale, associato ad un anormale equilibrio acido-base fetale nel momento dell'osservazione; questi tracciati richiedono una pronta valutazione e un

intervento rapido (tra cui somministrazione di ossigeno alla madre, cambio della posizione materna, interruzione di stimolazioni in fase di travaglio, trattamento di ipotensione alla madre e tachisistolia); se anche dopo essere intervenuti il tracciato non migliora, il parto deve essere espletato.

Un tracciato può muoversi da una categoria all'altra in base alla situazione clinica e alle strategie di gestione applicate; in ogni caso è importante saper riconoscere il giusto pattern del tracciato in maniera tale da evitare eventuali stati di sofferenza nel feto. [21]

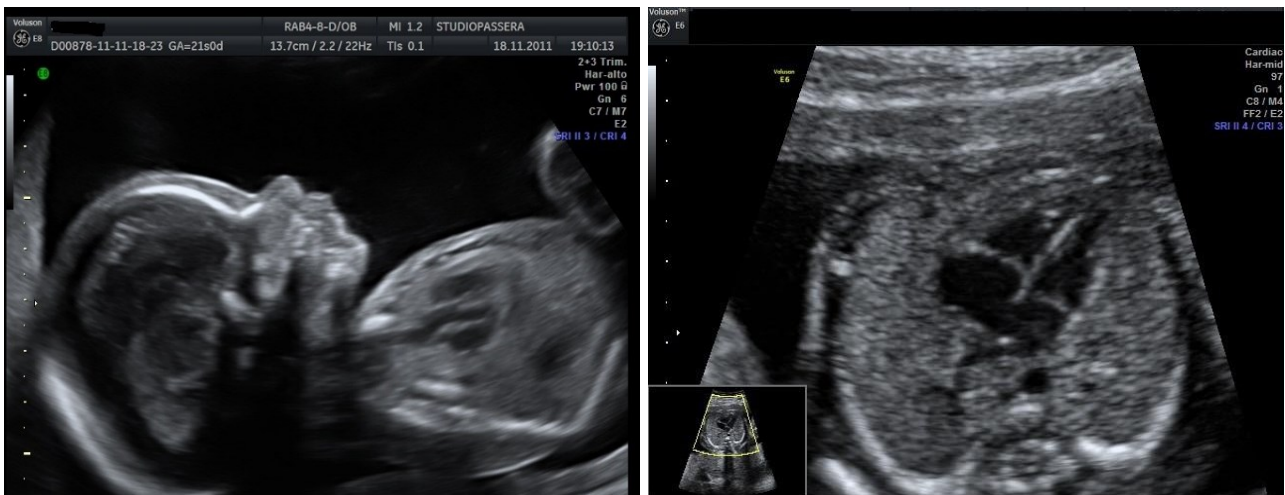
La cardiotocografia viene quindi ritenuta fondamentale per la valutazione del benessere fetale durante le ultime fasi della vita intra-uterina e durante il travaglio, in cui il tracciato ci permette di capire se il feto sia in sofferenza fetale o se sia semplicemente stress procurato dal travaglio.

### 2.2.2 Ecografia

L'ecografia è una tecnica di monitoraggio non invasiva che permette di controllare e seguire lo sviluppo del feto e l'andamento della gravidanza; inoltre è utile per diagnosticare malattie ed è usata anche per guidare i prelievi effettuati dal medico durante le indagini prenatali invasive. Questa tecnica si basa sull'utilizzo di onde sonore ad alta frequenza, gli ultrasuoni, generati da una sonda ecografica; queste onde colpiscono gli organi e i tessuti da analizzare creando "echi" successivamente raccolti e trasformati, mediante un trasduttore, in immagini in movimento che possono essere visualizzate in tempo reale su un monitor.

Esistono tre diversi tipi di ecografia, a seconda del motivo e dell'organo da analizzare: l'ecografia esterna, in cui la sonda si sposta sulla pelle, l'ecografia interna, effettuata inserendo la sonda all'interno dell'organismo e l'ecografia endoscopica, eseguita utilizzando un endoscopio ovvero un tubo lungo, sottile e flessibile, inserito nell'organismo. A sua volta l'accertamento ecografico può essere suddiviso in anatomico, ovvero che produce immagini di organi e strutture del corpo, e funzionale, che combina immagini anatomiche con informazioni come movimento e velocità del flusso sanguigno e consistenza dei tessuti.

Per il monitoraggio della gravidanza si utilizza l'ecografia esterna, effettuata facendo scorrere la sonda ecografica sul ventre materno ricoperto da gel lubrificante che assicura un contatto continuo tra sonda e pelle materna. Il monitoraggio dura tra i 15 e i 45 minuti e fornisce immagini 2D, 3D o 4D (Fig.7), a seconda della tecnologia utilizzata, che permettono di ottenere imaging del cuore, dei vasi sanguigni e degli altri organi del feto.



*Figura 7: ecografia morfologica 2D generale ed ecografia morfologica 2D incentrata sul cuore*

Le linee guida del Sistema Nazionale Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità raccomandano l'esecuzione di almeno due ecografie nel periodo di gravidanza: la prima, eseguita entro la 14<sup>a</sup> settimana, permette di verificare l'impianto dell'embrione nell'utero e di definire con precisione il periodo del concepimento; la seconda, chiamata "morfologica", viene effettuata tra la 19<sup>a</sup> e la 21<sup>a</sup> settimana e permette di valutare l'anatomia del feto ed escludere eventuali malformazioni. L'ecografia fornisce inoltre informazioni riguardanti lo sviluppo del cuore e il battito cardiaco fetale, rilevato durante i controlli, permettendo quindi di ottenere, seppur non in maniera estremamente precisa, un primo quadro generale dello stato di benessere del feto. [22]

### 2.2.3 Ecocardiografia fetale

L'ecocardiografia, così come l'ecografia, è un test non invasivo e sicuro sia per la gestante che per il bambino e viene eseguita attraverso l'utilizzo di una sonda a ultrasuoni, poggiata sull'addome materno e collegata ad un ecografo, che trasmette le informazioni su un monitor. Ha una durata in media di 20-25 minuti se non ci sono condizioni sfavorevoli come feto mal posizionato, poco liquido amniotico o eccessivo peso della donna.

È un esame indicato quando nell'ecografia morfologica vengono evidenziati sospetti riguardanti la funzionalità cardiaca o quando esistono rischi per il feto riconducibili, ad esempio, a malattie ereditarie, malattie materne (come diabete, malattie autoimmuni, ecc.), anomalie cromosomiche, presenza di altre deformazioni fetali e presenza di aritmie cardiache severe e ripetute.

Questo esame deve essere eseguito da personale esperto e può essere effettuato a partire dalla 18<sup>a</sup> settimana, anche se il periodo ottimale di svolgimento è tra la 22<sup>a</sup> e la 26<sup>a</sup> settimana; lo studio si esegue inizialmente con un approccio ecografico bidimensionale, in maniera tale da poter identificare le strutture anatomiche del cuore; successivamente si procede con uno studio funzionale dei flussi sanguigni attraverso l'utilizzo di color doppler che, mediante immagini a colori, permette di individuare eventuali anomalie del flusso ematico (Fig.8).

Integrando le informazioni atomiche e funzionali ricavate è possibile capire in maniera chiara le varie connessioni esistenti tra le strutture cardiache e le loro funzionalità.

L'ecocardiografia serve quindi per studiare l'aspetto e il funzionamento del cuore in età fetale; grazie a questa tecnologia è possibile diagnosticare o escludere precocemente circa l'80%-90% delle cardiopatie congenite e delle malformazioni cardiache; tuttavia, bisogna tener conto che alcune malattie si sviluppano dopo il periodo in cui viene eseguito l'esame o dopo la nascita, e quindi non sono diagnosticabili. [23-24]

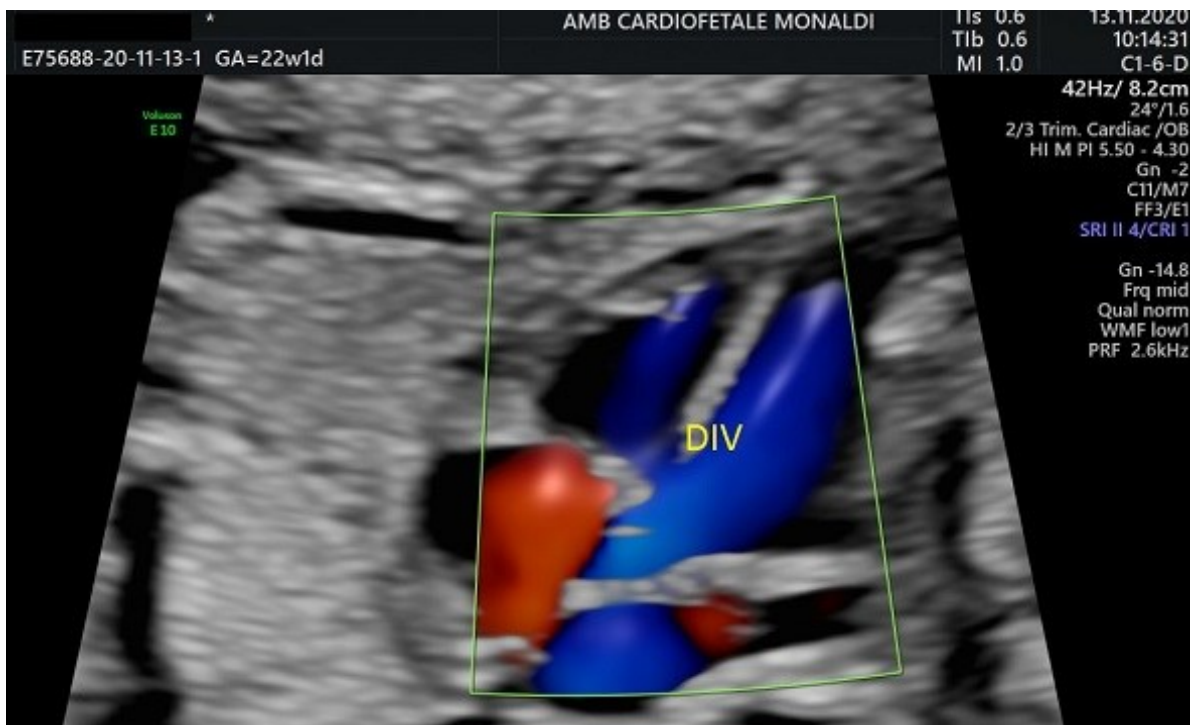


Figura 8: Ecocardiografia del cuore fetale con evidenziazione dei flussi sanguigni

## 2.2.4 Flussimetria Doppler

Prima di parlare di questo tipo di monitoraggio bisogna ricordare che la crescita e lo sviluppo fetale sono dei processi biologici complessi che terminano al momento del parto; molti fattori possono interferire durante questo processo provocando un ritardo dell'accrescimento intrauterino (o IUGR in inglese).

Tra le cause che provocano lo IUGR troviamo patologie congenite, infezioni e insufficienza placentare, ovvero una riduzione della capacità funzionale della placenta che comporta, appunto, una riduzione dell'accrescimento fetale, soprattutto nella seconda metà della gravidanza, che può provocare gravi danni al feto e nei casi più gravi la morte.

Questo fenomeno comporta l'alterazione dei flussi sanguigni tra madre e feto; queste alterazioni possono essere analizzate tramite flussimetria doppler.

La flussimetria doppler (Fig.9), che si effettua solitamente nell'ultimo trimestre di gravidanza, è un tipo di monitoraggio basato sugli ultrasuoni e, come l'ecografia e l'ecocardiografia fetale, è una tecnica di indagine non invasiva e non pericolosa che sfrutta una sonda collegata ad un ecografo dotato di color doppler. Nella pratica clinica viene utilizzata per valutare l'emodinamica dell'unità materno-fetale con lo scopo di individuare prontamente un'eventuale alterazione del normale flusso che potrebbe portare a danni irreversibili.

Questo esame rappresenta al giorno d'oggi uno degli strumenti migliori che si hanno a disposizione per valutare il benessere fetale e costituisce una guida fondamentale per l'individuazione del momento migliore per l'espletamento del parto nel caso di gravidanze a rischio. [25]

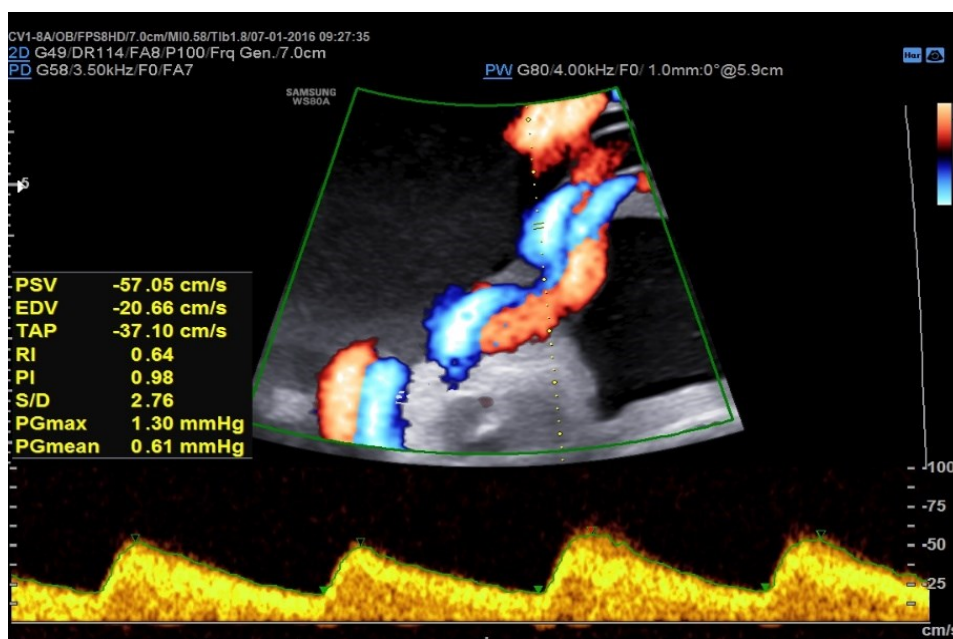


Figura 9: flussimetria doppler (con color doppler) del cordone ombelicale

## Capitolo 3

### Frequenza cardiaca fetale e sua variabilità

Il monitoraggio dell'HRV, effettuato durante la gestazione e durante il travaglio, permette di valutare il benessere fetale e quindi di capire se il feto, durante il suo sviluppo, stia crescendo regolarmente e che non si trovi in stato di sofferenza fetale.

Attraverso questo monitoraggio si ha una maggiore sorveglianza delle gravidanze, soprattutto di quelle a rischio, ed è possibile programmare le modalità e il timing del parto in modo da renderlo il più sicuro possibile.

#### 3.1 Frequenze cardiache fetali tipiche durante le fasi della gravidanza

In condizioni normali, come già visto in precedenza, il miocardio inizia a contrarsi dopo circa tre settimane dal concepimento, tuttavia, i primi battiti ritmici sono rilevabili solo a partire dalla 6<sup>a</sup> settimana di gestazione, durante il periodo della prima ecografia.

In questo periodo la frequenza cardiaca fetale (FHR – Fetal Heart Rate) è di circa 100-120 bpm per poi aumentare verso la 9<sup>a</sup>-10<sup>a</sup> settimana e arrivare a circa 170 bpm.

Successivamente segue una diminuzione della FHR che in media si aggira intorno a:

- ~150 bpm entro le 14 settimane di gestazione
- ~140 bpm entro le 20 settimane di gestazione
- ~130 bpm al termine

Generalmente in un feto sano la FHR è regolare ed è accettabile una variazione di 5-15 bpm. [26]

#### 3.2 Caratteristiche della frequenza cardiaca fetale

Il benessere fetale può essere valutato attraverso l'analisi delle caratteristiche (Fig.10), ovvero di parametri, del tracciato cardiotocografico, ottenibile mediante cardiotocografia, vista precedentemente. Queste caratteristiche andranno a fornire informazioni riguardanti la FHR, determinata su un intervallo di tempo di 10 minuti ed espressa in bpm, chiamata FHR basale. Di norma, quando la FHR basale varia tra i 110-160 bpm, viene definita normale; nel caso in cui

dovesse avere valori differenti per tempi prolungati, allora si identifica un caso patologico. Se la FHR è più lenta, allora si ha un caso di bradicardia:

- Bradicardia moderata: 100-109 bpm
- Bradicardia anormale: <100 bpm

mentre, nel caso in cui i bpm dovessero essere di più, si ha un caso di tachicardia:

- Tachicardia moderata: 161-180 bpm
- Tachicardia anormale: >180 bpm

### 3.2.1 Variabilità della linea di base

La prima caratteristica di cui tener conto è la variabilità della linea basale della FHR, ovvero delle fluttuazioni della linea di base che si ripetono con la frequenza di 3-5 cicli al minuto. Questa viene misurata valutando la differenza in bpm tra il picco più alto e quello più basso della fluttuazione in un segmento di tracciato di un minuto. La variabilità di questo parametro è normale per un valore  $\geq 5$  bpm mentre la perdita di variabilità può indicare ipossia fetale. [27-28]

In un tracciato pretermine, si ha:

- Variabilità NORMALE  $\geq 5$  bpm
- Variabilità NON RASSICURANTE < 5 bpm per  $\geq 40$  min, ma < 90 min
- Variabilità ANORMALE < 5 bpm per  $\geq 90$  min

### 3.2.2 Accelerazioni

Un'altra caratteristica di cui tener conto sono le accelerazioni, definite come un improvviso aumento momentaneo della FHR superiore a 15 battiti e che dura più di 15 s ma che torna alla FHR basale entro 2 minuti; se la durata supera i 2 minuti ma rimane inferiore ai 10 minuti, l'accelerazione è definita prolungata mentre, se la durata supera i 10 minuti, si ha una variazione della FHR basale. Le accelerazioni sono segno di ossigenazione adeguata e rappresentano un segno di reattività neurologica fetale, verificano quindi il fatto che il feto è in grado di rispondere alle stimolazioni; in un tracciato normale sono presenti almeno due accelerazioni in un periodo di 20 minuti, la loro assenza, invece, ha un significato incerto.[27-28]



### 3.2.3 Decelerazioni

L'ultima caratteristica di cui tener conto sono le decelerazioni [27-28] che sono rallentamenti della FHR di oltre 15 battiti e che durano per più di 15 secondi.

Possono essere sintomo di ipossia ma, nella maggior parte dei casi, sono causate da cambiamenti dell'ambiente fetale. Possono essere suddivise in:

- Decelerazioni PRECOCI: Rallentamenti della FHR ripetitivi e periodici con insorgenza precoce, in contemporanea con la contrazione uterina e ritorno alla linea di base alla fine della contrazione;
- Decelerazioni TARDIVE: Rallentamenti della FHR ripetitivi e periodici con insorgenza tardiva tra la metà e la fine della contrazione uterina e ritorno alla linea di base dopo la fine della contrazione;
- Decelerazioni VARIABILI: Rallentamenti della FHR intermittenti, periodici con insorgenza e recupero rapidi. Sono indipendenti dalle contrazioni uterine;
- Decelerazioni VARIABILI ATIPICHE: Decelerazioni variabili che presentano anche altre caratteristiche come:
  - Assenza di accelerazione prima e dopo la decelerazione
  - Accelerazione dopo la decelerazione prolungata, che supera la linea di base di più di 20 bpm e della durata di almeno 20 s
  - Lento ritorno alla linea di base dopo la fine della contrazione
  - $FHR < 70$  bpm per  $> 60$  s
- Decelerazioni PROLUNGATE: improvviso calo della FHR a livelli inferiori della linea di base per almeno 120 s.

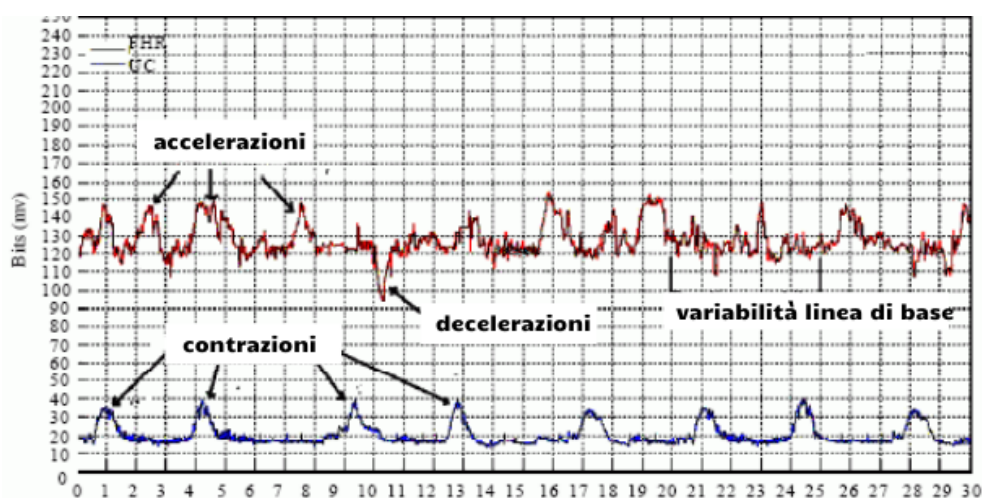


Figura 10: Caratteristiche di un tracciato CTG

### 3.3 Classificazione delle caratteristiche

In base al FHR basale e alle caratteristiche rilevate (variabilità, accelerazioni e decelerazioni), il tracciato CTG può essere classificato (Tab.1) come normale, non rassicurante (sospetto) o anormale:

- **NORMALE:** se tutti e 4 i parametri rientrano nella categoria rassicurante
- **SOSPETTO:** se un parametro rientra nella categoria non-rassicurante e gli altri sono normali
- **ANORMALE:** se due o più parametri rientrano nella categoria non-rassicurante o almeno uno rientra nella categoria anormale.

Le precedenti suddivisioni possono essere effettuate considerando che: la FHR basale è considerata rassicurante se i valori rientrano in 110-160 bpm, sospetta se ci si trova in casi di bradicardia o tachicardia moderata e anormale se si verifica lo stato di bradicardia o tachicardia anormale; la variabilità della linea di base può essere considerata normale, sospetta o anormale in base alle suddivisioni viste precedentemente; l'assenza di decelerazioni nel tracciato può ritenersi rassicurante mentre, al contrario, la presenza di decelerazioni precoci, variabili o prolungate individuano un tracciato non rassicurante e la presenza di decelerazioni variabili atipiche, tardive e prolungate ripetute indicano un tracciato anormale; le accelerazioni non sono particolarmente influenti nella valutazione del tracciato in quanto hanno significato incerto.

Solitamente, quindi, un tracciato CTG normale è caratterizzato da una FHR basale di 110-160 bpm, una variabilità normale della frequenza cardiaca, compresa fra 5 e 25 bpm e almeno due accelerazioni entro un periodo di 20 minuti. Le decelerazioni non sono presenti o hanno un calo minore di 60 battiti e durata inferiore ai 60 s. [27-28-29]

Al variare di una di queste condizioni si procede con la valutazione della salute fetale.

**Tabella 1:** Classificazione in base alle caratteristiche del FHR di un tracciato CTG

	Linea base (bpm)	Variabilità (bpm)	Decelerazioni	Accelerazioni
<b>Rassicurante</b>	110 - 160	$\geq 5$	Nessuna	Presenti
<b>Non rassicurante</b>	100 - 109 161 - 180	$< 5$ per $\geq 40$ min. e $< 90$ min.	Decelerazioni: • Precoci • Variabili • Singola prolungata	L'assenza di decelerazioni con un tracciato comunque normale ha un significato incerto
<b>Anormale</b>	$< 100$ $> 180$ Pattern sinusoidale $\geq 10$ min.	$< 5$ per $\geq 90$ min.	Decelerazioni: • Variabili atipiche • Tardive • Prolungate ripetute	

## Capitolo 4

### Analisi sperimentale

Nei capitoli precedenti si è visto come la variabilità del ritmo cardiaco sia strettamente collegata al funzionamento del sistema nervoso di un individuo.

Attraverso l'analisi effettuata in questo elaborato si sono potute ottenere informazioni riguardanti, appunto, il Sistema Nervoso (SN) fetale attraverso lo studio e l'elaborazione di dati provenienti da misurazioni dell'HRV fetale durante il corso della gestazione, in particolare durante le ultime fasi del parto.

#### 4.1 Descrizione del database

Per questo studio è stato utilizzato il database CTU-UHB, consultabile in PhysioNet [31], proveniente dalla Czech Technical University (CTU) di Praga e dall'University Hospital di Brno (UHB) contenente 552 cardiocografie, registrate utilizzando monitor fetali quali STAN S21 e S31 (Neoventa Medical, Mölndal, Sweden) ed Avalon FM40 e FM50 (Philips Healthcare, Andover, MA); successivamente queste CTG sono state archiviate in forma elettronica e poi convertite in formato testo attraverso un software Philips. Ogni registrazione viene effettuata poco prima del parto e ha una durata, al massimo, di 90 minuti. I tracciati CTG contengono al loro interno i segnali di FHR e UC entrambi campionati a 4 Hz. Questi tracciati sono stati accuratamente selezionati tra le 9164 registrazioni effettuate tra il 2010 e il 2012 all'UHB con lo scopo di ottenere un set di dati il più omogeneo possibile; per questo motivo sono stati scelti i segnali aventi caratteristiche simili, tra le quali:

- Età materna: sono stati esclusi i casi in cui l'età materna fosse stata inferiore ai 18 anni
- Gravidanza singola
- Tempo gestionale  $> 36$  settimane
- Difetti congeniti dello sviluppo non conosciuti a priori
- Durata della 2<sup>a</sup> fase del travaglio  $\leq 30$  minuti
- Disponibilità dei dati riguardanti i parametri biochimici di campioni di sangue arterioso ombelicale
- Tipo di parto (sono stati selezionati prevalentemente parti naturali ma sono inclusi anche 46 parti con taglio cesareo)

Sono inoltre presenti, all'interno del database, parametri addizionali contenenti informazioni dettagliate riguardanti la madre, le modalità e le tempistiche del parto, il feto e la sua salute valutata sulle analisi fatte su un campione di sangue arterioso ombelicale. [32]

## 4.2 Preprocessamento

Una volta ottenuto il database CTU-UHB con al suo interno i file contenenti tracciati CTG, ognuno riguardante un diverso paziente, i file sono stati caricati in Matlab e questi sono stati divisi per un gain di 100 in modo tale da ottenere valori di FHR e UC, contenuti all'interno del tracciato CTG, fisiologicamente accettabili. A questo punto si è preso in considerazione il solo segnale FHR (in bpm) e da questo sono state estratte finestre di tracciato dalla durata di un minuto. Ad ogni finestra si è andata ad applicare una funzione di correzione del tracciato FHR, infatti, nei tracciati c'è la possibilità di avere punti in cui l'FHR abbia un valore nullo, spesso dovuti ad errori e disturbi durante la registrazione dei tracciati; questo comporterebbe problemi nell'analisi del segnale. Applicando questa funzione si sono ricavati tutti i punti della finestra di segnale che bisognava correggere in modo tale che l'analisi potesse essere svolta senza il rischio di ottenere risultati inconcludenti a causa della presenza di questi punti. In base al numero di punti da correggere si è valutata la qualità della finestra, considerando il rapporto in percentuale tra il numero di correzioni e il numero di campioni contenuti nella porzione di tracciato valutata; se la percentuale di tracciato da correggere risultava <10%, allora la finestra, che può essere considerata di buona qualità, è stata utilizzata, viceversa, se la percentuale da correggere era >10%, quindi non sufficientemente di buona qualità, tale porzione è stata scartata, correggendo il dataloss.

## 4.3 Stima dei parametri della variabilità del ritmo cardiaco

Una volta corretto il dataloss, si è portata avanti l'analisi utilizzando le sole finestre con segnale di buona qualità; inizialmente si è convertita ogni finestra di tracciato FHR da frequenza cardiaca (bpm) ad intervalli R-R (s), dove ogni intervallo R-R rappresenta la distanza tra due battiti successivi, mediante la relazione (1):

$$R - R(\text{in } s) = \frac{60}{FHR(\text{in } bpm)} \quad (1)$$

successivamente, attraverso l'utilizzo del software ideato da John M. O'Toole [33] applicato ad ogni segmento di tracciato R-R ottenuto, sono stati ricavati i parametri caratteristici della variabilità cardiaca fetale, ovvero:

- Mean\_NN: valore medio di ogni intervallo R-R; nel caso di neonati deve avere un valore  $\leq 0.5$  s.
- SD\_NN: deviazione standard dell'intervallo R-R; è un indice clinico della variabilità cardiaca e del sistema nervoso autonomo: permette di classificare uno stato di salute, alterazioni funzionali o malattia.
- VLF\_power: potenza contenuta all'interno della banda a bassissima frequenza; I valori di questo parametro sono in media compresi tra 0.01 Hz  $\div$  0.04 Hz e sono dipendenti solo in minima parte dall'attività del Sistema Nervoso Simpatico.
- LF\_power: potenza contenuta all'interno della banda a bassa frequenza; I valori di questo parametro sono in media compresi tra 0.04 Hz  $\div$  0.2 Hz e sono dipendenti maggiormente dall'attività del SN Simpatico e in parte dall'attività del SN Parasimpatico.
- HF\_power: potenza contenuta all'interno della banda ad alta frequenza; I valori di questo parametro sono in media compresi tra 0.2 Hz  $\div$  2 Hz e sono dipendenti essenzialmente dal SN Parasimpatico; subiscono, tuttavia, un'elevata influenza anche da parte del ritmo e della profondità della respirazione.
- LF\_HF\_ratio: rapporto LF/HF; Parametro utile a valutare il rapporto tra SN Simpatico e Parasimpatico.

L'analisi è stata svolta per ogni paziente e per ognuna delle finestre, arrivando dunque ad ottenere per ciascun paziente una tabella nella quale le colonne rappresentano i parametri ed il numero delle righe è coincidente con ciascuna finestra di segnale.

#### 4.4 Statistica

Una volta ottenute le tabelle per ogni singolo paziente, si sono presi in considerazione tutti i parametri caratterizzanti ogni finestra, calcolandone media e deviazione standard; ripetendo lo stesso procedimento per ciascun paziente, si è arrivati a creare una tabella riassuntiva<sup>1</sup> dove le righe

rappresentano i pazienti e le colonne tutti i parametri espressi in funzione di media  $\pm$  la loro deviazione standard. In seguito, sono stati forniti, per ogni soggetto, i valori del pH e questi sono stati aggiunti alla tabella. A questo punto si è effettuata una suddivisione dei pazienti in base a tale valore: se il valore del pH risultava essere  $\geq 7,1$  allora il feto poteva essere ritenuto sano, mentre, per valori del pH  $< 7,1$  il feto rientrava in condizioni di ipossia. Le distribuzioni dei parametri ottenute nei soggetti ipossici e nei soggetti sani sono state confrontate con il T-Student test.

#### 4.5 Risultati

I risultati ottenuti mediante la procedura illustrata nei paragrafi precedenti sono raccolti nella tabella. In totale, 56 feti sono risultati ipossici (pH $<7,1$ ), mentre gli altri 496 sono risultati sani (pH  $\geq 7.1$ ). Le medie delle popolazioni dei vari parametri sono risultate non statisticamente differenti (P-Value  $> 0,05$ ), a differenza della distribuzione del parametro SD\_NN (P-Value=0,0378).

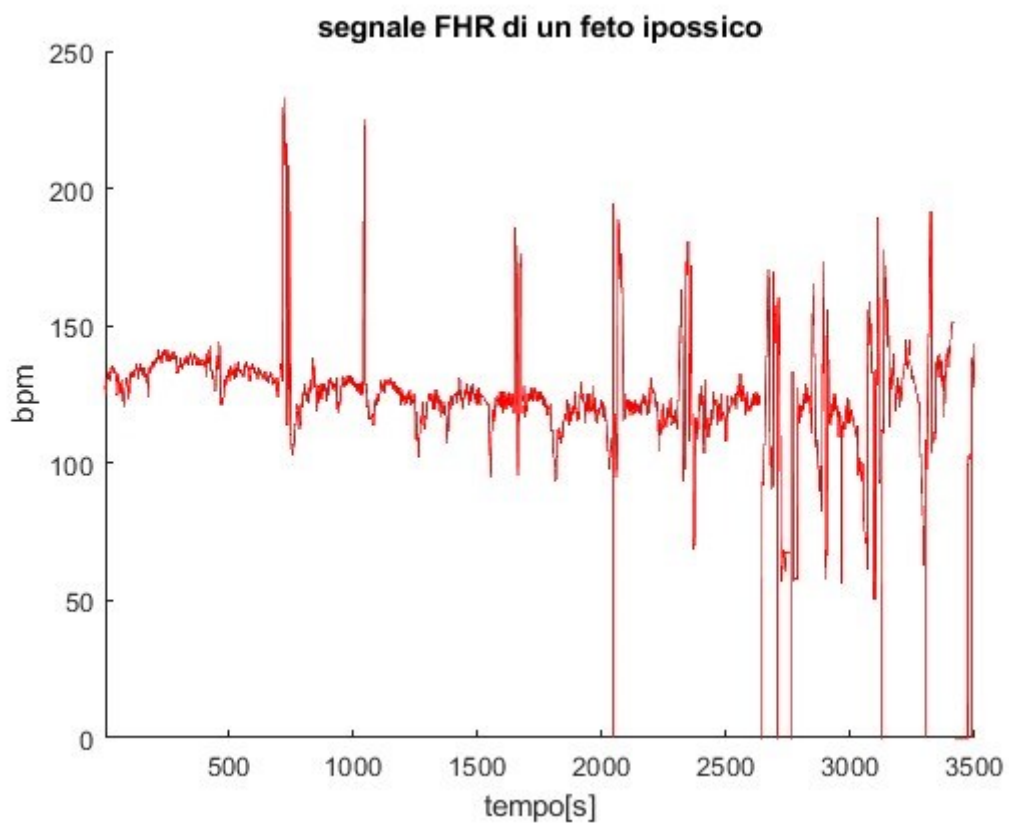
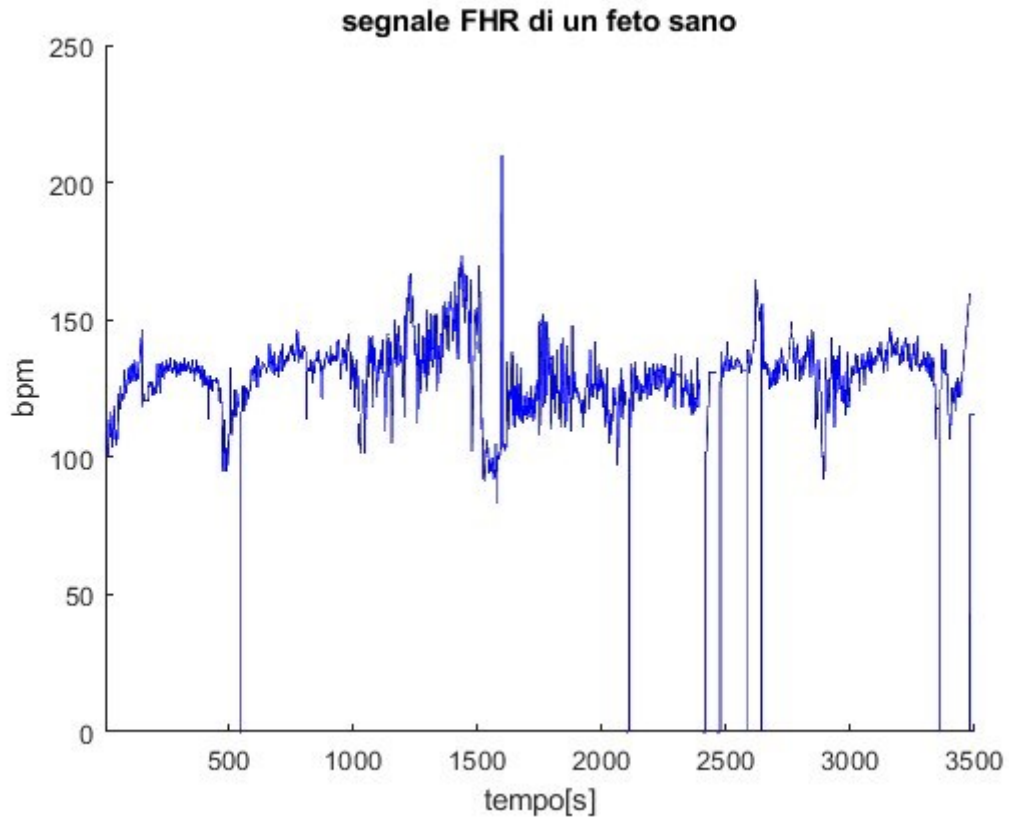
**Tabella 2:** caratteristiche dell'HRV calcolate in media nei casi di feti ipossici e dei feti sani

caso	n. pazienti	n. finestre accettabili	meanNN [s]	SDNN [s]	VLF [Hz]	LF [Hz]	HF [Hz]	LF/HF	pH
<b>Ipossici</b>	56	44,77 $\pm$ 13,89	0,468 $\pm$ 0,088	0,032 $\pm$ 0,028	0,028 $\pm$ 0,0445	0,002 $\pm$ 0,003	2,803 $\pm$ 4,461	74,950 $\pm$ 52,077	7,009 $\pm$ 0,058
<b>Sani</b>	496	50.65 $\pm$ 13,32	0,472 $\pm$ 0,076	0,027 $\pm$ 0,028	0,017 $\pm$ 0,042	0,002 $\pm$ 0,007	0,0003 $\pm$ 0,003	75,252 $\pm$ 55,009	7,255 $\pm$ 0,076
<b>P-Value</b>	-	-	0,3854	0,0378	0,0620	0,6670	0,3062	0,9199	0,3854

## Discussione e conclusione

Attraverso questo studio si mostra come l'utilizzo del battito cardiaco fetale, possa fornire informazioni precoci sullo sviluppo neurologico del feto, infatti, attraverso lo studio dell'HRV fetale è possibile avere una "finestra" che mostra il funzionamento dei meccanismi che regolano il SNA, in particolare si mostra come il SN Simpatico e Parasimpatico collaborano tra di loro determinando il corretto funzionamento del sistema nervoso fetale.

Il database che si è considerato in questo studio fornisce un adeguato numero di misurazioni cardiocografiche utili ad effettuare un'analisi sufficientemente precisa, tuttavia, prima di poter procedere con tale analisi è necessario analizzare e correggere i tracciati FHR ricavati in quanto questi sono affetti da artefatti che possono essere dovuti ai metodi di acquisizione; infatti, nonostante tale metodo sia totalmente privo di rischi e non invasivo, sia per la madre che per il feto, allo stesso tempo è soggetto ad errori dovuti alle tecniche di misurazione (come, ad esempio, artefatti da movimento). Ai dati forniti dal database sono stati affiancati dati riguardanti il pH dei feti e attraverso questi è stato possibile fare un confronto tra il funzionamento del SNA in casi di normalità, e quindi di feti sani, rispetto al funzionamento dello stesso sistema nel caso in cui il paziente è affetto da ipossia che è uno stato che determina un non corretto sviluppo del sistema nervoso fetale, e si è notato come, nel caso di feti sani, la variabilità cardiaca sia più alta rispetto a quella dei feti affetti da ipossia (Fig. 11). Una volta selezionati i tracciati costituiti da sole finestre di buona qualità, sono stati ricavati parametri riguardanti l'HRV sia nel dominio del tempo che in quello della frequenza e attraverso il confronto di tali parametri, considerati nei vari casi, si è valutata come la variabilità dipenda dallo stato di salute del feto, in particolare dallo stato del sistema nervoso, infatti è proprio questo che controlla tutte le attività corporee, tra cui anche il ritmo cardiaco; più la variabilità è alta e migliore è lo stato di salute del feto. Confrontando la media degli intervalli R-R si può notare come tale media sia più bassa nel caso di feti ipossici rispetto a quella dei feti sani: dato che l'HRV è il fenomeno fisiologico di variazione dell'intervallo di tempo tra due battiti consecutivi, ed è quindi dipendente dall'intervallo R-R, allora questa sarà più bassa nel caso di ipossia rispetto al caso di normalità, dunque, dato che un alto valore dell'HRV riflette un buono stato di salute, il risultato ottenuto è sensato. Se andiamo a comparare le caratteristiche riguardanti la frequenza, si può evidenziare come il contenuto delle Low Frequency (LF) sia più alto nei casi di ipossia rispetto ai casi di normalità, questo è dovuto al fatto che il contenuto delle LF è correlato al funzionamento del SN Parasimpatico e, dato che questo si occupa di ristabilire l'equilibrio dello stato corporeo quando si è in una situazione di emergenza, ha senso aspettarsi un risultato di questo tipo; al contrario, il contenuto delle High Frequency (HF), che



*Figura 11: confronto tra tracciati FHR di un feto sano e un feto ipossico*



rispecchia il funzionamento del SN Simpatico, come si può notare, è maggiore nel caso di feto in salute rispetto a quello del feto in sofferenza. Attraverso il rapporto LF/HF si valuta il corretto funzionamento della bilancia simpato-vagale; dai risultati ottenuti precedentemente, si intuisce che tale rapporto debba essere più alto nel caso in cui il feto gode di buona salute; questo rispecchia i risultati ottenuti dall'analisi.

Inoltre, osservando i risultati ottenuti dal T-Student test si può affermare che non è possibile capire in alcun modo in anticipo se il feto, durante il travaglio, sarà o meno ipossico, in quanto i casi di ipossia non sono associabili a valori particolarmente differenti dai valori che si hanno per un feto sano; l'unica cosa che potrà essere fatta sarà quella di effettuare una buona assistenza prenatale e un attento monitoraggio della madre e del bambino durante il travaglio ed il parto in modo tale da essere pronti ad intervenire nel modo più veloce e pratico possibile in caso di necessità attraverso tecniche perfezionate nel tempo come un parto con ventosa o un taglio cesareo, nei casi più gravi attraverso l'esecuzione dell'ipotermia terapeutica neonatale controllata, una tecnica effettuata nelle ore successive al parto che consiste nell'abbassare la temperatura corporea del neonato, e di conseguenza la temperatura della testa, in modo da rallentare le risposte cellulari neurologiche dannose per permettere all'equipe medica di agire.

In conclusione, considerando che questo studio fornisce gli stessi risultati rispetto a quanto riportato in letteratura, si può dire che l'HRV è un buon indice per valutare la salute del Sistema Nervoso fetale e attraverso questo è possibile monitorare la formazione e lo sviluppo del SNA già dalle prime fasi della gestazione in quanto, una delle informazioni ottenibili dal feto in via di sviluppo, è proprio quella riguardante il battito cardiaco.

Il metodo di analisi basato sullo studio dell'HRV potrebbe essere approfondito in maniera tale da poter essere utilizzato anche in altri ambiti della medicina con il fine di ottenere informazioni sullo stato neurologico dei pazienti senza l'utilizzo di tecniche invasive di diagnosi; in questo modo i test diagnostici diventerebbero più veloci e pratici con un minore livello di rischio.

## Appendice

<sup>1</sup> Tabella riassuntiva dei parametri dell'HRV di tutti i pazienti

N.pz	nw	meanNN [s]	SDNN [s]	VLF [Hz]	LF[Hz]	HF [Hz]	LF/HF [Hz]	pH
1	37	0,4013 ± 0,1014	0,0188 ± 0,0145	0,0061 ± 0,0153	0,0004 ± 0,0004	0,000006 ± 0,000013	82,0524 ± 40,5028	7,14
2	46	0,3914 ± 0,0832	0,0151 ± 0,022	0,0085 ± 0,0439	0,0003 ± 0,0007	0,000005 ± 0,000009	80,6212 ± 64,0491	7
3	55	0,4895 ± 0,0625	0,0263 ± 0,0184	0,0114 ± 0,019	0,0007 ± 0,0007	0,00001 ± 0,000014	99,4549 ± 105,1487	7,2
4	68	0,4597 ± 0,0832	0,0376 ± 0,0437	0,0347 ± 0,0596	0,0025 ± 0,005	0,000046 ± 0,000099	77,8635 ± 56,2365	7,3
5	50	0,5157 ± 0,0816	0,039 ± 0,0467	0,0418 ± 0,1315	0,0023 ± 0,0055	0,000028 ± 0,000043	54,5954 ± 32,8001	7,3
6	45	0,4716 ± 0,0884	0,023 ± 0,0242	0,0089 ± 0,0191	0,0014 ± 0,0029	0,000017 ± 0,000035	109,6516 ± 88,3433	7,23
7	50	0,4924 ± 0,1135	0,0391 ± 0,055	0,0454 ± 0,1433	0,0039 ± 0,0086	0,000058 ± 0,0001	51,2358 ± 36,7445	7,16
8	48	0,5107 ± 0,0898	0,0286 ± 0,0206	0,0133 ± 0,0178	0,0009 ± 0,001	0,000013 ± 0,000015	64,8678 ± 34,6671	7,36
9	42	0,4818 ± 0,0979	0,0208 ± 0,0179	0,0063 ± 0,0103	0,0009 ± 0,0017	0,000009 ± 0,000012	86,3548 ± 79,8653	7,18
10	60	0,5046 ± 0,0901	0,0333 ± 0,0426	0,0302 ± 0,1017	0,0022 ± 0,0044	0,000046 ± 0,000114	68,799 ± 48,4538	7,35
11	58	0,5119 ± 0,0955	0,0481 ± 0,031	0,0315 ± 0,0396	0,0028 ± 0,0029	0,000068 ± 0,000091	63,3946 ± 50,3762	7,37
12	32	0,524 ± 0,095	0,0296 ± 0,0399	0,0296 ± 0,0947	0,0011 ± 0,0023	0,000014 ± 0,000026	93,0753 ± 70,9172	7,36
13	33	0,513 ± 0,0878	0,0268 ± 0,0322	0,0158 ± 0,0461	0,0019 ± 0,005	0,000017 ± 0,000028	64,1414 ± 51,0081	7,22
14	53	0,4962 ± 0,1029	0,0355 ± 0,0418	0,0341 ± 0,0981	0,0017 ± 0,0038	0,000031 ± 0,00007	79,4302 ± 53,8111	7,14
15	47	0,4828 ± 0,1015	0,0204 ± 0,021	0,0086 ± 0,0239	0,0007 ± 0,0014	0,00001 ± 0,000019	73,9825 ± 57,5151	7,2
16	41	0,491 ± 0,1067	0,039 ± 0,0367	0,033 ± 0,0688	0,0015 ± 0,0017	0,000038 ± 0,00005	54,6248 ± 26,7458	7,32
17	67	0,4157 ± 0,1017	0,0241 ± 0,0269	0,0139 ± 0,0286	0,001 ± 0,0028	0,000013 ± 0,000026	67,5632 ± 56,8596	7
18	29	0,4205 ± 0,1147	0,0218 ± 0,0318	0,0076 ± 0,0263	0,0026 ± 0,0111	0,00003 ± 0,00007	43,0109 ± 39,1243	7,09
19	62	0,4668 ± 0,0944	0,0281 ± 0,0239	0,0108 ± 0,023	0,0017 ± 0,0028	0,000027 ± 0,000044	81,6955 ± 59,0628	7,15
20	66	0,4155 ± 0,0585	0,0325 ± 0,0392	0,0241 ± 0,0576	0,0024 ± 0,0044	0,000048 ± 0,000091	49,1853 ± 47,4922	7,37
21	55	0,4613 ± 0,0616	0,0282 ± 0,0353	0,0227 ± 0,062	0,0014 ± 0,0031	0,000016 ± 0,00003	79,2509 ± 55,3379	7,21
22	63	0,4761 ± 0,0811	0,0373 ± 0,034	0,0277 ± 0,0571	0,0017 ± 0,0031	0,000031 ± 0,000058	69,5454 ± 36,7663	7,28
23	51	0,462 ± 0,0901	0,0364 ± 0,0481	0,0313 ± 0,1096	0,0039 ± 0,0103	0,000064 ± 0,000172	116,6536 ± 95,5776	7,3
24	59	0,4746 ± 0,0716	0,0305 ± 0,0327	0,0221 ± 0,0413	0,0013 ± 0,0026	0,000021 ± 0,000039	66,9326 ± 48,6689	7,43
25	65	0,5374 ± 0,0628	0,0601 ± 0,0433	0,0537 ± 0,0767	0,0054 ± 0,0072	0,000049 ± 0,000071	134,4179 ± 110,3953	7,34
26	42	0,4892 ± 0,0798	0,0301 ± 0,0183	0,0084 ± 0,0096	0,0019 ± 0,0024	0,000019 ± 0,000021	121,0517 ± 95,5589	7,27
27	58	0,4586 ± 0,0832	0,0357 ± 0,0273	0,0225 ± 0,0347	0,0013 ± 0,0021	0,000023 ± 0,000034	55,1385 ± 28,5473	7,33
28	76	0,4416 ± 0,1045	0,0375 ± 0,0314	0,0255 ± 0,0531	0,0017 ± 0,0025	0,00003 ± 0,000033	56,8183 ± 40,194	7,25
29	39	0,4242 ± 0,0793	0,0163 ± 0,0178	0,0052 ± 0,012	0,0006 ± 0,0015	0,00001 ± 0,000024	52,0012 ± 34,9473	6,97
30	56	0,4351 ± 0,0773	0,0176 ± 0,0105	0,0034 ± 0,0046	0,0005 ± 0,001	0,000005 ± 0,000009	122,3774 ± 92,8258	7,16
31	62	0,4383 ± 0,0818	0,0156 ± 0,0186	0,0049 ± 0,0163	0,0006 ± 0,0018	0,000015 ± 0,000048	41,3674 ± 33,4874	7,31
32	63	0,4337 ± 0,072	0,0276 ± 0,028	0,017 ± 0,0423	0,0011 ± 0,0021	0,000013 ± 0,00003	109,4949 ± 83,0113	7,3
33	57	0,4344 ± 0,0847	0,0492 ± 0,0471	0,0498 ± 0,1022	0,0032 ± 0,0047	0,000061 ± 0,000082	70,6309 ± 72,1039	7,32
34	52	0,4416 ± 0,0749	0,0271 ± 0,0205	0,0107 ± 0,0181	0,0012 ± 0,0018	0,000013 ± 0,000018	99,7791 ± 51,4435	7,23
35	63	0,4254 ± 0,1001	0,0253 ± 0,0312	0,0178 ± 0,0545	0,0011 ± 0,0023	0,000016 ± 0,000038	99,6949 ± 76,2895	7,28
36	58	0,4135 ± 0,1141	0,0309 ± 0,0387	0,0267 ± 0,067	0,0016 ± 0,003	0,000031 ± 0,000051	39,8065 ± 25,2494	7,08
37	53	0,4596 ± 0,1008	0,0277 ± 0,0234	0,0136 ± 0,0379	0,0011 ± 0,0019	0,000013 ± 0,000019	76,6773 ± 36,8648	7,14
38	41	0,4561 ± 0,1005	0,0248 ± 0,0229	0,0115 ± 0,0298	0,001 ± 0,0018	0,000011 ± 0,000019	105,4089 ± 72,9778	7,33
39	36	0,4729 ± 0,1129	0,0375 ± 0,0443	0,0372 ± 0,0987	0,0022 ± 0,0045	0,000031 ± 0,000063	66,6508 ± 47,1872	7,11
40	60	0,4916 ± 0,1174	0,0323 ± 0,0317	0,0201 ± 0,0409	0,0017 ± 0,004	0,000035 ± 0,00007	59,6173 ± 42,6745	7,17
41	59	0,4378 ± 0,098	0,0277 ± 0,0279	0,0134 ± 0,0323	0,0016 ± 0,0035	0,000034 ± 0,000062	49,7998 ± 33,0102	7,14
42	60	0,4129 ± 0,0831	0,0209 ± 0,0176	0,0067 ± 0,0171	0,0007 ± 0,0014	0,000018 ± 0,000036	59,2936 ± 44,5324	7,13
43	26	0,4343 ± 0,0859	0,0246 ± 0,0224	0,0094 ± 0,0193	0,0012 ± 0,0021	0,000018 ± 0,000031	80,7926 ± 41,0421	7,27
44	38	0,4346 ± 0,0783	0,0114 ± 0,0084	0,0022 ± 0,0034	0,0001 ± 0,0002	0,000002 ± 0,000003	51,7759 ± 34,8829	6,92
45	58	0,4354 ± 0,0987	0,0282 ± 0,0423	0,0297 ± 0,0794	0,0013 ± 0,0034	0,000029 ± 0,000074	58,5726 ± 40,243	7,26

46	77	0,4764 ± 0,0745	0,0426 ± 0,0417	0,0368 ± 0,084	0,0028 ± 0,004	0,000047 ± 0,000074	70,5133 ± 48,0471	7,29
47	52	0,4632 ± 0,0984	0,0161 ± 0,0158	0,0055 ± 0,0162	0,0003 ± 0,0009	0,000007 ± 0,000023	52,865 ± 40,2694	7,19
48	54	0,4657 ± 0,0871	0,0333 ± 0,0311	0,0133 ± 0,0216	0,0034 ± 0,0102	0,000033 ± 0,000067	79,2093 ± 60,4638	7,2
49	31	0,4842 ± 0,0661	0,0125 ± 0,0091	0,0017 ± 0,0024	0,0003 ± 0,0008	0,000005 ± 0,00001	69,8208 ± 32,6472	7,24
50	63	0,4947 ± 0,0741	0,0236 ± 0,0248	0,0086 ± 0,0165	0,0016 ± 0,0036	0,000021 ± 0,000034	54,5294 ± 40,8917	7,29
51	40	0,4945 ± 0,0742	0,0157 ± 0,0177	0,0032 ± 0,0067	0,0009 ± 0,0026	0,000011 ± 0,000023	70,3608 ± 58,5828	7,25
52	31	0,4742 ± 0,0917	0,012 ± 0,0204	0,0058 ± 0,0212	0,0005 ± 0,0015	0,000005 ± 0,000011	38,6881 ± 45,908	7,18
53	51	0,4819 ± 0,0793	0,0154 ± 0,0097	0,0031 ± 0,0057	0,0003 ± 0,0004	0,000004 ± 0,000004	87,7116 ± 68,1405	7,35
54	45	0,4561 ± 0,0978	0,0191 ± 0,0181	0,0049 ± 0,0088	0,0011 ± 0,0026	0,000008 ± 0,000022	94,3902 ± 58,4625	7,19
55	67	0,5217 ± 0,0591	0,031 ± 0,0387	0,0223 ± 0,0603	0,0025 ± 0,0067	0,000035 ± 0,000115	108,5466 ± 81,636	7,28
56	37	0,5021 ± 0,0675	0,0162 ± 0,0164	0,0061 ± 0,0144	0,0003 ± 0,0008	0,000004 ± 0,000011	100,9855 ± 75,7054	7,32
57	40	0,5007 ± 0,0698	0,0209 ± 0,0259	0,0106 ± 0,0308	0,001 ± 0,0018	0,000014 ± 0,000023	58,0925 ± 35,7598	7,27
58	41	0,4863 ± 0,0773	0,0078 ± 0,006	0,001 ± 0,0027	0,0001 ± 0,0001	0,000001 ± 0,000001	51,3855 ± 32,4647	7,05
59	33	0,4912 ± 0,0769	0,0482 ± 0,0449	0,0463 ± 0,0888	0,0034 ± 0,0085	0,000033 ± 0,000052	71,4889 ± 48,7173	7,15
60	31	0,503 ± 0,0747	0,0169 ± 0,0152	0,004 ± 0,0071	0,0007 ± 0,0015	0,000006 ± 0,000011	88,6437 ± 62,9461	7,36
61	55	0,509 ± 0,0748	0,0314 ± 0,0262	0,0165 ± 0,0301	0,0014 ± 0,0021	0,000022 ± 0,00004	75,1898 ± 38,1411	7,22
62	39	0,4794 ± 0,0937	0,0212 ± 0,0303	0,0092 ± 0,0406	0,002 ± 0,0104	0,00002 ± 0,000086	68,2608 ± 45,2213	7,13
63	48	0,4897 ± 0,0834	0,0199 ± 0,0131	0,0032 ± 0,0053	0,001 ± 0,0015	0,000013 ± 0,00002	82,9596 ± 48,6214	7,16
64	35	0,5194 ± 0,0961	0,0444 ± 0,0499	0,0502 ± 0,1162	0,0028 ± 0,0049	0,000034 ± 0,000054	105,2471 ± 54,0519	7,22
65	33	0,4969 ± 0,1013	0,0253 ± 0,0322	0,0089 ± 0,0229	0,0032 ± 0,0136	0,000021 ± 0,000073	123,7357 ± 84,4951	7,13
66	49	0,5205 ± 0,0717	0,0351 ± 0,0219	0,0177 ± 0,022	0,0015 ± 0,0024	0,000016 ± 0,000017	83,1012 ± 58,8088	7,27
67	46	0,5245 ± 0,0735	0,0331 ± 0,0196	0,0134 ± 0,0256	0,0016 ± 0,0022	0,000017 ± 0,000031	111,4915 ± 48,9164	7,15
68	37	0,4966 ± 0,0867	0,0132 ± 0,004	0,0013 ± 0,0011	0,0002 ± 0,0001	0,000012 ± 0,000018	55,6071 ± 95,0503	7,34
69	63	0,5143 ± 0,0882	0,0428 ± 0,0395	0,0379 ± 0,0663	0,002 ± 0,0032	0,000045 ± 0,000084	65,3719 ± 34,8162	7,33
70	60	0,4841 ± 0,121	0,0398 ± 0,0403	0,031 ± 0,0597	0,0028 ± 0,0046	0,000053 ± 0,000082	74,393 ± 62,4864	6,92
71	39	0,5299 ± 0,1017	0,0299 ± 0,0194	0,0118 ± 0,0161	0,0012 ± 0,0015	0,000024 ± 0,000041	75,3486 ± 45,5982	6,98
72	40	0,4348 ± 0,1323	0,0269 ± 0,0301	0,0168 ± 0,0284	0,0013 ± 0,0035	0,000014 ± 0,000036	65,1866 ± 79,8939	7,29
73	27	0,4826 ± 0,1106	0,0274 ± 0,0263	0,0066 ± 0,0109	0,0025 ± 0,0052	0,000044 ± 0,000115	80,6375 ± 73,4877	7,13
74	64	0,5234 ± 0,0969	0,0418 ± 0,0291	0,0219 ± 0,0307	0,0029 ± 0,0034	0,000053 ± 0,000064	61,0686 ± 38,9983	7,33
75	48	0,5029 ± 0,1042	0,0188 ± 0,0172	0,0042 ± 0,0096	0,001 ± 0,0034	0,000013 ± 0,000035	68,3796 ± 39,0232	7,14
76	36	0,4896 ± 0,1117	0,0156 ± 0,0097	0,003 ± 0,0033	0,0004 ± 0,0005	0,000006 ± 0,000006	54,9453 ± 33,308	7,21
77	53	0,4829 ± 0,1272	0,0397 ± 0,0471	0,0284 ± 0,0548	0,003 ± 0,0071	0,000015 ± 0,0000601	52,2755 ± 33,961	7,22
78	68	0,3836 ± 0,066	0,0075 ± 0,0087	0,0009 ± 0,0021	0,0002 ± 0,0007	0,000003 ± 0,000013	42,3213 ± 48,8333	7,3
79	46	0,4409 ± 0,0634	0,0312 ± 0,0299	0,0189 ± 0,0572	0,0017 ± 0,0045	0,000016 ± 0,00004	102,6369 ± 48,0788	7,17
80	25	0,4428 ± 0,0641	0,0356 ± 0,0337	0,0209 ± 0,0401	0,0027 ± 0,0039	0,000029 ± 0,000046	105,717 ± 85,285	7,16
81	62	0,4501 ± 0,0518	0,0166 ± 0,0114	0,0039 ± 0,007	0,0004 ± 0,0005	0,000006 ± 0,000008	66,5233 ± 48,4537	7,29
82	50	0,4464 ± 0,0666	0,0264 ± 0,0321	0,0194 ± 0,0498	0,0011 ± 0,0024	0,000018 ± 0,000037	74,0268 ± 56,3581	7,21
83	43	0,4557 ± 0,0649	0,0274 ± 0,0271	0,0164 ± 0,0352	0,001 ± 0,0016	0,000012 ± 0,000018	99,6344 ± 73,3864	7,29
84	56	0,4534 ± 0,0525	0,0263 ± 0,0268	0,0136 ± 0,0442	0,0012 ± 0,0024	0,000025 ± 0,000073	80,3625 ± 58,2978	7,22
85	78	0,4099 ± 0,0526	0,0192 ± 0,0244	0,0097 ± 0,0272	0,0008 ± 0,0018	0,000011 ± 0,000025	96,6087 ± 87,4466	7,13
86	50	0,4469 ± 0,0436	0,0203 ± 0,015	0,0058 ± 0,0169	0,0007 ± 0,0011	0,000008 ± 0,00001	80,7013 ± 38,5322	7,25
87	30	0,4658 ± 0,0591	0,0265 ± 0,0205	0,0076 ± 0,0154	0,0015 ± 0,0021	0,000035 ± 0,00004	36,0052 ± 16,7523	7,2
88	55	0,4576 ± 0,0419	0,0257 ± 0,0195	0,0094 ± 0,0148	0,0012 ± 0,0021	0,000011 ± 0,000016	102,1929 ± 83,0546	7,25
89	31	0,4601 ± 0,0587	0,0332 ± 0,0277	0,0136 ± 0,0254	0,0026 ± 0,0042	0,000029 ± 0,000056	108,9353 ± 77,5505	7,24
90	44	0,4439 ± 0,0458	0,0269 ± 0,024	0,0141 ± 0,0296	0,0009 ± 0,0014	0,000012 ± 0,000019	89,3139 ± 66,922	7,17
91	41	0,4565 ± 0,0552	0,0371 ± 0,0602	0,0639 ± 0,2788	0,0015 ± 0,0049	0,000031 ± 0,000108	68,8097 ± 42,2422	7,21
92	60	0,4947 ± 0,0423	0,027 ± 0,0136	0,0058 ± 0,0071	0,0013 ± 0,0016	0,000028 ± 0,000028	51,2515 ± 35,4496	7,26
93	49	0,4683 ± 0,0419	0,0178 ± 0,022	0,007 ± 0,0169	0,0008 ± 0,002	0,000014 ± 0,000029	48,5502 ± 50,4751	7,27
94	47	0,4459 ± 0,0549	0,0182 ± 0,0168	0,0052 ± 0,0091	0,0007 ± 0,0015	0,000009 ± 0,000019	94,0501 ± 70,8754	7,2

95	59	0,4412 ± 0,0457	0,0224 ± 0,0191	0,0091 ± 0,0176	0,0006 ± 0,0011	0,000012 ± 0,000023	62,8666 ± 45,894	7,35
96	38	0,4693 ± 0,0588	0,0303 ± 0,0271	0,0127 ± 0,0306	0,0022 ± 0,0039	0,000026 ± 0,000054	127,5302 ± 88,1997	7,27
97	66	0,4229 ± 0,05	0,0275 ± 0,0471	0,032 ± 0,1058	0,0022 ± 0,0062	0,000025 ± 0,000074	79,5395 ± 86,6151	7,18
98	64	0,3984 ± 0,0549	0,0217 ± 0,0245	0,0122 ± 0,0334	0,0007 ± 0,0015	0,000007 ± 0,000013	97,5817 ± 94,4397	7,3
99	51	0,4412 ± 0,0549	0,0223 ± 0,0153	0,0056 ± 0,0111	0,001 ± 0,0013	0,00001 ± 0,000011	98,3667 ± 89,784	7,14
100	49	0,4426 ± 0,0609	0,0298 ± 0,019	0,0072 ± 0,0125	0,0019 ± 0,0027	0,000039 ± 0,000075	71,2804 ± 47,5617	7,18
101	54	0,4857 ± 0,0984	0,0484 ± 0,0478	0,0536 ± 0,0872	0,0024 ± 0,0036	0,000052 ± 0,000073	50,7842 ± 50,9482	7,16
102	49	0,4588 ± 0,0946	0,0154 ± 0,0142	0,0033 ± 0,0073	0,0005 ± 0,0015	0,000014 ± 0,000052	57,7536 ± 41,2264	7,35
103	62	0,4196 ± 0,0455	0,0073 ± 0,0057	0,0007 ± 0,0015	0,0001 ± 0,0004	0,000001 ± 0,000004	62,0162 ± 50,7284	7,31
104	54	0,4408 ± 0,0643	0,0332 ± 0,028	0,0195 ± 0,0418	0,0016 ± 0,0032	0,000018 ± 0,000029	74,0965 ± 46,0761	6,92
105	40	0,4829 ± 0,0647	0,0414 ± 0,0455	0,0277 ± 0,0585	0,0049 ± 0,0136	0,000084 ± 0,00022	65,4959 ± 40,8191	7,27
106	48	0,457 ± 0,0431	0,0172 ± 0,0142	0,0042 ± 0,0079	0,0006 ± 0,0012	0,000008 ± 0,000016	91,2526 ± 69,6404	7,25
107	44	0,4761 ± 0,0453	0,028 ± 0,0183	0,0113 ± 0,0148	0,001 ± 0,002	0,000012 ± 0,000019	88,9762 ± 46,8188	7,32
108	35	0,4636 ± 0,0563	0,0297 ± 0,0176	0,012 ± 0,0197	0,001 ± 0,0011	0,000016 ± 0,000018	75,4113 ± 40,971	7,02
109	65	0,3934 ± 0,0549	0,0084 ± 0,007	0,0013 ± 0,0027	0,0001 ± 0,0002	0,000001 ± 0,000002	89,1297 ± 62,8396	7,3
110	65	0,5898 ± 0,0798	0,053 ± 0,0417	0,0383 ± 0,074	0,0052 ± 0,0077	0,000084 ± 0,00015	77,7559 ± 46,09	7,27
111	73	0,5417 ± 0,061	0,044 ± 0,0371	0,0366 ± 0,0848	0,0022 ± 0,0033	0,000036 ± 0,000056	75,5583 ± 51,1532	7,24
112	51	0,4883 ± 0,077	0,0239 ± 0,0137	0,0075 ± 0,0093	0,0007 ± 0,0011	0,000011 ± 0,000009	66,7788 ± 50,5619	7,19
113	52	0,4588 ± 0,0997	0,0247 ± 0,0207	0,0082 ± 0,0128	0,0014 ± 0,0034	0,000014 ± 0,000025	90,423 ± 56,357	7,24
114	61	0,4585 ± 0,06	0,0176 ± 0,0103	0,0041 ± 0,0061	0,0004 ± 0,0004	0,000005 ± 0,000007	103,1153 ± 68,3839	7,24
115	63	0,4206 ± 0,0852	0,0633 ± 0,2025	0,0621 ± 0,1981	0,015 ± 0,0991	0,006466 ± 0,050982	64,2243 ± 40,786	7,13
116	58	0,4674 ± 0,0703	0,0178 ± 0,0261	0,0057 ± 0,0197	0,0017 ± 0,0062	0,000025 ± 0,000096	38,2312 ± 33,1581	7,24
117	54	0,4776 ± 0,0707	0,0213 ± 0,0168	0,0067 ± 0,0132	0,0008 ± 0,0015	0,00001 ± 0,000017	62,3161 ± 47,2513	7,16
118	46	0,4671 ± 0,0755	0,0327 ± 0,0244	0,0166 ± 0,0257	0,0015 ± 0,0025	0,000019 ± 0,000033	93,5403 ± 55,0592	7,09
119	27	0,467 ± 0,0758	0,0278 ± 0,0257	0,0172 ± 0,0489	0,0007 ± 0,0006	0,000009 ± 0,000011	91,753 ± 54,0997	7,34
120	33	0,4636 ± 0,0754	0,0181 ± 0,0205	0,0079 ± 0,0172	0,0006 ± 0,0013	0,000007 ± 0,000013	65,5192 ± 46,7197	7,32
121	36	0,4766 ± 0,0772	0,0245 ± 0,0282	0,0133 ± 0,0358	0,0014 ± 0,0032	0,000015 ± 0,00003	82,7197 ± 48,8204	7,07
122	47	0,4967 ± 0,0713	0,0312 ± 0,0217	0,0119 ± 0,0232	0,0018 ± 0,0021	0,000019 ± 0,000018	90,937 ± 47,9763	7,25
123	68	0,4218 ± 0,0655	0,0185 ± 0,0176	0,0053 ± 0,0124	0,0008 ± 0,0024	0,000008 ± 0,00002	133,1848 ± 84,155	7,31
124	54	0,4604 ± 0,0862	0,0298 ± 0,0242	0,0149 ± 0,0334	0,0012 ± 0,002	0,000022 ± 0,000049	109,5342 ± 89,6544	7,26
125	52	0,4519 ± 0,057	0,0172 ± 0,0108	0,0038 ± 0,005	0,0004 ± 0,0007	0,000004 ± 0,000006	118,8689 ± 67,9937	7,25
126	73	0,5077 ± 0,093	0,0333 ± 0,0404	0,029 ± 0,1116	0,002 ± 0,0039	0,000035 ± 0,00006	52,3544 ± 37,5584	7,18
127	67	0,5178 ± 0,1137	0,035 ± 0,0289	0,0202 ± 0,0315	0,0019 ± 0,0031	0,000025 ± 0,000058	101,6282 ± 76,2253	7,35
128	59	0,5779 ± 0,0833	0,0356 ± 0,0325	0,0162 ± 0,0307	0,0035 ± 0,0085	0,000037 ± 0,000071	91,3726 ± 76,1068	7,16
129	66	0,4673 ± 0,1042	0,0278 ± 0,0311	0,0169 ± 0,0362	0,0016 ± 0,0036	0,000024 ± 0,00005	66,6192 ± 50,6164	7,33
130	38	0,4744 ± 0,1021	0,0284 ± 0,0208	0,0086 ± 0,0169	0,0018 ± 0,0041	0,000026 ± 0,000041	68,9755 ± 39,5474	7,1
131	31	0,4878 ± 0,0986	0,0195 ± 0,011	0,0038 ± 0,0048	0,0007 ± 0,0009	0,000008 ± 0,000011	93,2112 ± 51,9722	7,33
132	36	0,5019 ± 0,1001	0,0283 ± 0,0231	0,0123 ± 0,0306	0,0014 ± 0,0022	0,000017 ± 0,000018	83,2862 ± 57,2533	7,22
133	43	0,4656 ± 0,1084	0,0241 ± 0,0329	0,0181 ± 0,067	0,0012 ± 0,0024	0,000014 ± 0,000033	125,8198 ± 80,6541	7,13
134	24	0,485 ± 0,1031	0,0282 ± 0,0196	0,0106 ± 0,0132	0,0012 ± 0,0015	0,000016 ± 0,000018	97,0794 ± 70,8311	7,27
135	46	0,4659 ± 0,1045	0,0225 ± 0,019	0,0078 ± 0,0188	0,0009 ± 0,0019	0,000012 ± 0,000023	84,1784 ± 66,2646	7,18
136	46	0,4746 ± 0,1168	0,0322 ± 0,0313	0,0196 ± 0,0461	0,0019 ± 0,0043	0,000022 ± 0,000041	89,9602 ± 52,8526	7,17
137	28	0,4946 ± 0,1049	0,025 ± 0,0273	0,0139 ± 0,0403	0,0011 ± 0,0019	0,000014 ± 0,000025	93,4878 ± 47,7456	7,22
138	50	0,4485 ± 0,1122	0,0151 ± 0,0209	0,0059 ± 0,022	0,0007 ± 0,0028	0,000007 ± 0,000024	102,7608 ± 75,6478	7,16
139	56	0,4516 ± 0,1116	0,0256 ± 0,0301	0,0168 ± 0,0586	0,001 ± 0,002	0,000025 ± 0,000046	44,9122 ± 22,7104	7,47
140	60	0,4907 ± 0,0999	0,0242 ± 0,0215	0,0108 ± 0,0204	0,0008 ± 0,0012	0,000014 ± 0,000022	86,0176 ± 70,4083	7,18
141	49	0,4764 ± 0,1067	0,0177 ± 0,0149	0,0044 ± 0,0073	0,0007 ± 0,0012	0,000006 ± 0,00001	111,989 ± 113,1042	7,31

142	49	0,4763 ± 0,1258	0,038 ± 0,0555	0,0553 ± 0,1622	0,0019 ± 0,0046	0,000036 ± 0,000093	69,6973 ± 49,2323	7,33
143	48	0,5131 ± 0,1007	0,0283 ± 0,0212	0,0077 ± 0,0124	0,002 ± 0,0034	0,000025 ± 0,000042	75,3134 ± 44,5356	7,29
144	44	0,5366 ± 0,0945	0,0591 ± 0,055	0,0627 ± 0,1376	0,006 ± 0,0112	0,000085 ± 0,000125	65,464 ± 40,5009	7,28
145	33	0,4958 ± 0,1101	0,0208 ± 0,0357	0,0141 ± 0,0522	0,002 ± 0,0078	0,000025 ± 0,00009	55,217 ± 48,2647	7,35
146	53	0,4795 ± 0,1086	0,0158 ± 0,0314	0,0136 ± 0,0558	0,0007 ± 0,0026	0,000016 ± 0,000051	47,1541 ± 31,7162	7,22
147	40	0,5334 ± 0,0991	0,0185 ± 0,0106	0,0036 ± 0,0046	0,0005 ± 0,0007	0,000012 ± 0,000017	53,5432 ± 42,5361	7,1
148	46	0,4879 ± 0,106	0,0193 ± 0,0177	0,0072 ± 0,0181	0,0005 ± 0,0009	0,000007 ± 0,000018	88,452 ± 95,8155	7,32
149	58	0,5152 ± 0,0938	0,0417 ± 0,0244	0,0228 ± 0,0338	0,0021 ± 0,0022	0,000035 ± 0,000042	65,9282 ± 44,4883	7,26
150	49	0,4675 ± 0,1046	0,0105 ± 0,0066	0,0016 ± 0,0024	0,0001 ± 0,0001	0,000001 ± 0,000002	94,1339 ± 60,4118	7,31
151	44	0,5062 ± 0,0887	0,017 ± 0,0093	0,0035 ± 0,0052	0,0004 ± 0,0004	0,000005 ± 0,000007	94,043 ± 66,6747	7,2
152	47	0,5109 ± 0,0893	0,0319 ± 0,0273	0,0155 ± 0,032	0,0019 ± 0,0036	0,000029 ± 0,000051	63,9208 ± 35,1531	7,23
153	62	0,4655 ± 0,1078	0,0259 ± 0,0217	0,0095 ± 0,0177	0,0013 ± 0,0033	0,00002 ± 0,000033	69,3422 ± 39,9523	7,29
154	66	0,4863 ± 0,1123	0,1417 ± 0,964	0,2625 ± 2,064	0,246 ± 1,9776	0,151758 ± 1,223437	74,8258 ± 57,7824	7,18
155	68	0,4764 ± 0,0951	0,0119 ± 0,0206	0,0047 ± 0,0159	0,0006 ± 0,0023	0,000015 ± 0,000075	46,5243 ± 50,7547	7,34
156	36	0,4577 ± 0,1114	0,0154 ± 0,012	0,0042 ± 0,0068	0,0003 ± 0,0004	0,000004 ± 0,000004	51,5483 ± 33,6294	7,03
157	57	0,4216 ± 0,1169	0,0139 ± 0,0119	0,0024 ± 0,0044	0,0005 ± 0,0017	0,000005 ± 0,000014	85,731 ± 56,8143	7,11
158	41	0,4757 ± 0,1275	0,0344 ± 0,0234	0,0143 ± 0,0209	0,0021 ± 0,0031	0,000024 ± 0,00003	79,1397 ± 46,6789	6,87
159	71	0,4984 ± 0,0977	0,0347 ± 0,0331	0,0206 ± 0,0411	0,0023 ± 0,0043	0,000043 ± 0,000071	56,5494 ± 32,8054	7,26
160	34	0,4982 ± 0,0988	0,0182 ± 0,0113	0,0037 ± 0,0086	0,0006 ± 0,0006	0,000009 ± 0,000013	100,2296 ± 84,7819	7,16
161	51	0,4711 ± 0,1102	0,0205 ± 0,0319	0,0082 ± 0,0296	0,0026 ± 0,014	0,000023 ± 0,000105	66,7491 ± 53,7416	7,12
162	55	0,5648 ± 0,0928	0,0508 ± 0,0289	0,0331 ± 0,0485	0,0031 ± 0,0026	0,00005 ± 0,000037	66,0592 ± 42,9076	7,35
163	39	0,5293 ± 0,1133	0,0258 ± 0,0407	0,0231 ± 0,0817	0,0021 ± 0,0073	0,000022 ± 0,00005	55,7223 ± 38,1049	7,24
164	18	0,5388 ± 0,1074	0,0176 ± 0,0123	0,004 ± 0,0073	0,0005 ± 0,0005	0,000008 ± 0,000009	69,105 ± 40,5932	7,05
165	51	0,5019 ± 0,1158	0,036 ± 0,0319	0,0223 ± 0,0429	0,0021 ± 0,0029	0,000035 ± 0,000052	69,1586 ± 51,8909	7,38
166	65	0,5204 ± 0,0933	0,0502 ± 0,0345	0,035 ± 0,0491	0,0035 ± 0,0043	0,000062 ± 0,000077	64,3448 ± 53,477	7,26
167	69	0,498 ± 0,0942	0,0288 ± 0,0365	0,0273 ± 0,0734	0,0008 ± 0,0014	0,000017 ± 0,000048	70,9726 ± 42,7056	7,36
168	63	0,499 ± 0,0904	0,0348 ± 0,0299	0,0193 ± 0,0425	0,0021 ± 0,0066	0,000032 ± 0,000049	56,3997 ± 41,0071	7,39
169	45	0,4761 ± 0,1209	0,0276 ± 0,0391	0,0214 ± 0,056	0,0023 ± 0,0079	0,000029 ± 0,000083	61,6816 ± 35,9485	7,23
170	89	0,4941 ± 0,058	0,0316 ± 0,025	0,015 ± 0,0371	0,0017 ± 0,0024	0,000024 ± 0,000034	75,291 ± 41,8345	7,21
171	37	0,503 ± 0,0507	0,0143 ± 0,011	0,0029 ± 0,0114	0,0004 ± 0,0004	0,000004 ± 0,000005	103,7135 ± 64,8902	7,19
172	55	0,4577 ± 0,0729	0,011 ± 0,0081	0,0017 ± 0,0026	0,0002 ± 0,0004	0,000003 ± 0,000003	62,69 ± 51,6281	7,12
173	26	0,467 ± 0,067	0,0135 ± 0,015	0,0037 ± 0,0107	0,0004 ± 0,001	0,000006 ± 0,000015	66,903 ± 30,4874	7,22
174	26	0,4675 ± 0,0694	0,021 ± 0,015	0,0038 ± 0,0076	0,0011 ± 0,0016	0,000014 ± 0,000019	98,7208 ± 69,5711	7,25
175	59	0,4689 ± 0,0636	0,0106 ± 0,0108	0,0017 ± 0,0047	0,0003 ± 0,0011	0,000003 ± 0,000008	107,2799 ± 91,8829	7,24
176	59	0,5285 ± 0,0524	0,0477 ± 0,0328	0,0299 ± 0,0504	0,0032 ± 0,0059	0,000075 ± 0,000085	46,6057 ± 32,707	7,22
177	50	0,4968 ± 0,0508	0,0198 ± 0,0115	0,0044 ± 0,0062	0,0007 ± 0,001	0,000005 ± 0,000005	132,7422 ± 99,0181	7,26
178	44	0,5106 ± 0,0704	0,0499 ± 0,0275	0,0319 ± 0,0478	0,0029 ± 0,0021	0,000047 ± 0,000043	98,1166 ± 102,9537	7,2
179	56	0,4509 ± 0,0849	0,0214 ± 0,0448	0,0305 ± 0,1182	0,0009 ± 0,0039	0,000021 ± 0,000083	48,7994 ± 34,1771	7,35
180	76	0,5079 ± 0,0643	0,0768 ± 0,0538	0,1132 ± 0,1213	0,0029 ± 0,0028	0,000053 ± 0,000057	67,6729 ± 43,7222	7,07
181	41	0,4955 ± 0,0735	0,026 ± 0,024	0,0113 ± 0,0194	0,0013 ± 0,0027	0,000015 ± 0,000022	76,8175 ± 77,4785	7,2
182	52	0,4461 ± 0,0946	0,0151 ± 0,0217	0,0082 ± 0,0275	0,0004 ± 0,0008	0,000006 ± 0,000015	64,4394 ± 48,8847	7,27
183	74	0,456 ± 0,0583	0,0198 ± 0,0311	0,0135 ± 0,0344	0,0012 ± 0,0031	0,00002 ± 0,000055	58,2372 ± 40,3394	7,28
184	44	0,4837 ± 0,0618	0,0327 ± 0,0319	0,0232 ± 0,0526	0,0014 ± 0,0024	0,000019 ± 0,00003	76,7205 ± 55,5678	7,26
185	52	0,4571 ± 0,0611	0,0252 ± 0,0266	0,0118 ± 0,023	0,0015 ± 0,0034	0,000019 ± 0,000058	97,5344 ± 73,4674	7,12
186	41	0,4856 ± 0,0558	0,0351 ± 0,0312	0,0175 ± 0,0406	0,0027 ± 0,0053	0,000038 ± 0,000089	82,3976 ± 51,4035	7,27
187	41	0,4776 ± 0,0591	0,0263 ± 0,0202	0,0086 ± 0,0169	0,0014 ± 0,0025	0,000017 ± 0,000021	89,0618 ± 55,8689	7,08
188	53	0,4222 ± 0,0822	0,0184 ± 0,0371	0,0212 ± 0,0913	0,0007 ± 0,0024	0,000012 ± 0,00005	68,5912 ± 52,2951	7,19
189	48	0,4699 ± 0,0608	0,0256 ± 0,0258	0,0115 ± 0,0277	0,0015 ± 0,0037	0,00002 ± 0,00005	80,5486 ± 64,3212	7,36

190	42	0,477 ± 0,0717	0,0684 ± 0,071	0,1083 ± 0,2621	0,0061 ± 0,0114	0,000101 ± 0,000162	58,9757 ± 36,3508	7,21
191	51	0,4787 ± 0,0716	0,0281 ± 0,0386	0,0256 ± 0,0908	0,0014 ± 0,0035	0,00002 ± 0,000041	62,4492 ± 50,6391	7,34
192	63	0,4202 ± 0,0774	0,0081 ± 0,0067	0,0009 ± 0,0019	0,0001 ± 0,0003	0,000002 ± 0,000005	64,9702 ± 53,8254	7,3
193	61	0,4646 ± 0,0715	0,0232 ± 0,0258	0,0104 ± 0,0233	0,0013 ± 0,0034	0,000024 ± 0,000044	50,4512 ± 29,5232	7,32
194	65	0,4844 ± 0,0537	0,031 ± 0,0243	0,0149 ± 0,03	0,0013 ± 0,0023	0,000031 ± 0,000035	47,3039 ± 41,8538	7,35
195	62	0,508 ± 0,0682	0,0401 ± 0,0502	0,0428 ± 0,1182	0,0031 ± 0,0066	0,000064 ± 0,000139	48,6902 ± 29,1145	7,3
196	18	0,5076 ± 0,0717	0,0252 ± 0,0235	0,0095 ± 0,0206	0,0014 ± 0,002	0,000016 ± 0,000028	109,5469 ± 68,5162	7,17
197	69	0,4899 ± 0,0807	0,0349 ± 0,0308	0,025 ± 0,0406	0,0013 ± 0,0017	0,00002 ± 0,000031	78,7776 ± 44,2549	7,13
198	31	0,5091 ± 0,1311	0,0146 ± 0,0157	0,003 ± 0,006	0,0006 ± 0,0013	0,000017 ± 0,00004	71,2716 ± 44,6941	7,03
199	14	0,5247 ± 0,1281	0,0667 ± 0,0431	0,0772 ± 0,0896	0,0027 ± 0,0049	0,000029 ± 0,000031	70,3281 ± 53,0772	7,02
200	46	0,5055 ± 0,0804	0,0279 ± 0,0243	0,0124 ± 0,0268	0,0014 ± 0,0025	0,00002 ± 0,000026	78,3071 ± 48,681	7,25
201	41	0,4948 ± 0,0708	0,0358 ± 0,044	0,0295 ± 0,0717	0,0034 ± 0,0115	0,000033 ± 0,000071	85,8815 ± 58,9082	7,29
202	34	0,4912 ± 0,0709	0,018 ± 0,0187	0,0066 ± 0,0152	0,0006 ± 0,001	0,000009 ± 0,000017	49,279 ± 26,3314	7,13
203	67	0,4688 ± 0,0701	0,0141 ± 0,012	0,0035 ± 0,0063	0,0003 ± 0,0005	0,000003 ± 0,000005	78,1573 ± 50,1103	7,34
204	60	0,5181 ± 0,0681	0,0482 ± 0,0417	0,0436 ± 0,101	0,0026 ± 0,0044	0,000071 ± 0,000099	36,3475 ± 23,812	7,32
205	45	0,521 ± 0,0739	0,0472 ± 0,0608	0,0722 ± 0,1778	0,0025 ± 0,0047	0,000049 ± 0,000105	89,159 ± 73,3374	7,28
206	48	0,4709 ± 0,0778	0,0171 ± 0,0224	0,0088 ± 0,0367	0,0005 ± 0,0014	0,000007 ± 0,000015	69,5945 ± 77,3126	7,24
207	51	0,4715 ± 0,0924	0,0362 ± 0,0381	0,0257 ± 0,0475	0,0027 ± 0,0042	0,000044 ± 0,000071	95,4166 ± 74,0363	7,34
208	80	0,4866 ± 0,0367	0,0347 ± 0,0269	0,0136 ± 0,0275	0,0029 ± 0,0039	0,000031 ± 0,000048	115,7122 ± 84,6356	7,23
209	58	0,4868 ± 0,0386	0,0182 ± 0,0111	0,0044 ± 0,0063	0,0004 ± 0,0006	0,000006 ± 0,000008	78,2925 ± 67,652	7,25
210	34	0,4779 ± 0,0391	0,0171 ± 0,0148	0,0055 ± 0,0161	0,0004 ± 0,0005	0,000004 ± 0,000006	91,3292 ± 76,1829	7,25
211	55	0,4839 ± 0,0453	0,04 ± 0,0295	0,0211 ± 0,0332	0,003 ± 0,0054	0,000031 ± 0,00004	72,2531 ± 52,8767	6,98
212	64	0,4257 ± 0,072	0,0241 ± 0,0389	0,0225 ± 0,0647	0,0014 ± 0,0042	0,000028 ± 0,000072	42,9507 ± 24,2929	7,28
213	53	0,4697 ± 0,0509	0,0133 ± 0,0101	0,0027 ± 0,006	0,0002 ± 0,0005	0,000004 ± 0,000009	68,4759 ± 46,3015	7,18
214	36	0,4755 ± 0,0505	0,0199 ± 0,0182	0,0057 ± 0,0132	0,001 ± 0,0019	0,00001 ± 0,000016	87,2326 ± 78,9145	7,29
215	33	0,4857 ± 0,0645	0,0523 ± 0,0486	0,0497 ± 0,1557	0,0041 ± 0,0062	0,000099 ± 0,00013	50,4109 ± 29,5279	6,9
216	44	0,4505 ± 0,0626	0,0168 ± 0,0168	0,0054 ± 0,0185	0,0006 ± 0,0013	0,000005 ± 0,000013	120,0548 ± 91,7616	7,3
217	57	0,4726 ± 0,0578	0,0418 ± 0,0268	0,0224 ± 0,0356	0,0026 ± 0,0028	0,000034 ± 0,000043	99,7627 ± 83,6696	7,18
218	41	0,4809 ± 0,0515	0,0297 ± 0,0175	0,0114 ± 0,0139	0,0011 ± 0,0016	0,000015 ± 0,000016	73,3906 ± 40,8121	7,39
219	54	0,4661 ± 0,0782	0,0217 ± 0,028	0,0116 ± 0,0447	0,0012 ± 0,0038	0,000019 ± 0,000051	60,1587 ± 33,63	7,15
220	59	0,4603 ± 0,0715	0,0311 ± 0,0297	0,0201 ± 0,0389	0,0012 ± 0,0022	0,000027 ± 0,000048	54,5913 ± 29,3981	7,3
221	63	0,451 ± 0,048	0,0193 ± 0,0135	0,0057 ± 0,0123	0,0004 ± 0,0006	0,000008 ± 0,000008	54,9173 ± 37,7281	7,35
222	45	0,4928 ± 0,0454	0,026 ± 0,0163	0,0077 ± 0,0154	0,0012 ± 0,0015	0,000014 ± 0,000019	86,8721 ± 50,212	7,32
223	47	0,4709 ± 0,0396	0,016 ± 0,0082	0,0028 ± 0,0033	0,0004 ± 0,0006	0,000005 ± 0,000004	72,3569 ± 43,161	7,37
224	60	0,4147 ± 0,0673	0,0226 ± 0,0281	0,0165 ± 0,0418	0,0005 ± 0,0012	0,000008 ± 0,000023	60,5813 ± 33,9947	7,33
225	37	0,4433 ± 0,0614	0,0255 ± 0,0166	0,0102 ± 0,0147	0,0006 ± 0,0008	0,000009 ± 0,000011	91,7701 ± 56,1259	7,28
226	51	0,4668 ± 0,0496	0,0345 ± 0,0299	0,0212 ± 0,0458	0,0016 ± 0,0026	0,000038 ± 0,000062	43,2249 ± 25,8278	7,42
227	43	0,4625 ± 0,0536	0,0163 ± 0,0162	0,0051 ± 0,0105	0,0005 ± 0,0013	0,000006 ± 0,000011	82,4421 ± 73,8801	7,31
228	28	0,4568 ± 0,0586	0,0274 ± 0,0355	0,0216 ± 0,0518	0,0014 ± 0,0024	0,00002 ± 0,000039	68,4169 ± 36,5223	7,2
229	68	0,4963 ± 0,054	0,0335 ± 0,0303	0,0201 ± 0,0392	0,0017 ± 0,0024	0,000039 ± 0,000058	50,5076 ± 31,0694	7,13
230	53	0,4478 ± 0,0534	0,0241 ± 0,0298	0,0117 ± 0,0333	0,002 ± 0,009	0,000012 ± 0,000029	67,558 ± 64,4296	7,37
231	51	0,477 ± 0,0385	0,028 ± 0,0142	0,009 ± 0,0104	0,001 ± 0,0008	0,000017 ± 0,000013	63,0214 ± 38,3134	7,28
232	43	0,4799 ± 0,0491	0,0299 ± 0,031	0,0201 ± 0,0518	0,0013 ± 0,0023	0,000019 ± 0,000036	81,8397 ± 52,9893	7,23
233	55	0,4756 ± 0,0414	0,0269 ± 0,0324	0,0144 ± 0,0433	0,002 ± 0,0043	0,000035 ± 0,00007	54,5721 ± 50,1043	7,36
234	45	0,4735 ± 0,058	0,0282 ± 0,04	0,0286 ± 0,1075	0,0011 ± 0,0022	0,000018 ± 0,000042	70,141 ± 48,0975	7,29
235	30	0,4975 ± 0,0677	0,0926 ± 0,0953	0,2203 ± 0,3114	0,0062 ± 0,0081	0,000125 ± 0,00016	51,0965 ± 20,4519	7,21
236	48	0,4662 ± 0,0471	0,0323 ± 0,0226	0,012 ± 0,0202	0,0021 ± 0,0034	0,000024 ± 0,000032	98,3677 ± 61,0228	7,27
237	55	0,453 ± 0,058	0,0222 ± 0,0236	0,0104 ± 0,024	0,0009 ± 0,0019	0,000013 ± 0,000025	72,3075 ± 56,2554	7,28

238	35	0,46 ± 0,0643	0,0366 ± 0,0281	0,017 ± 0,0228	0,0027 ± 0,004	0,000036 ± 0,000052	80,5774 ± 53,0341	7,23
239	31	0,4492 ± 0,0675	0,0187 ± 0,0209	0,0077 ± 0,0203	0,0007 ± 0,0017	0,000009 ± 0,000017	63,6678 ± 45,5365	7,12
240	34	0,4818 ± 0,0642	0,0353 ± 0,019	0,016 ± 0,021	0,0014 ± 0,0016	0,000023 ± 0,000021	66,8465 ± 46,1691	7,32
241	47	0,46 ± 0,0507	0,0415 ± 0,0345	0,0351 ± 0,0798	0,0015 ± 0,0025	0,000015 ± 0,000022	117,321 ± 106,8374	6,99
242	48	0,4753 ± 0,0416	0,0265 ± 0,0168	0,0089 ± 0,0102	0,001 ± 0,0021	0,000015 ± 0,000019	65,3436 ± 55,5394	7,27
243	39	0,4829 ± 0,0401	0,0249 ± 0,0295	0,0098 ± 0,025	0,0023 ± 0,0105	0,000027 ± 0,00012	87,5465 ± 53,2402	7,24
244	27	0,4814 ± 0,0457	0,0272 ± 0,0251	0,0108 ± 0,02	0,0018 ± 0,0056	0,000015 ± 0,000031	122,1326 ± 79,9001	7,06
245	68	0,4565 ± 0,0443	0,0179 ± 0,0131	0,004 ± 0,0071	0,0006 ± 0,0013	0,000007 ± 0,000018	133,0696 ± 104,2821	7,12
246	44	0,4461 ± 0,0532	0,0231 ± 0,0167	0,0068 ± 0,0098	0,001 ± 0,0033	0,000008 ± 0,000018	171,3182 ± 138,3306	7,38
247	42	0,4664 ± 0,0513	0,0277 ± 0,0207	0,0111 ± 0,0172	0,0012 ± 0,0017	0,000017 ± 0,000028	85,5598 ± 50,0294	7,32
248	62	0,4711 ± 0,0505	0,0425 ± 0,0452	0,0364 ± 0,1346	0,0038 ± 0,0056	0,000051 ± 0,000079	83,6766 ± 55,6954	7,33
249	58	0,5346 ± 0,1231	0,0993 ± 0,0774	0,1961 ± 0,2735	0,0059 ± 0,007	0,000159 ± 0,000151	37,9062 ± 25,4145	7,15
250	69	0,5194 ± 0,0614	0,0371 ± 0,0242	0,0169 ± 0,0307	0,0019 ± 0,0022	0,000055 ± 0,000083	51,9015 ± 37,167	7,28
251	35	0,465 ± 0,0877	0,0153 ± 0,0136	0,0031 ± 0,0058	0,0006 ± 0,0012	0,000006 ± 0,000011	84,2182 ± 63,8555	7,25
252	32	0,476 ± 0,0776	0,0082 ± 0,0064	0,0011 ± 0,002	0,0001 ± 0,0002	0,000001 ± 0,000003	56,7976 ± 52,2633	7,25
253	57	0,46 ± 0,0781	0,0134 ± 0,006	0,0019 ± 0,0026	0,0002 ± 0,0002	0,000004 ± 0,000004	63,6341 ± 44,2047	7,32
254	59	0,5272 ± 0,0966	0,0328 ± 0,0401	0,0277 ± 0,0535	0,002 ± 0,0041	0,000044 ± 0,000104	44,964 ± 38,7462	7,27
255	47	0,5097 ± 0,0842	0,0278 ± 0,0447	0,0236 ± 0,1165	0,0026 ± 0,0077	0,000071 ± 0,000256	62,9077 ± 42,7077	7,22
256	55	0,5232 ± 0,0763	0,038 ± 0,0195	0,0156 ± 0,0208	0,0022 ± 0,0031	0,000023 ± 0,000021	102,4723 ± 65,2061	7,32
257	60	0,4844 ± 0,0658	0,0129 ± 0,0072	0,0021 ± 0,0043	0,0002 ± 0,0002	0,000003 ± 0,000004	72,2772 ± 51,4134	7,28
258	23	0,4751 ± 0,0747	0,0186 ± 0,0092	0,0034 ± 0,0042	0,0005 ± 0,0005	0,000007 ± 0,000006	91,6335 ± 47,8123	7,17
259	57	0,5413 ± 0,0603	0,0347 ± 0,0246	0,0196 ± 0,0339	0,0012 ± 0,0013	0,000023 ± 0,000029	56,6135 ± 29,0742	7,32
260	54	0,4784 ± 0,0787	0,0129 ± 0,0078	0,0022 ± 0,0031	0,0002 ± 0,0003	0,000004 ± 0,000006	65,978 ± 48,2776	7,31
261	36	0,5013 ± 0,0683	0,0212 ± 0,0108	0,0056 ± 0,006	0,0004 ± 0,0006	0,000011 ± 0,00004	79,3484 ± 52,9002	7,39
262	40	0,4937 ± 0,0716	0,0236 ± 0,0164	0,0071 ± 0,0142	0,0009 ± 0,0012	0,000014 ± 0,000015	67,5472 ± 43,5799	7,21
263	41	0,4686 ± 0,0847	0,013 ± 0,0226	0,006 ± 0,0279	0,0007 ± 0,0028	0,000009 ± 0,00004	72,3193 ± 44,7249	7,21
264	57	0,4497 ± 0,0875	0,0092 ± 0,0057	0,0012 ± 0,0015	0,0001 ± 0,0004	0,000002 ± 0,000004	32,2525 ± 18,7639	7,35
265	52	0,4845 ± 0,0719	0,0257 ± 0,0148	0,0088 ± 0,0097	0,0008 ± 0,0011	0,00001 ± 0,000011	87,8686 ± 54,7241	7,21
266	45	0,4709 ± 0,0835	0,0209 ± 0,0329	0,0185 ± 0,0686	0,0007 ± 0,0017	0,000009 ± 0,000022	81,4806 ± 66,0372	7,23
267	55	0,5044 ± 0,0588	0,0194 ± 0,0094	0,0048 ± 0,0047	0,0004 ± 0,0004	0,000005 ± 0,000005	73,871 ± 49,8954	7,16
268	26	0,4799 ± 0,0757	0,0091 ± 0,0063	0,001 ± 0,0012	0,0002 ± 0,0006	0,000002 ± 0,000003	41,1304 ± 36,9127	7,34
269	33	0,479 ± 0,077	0,0257 ± 0,0187	0,0095 ± 0,0133	0,001 ± 0,0015	0,000011 ± 0,00001	74,214 ± 44,0474	7,32
270	34	0,4946 ± 0,0749	0,0265 ± 0,0293	0,0162 ± 0,0455	0,0012 ± 0,0031	0,000018 ± 0,000048	60,3682 ± 39,4079	7,18
271	49	0,4774 ± 0,0707	0,019 ± 0,0223	0,0075 ± 0,0242	0,001 ± 0,0024	0,00001 ± 0,000028	120,7318 ± 84,9252	7,31
272	66	0,4884 ± 0,0695	0,0363 ± 0,0281	0,0169 ± 0,0415	0,0025 ± 0,0037	0,000048 ± 0,000077	47,8779 ± 39,9624	7,24
273	56	0,516 ± 0,0793	0,0294 ± 0,0249	0,014 ± 0,0242	0,0013 ± 0,0021	0,000033 ± 0,000054	47,7271 ± 38,2856	7,34
274	60	0,4847 ± 0,0767	0,0437 ± 0,0295	0,0235 ± 0,0373	0,0031 ± 0,0039	0,000057 ± 0,000061	65,1289 ± 41,0639	7,15
275	38	0,4692 ± 0,0771	0,0164 ± 0,0206	0,0066 ± 0,0163	0,0007 ± 0,0017	0,000009 ± 0,000022	67,292 ± 36,5887	7,2
276	52	0,474 ± 0,0742	0,023 ± 0,0236	0,0116 ± 0,0431	0,0008 ± 0,0013	0,00001 ± 0,000017	83,0822 ± 57,9672	7,32
277	49	0,4796 ± 0,0655	0,0253 ± 0,012	0,006 ± 0,0062	0,0011 ± 0,0013	0,000011 ± 0,000016	116,6323 ± 80,0601	7,34
278	35	0,4558 ± 0,083	0,0097 ± 0,0071	0,0011 ± 0,0016	0,0002 ± 0,0004	0,000003 ± 0,000004	56,4751 ± 52,8351	7,18
279	42	0,4595 ± 0,0817	0,0172 ± 0,0136	0,0031 ± 0,0051	0,0008 ± 0,0027	0,000006 ± 0,000018	109,2404 ± 85,5973	7,31
280	24	0,479 ± 0,0719	0,0227 ± 0,0226	0,0094 ± 0,031	0,001 ± 0,0024	0,000013 ± 0,000022	83,1649 ± 45,9632	7,29
281	38	0,4799 ± 0,0657	0,0201 ± 0,0232	0,0086 ± 0,0316	0,0009 ± 0,0024	0,000012 ± 0,000032	90,5566 ± 66,0957	7,35
282	31	0,4895 ± 0,0686	0,0309 ± 0,0225	0,015 ± 0,0227	0,0012 ± 0,0018	0,000014 ± 0,000017	96,5302 ± 56,1478	7,32
283	79	0,4168 ± 0,0531	0,0185 ± 0,0193	0,0068 ± 0,0183	0,0007 ± 0,0013	0,000008 ± 0,000016	105,2926 ± 70,2792	7,2
284	45	0,462 ± 0,0745	0,0245 ± 0,0221	0,0111 ± 0,0185	0,0008 ± 0,0014	0,000018 ± 0,000034	47,9091 ± 27,6008	7,16
285	31	0,466 ± 0,0762	0,03 ± 0,0185	0,011 ± 0,0167	0,0014 ± 0,0019	0,000017 ± 0,000021	83,1992 ± 40,9157	7,35

286	28	0,459 ± 0,0859	0,0618 ± 0,0672	0,0985 ± 0,1714	0,004 ± 0,0056	0,00006 ± 0,000092	72,4832 ± 50,784	7,14
287	60	0,4504 ± 0,0866	0,0246 ± 0,0411	0,0281 ± 0,0944	0,0009 ± 0,0024	0,000021 ± 0,000063	93,0466 ± 103,5891	7,19
288	38	0,4665 ± 0,0796	0,0647 ± 0,0487	0,0672 ± 0,0843	0,0054 ± 0,0095	0,000068 ± 0,0001	79,0906 ± 39,6942	7,19
289	63	0,4219 ± 0,0668	0,0218 ± 0,033	0,0158 ± 0,0602	0,0014 ± 0,0058	0,000015 ± 0,000044	97,3763 ± 93,5136	7,2
290	61	0,427 ± 0,057	0,0187 ± 0,0154	0,0039 ± 0,0073	0,0007 ± 0,0015	0,000025 ± 0,000063	30,0989 ± 22,5567	7,36
291	41	0,4044 ± 0,0703	0,0131 ± 0,018	0,0048 ± 0,0166	0,0004 ± 0,0014	0,000009 ± 0,00003	74,7054 ± 59,6582	6,93
292	65	0,4741 ± 0,0679	0,0295 ± 0,0309	0,0112 ± 0,043	0,0025 ± 0,0071	0,000067 ± 0,000203	69,7596 ± 51,5289	7,28
293	26	0,4684 ± 0,0701	0,0268 ± 0,0327	0,009 ± 0,0221	0,0034 ± 0,0143	0,000023 ± 0,000072	87,1568 ± 52,8772	7,41
294	53	0,5067 ± 0,0924	0,0491 ± 0,0375	0,0345 ± 0,0501	0,0039 ± 0,0068	0,00007 ± 0,000095	60,9673 ± 40,5484	7,3
295	46	0,4618 ± 0,1	0,0117 ± 0,0087	0,002 ± 0,0046	0,0002 ± 0,0005	0,000002 ± 0,000004	120,7011 ± 100,6797	7,3
296	35	0,4622 ± 0,1	0,0171 ± 0,0263	0,0111 ± 0,0543	0,0006 ± 0,002	0,000007 ± 0,000021	69,1935 ± 59,2368	7,2
297	13	0,4656 ± 0,0989	0,0091 ± 0,0059	0,0011 ± 0,0015	0,0001 ± 0,0001	0,000004 ± 0,000003	23,2482 ± 16,6783	7,29
298	75	0,4418 ± 0,0626	0,0167 ± 0,0194	0,006 ± 0,0156	0,0006 ± 0,0015	0,000013 ± 0,000028	45,3962 ± 28,2373	7,26
299	44	0,4637 ± 0,0584	0,0155 ± 0,0111	0,0033 ± 0,0046	0,0004 ± 0,0005	0,000005 ± 0,000006	66,4279 ± 43,2459	7,22
300	46	0,482 ± 0,0653	0,0153 ± 0,011	0,0035 ± 0,0068	0,0003 ± 0,0004	0,000005 ± 0,000006	77,5917 ± 64,6642	7,35
301	26	0,4861 ± 0,065	0,0247 ± 0,0229	0,0081 ± 0,0156	0,0015 ± 0,0025	0,000024 ± 0,000044	55,9136 ± 32,7206	7,37
302	60	0,4425 ± 0,0689	0,0349 ± 0,0297	0,0275 ± 0,0515	0,0006 ± 0,0009	0,000008 ± 0,000011	61,3904 ± 41,3053	7,24
303	56	0,4466 ± 0,0721	0,0262 ± 0,0273	0,015 ± 0,0374	0,0012 ± 0,0019	0,000013 ± 0,000019	87,7624 ± 58,8057	7,14
304	45	0,4662 ± 0,0659	0,0231 ± 0,0142	0,0065 ± 0,0089	0,0008 ± 0,0011	0,00001 ± 0,000019	119,4892 ± 92,1106	7,3
305	59	0,4585 ± 0,0648	0,0149 ± 0,013	0,0028 ± 0,0057	0,0005 ± 0,001	0,000013 ± 0,000028	50,0124 ± 34,0151	7,11
306	39	0,4726 ± 0,0598	0,0239 ± 0,0233	0,0098 ± 0,0216	0,0012 ± 0,003	0,000018 ± 0,000043	84,5463 ± 52,4232	7,39
307	65	0,5211 ± 0,1025	0,072 ± 0,0715	0,1217 ± 0,2014	0,0051 ± 0,008	0,000099 ± 0,000156	51,5575 ± 38,8268	7,26
308	68	0,455 ± 0,064	0,0335 ± 0,0413	0,028 ± 0,0763	0,0022 ± 0,004	0,000061 ± 0,000118	48,8108 ± 33,3846	7,16
309	51	0,4673 ± 0,0602	0,0165 ± 0,0134	0,004 ± 0,0102	0,0005 ± 0,0007	0,000008 ± 0,000014	74,743 ± 44,6248	7,33
310	38	0,4738 ± 0,0613	0,0248 ± 0,0143	0,0063 ± 0,0128	0,0011 ± 0,0016	0,000014 ± 0,000014	78,3257 ± 47,6968	7,16
311	40	0,4504 ± 0,0676	0,0169 ± 0,0181	0,0064 ± 0,0162	0,0005 ± 0,0013	0,000005 ± 0,000011	71,9722 ± 68,7473	7,22
312	57	0,484 ± 0,0637	0,0252 ± 0,0178	0,0087 ± 0,0146	0,001 ± 0,0013	0,000016 ± 0,000027	78,9677 ± 37,5989	7,33
313	38	0,4393 ± 0,0923	0,0126 ± 0,0151	0,0022 ± 0,0074	0,0006 ± 0,0023	0,000012 ± 0,000045	88,1359 ± 73,2636	7,34
314	64	0,4657 ± 0,0704	0,0405 ± 0,0322	0,027 ± 0,0517	0,0023 ± 0,0034	0,00003 ± 0,00006	101,8613 ± 66,0653	7,22
315	64	0,4337 ± 0,0697	0,012 ± 0,0137	0,0032 ± 0,0076	0,0003 ± 0,0008	0,000003 ± 0,000005	83,2119 ± 81,1241	7,19
316	77	0,4423 ± 0,0791	0,0642 ± 0,0691	0,1115 ± 0,1868	0,0034 ± 0,0051	0,000056 ± 0,00009	73,3388 ± 48,8262	7,24
317	74	0,5487 ± 0,068	0,0432 ± 0,0261	0,0225 ± 0,0315	0,0022 ± 0,0025	0,000072 ± 0,000159	41,798 ± 29,1032	7,23
318	31	0,5219 ± 0,0856	0,0274 ± 0,0276	0,0134 ± 0,0454	0,0017 ± 0,0048	0,000015 ± 0,000024	114,7041 ± 94,4305	7,22
319	63	0,461 ± 0,0862	0,0238 ± 0,0257	0,0145 ± 0,0383	0,0005 ± 0,0009	0,000015 ± 0,000029	63,7402 ± 34,1809	7,32
320	45	0,4697 ± 0,0824	0,0301 ± 0,038	0,0272 ± 0,1009	0,0012 ± 0,0021	0,000029 ± 0,00005	41,7237 ± 25,3601	7,22
321	50	0,4886 ± 0,0748	0,0189 ± 0,0261	0,0107 ± 0,0388	0,0008 ± 0,0019	0,000017 ± 0,000048	45,0618 ± 37,2674	7,32
322	62	0,4854 ± 0,0727	0,0254 ± 0,0214	0,008 ± 0,0158	0,0015 ± 0,0022	0,000024 ± 0,000034	67,6627 ± 59,444	7,37
323	76	0,5125 ± 0,0607	0,0668 ± 0,0541	0,0765 ± 0,1113	0,006 ± 0,0083	0,000086 ± 0,000106	70,0762 ± 51,4421	7,35
324	63	0,4917 ± 0,0721	0,0403 ± 0,0329	0,0278 ± 0,0694	0,0022 ± 0,0031	0,000032 ± 0,000041	78,9936 ± 57,2795	7,29
325	49	0,4911 ± 0,0987	0,0409 ± 0,038	0,0362 ± 0,0835	0,0016 ± 0,0021	0,000035 ± 0,000056	70,0501 ± 37,4095	7,08
326	55	0,5137 ± 0,0818	0,0522 ± 0,0467	0,0564 ± 0,1024	0,0027 ± 0,0032	0,000053 ± 0,000073	79,8445 ± 52,9622	7,29
327	65	0,4705 ± 0,0671	0,0148 ± 0,0225	0,006 ± 0,0218	0,0008 ± 0,0029	0,000014 ± 0,000053	57,0854 ± 47,6639	7,31
328	36	0,4788 ± 0,0756	0,0296 ± 0,0288	0,0139 ± 0,0292	0,0021 ± 0,0048	0,000024 ± 0,00005	94,7276 ± 46,6955	7,13
329	69	0,4745 ± 0,0914	0,049 ± 0,0504	0,0529 ± 0,1258	0,0035 ± 0,0051	0,000057 ± 0,000077	58,469 ± 46,7332	7,09
330	63	0,4658 ± 0,0884	0,017 ± 0,0139	0,0041 ± 0,0112	0,0006 ± 0,0012	0,000008 ± 0,000013	65,632 ± 37,4292	7,19
331	52	0,4736 ± 0,0802	0,0232 ± 0,0236	0,0112 ± 0,0251	0,0009 ± 0,0014	0,000012 ± 0,000017	69,4368 ± 53,6826	7,41
332	65	0,4484 ± 0,0849	0,0282 ± 0,0327	0,0169 ± 0,0671	0,0019 ± 0,0042	0,000026 ± 0,000055	81,4799 ± 56,9436	7,27
333	52	0,4427 ± 0,0917	0,0246 ± 0,0324	0,0166 ± 0,0506	0,0014 ± 0,0035	0,000021 ± 0,000048	69,0753 ± 51,6975	7,24



334	52	0,4535 ± 0,0818	0,015 ± 0,0097	0,0028 ± 0,0041	0,0003 ± 0,0006	0,000005 ± 0,000011	66,1766 ± 49,1149	7,32
335	49	0,4615 ± 0,077	0,0098 ± 0,006	0,0012 ± 0,0021	0,0001 ± 0,0001	0,000002 ± 0,000001	66,8501 ± 40,1302	7,26
336	36	0,4782 ± 0,0757	0,0261 ± 0,0164	0,0083 ± 0,0108	0,001 ± 0,0015	0,000015 ± 0,000021	70,1829 ± 46,8358	7,31
337	54	0,4863 ± 0,079	0,0296 ± 0,0242	0,0148 ± 0,0242	0,0013 ± 0,0018	0,000017 ± 0,000024	80,1462 ± 53,6893	7,23
338	9	0,4922 ± 0,0759	0,0137 ± 0,0136	0,0039 ± 0,0081	0,0002 ± 0,0004	0,000006 ± 0,00001	34,2075 ± 16,0487	7,26
339	61	0,4676 ± 0,068	0,0128 ± 0,0076	0,0019 ± 0,0025	0,0002 ± 0,0003	0,000004 ± 0,000007	71,5387 ± 36,9345	7,31
340	77	0,4419 ± 0,0795	0,0346 ± 0,0404	0,0291 ± 0,0783	0,0023 ± 0,0043	0,000034 ± 0,000066	99,8053 ± 117,2366	7,32
341	52	0,4851 ± 0,0803	0,0368 ± 0,0379	0,0296 ± 0,0925	0,0021 ± 0,0035	0,000033 ± 0,000055	63,115 ± 35,4906	7,14
342	59	0,464 ± 0,072	0,0271 ± 0,0288	0,0122 ± 0,0279	0,0022 ± 0,0076	0,000014 ± 0,000031	69,0941 ± 58,4257	7,23
343	55	0,4458 ± 0,0765	0,0105 ± 0,0057	0,0013 ± 0,0015	0,0002 ± 0,0002	0,000002 ± 0,000002	78,713 ± 68,6855	7,27
344	57	0,4949 ± 0,0874	0,0317 ± 0,0431	0,0304 ± 0,0972	0,0017 ± 0,004	0,000061 ± 0,000256	58,9199 ± 44,1745	7,24
345	37	0,4628 ± 0,085	0,0378 ± 0,0395	0,0351 ± 0,065	0,0015 ± 0,0019	0,000029 ± 0,000045	63,2592 ± 44,7615	7,41
346	62	0,4264 ± 0,0633	0,0237 ± 0,0382	0,0179 ± 0,0644	0,0019 ± 0,0067	0,000041 ± 0,000168	102,6653 ± 74,5897	7,31
347	40	0,4657 ± 0,0681	0,0329 ± 0,0361	0,026 ± 0,0585	0,0016 ± 0,0024	0,000023 ± 0,000038	84,2847 ± 53,5378	7,14
348	69	0,454 ± 0,0834	0,0277 ± 0,0328	0,0199 ± 0,0435	0,0013 ± 0,0024	0,00002 ± 0,000036	69,3441 ± 51,3578	7,11
349	51	0,448 ± 0,0842	0,0072 ± 0,006	0,0007 ± 0,0013	0,0001 ± 0,0004	0,000002 ± 0,000003	34,831 ± 63,8732	7,32
350	55	0,458 ± 0,0984	0,0135 ± 0,024	0,0063 ± 0,0189	0,0009 ± 0,0024	0,000014 ± 0,000036	36,8735 ± 41,6749	7,18
351	42	0,4698 ± 0,0903	0,0069 ± 0,0028	0,0005 ± 0,0006	0,0001 ± 0,0001	0,000001 ± 0,000001	61,5425 ± 43,585	7,15
352	56	0,4574 ± 0,0902	0,0232 ± 0,0228	0,0113 ± 0,0291	0,0007 ± 0,0015	0,000014 ± 0,000027	59,8717 ± 33,048	7,18
353	38	0,4516 ± 0,0824	0,0101 ± 0,0057	0,0011 ± 0,0015	0,0002 ± 0,0002	0,000002 ± 0,000002	92,0215 ± 80,4702	7,2
354	52	0,4748 ± 0,0764	0,0209 ± 0,0124	0,0062 ± 0,0101	0,0005 ± 0,0005	0,000006 ± 0,000006	82,1003 ± 59,2455	7,28
355	64	0,433 ± 0,0724	0,0233 ± 0,025	0,0103 ± 0,0245	0,0013 ± 0,0034	0,000015 ± 0,000039	76,856 ± 49,6958	7,27
356	34	0,4483 ± 0,0672	0,0199 ± 0,0271	0,0124 ± 0,0442	0,0008 ± 0,0017	0,00001 ± 0,000022	73,8545 ± 54,5996	7,44
357	32	0,4412 ± 0,0711	0,033 ± 0,0461	0,0266 ± 0,0905	0,0039 ± 0,0144	0,000043 ± 0,000154	90,4459 ± 75,0871	7,21
358	38	0,412 ± 0,0855	0,022 ± 0,0447	0,0183 ± 0,0794	0,0032 ± 0,0181	0,000044 ± 0,000233	33,3471 ± 17,6939	7,14
359	51	0,474 ± 0,0791	0,048 ± 0,0377	0,0369 ± 0,0662	0,0033 ± 0,0044	0,000049 ± 0,000064	70,8657 ± 49,0449	6,95
360	53	0,457 ± 0,0672	0,0163 ± 0,009	0,0032 ± 0,0045	0,0004 ± 0,0005	0,000005 ± 0,000005	84,4192 ± 70,2551	7,16
361	34	0,5001 ± 0,1126	0,058 ± 0,044	0,0583 ± 0,0853	0,0034 ± 0,0039	0,000061 ± 0,000066	68,6767 ± 55,1996	7,02
362	51	0,4388 ± 0,068	0,0174 ± 0,015	0,0057 ± 0,0121	0,0004 ± 0,0005	0,000005 ± 0,000009	139,2513 ± 135,9802	7,43
363	57	0,4471 ± 0,0642	0,0164 ± 0,0144	0,0043 ± 0,011	0,0005 ± 0,0012	0,000006 ± 0,000012	90,9945 ± 69,7898	7,25
364	53	0,4381 ± 0,075	0,0096 ± 0,0175	0,0042 ± 0,0232	0,0003 ± 0,001	0,000003 ± 0,000012	55,735 ± 54,1945	7,32
365	52	0,4496 ± 0,0643	0,0286 ± 0,0242	0,0143 ± 0,0367	0,0013 ± 0,0025	0,000012 ± 0,000017	116,3552 ± 83,235	7,39
366	36	0,4458 ± 0,0682	0,0156 ± 0,0262	0,0073 ± 0,0266	0,0012 ± 0,0052	0,00001 ± 0,000031	69,5954 ± 72,5515	7,3
367	34	0,4556 ± 0,0657	0,0113 ± 0,0084	0,0022 ± 0,0048	0,0001 ± 0,0001	0,000003 ± 0,000002	44,1958 ± 35,3411	7,37
368	61	0,4545 ± 0,0615	0,0121 ± 0,0122	0,0023 ± 0,0048	0,0004 ± 0,0008	0,000005 ± 0,000009	102,9721 ± 70,264	7,21
369	55	0,4446 ± 0,0699	0,0223 ± 0,0199	0,0089 ± 0,0175	0,0008 ± 0,0018	0,000012 ± 0,000024	69,5696 ± 45,1257	7,3
370	67	0,4245 ± 0,0634	0,0153 ± 0,0153	0,005 ± 0,0163	0,0003 ± 0,0009	0,000005 ± 0,000013	95,3996 ± 72,8037	7,03
371	62	0,4463 ± 0,0551	0,0151 ± 0,0133	0,0044 ± 0,0128	0,0003 ± 0,0007	0,000004 ± 0,000006	78,9861 ± 57,9685	7,18
372	27	0,4405 ± 0,0572	0,027 ± 0,0415	0,0204 ± 0,0469	0,0031 ± 0,0085	0,000018 ± 0,000042	61,4412 ± 72,1055	7,29
373	35	0,4782 ± 0,0589	0,0264 ± 0,0202	0,007 ± 0,0105	0,0017 ± 0,0022	0,000023 ± 0,000031	65,9577 ± 35,0951	7,03
374	29	0,453 ± 0,0586	0,0187 ± 0,0227	0,0074 ± 0,0177	0,0011 ± 0,0024	0,000006 ± 0,000011	91,1942 ± 84,5631	7,19
375	59	0,4545 ± 0,0527	0,0153 ± 0,0084	0,0028 ± 0,0036	0,0003 ± 0,0003	0,000005 ± 0,000005	62,6061 ± 32,5239	7,25
376	73	0,5741 ± 0,0836	0,0506 ± 0,0409	0,0408 ± 0,0739	0,0035 ± 0,0046	0,000096 ± 0,000139	48,7438 ± 23,7914	7,16
377	58	0,4874 ± 0,0952	0,0228 ± 0,0366	0,0205 ± 0,0877	0,0013 ± 0,0037	0,000013 ± 0,000037	88,668 ± 56,5843	7,26
378	54	0,4847 ± 0,0912	0,0107 ± 0,0102	0,001 ± 0,0021	0,0004 ± 0,0018	0,000003 ± 0,000012	119,248 ± 71,3346	7,3
379	57	0,5206 ± 0,0819	0,0332 ± 0,0229	0,0157 ± 0,0217	0,0016 ± 0,0025	0,000018 ± 0,000033	96,4503 ± 60,6667	7,27
380	35	0,5163 ± 0,0895	0,0374 ± 0,0391	0,0329 ± 0,0801	0,0019 ± 0,0042	0,000021 ± 0,000035	68,1336 ± 39,0123	7,26
381	72	0,5036 ± 0,0475	0,0251 ± 0,0147	0,0072 ± 0,0142	0,001 ± 0,0013	0,000014 ± 0,000042	111,2415 ± 70,1796	7,21

382	40	0,4833 ± 0,0589	0,028 ± 0,0237	0,0139 ± 0,0378	0,0011 ± 0,002	0,000012 ± 0,000017	95,4909 ± 55,595	7,13
383	31	0,4978 ± 0,0583	0,0328 ± 0,026	0,0114 ± 0,0162	0,0029 ± 0,0081	0,000019 ± 0,000032	132,8323 ± 87,9126	7,47
384	59	0,4396 ± 0,0779	0,0114 ± 0,0155	0,0034 ± 0,0182	0,0004 ± 0,002	0,000003 ± 0,000014	82,0343 ± 57,9904	7,24
385	58	0,4344 ± 0,0783	0,015 ± 0,0244	0,0053 ± 0,0177	0,0013 ± 0,0061	0,000011 ± 0,000059	85,3941 ± 126,2937	7,23
386	46	0,4281 ± 0,0816	0,0103 ± 0,0106	0,0016 ± 0,004	0,0003 ± 0,0008	0,000006 ± 0,000019	34,7821 ± 21,8067	7,37
387	65	0,4927 ± 0,0482	0,0228 ± 0,0177	0,0081 ± 0,0181	0,0007 ± 0,0012	0,000016 ± 0,000035	50,025 ± 29,458	7,28
388	67	0,4679 ± 0,0587	0,0312 ± 0,0238	0,0126 ± 0,0221	0,002 ± 0,0027	0,00002 ± 0,000028	105,1101 ± 124,3178	7,32
389	59	0,5205 ± 0,076	0,0445 ± 0,0361	0,0407 ± 0,0829	0,0013 ± 0,0016	0,000022 ± 0,000022	54,7911 ± 35,3429	7,24
390	58	0,4247 ± 0,0914	0,0094 ± 0,0119	0,0026 ± 0,0085	0,0001 ± 0,0003	0,000004 ± 0,00001	42,1515 ± 43,4244	7,27
391	68	0,4761 ± 0,0643	0,0329 ± 0,027	0,0163 ± 0,0289	0,0018 ± 0,0031	0,000034 ± 0,000057	63,6379 ± 46,8992	7,21
392	41	0,4411 ± 0,0849	0,0125 ± 0,0115	0,0024 ± 0,0047	0,0003 ± 0,0007	0,000005 ± 0,000006	51,6013 ± 53,8331	7,26
393	63	0,4743 ± 0,0683	0,0334 ± 0,0291	0,0211 ± 0,0515	0,0014 ± 0,0023	0,000022 ± 0,000042	85,8163 ± 58,3845	7,36
394	54	0,4455 ± 0,0854	0,02 ± 0,0193	0,0069 ± 0,0154	0,0009 ± 0,0017	0,000009 ± 0,000015	78,0658 ± 55,3783	7,2
395	58	0,5186 ± 0,087	0,0353 ± 0,0355	0,0325 ± 0,0836	0,0008 ± 0,0009	0,000016 ± 0,000027	79,64 ± 58,1207	7,32
396	47	0,4723 ± 0,0808	0,0148 ± 0,0086	0,0028 ± 0,0032	0,0003 ± 0,0004	0,000003 ± 0,000003	92,9816 ± 79,9218	7,29
397	67	0,4862 ± 0,0789	0,0325 ± 0,0343	0,0233 ± 0,0542	0,0017 ± 0,0033	0,000003 ± 0,000062	68,9345 ± 86,0734	7,24
398	73	0,514 ± 0,0848	0,0445 ± 0,0358	0,0319 ± 0,0833	0,0029 ± 0,0034	0,000047 ± 0,000052	73,669 ± 51,877	7,12
399	64	0,4912 ± 0,0871	0,0204 ± 0,019	0,0071 ± 0,0304	0,0008 ± 0,0021	0,000013 ± 0,000035	68,4948 ± 39,3698	7,28
400	62	0,5317 ± 0,0882	0,0287 ± 0,0267	0,017 ± 0,0401	0,001 ± 0,0017	0,000019 ± 0,000033	52,1807 ± 35,0897	7,13
401	43	0,5176 ± 0,0973	0,0339 ± 0,0232	0,0154 ± 0,0301	0,0017 ± 0,0027	0,000028 ± 0,000062	84,0049 ± 58,3626	7,16
402	49	0,4672 ± 0,1163	0,0135 ± 0,007	0,0022 ± 0,0033	0,0002 ± 0,0002	0,000004 ± 0,000008	62,2389 ± 42,6343	7,3
403	51	0,4986 ± 0,1025	0,0257 ± 0,0272	0,0133 ± 0,0295	0,0013 ± 0,0026	0,000002 ± 0,000043	88,4872 ± 61,6856	7,2
404	50	0,5018 ± 0,1149	0,0201 ± 0,0261	0,0108 ± 0,032	0,0008 ± 0,0018	0,000025 ± 0,000069	54,1881 ± 30,3665	7,18
405	47	0,5188 ± 0,0977	0,0258 ± 0,0392	0,0183 ± 0,0857	0,0023 ± 0,0098	0,00005 ± 0,000196	44,3582 ± 38,6839	7,23
406	61	0,5124 ± 0,0889	0,0255 ± 0,0258	0,013 ± 0,0569	0,0012 ± 0,0021	0,000016 ± 0,000043	114,8052 ± 90,564	7,07
407	33	0,4857 ± 0,1018	0,017 ± 0,0155	0,0042 ± 0,0092	0,0007 ± 0,0014	0,000009 ± 0,000012	66,4089 ± 40,9265	7,26
408	40	0,4682 ± 0,1124	0,0148 ± 0,0145	0,0037 ± 0,0089	0,0005 ± 0,001	0,000006 ± 0,00001	78,2117 ± 53,5259	7,28
409	79	0,4215 ± 0,0611	0,0215 ± 0,0221	0,0083 ± 0,0264	0,0011 ± 0,0026	0,000015 ± 0,000039	61,7048 ± 50,692	7,21
410	42	0,4434 ± 0,079	0,0337 ± 0,0382	0,0224 ± 0,0471	0,0029 ± 0,0061	0,000033 ± 0,000054	77,8824 ± 54,5795	7,13
411	42	0,4377 ± 0,0558	0,0188 ± 0,0266	0,0071 ± 0,0277	0,0017 ± 0,0079	0,000012 ± 0,000044	75,1929 ± 43,8678	7,32
412	74	0,5278 ± 0,0833	0,0575 ± 0,0371	0,039 ± 0,0638	0,0054 ± 0,0062	0,000092 ± 0,000086	58,9549 ± 27,1917	7,2
413	53	0,4914 ± 0,0859	0,0212 ± 0,0167	0,0075 ± 0,0141	0,0006 ± 0,0009	0,000008 ± 0,00001	72,6487 ± 46,8456	7,29
414	33	0,487 ± 0,104	0,0178 ± 0,0231	0,0072 ± 0,0201	0,0009 ± 0,0021	0,000019 ± 0,000058	74,88 ± 51,5551	7,35
415	29	0,5057 ± 0,1023	0,0162 ± 0,0206	0,0049 ± 0,013	0,0009 ± 0,0028	0,000014 ± 0,000035	44,3833 ± 48,0885	7,4
416	72	0,4802 ± 0,0569	0,0274 ± 0,0204	0,0108 ± 0,029	0,0012 ± 0,0017	0,000017 ± 0,000033	91,4116 ± 57,6836	7,19
417	55	0,4467 ± 0,066	0,0128 ± 0,0149	0,0036 ± 0,0123	0,0003 ± 0,0011	0,000008 ± 0,000025	68,2121 ± 54,823	7,26
418	57	0,4782 ± 0,0862	0,0459 ± 0,0566	0,0587 ± 0,1583	0,0034 ± 0,0068	0,000055 ± 0,000107	87,4705 ± 70,9226	6,98
419	58	0,4458 ± 0,0684	0,0181 ± 0,0238	0,0081 ± 0,0266	0,0009 ± 0,0035	0,000011 ± 0,000035	95,6426 ± 49,8106	7,02
420	62	0,4497 ± 0,079	0,0442 ± 0,042	0,0355 ± 0,0814	0,0033 ± 0,0052	0,000066 ± 0,000099	56,3742 ± 32,8792	7,3
421	44	0,4925 ± 0,0602	0,0191 ± 0,0142	0,0043 ± 0,0069	0,0008 ± 0,0018	0,000007 ± 0,000012	106,8208 ± 61,1256	7,29
422	28	0,4873 ± 0,066	0,0204 ± 0,0171	0,0074 ± 0,013	0,0005 ± 0,0009	0,000009 ± 0,000015	75,666 ± 53,5197	7,23
423	66	0,4859 ± 0,0723	0,0288 ± 0,0299	0,0165 ± 0,0331	0,0014 ± 0,0024	0,000039 ± 0,000096	55,1264 ± 47,2355	7,33
424	36	0,4775 ± 0,0773	0,0287 ± 0,0469	0,0306 ± 0,1029	0,0027 ± 0,01	0,000023 ± 0,000073	89,294 ± 71,563	7,18
425	37	0,4789 ± 0,0743	0,0138 ± 0,0059	0,0015 ± 0,0015	0,0003 ± 0,0004	0,000004 ± 0,000004	102,476 ± 72,5073	7,03
426	73	0,4432 ± 0,0601	0,0195 ± 0,0188	0,0063 ± 0,013	0,0009 ± 0,0018	0,000009 ± 0,000019	87,6808 ± 96,1885	7,13
427	55	0,4721 ± 0,0689	0,0461 ± 0,0601	0,0591 ± 0,1466	0,0047 ± 0,0106	0,000055 ± 0,000123	71,3445 ± 41,2635	7,37
428	23	0,4655 ± 0,0601	0,02 ± 0,0191	0,0062 ± 0,0119	0,001 ± 0,0021	0,000008 ± 0,000011	87,1084 ± 86,1894	7,34
429	51	0,4546 ± 0,0632	0,0167 ± 0,0257	0,0104 ± 0,0526	0,0006 ± 0,0024	0,000008 ± 0,000026	89,5611 ± 77,9768	7,24

430	45	0,4587 ± 0,067	0,024 ± 0,0188	0,0089 ± 0,0155	0,0008 ± 0,0012	0,000015 ± 0,00002	67,6276 ± 45,3809	7,19
431	26	0,4606 ± 0,0637	0,0179 ± 0,0096	0,0033 ± 0,004	0,0005 ± 0,0005	0,000009 ± 0,00001	56,6309 ± 25,581	7,29
432	31	0,473 ± 0,071	0,0404 ± 0,026	0,0197 ± 0,0227	0,0028 ± 0,0052	0,000024 ± 0,000044	123,6707 ± 78,025	7,34
433	42	0,4744 ± 0,0584	0,0146 ± 0,0124	0,0038 ± 0,0079	0,0003 ± 0,0005	0,000004 ± 0,000005	48,26 ± 30,8894	7,34
434	31	0,4706 ± 0,0628	0,0287 ± 0,0202	0,0101 ± 0,0151	0,0014 ± 0,0021	0,000028 ± 0,000058	55,4578 ± 44,1154	7,26
435	43	0,4843 ± 0,0568	0,0242 ± 0,0221	0,009 ± 0,0159	0,0013 ± 0,003	0,000015 ± 0,000027	61,479 ± 40,6864	7,16
436	47	0,4904 ± 0,0667	0,0155 ± 0,0209	0,0064 ± 0,0284	0,0006 ± 0,0017	0,00001 ± 0,000036	115,4317 ± 121,8504	7,38
437	58	0,4708 ± 0,0641	0,028 ± 0,0399	0,029 ± 0,1002	0,0011 ± 0,0022	0,000015 ± 0,000026	53,895 ± 46,8283	7,17
438	39	0,4939 ± 0,0768	0,0334 ± 0,0461	0,0366 ± 0,1325	0,0018 ± 0,0045	0,000038 ± 0,000104	58,6351 ± 53,8177	7,14
439	61	0,4424 ± 0,0615	0,0107 ± 0,0071	0,0017 ± 0,0027	0,0001 ± 0,0002	0,000002 ± 0,000005	61,2649 ± 45,1754	7,3
440	49	0,4353 ± 0,0651	0,0161 ± 0,0125	0,0032 ± 0,0062	0,0005 ± 0,0011	0,000012 ± 0,000021	50,503 ± 37,5135	7,36
441	60	0,4407 ± 0,0667	0,0279 ± 0,0173	0,0076 ± 0,0108	0,0013 ± 0,0018	0,00004 ± 0,000061	46,628 ± 37,6035	7,23
442	74	0,4741 ± 0,0376	0,0152 ± 0,0124	0,0034 ± 0,0058	0,0004 ± 0,0012	0,000007 ± 0,000015	41,7692 ± 27,6783	7,28
443	47	0,4583 ± 0,0454	0,0163 ± 0,0118	0,0037 ± 0,007	0,0004 ± 0,0007	0,000006 ± 0,000009	62,5137 ± 34,9564	7,16
444	38	0,4508 ± 0,0515	0,0225 ± 0,0198	0,0074 ± 0,0119	0,0011 ± 0,0038	0,00001 ± 0,000021	75,0344 ± 74,5679	7,38
445	47	0,4467 ± 0,0506	0,0149 ± 0,0084	0,0031 ± 0,0043	0,0002 ± 0,0002	0,000003 ± 0,000002	77,9912 ± 55,8195	7,36
446	51	0,4596 ± 0,0494	0,0216 ± 0,0295	0,0087 ± 0,0267	0,002 ± 0,0074	0,000023 ± 0,000072	87,3154 ± 89,6137	7,36
447	41	0,4325 ± 0,0606	0,0094 ± 0,0085	0,0012 ± 0,0019	0,0002 ± 0,0005	0,000003 ± 0,000006	40,383 ± 43,594	7,14
448	31	0,4377 ± 0,0581	0,0175 ± 0,017	0,0052 ± 0,0098	0,0007 ± 0,0019	0,000008 ± 0,000018	75,5051 ± 47,6481	7,24
449	38	0,4615 ± 0,0524	0,0295 ± 0,023	0,0136 ± 0,0272	0,0013 ± 0,0016	0,000017 ± 0,000022	86,4731 ± 43,4875	7,29
450	58	0,4154 ± 0,072	0,0177 ± 0,0271	0,0117 ± 0,0368	0,0007 ± 0,0028	0,000008 ± 0,000025	64,5298 ± 105,9785	7,27
451	47	0,4828 ± 0,0748	0,0645 ± 0,0369	0,0521 ± 0,0609	0,0051 ± 0,0051	0,000104 ± 0,000103	60,828 ± 34,3978	7,05
452	40	0,4847 ± 0,0619	0,0397 ± 0,0363	0,0303 ± 0,0864	0,002 ± 0,0027	0,000047 ± 0,000064	50,6675 ± 38,0934	7,1
453	57	0,4459 ± 0,0642	0,0261 ± 0,0312	0,015 ± 0,041	0,0017 ± 0,0032	0,000028 ± 0,000056	72,7782 ± 65,5163	7,25
454	69	0,452 ± 0,0588	0,0307 ± 0,0286	0,0152 ± 0,032	0,002 ± 0,0036	0,000025 ± 0,000049	93,3726 ± 80,1011	7,23
455	44	0,4578 ± 0,0582	0,0276 ± 0,0278	0,0156 ± 0,0455	0,0012 ± 0,0022	0,00002 ± 0,000039	73,3015 ± 42,1022	7,05
456	62	0,5389 ± 0,0766	0,0599 ± 0,0296	0,036 ± 0,0415	0,0055 ± 0,0061	0,00008 ± 0,000082	76,0754 ± 48,559	7,27
457	49	0,481 ± 0,0789	0,0295 ± 0,0253	0,0133 ± 0,0202	0,0016 ± 0,0029	0,000024 ± 0,000038	75,6465 ± 48,9276	7,18
458	41	0,5221 ± 0,1099	0,0501 ± 0,0513	0,0473 ± 0,089	0,0046 ± 0,0072	0,000118 ± 0,000171	61,9803 ± 37,6033	7,24
459	70	0,4694 ± 0,06	0,0348 ± 0,0362	0,0198 ± 0,045	0,0029 ± 0,0053	0,000068 ± 0,00012	55,0469 ± 47,2957	7,28
460	53	0,4458 ± 0,063	0,0149 ± 0,0081	0,003 ± 0,0044	0,0002 ± 0,0004	0,000003 ± 0,000003	81,551 ± 60,8574	7,26
461	56	0,4912 ± 0,0417	0,0304 ± 0,026	0,0135 ± 0,0264	0,0019 ± 0,0033	0,000026 ± 0,000031	54,6023 ± 39,6136	7,32
462	50	0,4696 ± 0,0502	0,0272 ± 0,0224	0,0102 ± 0,0202	0,0015 ± 0,0029	0,000021 ± 0,000044	101,9111 ± 60,9922	7,25
463	49	0,4884 ± 0,0439	0,0339 ± 0,0257	0,0191 ± 0,0315	0,0014 ± 0,0025	0,00002 ± 0,000048	89,626 ± 48,6603	7,23
464	84	0,4079 ± 0,049	0,0158 ± 0,0152	0,0039 ± 0,0081	0,0006 ± 0,0015	0,00001 ± 0,000022	46,9477 ± 32,7327	7,26
465	43	0,424 ± 0,051	0,0245 ± 0,0182	0,0087 ± 0,0154	0,001 ± 0,0013	0,00001 ± 0,000013	110,0837 ± 75,671	7,26
466	32	0,4318 ± 0,0635	0,0324 ± 0,0234	0,0145 ± 0,0282	0,0018 ± 0,0021	0,000017 ± 0,000018	127,3299 ± 77,9668	7,1
467	55	0,4309 ± 0,0606	0,027 ± 0,0334	0,0179 ± 0,0485	0,0017 ± 0,0065	0,000024 ± 0,000073	66,613 ± 58,6997	7,16
468	66	0,4344 ± 0,0446	0,0164 ± 0,0177	0,0052 ± 0,0132	0,0006 ± 0,0017	0,000011 ± 0,000043	118,8976 ± 110,8721	7,11
469	34	0,4579 ± 0,0522	0,0199 ± 0,0278	0,0124 ± 0,0416	0,0008 ± 0,0018	0,000015 ± 0,000038	71,6491 ± 53,4314	7,39
470	36	0,4388 ± 0,044	0,0151 ± 0,0093	0,0028 ± 0,0056	0,0003 ± 0,0003	0,000004 ± 0,000005	81,3999 ± 55,214	7,09
471	59	0,4626 ± 0,0471	0,0275 ± 0,0248	0,0134 ± 0,0306	0,0013 ± 0,0028	0,000016 ± 0,000031	77,9238 ± 45,6164	7,18
472	38	0,4663 ± 0,0444	0,0185 ± 0,0278	0,0066 ± 0,0191	0,0018 ± 0,0056	0,00002 ± 0,000062	93,227 ± 57,8128	7,14
473	46	0,4519 ± 0,0509	0,0342 ± 0,0235	0,0157 ± 0,0261	0,0017 ± 0,0021	0,000034 ± 0,000039	58,7463 ± 43,5878	7,22
474	40	0,4637 ± 0,0468	0,0386 ± 0,029	0,0217 ± 0,0413	0,0023 ± 0,0042	0,00004 ± 0,000105	90,4442 ± 83,9848	7,27
475	35	0,4564 ± 0,0466	0,0212 ± 0,0265	0,0076 ± 0,0204	0,0019 ± 0,0081	0,000013 ± 0,000036	80,729 ± 57,5097	7,18
476	68	0,44 ± 0,0634	0,0176 ± 0,0164	0,0049 ± 0,0101	0,0007 ± 0,0012	0,000011 ± 0,000021	58,6128 ± 40,678	7,26
477	50	0,4902 ± 0,0751	0,0408 ± 0,0272	0,0197 ± 0,0299	0,0026 ± 0,0028	0,000061 ± 0,000074	64,7838 ± 51,3448	7,17

478	73	0,4248 ± 0,0466	0,0228 ± 0,0251	0,0107 ± 0,0288	0,0012 ± 0,0029	0,000017 ± 0,000033	70,2361 ± 43,8053	7,27
479	77	0,4488 ± 0,0352	0,0215 ± 0,0165	0,0073 ± 0,0147	0,0006 ± 0,0014	0,000011 ± 0,000023	77,2368 ± 52,4666	7,24
480	66	0,3875 ± 0,0618	0,0172 ± 0,0214	0,0051 ± 0,0219	0,0012 ± 0,0066	0,00001 ± 0,000042	87,9667 ± 62,3283	7,13
481	55	0,4198 ± 0,0644	0,0454 ± 0,0329	0,0262 ± 0,0326	0,0039 ± 0,0087	0,000044 ± 0,000074	105,5268 ± 81,5419	7,29
482	37	0,4325 ± 0,0649	0,0407 ± 0,0274	0,0261 ± 0,0278	0,0016 ± 0,0025	0,000028 ± 0,000036	54,9189 ± 43,0417	7,22
483	76	0,4499 ± 0,0471	0,0154 ± 0,008	0,0032 ± 0,0037	0,0002 ± 0,0002	0,000003 ± 0,000003	85,5313 ± 53,5906	7,25
484	61	0,434 ± 0,05	0,0231 ± 0,0228	0,0072 ± 0,0145	0,0014 ± 0,003	0,000028 ± 0,000065	68,9483 ± 47,9511	7,21
485	78	0,5235 ± 0,121	0,0614 ± 0,0653	0,0899 ± 0,175	0,0052 ± 0,0091	0,000077 ± 0,000125	62,3938 ± 42,7188	7,16
486	57	0,4649 ± 0,0892	0,0399 ± 0,0303	0,0226 ± 0,034	0,0025 ± 0,0035	0,00005 ± 0,000069	74,5106 ± 142,6911	7,19
487	43	0,4874 ± 0,0837	0,032 ± 0,0205	0,0152 ± 0,0244	0,0011 ± 0,0014	0,000017 ± 0,000022	75,354 ± 53,9386	7,14
488	40	0,489 ± 0,0817	0,0366 ± 0,0211	0,0142 ± 0,0151	0,0023 ± 0,0037	0,00003 ± 0,000037	89,5307 ± 73,08	7,14
489	85	0,4385 ± 0,0327	0,0148 ± 0,0115	0,0031 ± 0,0064	0,0004 ± 0,0013	0,000006 ± 0,000015	74,6731 ± 70,5862	7,27
490	50	0,4507 ± 0,0477	0,0343 ± 0,0213	0,0159 ± 0,0242	0,0014 ± 0,0016	0,000024 ± 0,00003	67,6841 ± 35,8594	6,93
491	73	0,4337 ± 0,0377	0,015 ± 0,02	0,0067 ± 0,0279	0,0004 ± 0,0011	0,000009 ± 0,000022	42,8674 ± 25,3302	7,16
492	51	0,4617 ± 0,0442	0,0195 ± 0,022	0,0079 ± 0,0282	0,0008 ± 0,0018	0,000019 ± 0,000041	46,2136 ± 34,1477	7,3
493	36	0,4499 ± 0,0478	0,0321 ± 0,0377	0,0228 ± 0,0706	0,0025 ± 0,0066	0,000026 ± 0,000049	85,4167 ± 49,7203	7,26
494	75	0,5041 ± 0,0632	0,0545 ± 0,0268	0,0339 ± 0,0531	0,0038 ± 0,0028	0,000058 ± 0,000071	79,754 ± 45,7001	7,1
495	64	0,4429 ± 0,1054	0,0277 ± 0,0313	0,0183 ± 0,0453	0,0013 ± 0,0029	0,000025 ± 0,000056	74,4645 ± 69,9738	7,03
496	50	0,4835 ± 0,082	0,0221 ± 0,019	0,008 ± 0,0174	0,0009 ± 0,0014	0,000009 ± 0,000015	94,808 ± 47,9656	7,25
497	53	0,4833 ± 0,0772	0,0298 ± 0,023	0,0125 ± 0,0265	0,0016 ± 0,0024	0,00002 ± 0,000022	68,8507 ± 38,7623	7,28
498	58	0,4724 ± 0,0771	0,0229 ± 0,015	0,0076 ± 0,0153	0,0006 ± 0,001	0,000008 ± 0,000011	83,4893 ± 52,0038	7,4
499	80	0,4928 ± 0,0594	0,0361 ± 0,0371	0,0275 ± 0,0876	0,0019 ± 0,003	0,000051 ± 0,000101	56,4523 ± 43,7224	7,24
500	44	0,4899 ± 0,0589	0,0352 ± 0,0403	0,028 ± 0,0663	0,0026 ± 0,0051	0,000031 ± 0,000056	60,3952 ± 60,8629	7,34
501	19	0,4835 ± 0,0664	0,0169 ± 0,0109	0,0036 ± 0,0072	0,0004 ± 0,0003	0,000006 ± 0,000005	71,4101 ± 42,2294	7,16
502	55	0,5228 ± 0,053	0,0519 ± 0,0386	0,0439 ± 0,0695	0,0033 ± 0,0043	0,000048 ± 0,000056	71,6627 ± 37,2155	7,26
503	68	0,4872 ± 0,0479	0,0228 ± 0,0112	0,006 ± 0,008	0,0006 ± 0,0006	0,00001 ± 0,00001	77,0454 ± 49,7283	7,31
504	44	0,4735 ± 0,0567	0,0216 ± 0,0237	0,0099 ± 0,0318	0,001 ± 0,0021	0,000014 ± 0,000026	64,7563 ± 55,6204	7,28
505	73	0,4877 ± 0,0691	0,0565 ± 0,0415	0,0407 ± 0,0593	0,006 ± 0,0074	0,000072 ± 0,000085	95,1566 ± 78,7448	7,24
506	68	0,4538 ± 0,0705	0,0146 ± 0,0111	0,0025 ± 0,003	0,0004 ± 0,0011	0,00001 ± 0,000041	67,8166 ± 57,8696	7,12
507	30	0,4655 ± 0,0872	0,0548 ± 0,0361	0,0477 ± 0,0736	0,003 ± 0,0038	0,000032 ± 0,000043	117,471 ± 85,8728	7,03
508	48	0,4736 ± 0,0725	0,0196 ± 0,017	0,0051 ± 0,0123	0,0009 ± 0,0019	0,000013 ± 0,000035	99,3421 ± 69,3952	7,27
509	33	0,4852 ± 0,0831	0,0866 ± 0,0542	0,1201 ± 0,1504	0,0064 ± 0,01	0,000073 ± 0,000089	91,6127 ± 52,6822	6,96
510	60	0,4608 ± 0,0761	0,0222 ± 0,0269	0,012 ± 0,035	0,001 ± 0,0021	0,000021 ± 0,000042	59,5406 ± 34,0694	6,95
511	47	0,4497 ± 0,0866	0,0256 ± 0,0314	0,0144 ± 0,0302	0,0014 ± 0,0033	0,00005 ± 0,000191	61,6362 ± 35,5914	7,25
512	33	0,4299 ± 0,089	0,0103 ± 0,0077	0,001 ± 0,0011	0,0002 ± 0,0005	0,000011 ± 0,000049	40,1915 ± 25,2471	7,29
513	48	0,4494 ± 0,0838	0,0304 ± 0,0243	0,0166 ± 0,0249	0,0011 ± 0,0015	0,000014 ± 0,000019	87,4234 ± 70,1709	7,04
514	49	0,4306 ± 0,09	0,0191 ± 0,021	0,006 ± 0,0126	0,001 ± 0,0022	0,000026 ± 0,000048	53,8114 ± 58,902	6,98
515	54	0,4201 ± 0,1001	0,0405 ± 0,063	0,0699 ± 0,1595	0,0022 ± 0,0045	0,000032 ± 0,000072	66,3725 ± 43,8181	6,96
516	50	0,4634 ± 0,0724	0,0283 ± 0,0195	0,0106 ± 0,0151	0,0012 ± 0,0019	0,000021 ± 0,000033	66,7025 ± 44,8196	7,3
517	65	0,4432 ± 0,1035	0,0195 ± 0,0207	0,0074 ± 0,0185	0,0009 ± 0,002	0,00001 ± 0,00002	64,7955 ± 47,4675	7,01
518	56	0,4371 ± 0,1074	0,0113 ± 0,0191	0,0058 ± 0,0316	0,0003 ± 0,0009	0,000002 ± 0,000007	81,5406 ± 69,6027	7,29
519	13	0,4398 ± 0,1082	0,047 ± 0,0433	0,0403 ± 0,0715	0,003 ± 0,005	0,000047 ± 0,000077	70,4514 ± 52,9417	6,85
520	42	0,4838 ± 0,0943	0,0377 ± 0,0444	0,0433 ± 0,0982	0,0011 ± 0,0019	0,000019 ± 0,000034	68,4252 ± 58,8548	7,32
521	36	0,4796 ± 0,0916	0,0275 ± 0,0141	0,0086 ± 0,0103	0,0009 ± 0,0008	0,000021 ± 0,000017	52,6274 ± 31,5823	7,33
522	50	0,4493 ± 0,0998	0,0073 ± 0,0052	0,0006 ± 0,0012	0,0001 ± 0,0002	0,000002 ± 0,000002	52,8652 ± 30,0155	7,27
523	53	0,4745 ± 0,089	0,0197 ± 0,0168	0,0068 ± 0,0152	0,0006 ± 0,0011	0,000007 ± 0,000012	98,7385 ± 68,1409	7,32
524	40	0,4995 ± 0,0998	0,0425 ± 0,0299	0,0235 ± 0,0392	0,0025 ± 0,0026	0,000084 ± 0,000105	38,1563 ± 26,7088	7,31
525	27	0,5042 ± 0,1002	0,0613 ± 0,0463	0,0699 ± 0,0823	0,0027 ± 0,0029	0,000058 ± 0,000055	43,0591 ± 26,3089	7,29

526	42	0,4774 ± 0,1147	0,041 ± 0,0396	0,0362 ± 0,084	0,0021 ± 0,0056	0,000032 ± 0,000075	116,5519 ± 107,5943	7,15
527	26	0,4874 ± 0,1097	0,0195 ± 0,0188	0,0072 ± 0,0201	0,0006 ± 0,0007	0,000015 ± 0,000049	75,9727 ± 52,7544	7,3
528	41	0,4843 ± 0,0872	0,022 ± 0,0189	0,0078 ± 0,0134	0,0009 ± 0,0016	0,00001 ± 0,000017	86,4364 ± 43,0621	7,28
529	56	0,4558 ± 0,1111	0,0142 ± 0,0189	0,0046 ± 0,0123	0,0006 ± 0,0025	0,000011 ± 0,000036	43,8466 ± 22,6092	6,98
530	52	0,4796 ± 0,1067	0,0281 ± 0,0326	0,0196 ± 0,0437	0,0013 ± 0,0029	0,000024 ± 0,000047	65,5418 ± 35,6805	7,01
531	32	0,447 ± 0,1144	0,0164 ± 0,0077	0,0024 ± 0,0027	0,0005 ± 0,0005	0,000004 ± 0,000003	127,439 ± 98,2046	6,99
532	54	0,5071 ± 0,0859	0,0322 ± 0,0343	0,0241 ± 0,0827	0,0016 ± 0,0023	0,000022 ± 0,000032	85,0565 ± 62,5066	7,23
533	55	0,4457 ± 0,1095	0,0082 ± 0,0101	0,0012 ± 0,0032	0,0002 ± 0,0009	0,000003 ± 0,000009	57,6562 ± 57,997	7,31
534	41	0,4643 ± 0,1011	0,0332 ± 0,0268	0,0188 ± 0,0396	0,0014 ± 0,0015	0,000026 ± 0,000048	103,3679 ± 104,6341	7,18
535	54	0,538 ± 0,0897	0,0381 ± 0,0278	0,0193 ± 0,0393	0,0026 ± 0,003	0,000031 ± 0,000046	105,1695 ± 69,9919	7,28
536	31	0,5227 ± 0,1025	0,0241 ± 0,0213	0,0096 ± 0,0158	0,0011 ± 0,002	0,000011 ± 0,000017	107,2078 ± 101,7651	7,04
537	60	0,4379 ± 0,1051	0,0267 ± 0,0285	0,0182 ± 0,0435	0,0008 ± 0,0012	0,000008 ± 0,000013	117,3908 ± 120,2096	7,29
538	57	0,476 ± 0,0962	0,032 ± 0,0337	0,0191 ± 0,0749	0,0022 ± 0,0042	0,00004 ± 0,000064	47,54 ± 32,1218	7,26
539	60	0,443 ± 0,1037	0,0284 ± 0,0126	0,0081 ± 0,0089	0,0011 ± 0,0009	0,000019 ± 0,000016	64,9216 ± 37,0319	7,39
540	43	0,498 ± 0,1035	0,0606 ± 0,0767	0,1148 ± 0,2539	0,0041 ± 0,0077	0,000091 ± 0,00018	68,1366 ± 52,6248	7,34
541	49	0,4756 ± 0,1266	0,0232 ± 0,0266	0,0117 ± 0,0283	0,0011 ± 0,0024	0,000027 ± 0,000062	48,4536 ± 25,171	7,26
542	51	0,4414 ± 0,1039	0,0137 ± 0,0247	0,0088 ± 0,0397	0,0005 ± 0,002	0,000008 ± 0,000032	64,0346 ± 60,1576	7,29
543	60	0,5257 ± 0,0731	0,033 ± 0,0203	0,0119 ± 0,0153	0,0018 ± 0,0032	0,000034 ± 0,000063	57,4637 ± 39,992	7,25
544	60	0,4545 ± 0,1039	0,0186 ± 0,0282	0,0116 ± 0,0313	0,0009 ± 0,0021	0,000016 ± 0,000037	64,2897 ± 45,0439	7,36
545	45	0,4962 ± 0,0848	0,0179 ± 0,0228	0,0076 ± 0,0343	0,0009 ± 0,0041	0,000009 ± 0,000025	57,327 ± 36,6466	7,32
546	60	0,412 ± 0,1188	0,0128 ± 0,0103	0,0029 ± 0,0058	0,0002 ± 0,0004	0,000002 ± 0,000005	94,7464 ± 77,5733	7,23
547	58	0,4447 ± 0,1008	0,0128 ± 0,008	0,0021 ± 0,0029	0,0002 ± 0,0003	0,000002 ± 0,000003	101,8654 ± 62,7462	7,37
548	54	0,5001 ± 0,0818	0,017 ± 0,0146	0,0039 ± 0,0074	0,0007 ± 0,0023	0,000007 ± 0,000011	64,5778 ± 45,8625	7,33
549	34	0,5026 ± 0,0833	0,0344 ± 0,0387	0,0172 ± 0,0312	0,0037 ± 0,0083	0,000083 ± 0,000255	53,7299 ± 24,6281	7,08
550	59	0,444 ± 0,1016	0,0119 ± 0,0056	0,0013 ± 0,0016	0,0002 ± 0,0003	0,000005 ± 0,000004	51,4448 ± 36,653	7,02
551	49	0,529 ± 0,132	0,0283 ± 0,0234	0,0123 ± 0,0227	0,0014 ± 0,0026	0,000017 ± 0,000026	105,962 ± 68,3751	7,03
552	35	0,5493 ± 0,1322	0,0702 ± 0,0362	0,0687 ± 0,0722	0,0036 ± 0,0028	0,000106 ± 0,000105	46,4352 ± 31,1833	7,01

## Bibliografia

- [1] Gravidanza, Ministero della salute, 2021, consultato 17/08/2022.
- [2] G. Ambrosi, D. Cantino, P. Castano, S. Correr, L. D'Este, R.F. Donato, G. Familiari, F. Fornai, M. Gulisano, A. Iannello, L. Magaudda, M.F. Marcello, A.M. Martelli, P. Pacini, M. Rende, P. Rossi, C. Sforza, C. Tacchetti, R. Toni, G. Zummo, Anatomia dell'uomo, Edi.Ermes, 2006, seconda edizione, Parte Seconda – Apparati e sistemi.
- [3] Fecondazione (Treccani, enciclopedia online), consultato 18/08/2022, <https://www.treccani.it/enciclopedia/fecondazione>
- [4] G. Ambrosi, D. Cantino, P. Castano, S. Correr, L. D'Este, R.F. Donato, G. Familiari, F. Fornai, M. Gulisano, A. Iannello, L. Magaudda, M.F. Marcello, A.M. Martelli, P. Pacini, M. Rende, P. Rossi, C. Sforza, C. Tacchetti, R. Toni, G. Zummo, Anatomia dell'uomo, Edi.Ermes, 2006, seconda edizione, Parte Quinta – Embriologia e organogenesi.
- [5] A. Bulfoni, Primo trimestre di gravidanza: lo sviluppo dell'embrione al feto, Humanitas San Pio X (8 febbraio 2018).
- [6] C. Mapelli, Lo sviluppo fetale, 2009.
- [7] R. Artal-Mittelmark, MD, Saint Louis University School of Medicine, Gestione del travaglio fisiologico, manuale MSD – versione per professionisti, 2021.
- [8] Birth Defects, NICHD - Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (2020).
- [9] Difetti congeniti, Ministero della Salute, consultato il 26/08/2022, <https://www.salute.gov.it/portale/saluteBambinoAdolescente/dettaglioContenutiSaluteBambinoAdolescente.jsp?lingua=italiano&id=4439&area=saluteBambino&menu=nascita>
- [10] *Congenital abnormalities*. American Academy of Pediatrics. (2015). from <https://www.healthychildren.org/English/health-issues/conditions/developmental-disabilities/Pages/Congenital-Abnormalities.aspx>, consultato il 26/08/2022.
- [11] Birth defects, World Health Organization, 2022, consultato il 26/08/2022, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/birth-defects>
- [12] Yli BM, Kjellmer I. Pathophysiology of foetal oxygenation and cell damage during labour. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2016 Jan; 30: 9-21.
- [13] R.Morgera, Sofferenza fetale acuta e paralisi cerebrale, AOGOI, <https://www.aogoi.it/media/3794/201-221-sofferenza-fetale-acuta-e-paralisi-cerebrale.pdf>
- [14] R. Artal-Mittelmark, MD, Saint Louis University School of Medicine, Fattori di rischio per complicanze durante la gravidanza, Manuale MSD – Versione per professionisti, (2020).
- [15] Pregnancy Complications, Centers of Disease Control and Prevention (2022), <https://www.cdc.gov/reproductivehealth/maternalinfanthealth/pregnancy-complications.html>

- [16] G. Ambrosi, D. Cantino, P. Castano, S. Correr, L. D'Este, R.F. Donato, G. Familiari, F. Fornai, M. Gulisano, A. Iannello, L. Magaudda, M.F. Marcello, A.M. Martelli, P. Pacini, M. Rende, P. Rossi, C. Sforza, C. Tacchetti, R. Toni, G. Zummo, Anatomia dell'uomo, Edi.Ermes, 2006, seconda edizione, Parte Quinta – Embriologia e organogenesi.
- [17] G. Ambrosi, D. Cantino, P. Castano, S. Correr, L. D'Este, R.F. Donato, G. Familiari, F. Fornai, M. Gulisano, A. Iannello, L. Magaudda, M.F. Marcello, A.M. Martelli, P. Pacini, M. Rende, P. Rossi, C. Sforza, C. Tacchetti, R. Toni, G. Zummo, Anatomia dell'uomo, Edi.Ermes, 2006, seconda edizione, Parte Quinta – Embriologia e organogenesi, Fig.25.37, Fig.25.41, Fig.25.42.
- [18] Diagnosi prenatale, Istituto Superiore di Sanità, 2018,  
<https://www.issalute.it/index.php/la-salute-dalla-a-alla-z-menu/d/diagnosi-prenatale#i-test>
- [19] L. Pelagotti, Cos'è la variabilità della frequenza cardiaca e cosa si può imparare da essa?, Inspire potential, 2022
- [20] A. Pinas, E. Chandraharan, Continuous cardiotocography during labour: Analysis, classification and management, Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology, 2016, 30(33:47).
- [21] M. Chiofalo, Monitoraggio cardiaco fetale in travaglio, paragrafo IV: categorizzazione e management, linee guida internazionali a confronto, la review dell'ostetrica (2017).
- [22] Ecografia (esami di accertamento), Istituto Superiore di Sanità, 2018,  
<https://www.issalute.it/index.php/la-salute-dalla-a-alla-z-menu/e/ecografia-esami-di-accertamento#bibliografia>
- [23] Ecocardiografia fetale (esami di accertamento), Istituto Superiore di Sanità, 2018,  
<https://www.issalute.it/index.php/la-salute-dalla-a-alla-z-menu/e/ecocardiografia-fetale-esami-di-accertamento#risultati>
- [24] Cos'è l'ecocardiogramma fetale?, SIECVI – Società Italiana di Ecocardiografia e CardioVascular Imaging, 2016.
- [25] A. D'Ettore, A.E. Pareto, G. Chiacchio, R. Fusco, M.T. Iannicelli, C. Serino, G. De Luca, A. Cozzolino, F. Trezza, A. Tolino, Flussimetria Doppler: relazione con l'outcome neurologico fetale, 2011, Giornale italiano di ostetricia e ginecologia, 33 (1). pp. 42-45.
- [26] Weerakkody, Y., Jones, J. Fetal heart rate in the first and second trimester. Reference article, Radiopaedia.org.
- [27] N. Rizzo, P. Accorsi, D. Baronciani, V. Basevi, S. Borsari, M. Carfagna, C. Chittoni, C. Dazzani, S. Furani, G. Gori, M. Lenzi, M. I. Maini, M. E. Manniello, N. Telleri, La sorveglianza del benessere fetale in travaglio di parto – linea guida basata su prove di efficacia, Aziende USL di Bologna, Cesena, Forlì, Modena, Rimini, 2003.

- [28] A. Sundström, D. Rosén, K G Rosén, Sorveglianza fetale, 2006, Neoventa Medical AB.
- [29] Nageotte MP. Fetal heart rate monitoring. *Seminars in Fetal Neonatal Medicine*, 2015 Jun, Volume 20, Issue 3.
- [30] N. Rizzo, P. Accorsi, D. Baronciani, V. Basevi, S. Borsari, M. Carfagna, C. Chittoni, C. Dazzani, S. Furani, G. Gori, M. Lenzi, M. I. Maini, M. E. Manniello, N. Telleri, La sorveglianza del benessere fetale in travaglio di parto – linea guida basata su prove di efficacia, Aziende USL di Bologna, Cesena, Forlì, Modena, Rimini, 2003, Tab. 2.8.2.
- [31] Goldberger, A., Amaral, L., Glass, L., Hausdorff, J., Ivanov, P. C., Mark, R., ... & Stanley, H. E. (2000). PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: Components of a new research resource for complex physiologic signals. *Circulation* [Online]. 101 (23), pp. e215–e220.
- [32] Václav Chudáček, Jiří Spilka, Miroslav Burša, Petr Janků, Lukáš Hruban, Michal Huptych, Lenka Lhotská. Open access intrapartum CTG database. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2014 14:16.
- [33] John M. O'Toole (2023). Heart Rate Variability Feature Set, GitHub. Consultato 26/01/2023 ([https://github.com/otoolej/hrv\\_features\\_neonates/releases/tag/v0.1.2](https://github.com/otoolej/hrv_features_neonates/releases/tag/v0.1.2)).