



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI INGEGNERIA

Corso di Laurea triennale in Ingegneria Biomedica

**CARATTERIZZAZIONE E SIGNIFICATO CLINICO DELLE
BRADICARDIE NEI NEONATI PRETERMINE**

CHARACTERIZATION AND CLINICAL SIGNIFICANCE OF BRADYCARDIA IN PRETERM
INFANTS

Relatore:

Prof.ssa Laura Burattini

Tesi di Laurea di:

Costanza Virone

Correlatore:

Dott.ssa Agnese Sbröllini

Anno Accademico 2020/2021

ABSTRACT

Gli argomenti principali attorno ai quali ruota questo studio, come suggerito dal titolo “caratterizzazione e significato clinico delle bradicardie nei neonati pretermine”, sono l’analisi e la valutazione clinica delle bradicardie, ossia i rallentamenti della frequenza cardiaca, e delle relative caratteristiche nei neonati pretermine o prematuri; ciò è reso possibile grazie a registrazioni acquisite tramite elettrocardiogramma e successivamente rielaborate sotto forma di tacogrammi (serie dei picchi RR) e grazie all’utilizzo di due algoritmi, uno standard e uno nuovo, in grado di discriminare gli eventi bradicardici presenti nelle suddette acquisizioni.

I neonati pretermine sono dei bambini nati prima della fine della gravidanza: generalmente hanno un’età gestazionale compresa tra le 24 e le 37 settimane; i loro organi non sono del tutto formati al momento del parto e per questo motivo necessitano di continue analisi e monitoraggi con lo scopo di valutare l’eventuale insorgenza di complicanze, il loro stato di salute e procedere con le dimissioni ospedaliere al momento opportuno (molto spesso il monitoraggio dei prematuri continua anche da casa ad opera dei genitori).

In particolare nell’ambito della diagnostica cardiologica lo strumento più efficace per valutare le complicanze a livello del cuore (e nel caso di questo studio, le bradicardie) è costituito dall’elettrocardiogramma: grazie a questo strumento si riesce ad acquisire una registrazione più o meno lunga della frequenza cardiaca, ovvero la serie di battiti che il cuore compie in un minuto.

La regolazione della frequenza cardiaca è opera del sistema nervoso centrale e in particolare del sistema nervoso autonomo: esso la modifica, rallentandola o accelerandola, a seconda degli stimoli provenienti dall’esterno o dall’interno dell’organismo.

Considerando che al momento del parto pretermine molti organi dei bambini non sono ancora del tutto formati, una delle complicanze che si verifica più spesso è l’apnea (a causa dell’immaturità dei centri respiratori) che può o meno essere collegata ad episodi di bradicardia, anch’essa molto frequente nelle prime settimane di vita in seguito a nascita prematura. In questa analisi però è rivolta una particolare attenzione alle bradicardie neonatali, che possono essere di vario tipo e di conseguenza avere forme più o meno gravi e che talvolta possono richiedere trattamento ospedaliero.

Come già anticipato, lo studio è stato condotto su 10 neonati pretermine per i quali viene creato un database che raccoglie i dati relativi ad acquisizioni elettrocardiografiche molto lunghe per ciascuno dei soggetti; successivamente tramite operazioni in Matlab e utilizzo di determinati algoritmi, viene

estratta dai suddetti elettrocardiogrammi la serie temporale dei picchi RR per costruire rispettivamente un tacogramma per ognuno dei 10 bambini.

In seguito per l'analisi vengono utilizzati due algoritmi, uno standard e uno adattativo, entrambi in grado di identificare episodi bradicardici all'interno dei tacogrammi precedentemente elaborati; la differenza dell'algoritmo adattativo da quello standard è nel fatto che il primo tiene conto anche della variabilità del ritmo cardiaco e di condizioni fisiologiche proprie di ogni individuo, al contrario dello standard che invece fissa la frequenza cardiaca (in questo caso neonatale) ad un valore ben preciso senza tener conto di possibili modificazioni della stessa.

Lo scopo specifico dello studio è quello di valutare se il nuovo algoritmo adattativo sia performante quanto o più di quello standard: per effettuare questa valutazione, i parametri posti in esame sono durata, ampiezza, valore minimo e area per ogni bradicardia rilevata da ciascuno degli algoritmi.

A seguito dei risultati ottenuti si può dire che l'algoritmo adattativo dimostra un buon funzionamento per quanto riguarda l'identificazione degli eventi bradicardici nella maggior parte dei soggetti coinvolti nello studio. Inoltre i vari parametri che sono stati studiati non presentano valori statisticamente diversi se esaminati con un algoritmo piuttosto che con un altro: ciò significa che la valutazione dell'algoritmo adattativo ha avuto esito positivo e che quindi può essere utilizzato al pari dell'algoritmo standard per l'individuazione di bradicardie nei neonati pretermine.

Sommario

INTRODUZIONE	VI
CAPITOLO 1	1
<i>Il neonato pretermine, definizione e caratteristiche</i>	1
1.1 Incidenza e livelli del parto prematuro	1
1.2 Fattori causali legati alla gravidanza in corso	2
1.3 Complicanze e problematiche principali: nervose, gastrointestinali, infettive, polmonari, metaboliche e termoregolatrici	4
1.3.1 Pervietà del dotto arterioso.....	6
1.3.2 Retinopatia del prematuro	7
1.4. Diagnosi, screening e monitoraggio in unità di terapia intensiva neonatale	7
1.5 Alimentazione e banca del latte umano donato	9
1.6 Terapia di supporto, come curare il neonato pretermine	10
1.6.1 Terapia farmacologica	10
1.6.2 Terapia chirurgica	11
CAPITOLO 2	12
<i>La frequenza cardiaca</i>	12
2.1 Fisiologia del cuore e conduzione cardiaca	12
2.1.1 Il ciclo cardiaco	14
2.1.2 Meccanismi di regolazione della frequenza cardiaca	17
2.2 Il segnale elettrocardiografico	19
2.3. Il tacogramma e la variabilità del ritmo cardiaco	21
2.3.1 Metodi di analisi della variabilità del ritmo cardiaco.....	22
2.3.2 Analisi nel dominio dei tempi	22
2.3.3 Analisi nel dominio delle frequenze	24
2.3.4 Valutazione dello spettro di potenza.....	25
CAPITOLO 3	27
<i>La bradicardia e l'apnea nei neonati pretermine</i>	27
3.1 Classificazione delle bradicardie neonatali	27
3.1.1 Cause e sintomi.....	27
3.1.2 Diagnosi e gestione medica	28
3.1.3 Bradicardia fisiologica e bradicardia patologica	29
3.1.4 Classificazione delle bradicardie	30
3.1.5 Collegamento con ipossia e ipossemia	33
3.2 Apnea nel prematuro: cause e sintomi	33
3.2.1 Classificazione delle apnee	34
3.2.2 Diagnosi e trattamento.....	35
3.3 Collegamento tra bradicardia, apnea e ipossia nei neonati pretermine	37
CAPITOLO 4	38
<i>Database dei segnali cardio-respiratori del neonato pretermine</i>	38
4.1 Descrizione dei dati utilizzati	38
4.1.1 Elaborazione ed estrazione dei segnali.....	39
4.2 Metodi impiegati	40

4.2.1	Algoritmo STANDARD	40
4.2.2	Algoritmo ADAPTIVE.....	40
4.3	Calcolo dei parametri per lo studio	41
4.3.1	Analisi statistica	43
4.4	Risultati ottenuti.....	43
4.5	Discussione.....	45
CONCLUSIONE	VII
BIBLIOGRAFIA	VIII
RINGRAZIAMENTI	X

INTRODUZIONE

Con il termine “**bradicardia**” si definisce un rallentamento del normale ritmo della frequenza cardiaca, che solitamente rientra in un range di valori compreso tra i 60 bpm e i 100 bpm e si assesta attorno ai 70-75 bpm nel caso di un adulto sano. Nel caso dei neonati, tale range è invece compreso tra i 100 bpm e i 180 bpm, per cui si parla di bradicardia nel caso in cui la frequenza cardiaca scenda al di sotto dei 100 bpm.

Esistono bradicardie di vario tipo: da quella sinusale che non rappresenta una vera e propria condizione patologica, ai ben più gravi blocchi senoatriale e atrioventricolare; le bradicardie possono coinvolgere diversi siti cardiaci e avere diverse durate, ampiezze e profondità.

In questo studio è rivolta una particolare attenzione alle bradicardie che si possono verificare in **neonati pretermine**, ossia nati prima della fine di una normale gestazione: ogni anno nel mondo nascono circa 15 milioni di bambini pretermine e di questi il 60% si registra in aree geografiche come Sud America, Africa e Asia del Sud, mentre negli Stati Uniti e in Italia la percentuale si aggira rispettivamente attorno al 12% e al 7%. Questi bambini, proprio a causa del fatto che la gravidanza è terminata prima del previsto, vanno incontro a varie problematiche (polmonari, nervose, cardiocircolatorie) nel periodo subito successivo alla nascita in quanto i loro organi interni non sono completamente formati; in particolare il sottosviluppo dei centri nervosi che regolano il sistema cardiovascolare può provocare una scarsa ossigenazione sanguigna con conseguente insorgenza di bradicardia e talvolta anche di fenomeni di apnea.

Lo strumento più efficace per identificare una bradicardia, e in generale per valutare il corretto funzionamento dell'attività cardiaca, è rappresentato dall'**elettrocardiogramma (ECG)**, che permette di effettuare delle acquisizioni grazie alle quali è possibile identificare qualsiasi alterazione nella normale forma d'onda del tracciato elettrocardiografico.

A seguito di un'acquisizione elettrocardiografica si seguono ulteriori procedure che permettono di costruire il **tacogramma**, ossia la serie dei picchi RR registrati con l'ECG; esistono inoltre particolari algoritmi che riescono a individuare con precisione i punti in cui si verificano delle bradicardie.

Lo scopo del lavoro è valutare se il nuovo algoritmo basato su una stima adattativa sia valido e più performante dell'algoritmo standard per l'identificazione delle bradicardie dei bambini pretermine; un ulteriore obiettivo è capire quali delle caratteristiche che definiscono la bradicardia siano più importanti e richiedenti studi più approfonditi.

CAPITOLO 1

Il neonato pretermine, definizione e caratteristiche

Con l'espressione **neonato pretermine** si fa riferimento al bambino nato tre o più settimane prima del termine fisiologico della gravidanza, cioè prima della 37^a settimana di gestazione, considerando che la durata di una normale gestazione è di 40 settimane ^[1].

I neonati prematuri sono più piccoli dei neonati a termine, per cui dal punto di vista clinico viene adottata una suddivisione per peso alla nascita ^[2]:

- < 1000 g: peso estremamente basso alla nascita
- Da 1000 a 1499 g: peso alla nascita molto basso
- Da 1500 a 2500 g: peso basso alla nascita

Oltre al peso, il bambino pretermine presenta anche una statura inferiore alla media dei 50 cm e una circonferenza cranica di dimensioni più piccole dei 35 cm.

Il prematuro ha una pelle sottile, trasparente e fragile, è ipototonico e tendenzialmente poco mobile, specie se confrontato con un bambino "normale" che invece ha sempre un atteggiamento degli arti in flessione; la cute è generalmente sottile e traslucida, i capelli sono fini e immaturi, gli occhi sporgenti. L'addome è più visibile, gli arti sono corti e sottili. L'ossificazione è scarsa, specialmente nel cranio che è voluminoso (rispetto al resto del corpo) e dove le fontanelle sono particolarmente ampie e visibili ^{[1][3]}.

1.1 Incidenza e livelli del parto prematuro

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) stima che ogni anno nascano circa 15 milioni di bambini pretermine; la percentuale è molto elevata in Africa e nell'Asia del sud (circa il 60% delle nascite premature avviene in queste aree geografiche), mentre mediamente negli Stati Uniti il 12% dei neonati nasce prematuro e in Italia il 7% (figura 1) ^{[1][4]}.

Per quanto riguarda l'Italia, la metà di questi bambini necessita di assistenze più approfondite in unità di terapie sub intensive o intensive neonatali, mentre per l'altra metà (quelli che di solito presentano un peso corporeo superiore di 2000 g e/o buone condizioni al momento del parto) è sufficiente la cura dei genitori, ovviamente qualora il bambino non presenti specifiche patologie ^[3].

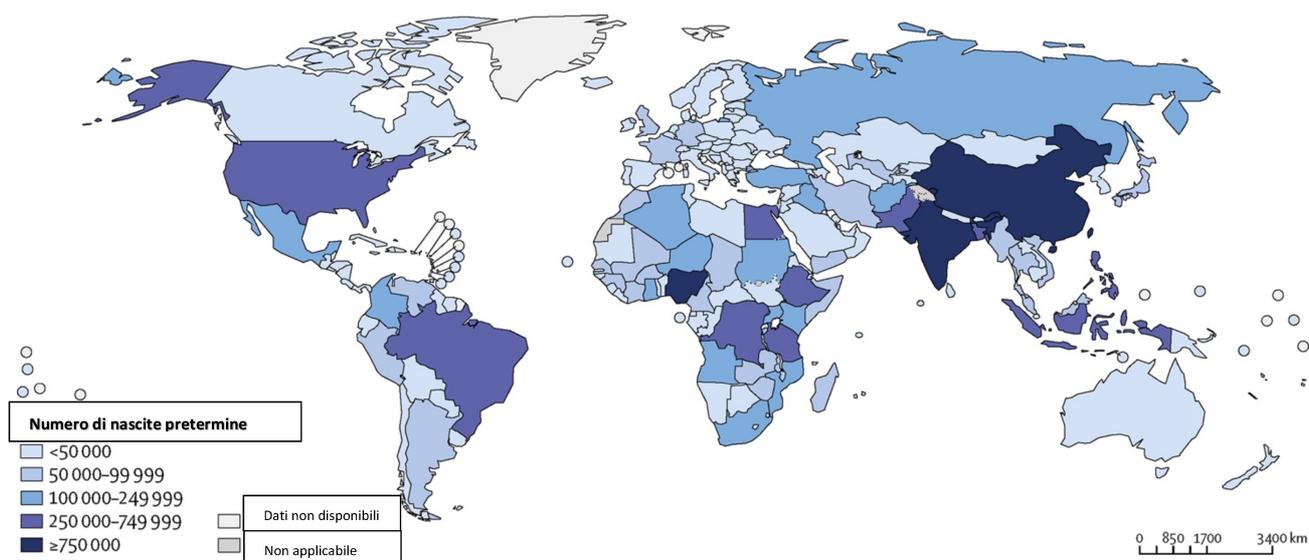


Figura 1: distribuzione delle nascite pretermine nel mondo

I neonati prematuri sono soggetti ad una ulteriore classificazione sulla base del tempo della gestazione e delle circostanze del parto; si può parlare quindi di:

- **Estremamente pretermine** con nascita prima delle 28 settimane (viene detto anche pretermine precoce o molto precoce)
- **Molto pretermine** con nascita tra le 28 e le 32 settimane
- **Moderatamente pretermine** con nascita tra le 32 e le 34 settimane
- **Tardo pretermine** con nascita tra le 34 e le 37 settimane

Il parto prematuro può essere di tipo elettivo e di tipo spontaneo: il parto elettivo è raccomandato a partire da 32 settimane o prima nei casi in cui la gestazione presenti delle gravi complicazioni materne e/o fetali; il parto pretermine spontaneo può avere un fattore scatenante evidente, come un'infezione amniotica o un distacco di placenta, oppure può anche essere collegato a precedenti parti prematuri o aborti terapeutici/spontanei ^{[1][4]}.

1.2 Fattori causali legati alla gravidanza in corso

A causa delle numerose difficoltà cui va incontro il bambino, il parto pretermine è sicuramente il motivo principale di mortalità del neonato. Per quanto riguarda la gravidanza in corso, i **fattori di rischio** sono molteplici e sono elencati qui di seguito ^{[1][4]}:

- Gravidanza ottenuta tramite fecondazione in vitro
- Uso di sostanze tossiche come tabacco, eroina, cocaina...

- Gravidanza multipla (2 o 3 gemelli; il 98% dei gemelli multipli di ordine superiore a 2 vengono partoriti prematuramente)
- Età materna troppo giovane o troppo avanzata
- Distacco di placenta
- Peso della madre inferiore a 50 kg e quindi malnutrizione
- Etnia e bassa istruzione, con maggiore frequenza tra la popolazione afroamericana
- Patologie come diabete, ipertensione, anemia, stress

Il parto prematuro è considerato un'evenienza patologica, e in quanto tale sono stati studiati degli accorgimenti per prevenire, o in qualche misura limitare i danni dello stesso e da cui derivano molti benefici.

Innanzitutto viene adottata una prevenzione **primaria**, che è rivolta a tutte le donne gravide e che riguarda principalmente la pianificazione della gravidanza per evitare età che potrebbero essere critiche, l'esclusione di gravidanze multiple in caso di fecondazione artificiale (mai più di due gemelli) e l'inutilizzo di sostanze tossiche nocive alla gravidanza. Si cerca inoltre di evitare di iniziare la gravidanza con un peso materno troppo basso o con una dieta troppo proteica.

Successivamente si può parlare di prevenzione **secondaria**, ossia quella serie di provvedimenti che hanno come scopo l'identificazione di particolari rischi nella donna asintomatica e che di conseguenza potrebbero riflettersi sul neonato; per esempio si studiano insufficienza cervicale, presenza di batteri nelle urine e vaginosi batterica.

Per prevenzione **terziaria** si intende invece un insieme di terapie per prevenire il parto pretermine, specialmente in donne con numero troppo basso o troppo alto di piastrine per volume di sangue o laddove dovesse verificarsi la rottura delle membrane prima del travaglio.

Solitamente però a questo punto il processo fisiologico dell'espulsione del feto è quasi giunto a termine e quindi queste terapie hanno poca efficacia.

Il decorso del parto prematuro è generalmente uguale a quello del parto a termine, l'unica differenza sta nel fatto che è più comune il parto cesareo ^[1].

1.3 Complicanze e problematiche principali: nervose, gastrointestinali, infettive, polmonari, metaboliche e termoregolatrici

Il verificarsi e la gravità delle complicanze dovute a un parto prematuro sono inversamente proporzionali all'età gestazionale e al peso alla nascita ^[1]; la maggior parte di queste complicanze sono dovute al fatto che al momento del parto gli organi del bambino non sono ancora completamente formati e quindi è frequente la risoluzione totale dei problemi in seguito a terapie di supporto che avvengono in ospedale; in altri casi invece vi possono essere delle complicanze residue nel tempo.

COMPLICANZE DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

A causa delle complicanze che riguardano il sistema nervoso centrale, molto spesso si hanno dei **ritardi cognitivi**, motivo per cui ad esempio la reazione del neonato alla visita e all'ambiente è scarsa: in questi casi infatti il bambino si presenta tranquillo e non piange; perciò si cerca di stimolare riflessi fisiologici nel neonato, la cui assenza indica appunto un'immaturità del sistema nervoso centrale. Si controllano anche i **riflessi di suzione e deglutizione** che nel caso di nascita prima delle 34 settimane sono inadeguati. Anche il **respiro** alla nascita è inadeguato, in particolare è ritardato, spasmodico e aritmico; per tale motivo possono verificarsi episodi di apnea di breve o lunga durata. Questi neonati richiedono un attento monitoraggio durante tutto il primo anno di vita per identificare eventuali disfunzioni e ritardi nello sviluppo psicomotorio; in caso di presenza di tali disfunzioni è consigliabile il riferimento a professionisti dei vari settori coinvolti ^{[1][3]}.

COMPLICANZE DEL SISTEMA GASTROINTESTINALE

Tra queste complicanze, quelle più frequenti nei neonati prematuri sono l'**intolleranza alimentare** e l'**enterocolite necrotizzante**: la prima a causa delle ridotte dimensioni dello stomaco dei neonati generalmente migliora con il passare del tempo, cioè quando il bambino è in grado di assumere alimenti per bocca in maniera autonoma; la seconda è l'emergenza chirurgica più frequente nel neonato molto prematuro e si può manifestare con distensione addominale, intolleranza all'alimentazione e, nei casi più gravi, con perforazione intestinale e peritonite ^{[1][3]}.

COMPLICANZE INFETTIVE

Le infezioni principali cui il neonato pretermine può andare incontro sono sicuramente la **meningite** e la **sepsi**, che si verificano nel 25% dei bambini prematuri. In particolare con la sepsi, il bambino riceve meno anticorpi materni e di conseguenza, in caso di infezioni, produce anticorpi IgM molto più lentamente del normale ^{[1][3]}.

COMPLICANZE POLMONARI

Una delle complicanze polmonari più ricorrenti è la **sindrome da distress respiratorio** (o malattia delle membrane ialine) che è dovuta alla scarsa produzione del surfattante normalmente necessario per l'espansione degli alveoli polmonari; all'ascoltazione il bambino può presentare respiro rumoroso o rantoli fini. Mentre alcuni bambini vengono svezzati dopo qualche settimana, altri sviluppano una malattia polmonare cronica, a causa della quale necessitano di supporto respiratorio prolungato e di alimentazione per via venosa. La malattia delle membrane ialine è la principale causa di mortalità tra i neonati prematuri; per questo motivo nell'eventualità di un parto pretermine si ricorre alla somministrazione alla madre di steroidi che hanno lo scopo di portare i polmoni fetali a una completa maturazione biochimica ^{[1][3]}.

COMPLICANZE METABOLICHE

I principali problemi che derivano dalle complicanze metaboliche sono:

- **Ipoglicemia**, legata al metabolismo del glucosio e dovuta alle scarse riserve di *glicogeno epatico*; i segnali di questo problema sono tachicardia, convulsioni e apnea. Per questo motivo è necessario un continuo apporto di glucosio esogeno per prevenire o comunque curare l'ipoglicemia; in alcuni casi si ricorre anche ad alimentazione parenterale
- **Ipocalcemia**, legata al metabolismo del calcio e dovuta alla scarsità dei depositi di calcio nelle ossa: nei neonati estremamente prematuri non è rara la "**malattia del metabolismo osseo**" con osteopenia della prematurità; per sopperire a questo problema, il latte materno viene fortificato tramite degli integratori per far sì che il bambino riceva un'adeguata quantità di calcio e fosforo ^[1].

COMPLICANZE TERMOREGOLATRICI

I neonati prematuri hanno difficoltà a mantenere un'adeguata temperatura corporea a causa della scarsità dei depositi di grasso, dell'ampia superficie corporea in rapporto al peso e dell'immaturità dei centri nervosi termoregolatori coinvolti; per questo motivo successivamente alla nascita, l'incubatrice rappresenta il luogo ideale dove il bambino può trovare una giusta temperatura e umidità e dove le richieste metaboliche e il consumo calorico sono al minimo ^[1].

1.3.1 Pervietà del dotto arterioso

Il **dotto arterioso** è un vaso sanguigno che mette in comunicazione la circolazione polmonare con la grande circolazione e che in condizioni normali si chiude tra le prime 12 ore fino alle prime 12 settimane dopo la nascita (figura 2). La pervietà del dotto arterioso è sicuramente la complicanza cardiaca più frequente: a causa di anomalie nello sviluppo, il dotto di Botallo può persistere nei neonati non riuscendo a chiudersi dopo la nascita; la sua mancata chiusura è spesso asintomatica ma col tempo può associarsi a malformazioni più o meno gravi ^{[1][2]}.

Tale condizione si manifesta abbastanza raramente nei nati a termine e molto più frequentemente (quasi per la metà) nei nati prematuri; se il dotto non si chiude spontaneamente dopo la nascita e neanche i giorni subito successivi, può essere necessaria una terapia farmacologica o chirurgica ^[1].

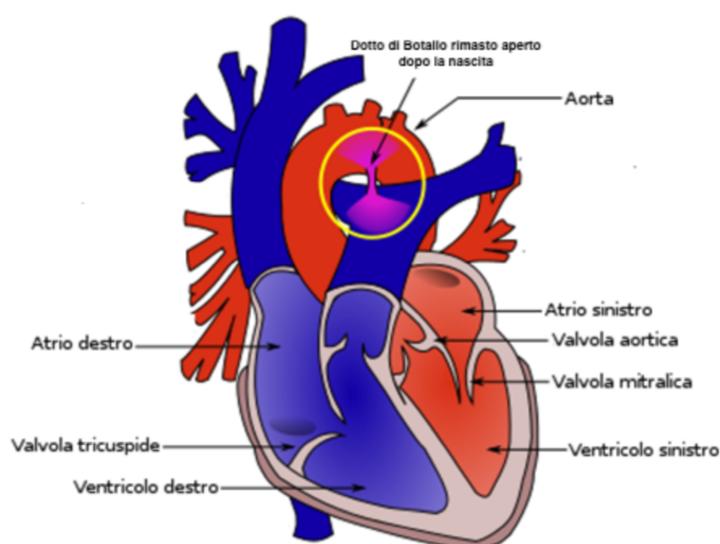


Figura 2: il cuore e la sua anatomia, in particolare viene evidenziato il dotto arterioso di Botallo

1.3.2 Retinopatia del prematuro

La **retinopatia** (ROP) è una complicanza che riguarda l'apparato visivo e ha un'incidenza inversamente proporzionale all'età gestazionale. Essa è dovuta all'imaturità della retina e della sua vascolarizzazione, infatti successivamente a un parto prematuro si possono sviluppare vasi anomali che possono avere come conseguenza difetti della vista e talvolta cecità. Tra i neonati pretermine si verifica anche una maggiore incidenza di miopia e strabismo, anche se non c'è una correlazione evidente con il fenomeno della retinopatia ^{[1][3]}.

1.4. Diagnosi, screening e monitoraggio in unità di terapia intensiva neonatale

Al fine di monitorare la corretta crescita del feto durante tutto il periodo della gravidanza, vengono effettuate periodicamente **ecografie** e **misurazioni ultrasonografiche**, molto accurate soprattutto nel primo trimestre della gestazione. I parametri più importanti che vengono presi in considerazione nelle valutazioni ecografiche sono il diametro biparietale, la circonferenza addominale e la lunghezza del femore. Dopo la nascita, come prima cosa si misurano peso, lunghezza del corpo e circonferenza della testa: questi sono le valutazioni principali per esaminare il livello di prematurità del neonato, insieme ovviamente alla durata della gravidanza stessa.

I parametri fisici che vengono misurati subito dopo la nascita devono essere tracciati su un grafico di percentuali di crescita e sono sottoposti a un monitoraggio settimanale ^[1].

Successivamente, il medico conduce un esame obiettivo basato su ^{[1][3]}:

- Monitoraggio delle attività cardiaca e respiratoria
- Esame del sangue approfondito, per misurare globuli rossi, glucosio e calcio
- Controllo dei principali organi interni, principalmente si eseguono elettrocardiogramma ed ecografie degli organi interni e del cervello
- Esame accurato della vista, per escludere complicanze legate alla retina
- Valutazione dell'udito

In seguito all'esame obiettivo, che viene effettuato anche con lo scopo di individuare eventuali patologie particolari, il medico suggerisce il percorso terapeutico più adatto da seguire a seconda dello stato del neonato dopo il parto.

Nel caso in cui lo stato di salute del neonato non ne permetta la gestione dei soli genitori presso l'abitazione e nel caso in cui vengano rilevati problemi considerevoli, il bambino viene condotto in unità di terapia intensiva neonatale dove viene effettuato un attento screening su ^[1]:

- **Parametri di crescita e nutrizione**, soprattutto nei primi giorni di vita quando può svilupparsi disidratazione seguita da grave ipernatriemia
- **Equilibrio elettrolitico** per valutare i livelli di glucosio, calcio e fosfato in particolare nei neonati che assumono nutrizione parentale
- **Stato respiratorio**, per monitorare gas ematici arteriosi e anche eventuali episodi di apnea e bradicardia (questi controlli solitamente continuano fino alla dimissione)
- **Infezioni sistemiche** o del sistema nervoso centrale, per diagnosticare con più facilità la sepsi neonatale; se il bambino presenta chiari segni di convulsione o di infezioni che non rispondono agli antibiotici si può ricorrere alla puntura lombare
- **Emorragia intraventricolare**: è una patologia "silente" che colpisce principalmente i bambini estremamente pretermine, per cui si raccomandano ecografie craniche di routine soprattutto nei primi 7-10 giorni di vita

Considerando che i neonati pretermine possono essere soggetti ad alcune complicazioni anche a lungo termine come retinopatia e problemi respiratori, si effettuano degli esami a intervalli da 1 a 3 settimane che proseguono anche successivamente alla dimissione del bambino; è chiaro che le dimissioni avvengono solo nel momento in cui il neonato abbia raggiunto un peso corporeo idoneo, sia in grado di respirare ed alimentarsi in autonomia e sia in grado di mantenere un'adeguata temperatura corporea. Successivamente alle dimissioni sono comunque consigliabili controlli pediatrici generali riguardo la crescita e lo sviluppo neurologico, oltre a visite oculistiche ed esami audiometrici.

I continui passi avanti fatti dall'assistenza intensiva neonatale hanno fatto sì che negli ultimi anni del ventesimo secolo ci sia stata una notevole riduzione della mortalità tra i neonati pretermine, per cui l'indice di sopravvivenza per questi bambini è aumentato ed è circa al 50%, 80% e 97% rispettivamente se si considerano i nati di 24, 28 e 32 settimane ^[1]; nonostante ciò eventuali condizioni di disabilità successive a nascite premature non sono diminuite.

1.5 Alimentazione e banca del latte umano donato

Nei neonati pretermine possono essere molto deboli, o addirittura assenti, i **riflessi di suzione e deglutizione**; per questo motivo nelle prime settimane di vita la capacità di alimentarsi in modo autonomo è molto ridotta. Si ricorre quindi a nutrizione per sonda gastrica o ad alimentazione parenterale continua (quest'ultima è da evitare in casi di estrema prematurità o di insufficienza respiratoria grave). A circa 34 settimane di gestazione si stabilisce una coordinazione di suzione, deglutizione e respirazione adeguata a favorire l'allattamento al seno, anche se il latte materno deve spesso essere miscelato con degli integratori in quanto non contiene un dosaggio sufficiente di calcio, fosforo e proteine per i neonati prematuri; in alternativa si può utilizzare uno specifico latte artificiale che contiene un adeguato dosaggio di questi nutrienti ^[1].

L'alimentazione nei bambini pretermine inizia con piccole quantità di latte perché le capacità digestive e di assorbimento sono limitate da ridotte capacità gastrica e stimolazione gastrointestinale; la quantità di latte viene progressivamente aumentata in 7-10 giorni. Per quanto riguarda i neonati pretermine tardivi, questi possono ricevere latte materno anche da biberon, anche se l'assistenza nutrizionale con sondino nasogastrico è necessaria soprattutto nei bambini fino a 34 settimane di gestazione; qualora sia possibile, l'allattamento al seno viene fortemente incoraggiato. Nei casi in cui non fosse possibile offrire il latte materno o questo venga tollerato con difficoltà, la migliore alternativa consiste nella **Banca del latte umano donato (Blud)**, una organizzazione che seleziona, raccoglie, conserva e distribuisce il latte materno che viene somministrato tramite un sondino e che riveste il ruolo di vera e propria risorsa terapeutica; questo latte può essere utilizzato anche per l'alimentazione in seguito ad interventi chirurgici addominali neonatali, oppure in caso di gravi allergie alimentari. Il latte donato viene sottoposto al trattamento termico della pastorizzazione, a seguito della quale vengono inattivati gli agenti infettivi eventualmente presenti; i vantaggi che offre questo latte per i neonati pretermine sono molteplici:

- Diminuzione dei casi di intolleranza alimentare
- Diminuzione dei casi di infezione
- Diminuzione dei casi di enterocolite necrotizzante
- Accelerazione delle dimissioni ospedaliere

[1][2]

1.6 Terapia di supporto, come curare il neonato pretermine

A seconda della gravità e del livello di prematurità del parto, il bambino avrà bisogno di cure differenti. Se il neonato è moderatamente pretermine, può essere sufficiente una terapia di supporto accompagnata dalla somministrazione di alcuni medicinali, mentre se è estremamente pretermine le terapie sono più complesse e talvolta è necessario il ricorso alla chirurgia. In tutte le situazioni, salvo quelle che presentano criticità maggiori, il contatto con la madre (“kangaroo care”) rappresenta un accorgimento benefico e coadiuvante per la salute del bambino.

In linea generale, anche una volta dimesso dall’ospedale, il bambino ha bisogno di ulteriori cure che possono comprendere il coinvolgimento dei genitori ed eventualmente un ulteriore contatto con il medico nel caso in cui si presentino delle complicanze ^{[1][3]}.

1.6.1 Terapia farmacologica

La terapia farmacologica e di supporto prevede principalmente la crescita in **incubatrice**, all’interno della quale sono garantite le condizioni necessarie per il nutrimento e il corretto sviluppo dei bambini prematuri; vengono infatti assicurati equilibrio termico, aerazione continua e il mantenimento di una temperatura abbastanza bassa, attorno ai 18-22 °C, in modo che il centro respiratorio sia soggetto a una stimolazione adeguata. Questa apparecchiatura ha un’importanza fondamentale anche perché permette il controllo e il monitoraggio di tutti i parametri corporei del neonato prematuro (frequenza cardiaca, peso, temperatura corporea) senza che questo venga spostato all’esterno dell’incubatrice ^[1].

Nel caso in cui il neonato dovesse avere una carenza di globuli rossi, analizzata tramite analisi del sangue, si può procedere con una trasfusione di sangue per ristabilirne il livello.

Una complicanza cui va frequentemente incontro il neonato pretermine è la sindrome da distress respiratorio: per normalizzare l’attività respiratoria si può ricorrere all’infusione polmonare di **surfattante**, in modo tale da consentire agli alveoli polmonari di espandersi regolarmente; infine per poter prevenire o in certi casi curare alcuni tipi di infezione si può ricorrere alla somministrazione di **antibiotici**, generalmente per via venosa ^[1].

1.6.2 Terapia chirurgica

Si fa ricorso alla terapia chirurgica nei casi in cui le complicanze già presenti non si risolvano in modo naturale, o anche qualora se ne dovessero verificare delle altre. In modo particolare, l'**enterocolite necrotizzante** viene trattata con l'asportazione della parte di intestino danneggiata, mentre il **dotto arterioso pervio** richiede invece una chiusura artificiale dal momento in cui non si dovesse chiudere naturalmente neanche trascorse 12 settimane dal parto.

Infine anche la **retinopatia** necessita di un intervento chirurgico con il laser, il cui obiettivo è quello di rimuovere i vasi sanguigni anomali che si sono formati durante il parto e che possono portare anche alla cecità ^[1].

CAPITOLO 2

La frequenza cardiaca

Misurare la frequenza cardiaca (FC) significa registrare il numero di battiti che il cuore compie in un minuto; la FC si esprime in **bpm** (battiti per minuto); costituisce uno dei parametri vitali più importanti insieme alla pressione sanguigna, alla temperatura corporea e al ritmo respiratorio.

La FC viene misurata in condizioni basali, cioè quando il soggetto è a riposo, seduto o sdraiato da almeno cinque minuti; in queste condizioni la normale FC di un adulto sano è compresa **tra i 60 e i 100 bpm** e generalmente si assesta sui 70 bpm per gli uomini e 75 bpm per le donne, mentre per i neonati la frequenza a riposo è compresa tra 100 e 180 bpm.

Negli adulti una FC superiore ai 100 bpm in condizioni di riposo è sintomo di **tachicardia**, mentre una FC inferiore ai 60 bpm a riposo indica **bradicardia**. Vi sono poi dei casi particolari per cui la FC non rientra nei valori generalmente fissati e un esempio sono gli atleti: un cuore molto allenato è abituato a pompare più sangue durante l'attività sportiva, motivo per cui a riposo la sua FC si assesta su valori molto bassi rispetto alla media, compresi tra 40 e 60 bpm. Quando il battito cardiaco presenta un andamento non regolare si può parlare di **aritmia**; per questo motivo la FC costituisce un parametro fondamentale per monitorare lo stato di salute e l'eventuale insorgenza di patologie nell'individuo ^[1].

2.1 Fisiologia del cuore e conduzione cardiaca

Il cuore è l'organo principale dell'apparato circolatorio e grazie alle sue periodiche contrazioni ritmiche permette la circolazione del sangue in tutto l'organismo.

Proprio queste contrazioni ritmiche sono associate a fenomeni di generazione di potenziali elettrici che coinvolgono particolari gruppi di cellule, le cosiddette cellule eccitabili.

Per quanto riguarda il cuore, le cellule eccitabili prendono il nome di **miocardiociti** e possono essere ulteriormente classificate in 3 diverse tipologie:

- **Miocardio di lavoro**, contiene materiale contrattile
- **Cellule nodali**, ossia le cellule autoeccitabili da cui parte l'impulso elettrico
- **Tessuto di conduzione**, le cui cellule si organizzano in modo da assicurare una rapida e ordinata propagazione dello stimolo a tutto il miocardio di lavoro

L'origine del potenziale elettrico è legata alla presenza di ioni all'interno della cellula che viaggiano verso l'esterno e verso l'interno, determinando una transitoria inversione del potenziale di membrana: la differenza di potenziale.

Le cellule miocardiche infatti alternano continuamente **stati di riposo** a **stati di eccitazione**: quando vengono adeguatamente stimulate con un potenziale elettrico tale da superare il valore soglia (posto a circa -70 mV), esse diventano sede di un campo elettrico il cui impulso viene propagato a tutte le cellule di lavoro.

Le cellule nodali sono quel gruppo di cellule da cui parte l'impulso elettrico e sono situate nel **nodo senoatriale (SA)**; esse sono chiamate anche "pacemaker" proprio per la loro capacità di generare autonomamente potenziali di azione con una frequenza compresa tra i 60 bpm e i 100 bpm. Il nodo SA è localizzato nella parete superiore dell'atrio destro, per cui nel momento subito successivo alla generazione dell'impulso elettrico, questo si propaga lungo fasci di cellule miocardiche che si estendono fino agli atri: avviene così la prima **contrazione**, che è quella **atriale** (entrambi gli atri si contraggono quasi simultaneamente).

Nella parete mediale dell'atrio destro ha sede un secondo gruppo di cellule autoeccitabili, il **nodo atrioventricolare (AV)** a cui arriva l'impulso elettrico precedentemente generato; questo impulso raggiunge la parte basale dei ventricoli grazie al **fascio di His**, un gruppo di fibre miocardiche che hanno origine nel nodo AV e che percorrono tutto il setto interventricolare fino a dividersi in branca destra e branca sinistra. La parte terminale del sistema di conduzione è costituita dalle **fibre del Purkinje**, ramificazioni delle branche destra e sinistra caratterizzate da una conducibilità molto elevata: è a questo punto che l'impulso elettrico raggiunge il miocardio ventricolare dando luogo così alla **contrazione ventricolare**, la più vigorosa delle due ^[5].

Nelle figure 3 e 4 viene mostrato l'intero processo di conduzione cardiaca.

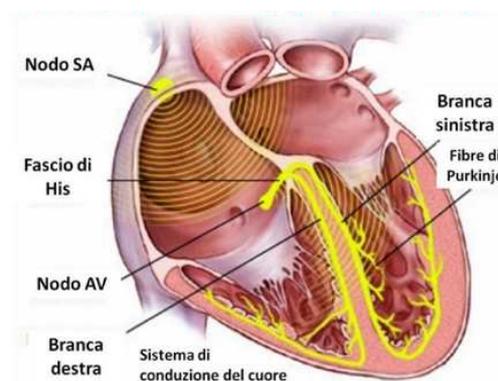


Figura 3: il sistema di conduzione cardiaca

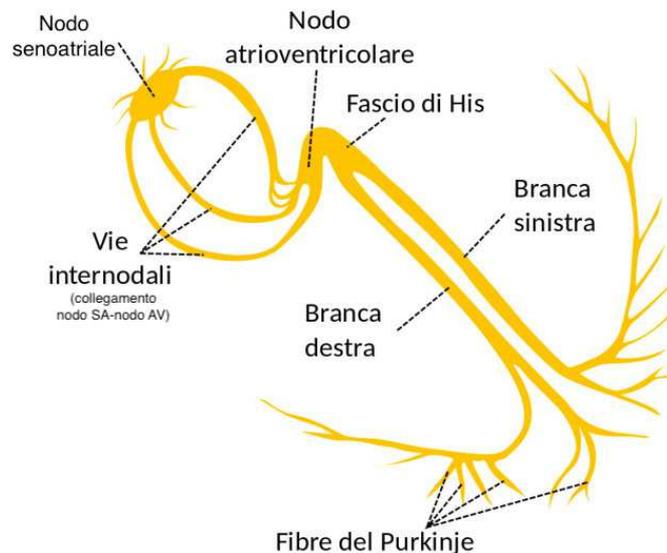


Figura 4: insieme delle fibre cardiache eccitabili coinvolte nel processo di generazione e propagazione dell'impulso elettrico

2.1.1 Il ciclo cardiaco

Le quattro cavità cardiache, gli atri e i ventricoli, sono in comunicazione tra loro tramite le valvole atrio-ventricolari (tricuspide a destra e bicuspidale o mitrale a sinistra), mentre le valvole semilunari collegano i ventricoli destro e sinistro rispettivamente con arteria polmonare e aorta. Il cuore funziona come un sistema di **pompe in serie**: la pompa destra riceve il sangue povero di ossigeno e lo invia ai polmoni (**circolazione polmonare**), mentre la pompa sinistra riceve il sangue ossigenato dai polmoni e lo invia a tutti i distretti corporei attraverso una fitta rete di vasi (**circolazione sistemica**)^[5]. Considerando la brevità del circolo polmonare rispetto a quello sistemico, è chiaro che il ventricolo di destra esprime regimi pressori decisamente inferiori rispetto a quello di sinistra, motivo per cui si restringe l'osservazione sul "cuore di sinistra" per poi estendere le stesse fasi anche al "cuore di destra".

Studiare il cuore come pompa significa studiare il ciclo cardiaco, infatti al variare di parametri fisici come pressione e volume di sangue nelle cavità cardiache, le valvole si aprono e si chiudono favorendo il flusso di sangue; il ciclo cardiaco comprende quindi tutte le fasi di contrazione e rilassamento del muscolo cardiaco.

Esso è costituito dall'alternanza di due eventi, una **sistole** e una **diastole**, a loro volta composti da sotto-eventi. Con sistole si intende la fase di contrazione cardiaca (pompa premente), mentre la diastole è la fase opposta e rappresenta la fase di rilasciamento del muscolo cardiaco (pompa aspirante).

Le fasi del ciclo cardiaco (illustrate anche nella figura 7) sono le seguenti:

- 1. Fase di riempimento**
- 2. Sistole atriale**
- 3. Contrazione ventricolare isovolumetrica**
- 4. Eiezione ventricolare**
- 5. Rilasciamento ventricolare isovolumetrico**

1. Nella **fase di riempimento**, atrio e ventricolo sinistro sono in fase di diastole; gli atri si riempiono di sangue proveniente dalle vene polmonari, la valvola mitrale è esposta a un gradiente pressorio tra atrio e ventricolo che ne determina l'apertura. Allo stesso tempo la valvola semilunare aortica è chiusa.
2. La **sistole atriale**, o presistole, completa lo svuotamento dell'atrio e il riempimento del ventricolo, che si verifica a causa della contrazione del muscolo cardiaco dell'atrio; la sistole atriale avviene quindi all'interno della fase di diastole ventricolare.
3. Il ventricolo si è riempito; continua ad esserci un gradiente pressorio tra ventricolo e aorta a vantaggio dell'aorta: dunque la valvola semilunare aortica è ancora chiusa. Intanto l'atrio dopo essersi contratto si rilascia e subisce una caduta pressoria per effetto del rilasciamento: la pressione intraventricolare è quindi superiore a quella interatriale e questo determina la chiusura della valvola atrio-ventricolare con la produzione del primo tono cardiaco; il ventricolo è isolato dall'atrio e dall'aorta. In queste condizioni, il sangue risponde con un'impennata pressoria e si ha la **contrazione isovolumetrica**: la pressione del sangue raggiunge regimi alti, finché eguaglia la pressione intraortica ed è a questo punto che si apre la valvola semilunare aortica.
4. A seguito dell'apertura della semilunare aortica avviene la fase di **eiezione ventricolare**: ventricolo e aorta sono una camera unica, c'è un collegamento totale e le curve pressorie coincidono. Il ventricolo si contrae velocemente e questo fa sì che il suo volume si riduca progressivamente, mentre si eleva la pressione dell'aorta che è dotata di elasticità, in modo da "accogliere" il sangue proveniente dal ventricolo. La pressione nel ventricolo inizia a

diminuire e la valvola semilunare aortica si chiude, con la produzione del secondo tono cardiaco.

5. Durante l'ultima fase del ciclo cardiaco, il ventricolo è in diastole e non esprime alcuna forza sul sangue; si ha una repentina caduta pressoria del sangue contenuto nel ventricolo e si parla di **rilasciamento** (o diastole) **ventricolare isovolumetrico**. Fisiologicamente si torna al punto di partenza del ciclo: la valvola atrio-ventricolare si apre e si procede con il riempimento ventricolare. In tutte queste fasi, l'atrio è rimasto in diastole.

[6]

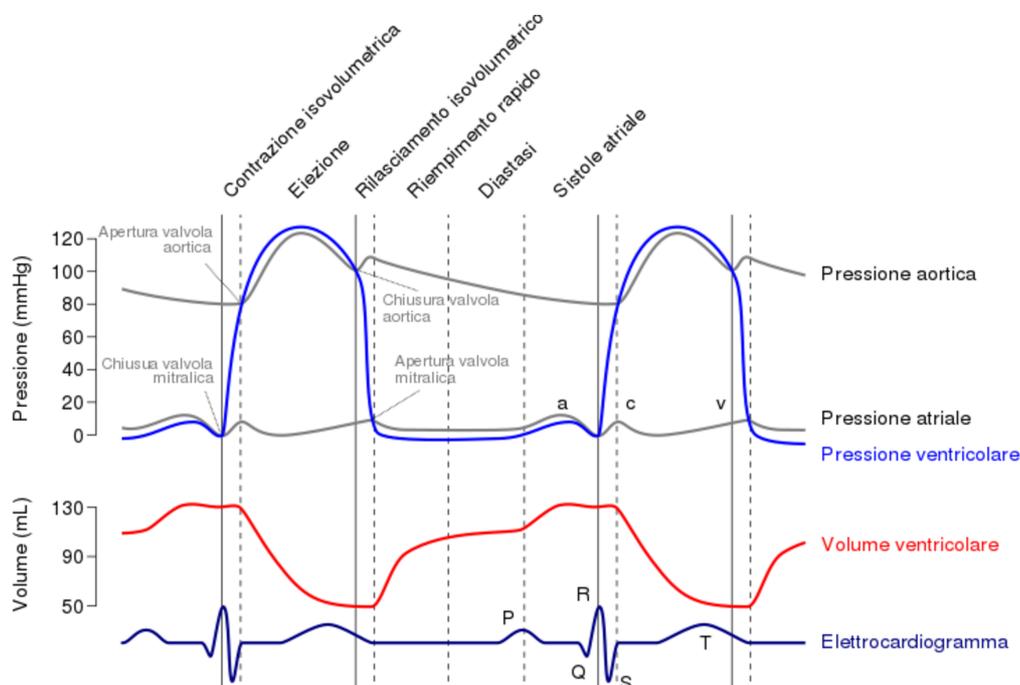


Figura 7: si studia il ciclo cardiaco con un diagramma pressione-tempo; è molto importante infatti tenere a mente i valori pressori: la **pressione aortica** si assesta su valori sempre molto elevati di mmHg (tra gli 80 e i 120), la **pressione atriale** presenta variazioni molto basse e quindi piccole oscillazioni, mentre quella **ventricolare** compie il salto maggiore (da 0 a 120 mmHg). In particolare nell'atrio destro si vedono due componenti: l'onda *a*, tra 4 mmHg e 16 mmHg, e l'onda *v*, tra 6 mmHg e 21 mmHg; la pressione media è di 2-12 mmHg. La variazione del **volume ventricolare** mostra che il volume minimo del ventricolo è 50 ml, il volume massimo è 130 ml e il volume di eiezione è 70 ml; nel **tracciato elettrocardiografico** sono rilevati gli eventi elettrici di atrio e ventricolo (una tripletta elettrocardiografica corrisponde esattamente a un ciclo cardiaco).

2.1.2 Meccanismi di regolazione della frequenza cardiaca

Il **controllo** dell'attività cardiaca è un compito che spetta al sistema nervoso centrale: questo si può suddividere in sistema nervoso volontario, che come suggerisce la parola innerva i muscoli volontari, e **sistema nervoso autonomo**. Proprio quest'ultima è la branca del sistema nervoso deputata alla regolazione delle funzioni che normalmente sfuggono al controllo volontario, come l'innervazione della muscolatura liscia, la secrezione ghiandolare e la FC.

Il sistema nervoso autonomo (SNA) è composto da centri effettori viscerali i quali emettono delle fibre che si distribuiscono alla muscolatura liscia dell'organo da innervare. Il SNA è diviso in due grandi componenti, il **simpatico** e il **parasimpatico**: i centri effettori viscerali del simpatico si trovano nel midollo spinale nella porzione toracico-lombare, mentre quelli del parasimpatico sono situati nel tronco encefalico e nella zona sacrale del midollo spinale; la differenza più significativa tra i due sta nella funzione esercitata: mentre il sistema simpatico viene attivato in presenza di situazioni di stress o di emergenza, provocando quindi un aumento di pressione arteriosa, forza di contrazione cardiaca, FC e glicemia, il sistema parasimpatico viene attivato nel momento in cui l'organismo richiede un immagazzinamento di riserve energetiche: risponde quindi con diminuzione della pressione arteriosa, della forza di contrazione cardiaca, della FC e della glicemia.

Perciò si può assumere che il sistema simpatico sia adibito ad un'azione **eccitatoria** e quello parasimpatico ad un'azione **inibitoria**: i due sistemi lavorano in sinergia con lo scopo di garantire un equilibrio dinamico tra le funzioni vitali dell'organismo (bilancia simpato-vagale).

Relativamente alla FC, l'interazione con il SNA avviene a livello dei nodi SA e AV, sia per il simpatico che per il parasimpatico. Il responsabile dell'influsso simpatico è il "**nervo accelerante**": esso rilascia adrenalina e norepinefrina sulle cellule del nodo SA, che rispondono con un'aumentata frequenza di generazione di potenziali di azione, incrementando così la FC.

Deputato all'influsso parasimpatico è invece il "**nervo vago**", che libera acetilcolina sempre a livello del nodo SA: le cellule coinvolte rispondono con una ridotta frequenza di generazione dei potenziali di azione che determina di conseguenza una diminuzione della FC.

In situazioni di riposo i sistemi simpatico e parasimpatico lavorano in cooperazione (con un'attività dominante registrata dal parasimpatico) determinando una FC compresa tra 70 bpm e 75 bpm.

In seguito ad un'elevata stimolazione simpatica, la FC aumenta e si porta a valori superiori ai 100 bpm determinando **tachicardia**; al contrario un'elevata stimolazione parasimpatica comporta una diminuzione della FC sotto i 60 bpm che definisce **bradicardia** ^{[1][5][6]}.

Nella figura 8 è illustrato il collegamento nervoso esistente tra cuore e sistemi simpatico (orto-simpatico) e parasimpatico, grazie al quale è possibile regolare la FC.

REGOLAZIONE AUTONOMA DELLA FREQUENZA CARDIACA

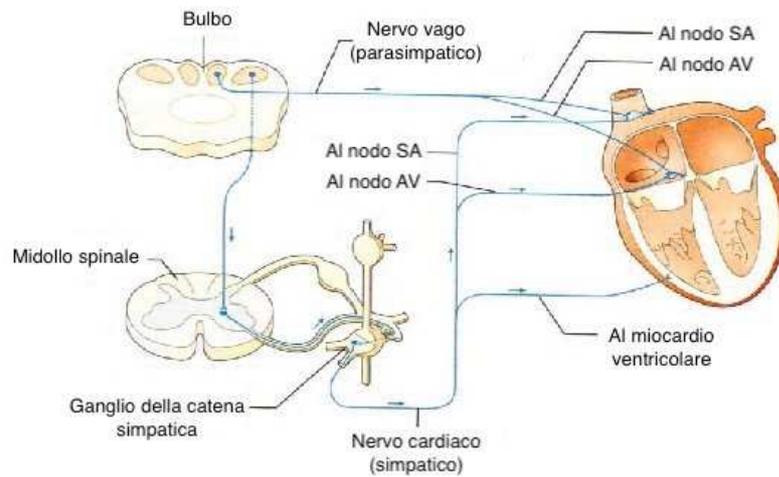


Figura 8: dal bulbo (una porzione del tronco encefalico) diparte il nervo vago che raggiunge il nodo SA e il nodo AV inducendo un rallentamento della FC; al contrario il nervo cardiaco accelerante parte dal midollo spinale e si dirige verso nodo SA, nodo AV e muscolo cardiaco ventricolare stimolando un'accelerazione della FC.

2.2 Il segnale elettrocardiografico

Nella massa cardiaca si verifica continuamente il processo di conduzione e propagazione del segnale elettrico, per cui la complessiva attività elettrica del cuore può essere registrata tramite coppie di elettrodi applicati in precisi punti della superficie toracica che riescono a rilevare una significativa **differenza di potenziale** tra i punti di applicazione. La registrazione temporale di tutte le differenze di potenziale acquisite grazie alle coppie di elettrodi, posizionati opportunamente, prende il nome di **elettrocardiogramma** o ECG.

Per posizionare correttamente gli elettrodi sulla superficie corporea si segue lo schema a 12 derivazioni: 6 negli arti di cui 3 bipolari e 3 unipolari che misurano l'attività elettrica sul piano frontale e 6 unipolari precordiali che invece misurano l'attività elettrica sul piano orizzontale.

Nella figura 5 è mostrato un tipico tracciato ECG:

- La prima onda è **l'onda P** che corrisponde alla depolarizzazione degli atri in seguito all'arrivo dell'impulso generato nel nodo SA
- Segue poi **l'onda Q** che registra la trasmissione dell'impulso dagli atri al nodo AV (normalmente è di piccole dimensioni)
- La terza onda è **l'onda R**, un picco molto alto che corrisponde alla depolarizzazione della parte apicale dei ventricoli
- La quarta onda è **l'onda S** e coincide con la depolarizzazione delle regioni basale e posteriore dei ventricoli, in particolare del sinistro. L'onda S segna la fine del **complesso QRS** all'interno del quale avviene anche la ripolarizzazione atriale, che però non è visibile nel tracciato in quanto "coperta" dalla depolarizzazione ventricolare
- Infine **l'onda T** rappresenta la prima ripolarizzazione dei ventricoli

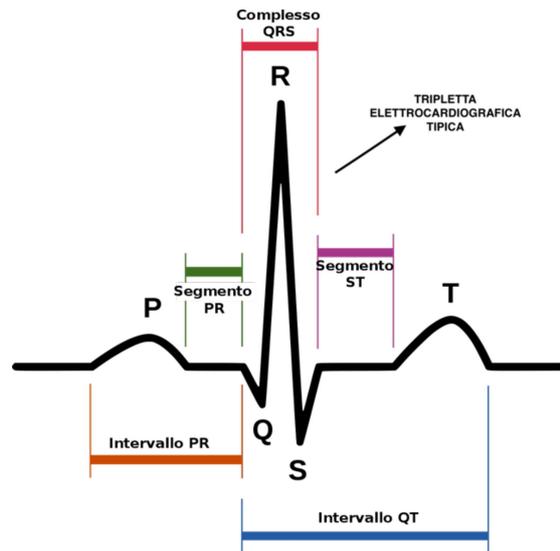


Figura 5: il tracciato rappresenta l'integrazione di tutti i potenziali d'azione registrati nei vari siti del cuore; l'intervallo PR rappresenta il tempo intercorso tra l'attivazione atriale e quella ventricolare, mentre l'intervallo QT rappresenta il tempo di depolarizzazione e ripolarizzazione ventricolare

Il segnale elettrocardiografico riflette la continua mutazione dei potenziali d'azione correlati al ciclo cardiaco: per questo motivo l'analisi del tracciato ECG rappresenta l'indagine di maggior importanza nell'ambito della **diagnostica cardiologica**. Nella figura 6 viene riportata ogni fase della conduzione cardiaca e, in corrispondenza di ognuna di queste fasi, il tracciato ECG relativo.

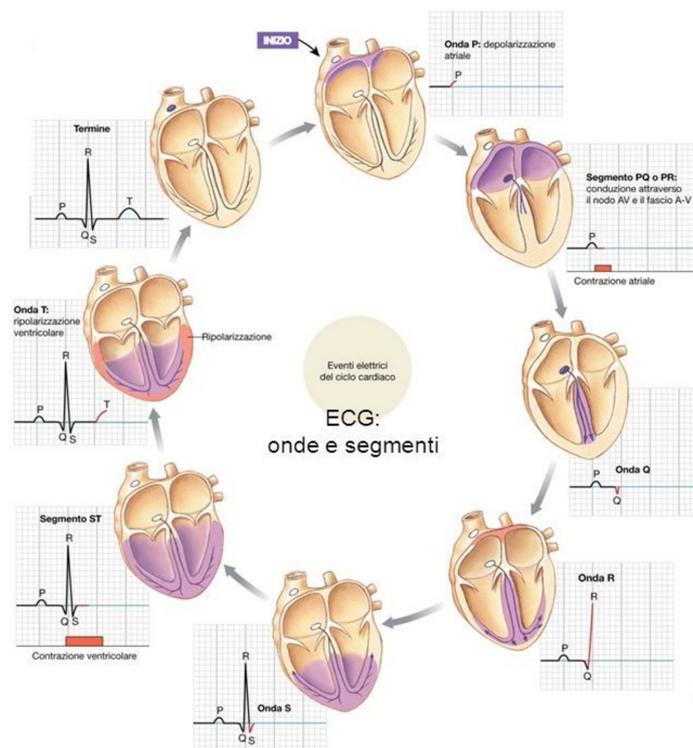


Figura 6: genesi del segnale ECG

2.3. Il tacogramma e la variabilità del ritmo cardiaco

Il **ritmo cardiaco** è regolato dal nodo SA e dalla sua capacità di generare impulsi elettrici, oltre che dall'associazione tra influsso simpatico e parasimpatico (sempre a livello del nodo SA). Seppur in condizioni stazionarie, il comportamento del nodo SA non è assimilabile a quello di un orologio, per cui il normale ritmo cardiaco sinusale è altamente irregolare: infatti in risposta a fattori come ritmo del respiro, stati emozionali, di ansia, stress, rabbia o rilassamento, l'organismo risponde modificando il ritmo cardiaco per consentire un adattamento migliore possibile alle diverse esigenze cui è sottoposto dall'ambiente. Per questo motivo gli intervalli tra battiti cardiaci che si susseguono non sono costanti ma variano continuamente: si parla di questo fenomeno come di “**variabilità del ritmo cardiaco**” (Heart Rate Variability, HRV).

Effettuare un'analisi dell'HRV significa valutare lo stato di salute psico-fisica del paziente ed eventuali alterazioni delle funzioni del sistema nervoso nello stesso: infatti un individuo che presenta una buona variabilità del ritmo cardiaco mostra un corretto adattamento agli stimoli interni ed esterni e un'efficienza delle funzioni del SNA; al contrario una scarsa variabilità del ritmo cardiaco può essere indice di ridotte capacità di adattamento fisiologico e quindi di eventuali patologie (come per esempio l'infarto del miocardio).

Il modo migliore tramite il quale è possibile effettuare un'efficace analisi dell'HRV è il **tacogramma**, ossia lo studio della serie temporale dei picchi R-R registrati durante l'acquisizione di un segnale ECG: in seguito alla registrazione del segnale elettrocardiografico, degli specifici algoritmi riconoscono ed estraggono i picchi R del complesso QRS per costruire il tacogramma, dove in ordinata è rappresentata la durata temporale dell'intervallo R-R e in ascissa il numero di battiti del cuore (figura 9); si prendono come riferimento i picchi R in quanto sono i più alti e i più facilmente identificabili.

[7]

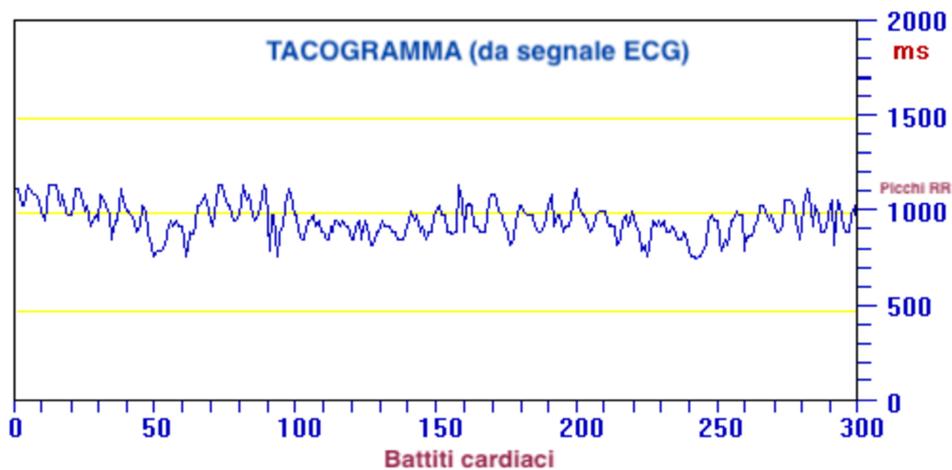


Figura 9: grafico del tacogramma in seguito ad estrazione da segnale ECG; in ascissa il numero di battiti cardiaci e in ordinata la durata temporale

2.3.1 Metodi di analisi della variabilità del ritmo cardiaco

Lo studio della HRV per discriminare eventuali alterazioni delle funzioni del SNA nel paziente rappresenta uno degli indicatori più promettenti. Occorre specificare che i metodi e i significati delle varie tecniche di misurazione della HRV sono più complessi di quanto generalmente considerato; per questo motivo la **European Society of Cardiology** e la **North American Society of Pacing and Electrophysiology** hanno costituito una Task Force incaricata di stabilire appropriati metodi di misurazione standard. È stato stabilito che lo studio della HRV deve avvenire tramite lo studio degli intervalli R-R; i metodi di analisi più comuni per effettuare queste valutazioni sono l'analisi nel dominio dei tempi e l'analisi nel dominio delle frequenze [8].

2.3.2 Analisi nel dominio dei tempi

Probabilmente il metodo di analisi più semplice è quello nel dominio del tempo; con questo metodo si possono infatti determinare ritmo cardiaco in ogni punto e intervalli tra complessi QRS successivi. A seguito di un'acquisizione elettrocardiografica si determinano i complessi QRS e anche i cosiddetti intervalli N-N (normal-to-normal), cioè gli intervalli tra complessi QRS adiacenti risultanti da depolarizzazione del nodo SA. Con le analisi nel dominio del tempo è possibile calcolare anche la FC, le differenze tra intervalli N-N più lunghi o più corti, le differenze tra FC notturna e diurna, oltre a variazioni del ritmo cardiaco in seguito a variazioni nella respirazione [8].

I principali indici che vengono calcolati nel dominio del tempo con un'analisi generalmente statistica possono essere divisi in due classi: quelli che derivano da misure dirette degli intervalli N-N e quelli che invece derivano dalle differenze tra gli stessi intervalli N-N; sono qui elencati gli indici di importanza più considerevole:

- **SDNN**: è l'indice più semplice da calcolare e rappresenta la deviazione standard degli intervalli N-N, cioè la radice quadrata della varianza, e riflette l'influenza di tutte componenti responsabili della variabilità nel periodo di acquisizione. Questo parametro è statisticamente attendibile solo se si attua una standardizzazione sulla durata delle acquisizioni – 5 minuti per quelle brevi e 24 ore per quelle lunghe –)
- **SDANN**: ossia la deviazione standard della media degli intervalli N-N calcolati in periodi di 5 minuti
- **SDNN index**: la media della SDNN calcolata su intervalli da 5 minuti in acquisizioni da 24 ore
- **RMSSD**: la radice della somma quadratica media delle differenze tra intervalli N-N successivi
- **NN50**: il numero delle differenze tra intervalli N-N successivi maggiori di 50 ms
- **pNN50**: la percentuale ottenuta dividendo NN50 per il numero totale degli intervalli N-N

[8]

Quando si fa un'analisi nel dominio dei tempi si ha una serie che non è campionata uniformemente, che va dunque ricampionata uniformemente (a differenza di quanto avviene nel dominio delle frequenze dove la serie è già campionata in modo uniforme ed è proprio il tacogramma). Inoltre, gli indici misurati con l'analisi temporale non permettono di determinare con precisione l'attività e l'efficienza dei vari sistemi fisiologici dell'organismo; con questo metodo è anche problematico riconoscere battiti non normali come ad esempio i sopraventricolari e i ventricolari.

2.3.3 Analisi nel dominio delle frequenze

Spostandosi nel dominio delle frequenze, l'analisi della HRV si effettua tramite la stima della potenza spettrale della serie degli intervalli RR, cioè del tacogramma. Questa stima fornisce informazioni di base su come la potenza si distribuisce in funzione della frequenza e consente di ottenere importanti informazioni sull'andamento del ritmo cardiaco analizzato tramite l'HRV.

L'analisi in frequenza del segnale ECG viene effettuata tramite la **serie di Fourier**, mostrata nell'eq. (1), che permette la rappresentazione del segnale come somma infinita di coseni (funzioni esponenziali complesse dette armoniche) a frequenza multipla della frequenza fondamentale, definita come il reciproco del periodo ($1/T_0$).

$$s(t) = A_0 + 2 \sum_{n=1}^{+\infty} A_n \cos\left(\frac{2\pi n}{T} t + \Phi_n\right) \quad (1)$$

Il segnale che si vuole rappresentare è un segnale **continuo e periodico**, per cui il suo spettro è discreto; per rappresentare in frequenza questo tipo di segnale si utilizza la **DFT** (trasformata discreta di Fourier) o ancora meglio la **FFT**, che è sempre la trasformata discreta di Fourier ma calcolata in modo "smart" e con un algoritmo abbastanza semplice che:

1. Scompone il calcolo di una trasformata di ordine N nel calcolo di due trasformate di ordine N/2, una relativa agli n pari e una a quelli dispari (e analogamente se si hanno delle trasformate di ordine N/2, queste vengono scomposte in 4 trasformate di ordine N/4)
2. Ripete iterativamente la procedura ottenendo una riduzione di complessità pari a $N/\log_2 N$

L'algoritmo funziona quando N è una potenza di 2.

Successivamente si segue un'operazione di filtraggio per far passare i segnali con componenti spettrali in determinate bande di interesse ed eliminare i segnali con componenti in frequenza fuori banda: generalmente per un **ECG diagnostico** la banda passante va da 0.05 Hz a 150-200 Hz.

I vantaggi dell'analisi in frequenza sono molteplici: innanzitutto un'elevata velocità di elaborazione, facile post-elaborazione dello spettro con un calcolo automatico delle componenti ad alta e bassa frequenza e infine un'accurata stima della potenza spettrale anche su un numero piccolo di campioni [8].

2.3.4 Valutazione dello spettro di potenza

In seguito alla costruzione del tacogramma e all'utilizzo delle tecniche sopra citate, si fa una **valutazione** dello spettro di potenza ottenuto; inizialmente l'asse delle frequenze è fornito in "cicli/battito", quindi per avere gli Hz si deve moltiplicare per l'intervallo RR medio.

Lo spettro di potenza mostra l'esistenza di componenti in frequenza proprie del SNA simpatico e parasimpatico (le due branche lavorano in bilanciamento) il quale ha influenza sulla variabilità del ritmo cardiaco.

In seguito a registrazioni a breve termine (circa 5 minuti) si possono distinguere tre principali componenti spettrali, illustrate anche nella figura 10:

- 1. Frequenza molto bassa** (very low frequency, **VLF**), con valori di frequenze da 0.003 Hz a 0.04 Hz, dipende da fenomeni di natura non lineare e associabili alla teoria del caos, come termoregolazione e fattori legati all'umore; l'ampiezza di questa banda è in parte dovuta all'attività del sistema nervoso simpatico, per cui sue alterazioni sono da riferirsi ad alterazioni nel funzionamento dello stesso
- 2. Frequenza bassa** (low frequency, **LF**), con valori di frequenze compresi tra 0.04 Hz e 0.15 Hz, è associata all'attività del sistema orto-simpatico e dei barocettori, dei recettori meccanici localizzati in importanti tratti arteriosi come l'arco aortico che contribuiscono a modificazioni pressorie (aumento o diminuzione) alla base dei riflessi barocettivi ^[1]. In realtà nella banda LF è presente anche l'attività del sistema parasimpatico, ma in misura ridotta rispetto all'attività registrata dal simpatico: infatti l'attivazione (o l'inattivazione) dei barocettori in seguito a un aumento (o diminuzione) della pressione del sangue determina l'attivazione del sistema parasimpatico e l'inibizione di quello simpatico (e viceversa).
- 3. Frequenza alta** (high frequency, **HF**), con valori di frequenze compresi tra 0.15 Hz e 0.4 Hz, è la banda in cui prevale l'attività del sistema nervoso parasimpatico; tale banda subisce un'importante influenza anche dalla profondità della respirazione (picco respiratorio), motivo per cui viene chiamata anche banda respiratoria.

Se si conduce un'analisi spettrale in tutto il periodo delle 24 ore, il risultato include una componente aggiuntiva: la **frequenza ultra bassa** (ultra low frequency, **ULF**), con valori di frequenza minori di 0.003 Hz; anche per questa componente i contributi principali sono riferiti a processi di termoregolazione e metabolici ^{[7][8]}.

La distribuzione delle componenti spettrali e le frequenze di LF e HF non sono fisse ma possono variare in relazione a cambiamenti nelle modulazioni autonome del ciclo cardiaco.

Un altro parametro importante di cui si tiene conto con lo scopo di dedurre possibili alterazioni delle funzioni del sistema nervoso è il **rapporto LF/HF**: con questo termine si intende la componente di bassa frequenza LF divisa per la componente di alta frequenza HF; esso dà una misura dell'attività simpato-vagale, ossia del rapporto esistente tra sistema simpatico e parasimpatico.

Il rapporto LF/HF può assumere diversi valori:

- **LF/HF << 1**: prevalenza dell'attività parasimpatica su quella simpatica, quindi componente dell'alta frequenza HF molto attiva con lesioni a carico della componente della bassa frequenza LF
- **LF/HF >> 1**: prevalenza dell'attività simpatica su quella parasimpatica, può essere determinata da una componente LF molto attiva o da una componente HF quasi ferma; domina il sistema simpatico, quindi è propria di soggetti che hanno a che fare con attività impegnative o con stati emozionali particolarmente accentuati
- **LF/HF \cong 1**: in questo caso non c'è un'attività che prevale sull'altra, per cui si ha equilibrio simpato-vagale

[7][8]

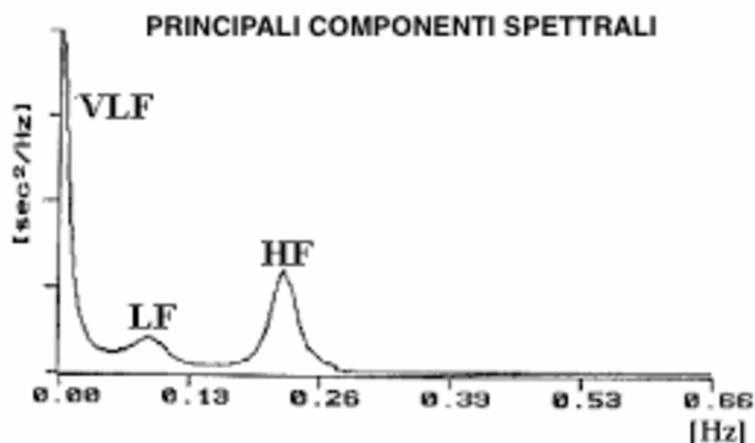


Figura 10: lo spettro di potenza è un diagramma che ha in ascissa la frequenza in Hz e in ordinata sec^2/Hz ; il grafico soprastante varia da individuo a individuo a seconda della HRV

CAPITOLO 3

La bradicardia e l'apnea nei neonati pretermine

La prematurità infantile, definita con un'età gestazionale minore di 37 settimane, si verifica con un'incidenza di circa il 10% in tutto il mondo. Questi bambini conoscono disturbi dello sviluppo che possono comprometterne la salute: un disturbo comune osservato nella maggior parte dei neonati pretermine sono **episodi ricorrenti di apnea e bradicardia** che a lungo andare possono causare danni agli organi coinvolti, come ipossemia a causa di una bassa ossigenazione del sangue e ischemia a causa del ridotto flusso sanguigno. Molto spesso l'apnea precede l'insorgenza di episodi di bradicardia, ma è anche possibile che questi due fenomeni non siano correlati tra loro (alcuni studi hanno dimostrato che su 10 bambini pretermine "studiati", il 35% delle bradicardie predette sono associate ad un'apnea più lunga di 10 secondi, mentre il 74% sono associate ad un'apnea di almeno 5 secondi). Nella maggioranza dei casi tali episodi non sono indice di una condizione patologica, bensì fanno parte dell'insieme di conseguenze derivanti da una nascita prematura ^[9].

3.1 Classificazione delle bradicardie neonatali

Nei neonati pretermine, la bradicardia è definita come una FC inferiore ai 100 bpm, considerando che la FC dei neonati è circa intorno ai 120-160 bpm; si definiscono tre tipologie di bradicardia:

- **Lieve** quella con una FC compresa tra 100 bpm e 80 bpm
- **Moderata** quella con FC tra 80 bpm e 60 bpm
- **Severa** quella con una FC inferiore ai 60 bpm ^[9].

3.1.1 Cause e sintomi

In circostanze di nascite premature i **centri nervosi** che regolano il sistema di controllo cardiovascolare possono essere sottosviluppati e quindi malfunzionanti, con irregolarità temporali nella FC che possono provocare scarsa ossigenazione ed episodi di bradicardia mediata dall'azione del nervo vago; conoscendo infatti il funzionamento del SNA e in particolare delle branche del simpatico e parasimpatico è chiaro che l'aumentata attività del nervo vago contribuisca a rallentare il battito cardiaco (associata anche ad una diminuita attività del simpatico). Tale anomalia della FC non interessa soltanto i neonati, infatti si verifica spesso anche nelle persone di età avanzata; in ogni caso i **sintomi** sono analoghi e includono principalmente disturbi durante il sonno, sensazioni di

malessere e stato confusionale e sincope, oltre ad una colorazione pallida o bluastra in volto nei casi più gravi e quindi in episodi bradicardici prolungati nel tempo ^{[9][10]}.

3.1.2 Diagnosi e gestione medica

Se il bambino nasce prematuramente, la prima e più importante accortezza da seguire è quella di collocarlo nelle **unità di terapia intensiva neonatale**, dove i bambini sono sottoposti a continue osservazioni e monitoraggi cardiorespiratori e non da parte del personale medico per identificare episodi di apnea e/o bradicardia e intervenire tempestivamente. Le procedure diagnostiche più efficaci da seguire sono:

- Esame e valutazione fisica
- Analisi del sangue
- Esame elettrocardiografico: la diagnosi ottenuta tramite quest'ultima procedura è sicuramente quella più affidabile, infatti grazie alla conformazione del tracciato ECG è possibile discernere tutte le possibili alterazioni nel funzionamento del muscolo cardiaco. In particolare in caso di sospetti episodi di bradicardia, la miglior risposta si ottiene con l'analisi dei **complessi QRS** e principalmente dei picchi R: una distanza eccessiva tra un picco R e il picco R del complesso QRS successivo è sinonimo di scarsa velocità nella propagazione dell'impulso elettrico alle fibre successive e quindi di bradicardia. Come ulteriore accertamento si può anche disporre di una registrazione tramite **Holter cardiaco**, che offre un'acquisizione continua dell'attività elettrica del cuore nell'arco delle 24 ore della giornata mediante un piccolo registratore portatile e degli elettrodi posizionati sul torace ^[10].

Come la maggior parte delle complicanze collegate ad un parto prematuro, l'incidenza di episodi di bradicardia è quasi sempre inversamente proporzionale all'età gestazionale e per questo motivo in seguito a cure mediche e accortezze in ospedale la FC dei neonati prematuri tende a stabilizzarsi entro qualche giorno o al massimo entro qualche settimana. È comunque buona norma da parte dei genitori, a seguito delle dimissioni ospedaliere, tenere sotto controllo il bambino e riferire al proprio medico qualsiasi comportamento o episodio anomalo.

Qualora tale condizione non dovesse annullarsi con il passare del tempo e quindi dovesse essere la conseguenza o l'indice di una qualche patologia, può essere necessario l'intervento chirurgico e l'impianto di un **pacemaker** che regoli la FC e la normale conduzione dell'impulso elettrico ^[10].

3.1.3 Bradicardia fisiologica e bradicardia patologica

Le bradicardie sono comuni evidenze cliniche che esistono in condizioni fisiologiche e/o patologiche; è infatti comune riscontrare bradicardia sia in individui sani che in individui con particolari patologie. Le bradicardie possono infatti essere di tipo benigno e non richiedere alcun trattamento, ma se non opportunamente presa in considerazione, una bradicardia acuta instabile può anche portare all'arresto cardiaco: per questo motivo in pazienti con bradicardia confermata o sospetta è importante effettuare un'anamnesi completa e un esame obiettivo (**elettrocardiogramma**) con lo scopo di diagnosticare anche possibili disfunzioni cardiache ^[11].

È importante perciò distinguere la bradicardia fisiologica da quella patologica, anche se in entrambi i casi il "tratto caratteristico" è un abbassamento della FC al di sotto dei 60 bpm:

- Con **bradicardia fisiologica** si descrive una condizione, come suggerisce il termine stesso, naturale dell'individuo: in questo caso la conduzione elettrica del cuore e la propagazione dell'impulso a tutte le fibre cardiache avviene normalmente e atri e ventricoli si contraggono come dovrebbero: tale situazione è propria di atleti molto allenati a sopportare sforzi prolungati nel tempo, come maratoneti, ciclisti e chi pratica apnea a livello professionale (in piscina o in mare), ma anche di individui in situazioni di rilassamento, come durante la notte o in stato di ipnosi
- La **bradicardia patologica**, o bradiaritmia è invece caratterizzata da una perdita della normale sequenza di generazione e propagazione del segnale elettrico: l'impulso può quindi subire ritardi nella sua stessa generazione oppure può trovare delle difficoltà a propagarsi attraverso le varie fibre nervose: la causa può essere una condizione patologica cardiaca o non, come la malattia del nodo del seno, blocchi senoatriali o atrioventricolari, patologie infettive, ipotermia o ipotiroidismo.

È chiaro quindi che mentre una bradicardia fisiologica non necessita di trattamenti particolari, quella patologica ha invece bisogno di continui monitoraggi a causa dell'alto rischio di sfociare in edema polmonare cardiogeno o arresto cardiaco nei casi più gravi.

3.1.4 Classificazione delle bradicardie

Una FC più lenta del normale, ossia con meno di 60/100 bpm, viene classificata come **aritmia**, cioè come un'alterazione del normale ritmo cardiaco la cui causa è da attribuirsi ad anomalie nella generazione e nella conduzione dell'impulso elettrico nascente dal nodo SA. Il metodo migliore con cui possono essere osservate e diagnosticate le alterazioni del ritmo cardiaco è sicuramente l'analisi sistematica tramite ECG. In particolare le bradiaritmie sono le aritmie che possono causare bradicardia e sono la conseguenza di blocchi nella conduzione soprattutto a livello del nodo atrio ventricolare o del sistema costituito dal fascio di His e reti di Purkinje; ne esistono di varie tipologie e possono essere classificate come segue:

1. **Bradicardia sinusale:** l'alterazione del ritmo cardiaco avviene a livello del nodo SA, il quale ha una scarsa capacità di generare l'impulso elettrico; conseguenza di questo malfunzionamento è una FC inferiore ai 60 bpm ma con una morfologia del tracciato ECG conforme alla norma (figura 11)
2. **Blocco senoatriale:** l'impulso viene normalmente generato dal nodo SA ma il problema risiede nella propagazione dell'impulso al tessuto atriale che è alterata. Questo tipo di bradiaritmia può ulteriormente essere analizzato con una classificazione più approfondita:
 - Blocco senoatriale di 1° grado, in cui è l'impulso del nodo SA ad essere ritardato, mentre il tracciato ECG risulta essere uguale a quello tipico
 - Blocco senoatriale di 2° grado tipo I, dove l'impulso parte normalmente dal nodo SA ma la conduzione dello stesso agli atri è rallentata o addirittura bloccata. Questo fenomeno è visibile sul tracciato ECG con un intervallo PP più corto rispetto al normale; nel caso in cui la conduzione atriale sia totalmente bloccata, sul tracciato ECG si può osservare la totale assenza delle onde P
 - Blocco senoatriale di 2° grado tipo II, determina il blocco della conduzione dell'impulso agli atri senza che prima si verifichi un rallentamento; sul tracciato ECG si nota una pausa piuttosto lunga che è multipla dell'intervallo PP
 - Blocco senoatriale di 3° grado, nel quale la conduzione atriale è completamente bloccata: questa aritmia si identifica con una totale assenza delle onde P sul tracciato ECG, configurazione propria di un arresto sinusale (figura 12)

- 3. Malattia del nodo del seno:** in questo caso le bradiaritmie sinusali sono associate ad episodi di tachiaritmie atriali (fenomeno opposto alla bradiaritmia, caratterizzata da una FC più accelerata del normale). Tra le tachiaritmie, la più frequente che si verifica in questi casi è la fibrillazione atriale (figura 13)
- 4. Blocco atrioventricolare:** durante la conduzione cardiaca l'impulso generato dal nodo SA raggiunge il secondo gruppo di cellule autoeccitabili che si trovano nella parete mediale dell'atrio destro e che prendono il nome di nodo AV; il nodo AV costituisce il primo "intermediario" attraverso cui l'impulso può propagarsi dagli atri ai ventricoli, ma nel caso di blocco AV questo impulso ha difficoltà a raggiungere le cavità ventricolari. Anche in questo caso è possibile suddividere le aritmie in modo più dettagliato:
- Blocco atrioventricolare di I grado: è l'aritmia meno grave, la conduzione dell'impulso dal nodo SA agli atri è corretta ma si allunga eccessivamente il tempo di trasmissione dell'impulso ai ventricoli, che rimangono pieni di sangue per troppo tempo prima di contrarsi
 - Blocco atrioventricolare di II grado: in questo caso uno stimolo non riesce a raggiungere i ventricoli e quindi viene bloccato, mentre gli altri vengono normalmente trasmessi alle cavità ventricolari (figura 14)
 - Blocco atrioventricolare di III grado: è sicuramente l'alterazione peggiore, a seguito della quale nessun impulso (dopo essere arrivato dal nodo SA agli atri) riesce a raggiungere i ventricoli (figura 15) che quindi non si contraggono
- 5. Blocco di branca destra o sinistra:** il fascio di His non conduce lo stimolo allo stesso modo nei due ventricoli, infatti la propagazione elettrica può arrivare prima al ventricolo sinistro (blocco di branca destra) o prima al ventricolo destro (blocco di branca sinistra) determinando una contrazione asincrona dei ventricoli; risultato di tale aritmia sul tracciato ECG è un doppio complesso QRS dato dalle due contrazioni ventricolari.

La **diagnosi tramite ECG** ha come principale valutazione la presenza o l'assenza delle onde P e la loro relazione, in termini temporali, con i complessi QRS, oltre alla valutazione della morfologia degli stessi complessi QRS (larghi o stretti). Generalmente l'analisi si effettua con l'aiuto di un Holter che viene indossato dal paziente per 24 ore durante le quali vengono svolte le consuete attività giornaliere. Nel caso di blocco atrioventricolare di III grado o di aritmie molto severe può essere necessario l'impianto di un pacemaker che possa controllare e regolare il normale ritmo cardiaco.



Figura 11: bradicardia sinusale



Figura 12: blocco SA di III grado

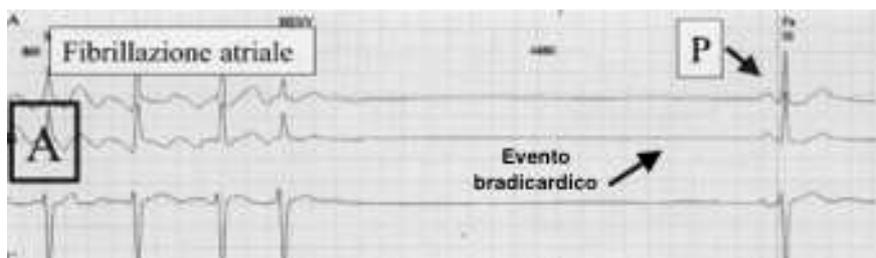


Figura 13: malattia del nodo del seno



Figura 14: blocco AV di II grado



Figura 15: blocco AV di III grado

3.1.5 Collegamento con ipossia e ipossemia

A seguito di episodi bradicardici, le frequenze cardiache diventano minori di 100 bpm: tale condizione determina una **riduzione della velocità ematica cerebrale** compresa tra il 10% e il 50%, mentre bradicardie più gravi (<60 bpm) causano una riduzione della velocità sanguigna maggiore del 50%. Queste alterazioni provocano anche una riduzione del rilascio di emoglobina ossigenata: il risultato di tali eventi cardiorespiratori è un **danno ipossico-ischemico** nei tessuti coinvolti che richiede un elevato sforzo da parte del sistema metabolico per essere compensato e risolto.

A seguito di desaturazione sanguigna viene innescata la reazione del sistema nervoso parasimpatico che riduce la frequenza cardiaca del neonato provocando episodi bradicardici.

L'ipossia intermittente nei neonati prematuri è associata a una serie di complicanze tra cui retinopatia, ritardi nello sviluppo cognitivo e disturbi neuropsichiatrici; è chiaro che gli interventi terapeutici ad opera del personale medico trovano più efficacia quando avvengono tempestivamente, soprattutto in neonati ad alto rischio. In questo senso diventa importante riuscire a rilevare tempestivamente episodi di apnea-bradicardia in modo da aiutare a ridurre il rischio per i neonati, allertando i medici e facilitando la somministrazione di cure precise che riducano le complicanze ipossico-ischemiche nei bambini pretermine ^[9].

3.2 Apnea nel prematuro: cause e sintomi

Con il termine apnea si intende la cessazione del flusso d'aria per più di 20 secondi di durata, o la cessazione del flusso d'aria associata a bradicardia (20% al di sotto della FC di base) o la cessazione del flusso d'aria per meno di 20 secondi con desaturazione dell'ossigeno inferiore all'80% ^[12]. Quando si verifica un episodio di apnea, i muscoli coinvolti nella respirazione (diaframma e muscoli intercostali) non svolgono la loro normale attività e per questo i polmoni non compiono i consueti movimenti di espansione e contrazione. Tra i segni visibili più comuni nei neonati prematuri, l'apnea può rappresentare il primo indice di disturbi neurologici e non; questo fenomeno infatti conosce un'incidenza piuttosto elevata tra i neonati pretermine rispetto ai neonati a termine per il fatto che i centri nervosi che regolano la frequenza e l'attività respiratoria, oltre alla stessa attività meccanica del sistema respiratorio, possono non essere completamente sviluppati. **L'apnea della prematurità** si manifesta solitamente 2-3 giorni dopo la nascita e molto più raramente a partire già dal primo giorno di vita; in quest'ultimo caso la manifestazione può essere sintomo di lesioni o danni a livello del sistema nervoso centrale. Come per molte altre complicanze che si possono verificare nel

neonato a seguito di una nascita prematura, il rischio di apnea è inversamente proporzionale all'età gestazionale [12].

3.2.1 Classificazione delle apnee

Esistono diverse tipologie di apnea e la classificazione più comune è quella che opera una divisione in tre categorie, elencate qui di seguito:

- 1. Apnea centrale:** è l'apnea più comune tra i neonati prematuri; l'assenza di impulsi che partono dal sistema nervoso, precisamente dai centri di controllo del respiro, e arrivano ai muscoli preposti alla respirazione determina assenza, o meglio interruzione, del flusso respiratorio
- 2. Apnea ostruttiva:** nel neonato pretermine, i tessuti che sono coinvolti nell'atto della respirazione sono ancora molli e non ben sviluppati, motivo per cui alcuni movimenti del neonato come la flessione del collo o l'inclinazione della testa possono occludere temporaneamente le vie aeree determinando quindi brevi o più lunghe interruzioni del ritmo respiratorio, che può riprendere normalmente una volta che il bambino torni ad assumere una posizione corretta
- 3. Apnea mista:** è una combinazione delle due precedenti, caratterizzata cioè da una mancata presenza di impulsi nervosi ai muscoli respiratori e da un'ostruzione delle vie aeree.

Solitamente l'interruzione della respirazione è un fenomeno temporaneo che termina nel momento in cui il bambino viene riposizionato in modo corretto o quando viene opportunamente stimolato; se il respiro non riprende neanche dopo queste accortezze e quindi l'apnea si prolunga nel tempo, essa può anche causare ipossia e bradicardia. È importante porre in attenzione il fatto che l'apnea della prematurità non è anticipatrice della sindrome di morte infantile improvvisa; oltre a questo, fin quando non si sono evidenziate nel bambino importanti complicanze tipiche della prematurità, è affrettato attribuire episodi di apnea nei neonati pretermine alla prematurità.

3.2.2 Diagnosi e trattamento

Non sempre la prematurità è l'unico fattore responsabile dell'apnea nel prematuro: infatti è importante effettuare un'attenta anamnesi supportata da **monitoraggio respiratorio** nei primi giorni di vita e valutazioni cliniche e fisiche al fine di escludere altre cause come ipoglicemia, sepsi, oltre a disfunzioni metaboliche, respiratorie, cardiache o nervose.

Tra i neonati a termine e pretermine non è rara la **malattia del reflusso gastroesofageo (MRGE)**: è infatti diagnosticata in circa il 7% dei bambini durante il primo anno di vita; la relazione tra la MRGE e l'apnea è controversa. Nel complesso nonostante la forte evidenza fisiologica che la stimolazione delle afferenze laringee ed esofagee provochi apnea centrale, i due eventi non sono correlati temporalmente, perciò si esclude che la malattia da reflusso gastroesofageo possa essere una causa degli episodi di apnea e per questo motivo non si può trarre beneficio dall'uso di farmaci anti-reflusso nel trattamento dell'apnea nei neonati prematuri ^[13].

Solitamente la diagnosi più precisa viene fatta grazie a **monitor cardiorespiratori** che sono utilizzati continuamente durante il trattamento dei neonati prematuri, a maggior ragione nei giorni subito successivi alla nascita, cioè quando è più probabile la comparsa di complicanze di vario tipo o, appunto, di fenomeni di pause respiratorie.

Come per altre difficoltà riscontrabili alla nascita, la maggior parte delle crisi di apnea cessano di verificarsi dopo le 37 settimane di vita e in generale si risolvono entro le 44 settimane di età gestazionale.

Grazie all'osservazione visiva e tramite monitor cardiorespiratorio, l'apnea si nota piuttosto facilmente (in caso di osservazione visiva i **sintomi** più evidenti sono russamento e respirazione per via orale): la cosa più utile e tempestiva da fare è stimolare il neonato tramite dei "colpetti" oppure fargli cambiare posizione nel lettino; se questi espedienti non sono sufficienti a garantire una ripresa del respiro, si ricorre all'utilizzo della maschera con valvola che garantisce una ventilazione artificiale in attesa che il normale ritmo respiratorio torni a funzionare.

Nel caso in cui si dovessero verificare episodi ricorrenti o gravi è opportuno valutarli attentamente fornendosi di accurate indagini e/o analisi; il supporto ventilatorio è l'unico trattamento possibile in caso di crisi di apnea intrattabili.

Tra i farmaci più comunemente prescritti nella medicina neonatale come cura alle crisi di apnea troviamo la **caffaina**, una metilxantina che agisce come inibitore non specifico di 2 dei 4 recettori dell'adenosina; l'adenosina è un neurotrasmettitore la cui attivazione nel periodo postnatale può contribuire a causare la riduzione delle capacità respiratorie dei polmoni. Fino al 2006 si avevano a disposizione pochi e brevi studi a sostegno del suo utilizzo, ma grazie al gruppo di ricerca "**Caffeine for prematurity**" (**CAP**) si hanno ora a disposizione dati affidabili e di alta qualità non solo a breve ma anche a lungo termine sull'uso della caffeina per l'apnea della prematurità.

Gli studi hanno sottolineato come la caffeina possa avere il ruolo di "stimolante respiratorio" nei neonati prematuri: i primi dati resi pubblici nel 2007 hanno evidenziato che i neonati che ricevono supporto respiratorio sembrano trarre maggiori benefici sullo sviluppo neurologico dalla caffeina rispetto ai bambini che non ricevono tale supporto; oltre a questo una somministrazione precoce di caffeina si può associare ad una riduzione della ventilazione artificiale rispetto a un inizio successivo ai 3 giorni dalla nascita.

La caffeina può essere somministrata come caffeina base o come caffeina citrato (un sale di caffeina); essa conosce un ampissimo utilizzo nel trattamento delle apnee della prematurità proprio grazie alla facilità di somministrazione e ai minori effetti avversi ^[14].

I criteri per le **dimissioni ospedaliere** sono variabili: generalmente i neonati si tengono in osservazione per 7-10 giorni a partire dal termine del trattamento, ma ci sono anche casi in cui i bambini vengono dimessi prima (quando la terapia con caffeina dà risultati incoraggianti); non tutti i neonati che vengono dimessi hanno bisogno di un'osservazione con il monitor anche da casa: infatti qualora non abbiano avuto eventi cardiopolmonari clinicamente importanti durante il monitoraggio ospedaliero non è necessario il supporto del monitor. Viene invece prescritto il suo utilizzo ai neonati che, pur essendo pronti per la dimissione, presentano ancora crisi di apnea che però si risolvono in maniera autonoma.

I genitori hanno un ruolo fondamentale nella sorveglianza domestica per numerosi motivi: innanzitutto devono sempre posizionare i neonati sulla schiena (in posizione supina) per dormire per proteggerli dalla "morte in culla" e la testa deve essere sistemata in maniera tale da evitare l'ostruzione delle vie aeree. Inoltre devono essere in grado di utilizzare in maniera corretta le attrezzature che gli sono state fornite e di intervenire nei casi più gravi, tramite ventilazione artificiale o rianimazione cardiopolmonare. Grazie ad un attento servizio di follow-up e di scambio di informazioni con il proprio medico di riferimento è possibile decidere di interrompere l'uso del

monitor cardiorespiratorio quando le crisi di apnea diventano molto più rare o addirittura smettono di verificarsi.

3.3 Collegamento tra bradicardia, apnea e ipossia nei neonati pretermine

La **bradicardia** e l'**apnea** della prematurità sono condizioni cliniche molto comuni che si verificano nei neonati prematuri e per questo sono oggetto di numerosi studi.

La bradicardia può verificarsi simultaneamente con l'apnea (soprattutto nei neonati prematuri), quindi un meccanismo centrale può essere responsabile di entrambi. Non è raro, ma non è neanche una regola fissa, che una condizione di apnea possa essere la causa scatenante o comunque che possa precedere un episodio di bradicardia: infatti durante la fase di interruzione temporanea della respirazione, la FC del bambino può rallentare notevolmente determinando così un episodio di bradicardia ^[9].

Tenendo inoltre in considerazione che molto spesso una carenza di ossigeno nell'organismo è dovuta a difficoltà respiratorie del neonato, è chiaro che l'**ipossia** rappresenta uno dei fattori principali a seguito del quale il battito cardiaco può rallentare e dare così luogo a bradicardia.

Mentre brevi episodi di apnea (che comunque provoca ipossia intermittente al cervello e ad altri organi) causano una lieve desaturazione del sangue arterioso senza bradicardia e per questo sono considerati privi di significato clinico, l'apnea prolungata seguita da bradicardia e ampia desaturazione dell'ossigeno è associata ad esiti neurologici e cognitivi avversi che sono però poco conosciuti; è probabile che nel caso di episodi più frequenti e prolungati si possano verificare deficit nello sviluppo cognitivo a lungo termine ^[15].

Una delle accortezze più semplici e più efficaci da seguire consiste nella stimolazione manuale: infatti quando il neonato va in apnea, smette di respirare: "ricordargli" di iniziare a respirare tramite un incoraggiamento manuale permette al neonato di riprendere a respirare e così anche la frequenza del battito cardiaco rientra nei valori stabiliti. Qualora tali accortezze non dovessero essere necessarie, si ricorre ad altri trattamenti.

È importante evidenziare che se gestite correttamente da parte del personale medico, nella maggior parte dei casi apnea e bradicardia migliorano progressivamente con l'aumentare dell'età gestazionale del bambino fino a risolversi del tutto ^[10].

CAPITOLO 4

Database dei segnali cardio-respiratori del neonato pretermine

Lo scopo di tale studio è quello di analizzare l'ampiezza, l'area e la durata di episodi bradicardici nei neonati pretermine e in base a tale valutazione, capire quali tra queste sono le caratteristiche più importanti in un evento di bradicardia.

L'Unità di Terapia Intensiva Neonatale (**Neonatal Intensive Care Unit, NICU**) dell'Università del Massachusetts Memorial Healthcare ha raccolto, all'interno del database dei segnali cardio-respiratori del neonato pretermine "**Preterm Infant Cardio-respiratory Signals**", una serie di registrazioni del segnale elettrocardiografico e di quello respiratorio di 10 neonati pretermine effettuati nell'arco di almeno circa 20 ore, fino ad un massimo di 70 ore di registrazione.

L'analisi di tali dati permette di effettuare una stima della FC che può essere utilizzata per prevedere episodi di bradicardia nei soggetti prematuri ^[9].

4.1 Descrizione dei dati utilizzati

La ricerca viene condotta su dieci neonati pretermine con età gestazionale compresa fra le 29 e le 34 settimane (mediamente 31 settimane) e con un peso alla nascita da 843 grammi a 2100 grammi (mediamente 1468 grammi); in base al peso corporeo viene fatta un'ulteriore classificazione sui neonati che possono essere di basso peso, di peso molto basso o di peso estremamente basso. A causa della nascita prematura tali bambini sono situati in unità di terapia intensiva neonatale, ma non necessitano di ventilazione assistita in quanto presentano respirazione autonoma; non hanno infezioni congenite del sistema nervoso centrale, emorragie intraventricolari o encefalopatie ipossico-ischemiche.

Per quanto riguarda il segnale elettrocardiografico, è stato registrato un **ECG** a 3 derivazioni a 500 Hz da dei monitor Philips (con il paziente posto a letto) o a 250 Hz in caso di segnale ECG composto (un segnale ECG composto è un segnale integrato dei 3 canali delle derivazioni); i segnali respiratori invece sono stati registrati a 50 Hz, acquisiti mediante delle bande di induttanza posizionate attorno alla parete toracica e all'addome e in seguito sincronizzati tramite un sistema di acquisizione dati sviluppato dall'Università di Harvard ^[9].

4.1.1 Elaborazione ed estrazione dei segnali

Le registrazioni dei segnali cardio-respiratori sono sincronizzate tra loro e presentano lo stesso orario di inizio; tutti gli ECG vengono registrati a 500 Hz ad eccezione dei bambini 1 e 5 per i quali la registrazione viene effettuata come ECG composto e quindi a 250 Hz. Al termine delle registrazioni si ottiene un segnale ECG completo e molto lungo, il quale viene “ripulito” eliminando gli artefatti da movimento ed eventuali rumori tali da alterare un corretto rilevamento e dal quale vengono estratti i picchi R utilizzando l’algoritmo di **Pan-Tompkins**.

I segnali di respirazione vengono registrati a 50 Hz dalle bande di induttanza per tutti i neonati tranne per il numero 1 che viene registrato a 500 Hz tramite il monitor Philips; successivamente anche in questo caso vengono estratti i picchi di respirazione.

Lo studio si concentra soprattutto sull’analisi del **tacogramma**: si analizzano infatti i dati in funzione dei picchi R dell’*i*-esimo battito cardiaco nell’ECG (con $i=1, 2, \dots, N$ con N numero totale di battiti cardiaci registrati) e in particolare le distanze tra due picchi successivi per almeno due battiti; si verifica insorgenza di bradicardia se la FC scende al di sotto dei 100 bpm o equivalentemente se l’intervallo R-R per due battiti consecutivi è maggiore di 0,6 secondi.

Qualsiasi episodio di bradicardia che si dovesse verificare entro una finestra temporale di 3 minuti dalla bradicardia principale viene trattata come unica bradicardia allo scopo di evitare alterazioni statistiche nella fase di previsione di tali eventi.

I file di registrazione dei segnali cardio-respiratori sono denominati “infantN_ecg” e “infantN_resp”, con N numero del neonato in oggetto; per ciascun neonato che è stato analizzato vengono forniti ulteriori files che riportano le annotazioni “qrsc”, “resp” e “atr” rispettivamente a significare le posizioni dei picchi R dell’ECG, i picchi respiratori e i tempi di insorgenza della bradicardia ^[9].

4.2 Metodi impiegati

La valutazione degli episodi di bradicardia nei neonati prematuri è supportata dall'utilizzo di un algoritmo rigido secondo cui la bradicardia si definisce come un abbassamento della FC (HR, "heart rate") al di sotto di valori stabiliti a priori, tipicamente compresi tra gli 80 bpm e i 100 bpm.

Tale algoritmo, che prende il nome di "**STANDARD**", ammette come suo precedente che la FC basale (BHR, "baseline heart rate") per tutti i neonati prematuri sia 150 bpm; in realtà proprio a seconda della variabilità del ritmo cardiaco e in base a condizioni fisiologiche che possono essere varie da soggetto a soggetto e a seconda delle quali la FC può oscillare tra 120 bpm e 160 bpm, tale imposizione rappresenta un limite: è infatti possibile che un decremento della FC al di sotto di 150 bpm sia rilevato come evento bradicardico nonostante il bambino in esame sia in realtà un soggetto sano.

Alla luce di tali considerazioni viene proposto ed utilizzato un nuovo algoritmo di nome "**ADAPTIVE**" per la valutazione della bradicardia nei neonati prematuri che si basa su una stima adattativa della FC basale ^[16].

4.2.1 Algoritmo STANDARD

Nell'algoritmo STANDARD, la BHR_i è fissata a 150 bpm indipendentemente dalla HR_i ; secondo questa assunzione, t_i identifica l'inizio di una bradicardia se $HR_{i-1} \geq 100$ bpm e $HR_i < 100$ bpm, dove 100 bpm è il 67% di BHR_i ; allo stesso modo l'algoritmo identifica la fine di una bradicardia se $HR_{i-1} < 100$ bpm e $HR_i \geq 100$ bpm.

4.2.2 Algoritmo ADAPTIVE

Per quanto riguarda l'algoritmo ADAPTIVE, la BHR non è fissata a priori ma tiene conto della variabilità tra i soggetti e per questo motivo il suo valore deve essere adattato al soggetto tenendo conto anche della HR attuale; in particolare la BHR_i viene calcolata considerando una finestra temporale di 10 minuti che termina con t_i che rappresenta la HR media con un intervallo di accettabilità identificato come HR media ± 10 bpm. in base a ciò, t_i identifica l'inizio di una bradicardia se $HR_{i-1} \geq 0.67 * BHR_{i-1}$ e $HR_i < 0.67 * BHR_i$; analogamente t_i identifica la fine di una bradicardia se $HR_{i-1} < 0.67 * BHR_{i-1}$ e $HR_i \geq 0.67 * BHR_i$. Tale algoritmo regola quindi continuamente la BHR calcolando la media della HR nella suddetta finestra temporale di 10 minuti e riconosce le bradicardie quando la HR scende al di sotto del 67% della BHR.

Quando valutato clinicamente, l'algoritmo adattativo ADAPTIVE ha dimostrato un ottimo funzionamento, anche migliore di quello STANDARD comunemente usato, proprio grazie alla stima adattativa della FC di base; è però necessario condurre ulteriori studi per confermare la sua efficacia clinica nel monitoraggio della FC dei neonati pretermine.^[16]

4.3 Calcolo dei parametri per lo studio

Entrambi gli algoritmi qui illustrati sono stati applicati alle FC dei neonati pretermine e in particolare ai tacogrammi derivanti dalle acquisizioni elettrocardiografiche per l'identificazione automatica degli eventi bradicardici; non sono state considerate bradicardie con una durata inferiore a 1 s ^[16].

I parametri analizzati in tale studio sono durata, ampiezza e profondità di ogni bradicardia rilevata grazie ai due algoritmi STANDARD e ADAPTIVE; il calcolo di queste features viene effettuato con l'ausilio del software **MATLAB R2021**.

La figura 16 mostra il tacogramma relativo al primo bambino; si visualizzano graficamente i tacogrammi e in corrispondenza dei vari picchi RR vengono rappresentati degli asterischi di diverso colore ad indicare il punto di inizio e il punto di fine di ciascun evento bradicardico rilevato con i due algoritmi; in particolare gli asterischi di colore rosso rappresentano il punto di inizio di una bradicardia identificata tramite l'algoritmo ADAPTIVE e gli asterischi verdi la fine della medesima bradicardia con l'algoritmo ADAPTIVE; gli asterischi gialli indicano invece l'inizio di una bradicardia riconosciuta tramite l'algoritmo STANDARD e quelli di colore magenta mostrano la fine della medesima bradicardia con l'algoritmo STANDARD.

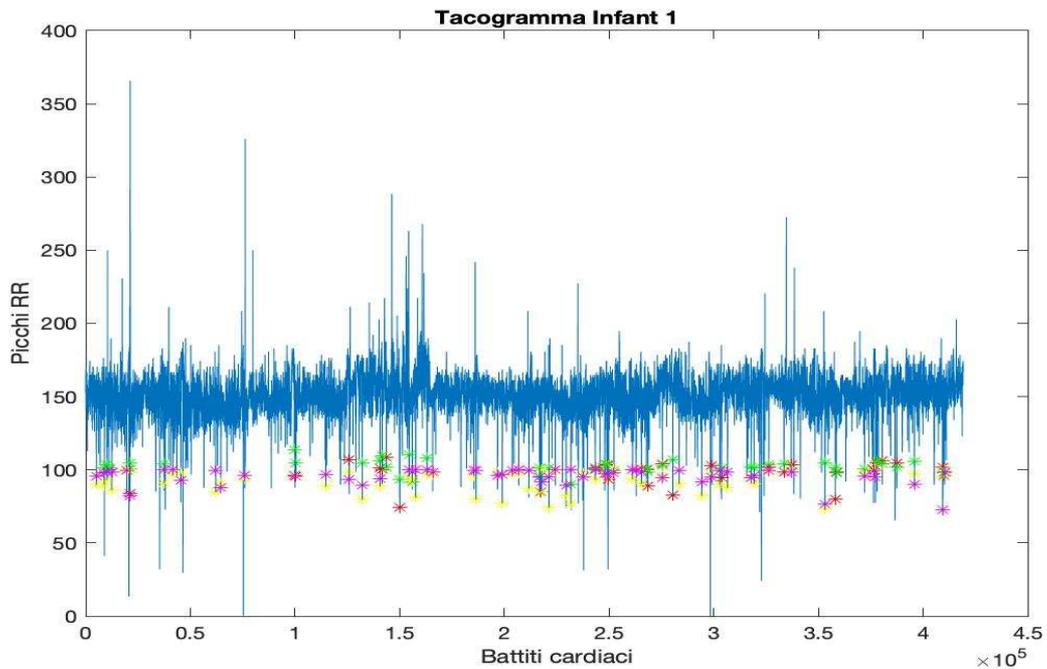


Figura 16: tacogramma del primo bambino con asterischi di vario colore (rossi, verdi, gialli, magenta) in base all'algoritmo di rilevamento

Le bradicardie sono state caratterizzate calcolandone la durata (Dur), ovvero la differenza tra l'asterisco di fine e l'asterisco di inizio bradicardia; l'ampiezza, calcolando sia la media (Med) dei campioni in corrispondenza dei quali si è registrata la bradicardia, sia il valore minimo (Min) tra i campioni di interesse per quel determinato evento bradicardico; infine, calcolando l'area (Area) determinando la retta passante per gli asterischi di inizio e fine bradicardia e calcolando puntualmente la differenza tra i punti della retta e quelli della porzione di tacogramma in oggetto; sommando tali differenze si ricava l'area del segmento considerato e quindi la profondità della bradicardia. Nella figura 17 viene mostrato un singolo picco R:

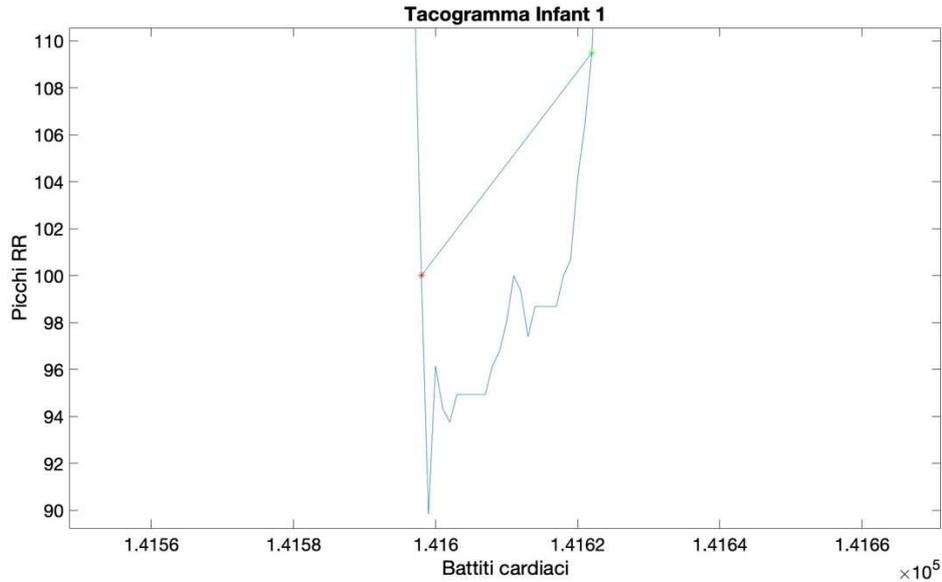


Figura 17: particolare di una bradicardia; l'asterisco rosso ne indica l'inizio e l'asterisco verde ne indica la fine. La durata viene calcolata tramite sottrazione tra l'asterisco verde e quello rosso e l'ampiezza mediante calcolo della media dei valori compresi tra i due asterischi. La retta che collega l'asterisco rosso a quello verde viene utilizzata per calcolare la profondità: si fa una sottrazione puntuale tra i punti appartenenti alla retta e quelli appartenenti al tacogramma e successivamente tali valori vengono sommati, come se si dovesse colorare una regione di piano

4.3.1 Analisi statistica

Le caratteristiche calcolate con l'algoritmo STANDARD e con l'algoritmo ADAPTIVE sono state confrontate con il **test.t** in Microsoft Excel; le durate sono state convertite da campioni in secondi e considerata la significativa lunghezza delle acquisizioni elettrocardiografiche, i risultati sono descritti in termine di valore medio \pm deviazione standard.

4.4 Risultati ottenuti

I risultati di tale studio sono riportati nella Tabella 1. Laddove il p-value sia <0.05 , i valori confrontati sono diversi, mentre se è >0.05 i valori confrontati non sono diversi (ma non si può dire che siano uguali); nei casi in cui vale $p\text{-value} < 0.05$ è presente un asterisco nelle celle dei parametri acquisiti con l'algoritmo ADAPTIVE.

	STANDARD					ADAPTIVE				
	N	Dur (s)	Amp (bpm)	Min (bpm)	Area (bpm·s)	N	Dur (s)	Amp (bpm)	Min (bpm)	Area (bpm·s)
Infant1	60	4 ±5	92 ±4	85 ±9	33 ±112	79	5 ±6	94 ±6*	86 ±8	43 ±112
Infant2	58	8 ±8	88 ±7	76 ±14	162 ±239	52	8 ±8	82 ±12*	71 ±15	71 ±136*
Infant3	66	6 ±8	89 ±7	76 ±14	96 ±189	43	4 ±5	81 ±10*	68 ±13*	67 ±177
Infant4	57	2 ±1	76 ±10	59 ±14	68 ±75	75	2 ±2	83 ±10*	63 ±16	109 ±127*
Infant5	63	5 ±5	86 ±7	74 ±11	105 ±179	72	5 ±6	89 ±15	76 ±18	80 ±208
Infant6	39	3 ±2	91 ±9	73 ±17	25 ±90	23	2 ±2	84 ±8*	67 ±15	27 ±101
Infant7	32	3 ±2	82 ±7	71 ±13	114 ±139	40	3 ±2	86 ±10	72 ±14	126 ±125
Infant8	19	4 ±2	87 ±15	71 ±16	81 ±180	17	3 ±2	82 ±16	69 ±16	60 ±179
Infant9	85	5 ±5	81 ±12	55 ±24	232 ±364	94	5 ±4	81 ±12	55 ±25	227 ±354
Infant10	37	4 ±3	92 ±5	83 ±8	44 ±98	51	5 ±4	97 ±10*	86 ±16	78 ±142

Tabella 1: Risultati ottenuti a seguito dello studio

4.5 Discussione

Alla luce degli studi effettuati è possibile fare un'analisi sui risultati ottenuti: lo scopo del lavoro consisteva nella valutazione del nuovo algoritmo adattativo e della sua capacità di identificare le bradicardie nei neonati prematuri. Grazie alle ricerche condotte si può dire che l'algoritmo ADAPTIVE si dimostra molto efficace nella valutazione e nel riconoscimento delle bradicardie in alcuni dei soggetti esaminati: infatti in 6 bambini su 10 riesce ad identificare un maggior numero di bradicardie rispetto a quanto fatto dall'algoritmo STANDARD; inoltre se si confrontano tutte le caratteristiche che sono state approfondite in questo studio, ovvero durata, ampiezza, valore minimo e area delle bradicardie, si possono trarre le seguenti conclusioni per ciascuno dei parametri studiati:

- **Durata:** i valori ottenuti con l'algoritmo STANDARD e quelli ottenuti con l'algoritmo ADAPTIVE non sono statisticamente diversi per nessuno dei 10 bambini;
- **Ampiezza:** in questo parametro si riscontrano le maggiori differenze, infatti per 6 bambini su 10 i valori ottenuti con l'algoritmo ADAPTIVE sono statisticamente diversi da quelli ottenuti con l'algoritmo STANDARD;
- **Valore minimo:** i valori ottenuti con l'ADAPTIVE non evidenziano significative differenze rispetto a quelli ottenuti con lo STANDARD, in quanto solo per 1 bambino su 10 si può dire che tali valori sono statisticamente diversi;
- **Area:** il discorso è analogo a quello del valore minimo, infatti in questo caso solo per 2 bambini su 10 si può dire che i valori ottenuti con l'algoritmo ADAPTIVE sono statisticamente diversi da quelli ottenuti con l'algoritmo STANDARD.

Un'ultima importante considerazione sta nel fatto che, nonostante l'algoritmo ADAPTIVE sia particolarmente performante nella maggioranza dei casi, in 4 bambini su 10 riesce ad individuare un numero talvolta molto inferiore di bradicardie: per esempio l'algoritmo STANDARD riconosce 66 bradicardie contro le 43 dell'ADAPTIVE nel terzo bambino e rispettivamente 39 e 23 nel sesto bambino.

CONCLUSIONE

Questo studio ha riguardato l'analisi e la caratterizzazione delle bradicardie nei neonati prematuri, con lo scopo di effettuare una valutazione approfondita sul funzionamento del nuovo algoritmo ADAPTIVE. Tale algoritmo è basato su una stima adattativa della frequenza cardiaca che secondo questo principio non è più fissata a 150 bpm per i neonati ma tiene conto della variabilità soggettiva e della frequenza cardiaca al momento dell'osservazione; a tale scopo è stato utilizzato un database fornito dall'Unità di Terapia Intensiva Neonatale dell'Università del Massachusetts Memorial Healthcare all'interno del quale sono stati raccolti dati relativi a 10 bambini con un'età gestazionale compresa tra le 29 e le 34 settimane. I bambini sono stati sottoposti ad acquisizioni elettrocardiografiche molto lunghe (dalle 20 alle 70 ore) sulle quali si è lavorato per estrarre i picchi RR e costruire 10 tacogrammi, cioè le serie temporali degli intervalli cardiaci, uno relativo ad ogni bambino.

L'analisi è stata condotta su Matlab dove sono stati caricati gli algoritmi STANDARD e ADAPTIVE sotto forma di asterischi, ad indicare inizio e fine di ogni evento bradicardico rilevato; in seguito vengono analizzati i parametri utili allo studio, quali durata, ampiezza, valore minimo e area delle bradicardie, tramite operazioni basate sulla presenza e la posizione di tali asterischi.

Successivamente sul software Microsoft Excel sono stati effettuati i test statistici e i risultati sono stati sintetizzati nella tabella contenente valori medi e deviazioni standard relativi ad ogni caratteristica per ognuno dei bambini (secondo l'algoritmo STANDARD e secondo l'algoritmo ADAPTIVE).

Sulla base di tali analisi si è osservato che il nuovo algoritmo ADAPTIVE mostra una particolare efficienza nell'identificazione degli episodi bradicardici e soprattutto che i parametri oggetto dello studio presentano, nella maggior parte dei casi, valori non diversi statisticamente se esaminati con l'aiuto dell'algoritmo ADAPTIVE piuttosto che dello STANDARD.

Per concludere, grazie al presente studio è stato possibile valutare con esito positivo il funzionamento del nuovo algoritmo adattativo, che può dunque essere utilizzato in ambito di identificazione e valutazione delle bradicardie nei neonati prematuri al pari, se non con una performance migliore, del più rigido algoritmo STANDARD finora utilizzato.

BIBLIOGRAFIA

- [1]. Treccani: <https://www.treccani.it/enciclopedia/>
- [2]. Ospedale Pediatrico Bambino Gesù: <http://www.ospedalebambinogesu.it/home>
- [3]. Bona G, Miniero R, Boffi P, Oderda G, Martino S, Vair R, Peyron L. *Pediatria pratica*. Edizioni Minerva Medica. 2001. VII edizione.
- [4]. OMS: https://www.who.int/pmnch/media/news/2012/201204_borntoosoon-report.pdf
- [5]. Ambrosi G, Cantino D, Castano P, Correr S, D'Este L, Donato R et al. *Anatomia dell'uomo*. Edi-Ermes. 2008. II edizione.
- [6]. Battaglia-Mayer A, Battaglini PP, Belluardo N, Benedetti F, Benfenati F et al. a cura di Fiorenzo Conti. *Fisiologia medica*. Edi-Ermes. 2010. II edizione.
- [7]. Bio-t, technologies for life: <https://biot.it/heart-rate-variability>
- [8]. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Heart Rate Variability, standards of measurements, physiological interpretation and clinical use*. *European Heart Journal* (1996); 17: 354-381.
- [9]. Gee AH, Barbieri R, Paydarfar D, Indic P. "Predicting bradycardia in preterm infants using point process analysis of Heart Rate". *IEEE Trans Biomed Eng* (2017); 64: 2300-2308.
- [10]. DannidaParto.legal: <https://www.dannidaparto.legal/2018/12/02/apnea-e-bradycardia-nel-neonato/>
- [11]. Wung SF. "Bradyarrhythmias: clinical presentation, diagnosis, and management". *Critical Care Nursing Clinics of North America* (2016); 28: 297-308.
- [12]. Falsaperla R, Vitaliti G, Cimino C, Catanzaro S, Corsello G. "Apnea events in neonatal age: a case report and literature review". *Medical Hypotheses* (2019); 131: 109296.
- [13]. Molloy EJ, Di Fiore JM, Martin RJ. "Does Gastroesophageal reflux cause apnea in preterm infants?". *Biol Neonate* (2005); 87: 254-261.
- [14]. Kreutzer K, Bassler D. "Caffeine for apnea of prematurity: a neonatal success story". *Neonatology* (2014); 105: 332-336.

- [15]. Goussakov I, Synowiec S, Yarnykh V, Drobyshevsky A. “Immediate and delayed decrease of long term potentiation and memory deficits after neonatal intermittent hypoxia”. *Int J Dev Neurosci* (2019); 74: 27-37.
- [16]. Sbröllini A, Mancinelli M, Marcantoni I, Morettini M, Carnelli VP, Burattini L. “Adaptive bradycardia assessment in preterm infants”. *Biomedical Signal Processing and Control* (2021); 68: 102816.

RINGRAZIAMENTI

Vorrei innanzitutto ringraziare la Prof.ssa Burattini, relatrice di questa tesi di laurea, per avermi guidato scrupolosamente in quest'ultima importante fase del mio percorso accademico triennale e per avermi fornito le conoscenze fondamentali senza le quali non sarei riuscita a portare a termine questo lavoro.

Un sentito, anzi sentitissimo grazie va anche alla Dott.ssa Agnese Sbröllini, correlatrice della mia tesi: la sua disponibilità, la sua organizzazione e il suo supporto costante sono stati indispensabili per permettermi di realizzare ogni singola pagina di questa tesi; la ringrazio anche per l'infinita pazienza nel rispondere a tutte le mie domande via e-mail.

A mia madre e mio padre: grazie per avermi sempre dato la forza di affrontare tutte le difficoltà, ai miei occhi a volte insormontabili, che mi si sono presentate davanti durante questi anni. Grazie mamma per gli abbracci e le parole di conforto, grazie papà per avermi portato al mare il giorno prima di un esame; queste attenzioni per me sono state oro e sono valse più di qualsiasi altro gesto. Ringrazio mia zia per avermi trasmesso la sua forza e determinazione nel portare a termine gli obiettivi che mi sono prefissata.

Grazie dal profondo del mio cuore alle amiche di sempre, Camilla, Maria Francesca, Maria Lucia, Laura: a voi il merito di aver condiviso con me momenti di gioie e sacrifici, offrendomi sempre occasioni di confronto e di crescita; grazie per non avermi mai lasciato da sola.

Grazie anche alle persone che hanno condiviso con me questo percorso universitario, rendendolo unico e speciale: grazie Claudia, Catherine, Giulia e Giulia; le lezioni saltate, i pranzi insieme e le infinite conversazioni di confronto mi accompagneranno per sempre.

Ringrazio tutte le persone presenti nella mia vita che, a volte inconsapevolmente, mi hanno lasciato qualcosa di buono che abbia contribuito alla mia crescita personale.

Senza di voi io oggi non sarei qui, vi voglio bene, grazie davvero.

Infine dedico questo traguardo anche a me stessa, per essere stata tenace e per non aver mollato mai. Ad maiora!

Costanza