



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

FACOLTÀ DI INGEGNERIA

Corso di Laurea Triennale in Ingegneria Biomedica

STUDIO DELLA DIPENDENZA DELLA FREQUENZA CARDIACA FETALE
DALL'ETÀ GESTAZIONALE TRAMITE L'ANALISI AUTOMATICA
DELL'ELETTROCARDIOGRAMMA ADDOMINALE

STUDY OF THE DEPENDENCE OF THE FETAL HEART RATE ON
GESTATIONAL AGE BY THE AUTOMATIC ANALYSIS OF THE ABDOMINAL
ELECTROCARDIOGRAM

Relatore: Dott.ssa Agnese Sbröllini

Correlatore: Prof.ssa Laura Burattini

Tesi di laurea di: Margherita Bertoldo

Anno Accademico 2022/2023

Abstract

Il periodo prenatale, che racchiude i nove mesi di gravidanza, è di fondamentale importanza nello sviluppo di un individuo. In particolare, lo sviluppo prenatale è caratterizzato dalla fase embrionale, in cui hanno luogo i progressi più evidenti in quanto è il periodo in cui gli apparati si stanno sviluppando, e da quella fetale, in cui avviene il differenziamento e l'accrescimento di tessuti e organi. Il fine principale del monitoraggio prenatale è di valutare lo stato di salute del feto e, inoltre, di identificare precocemente possibili patologie nel feto in maniera tale da prevenire l'insorgenza di malattie permanenti o, nei casi più gravi, un esito fatale.

Per monitorare il benessere del feto è necessario studiare il suo segnale elettrocardiografico. L'elettrocardiogramma rappresenta il metodo di acquisizione del segnale elettrocardiografico più utilizzato ai giorni d'oggi e si basa sulla registrazione dell'attività elettrica del cuore del feto tramite l'utilizzo di elettrodi che vengono posizionati sul grembo materno, nel caso si utilizzi il metodo indiretto per acquisire il segnale, o direttamente sullo scalpo del feto, nel caso si utilizzi quello diretto.

L'analisi del tracciato elettrocardiografico è, quindi, utile per valutare la salute del feto attraverso lo studio del suo ritmo cardiaco. Il ritmo del battito cardiaco fetale, infatti, può subire delle variazioni: esso può accelerare o decelerare, in seguito a diverse condizioni che possono essere fisiologiche o indotte. Ad esempio, il battito cardiaco fetale può accelerare come conseguenza dell'attività somatica del feto o di patologie quali aritmie, oppure decelerare in risposta alle contrazioni uterine o in seguito ad ipossia, e per questo è bene monitorarlo.

Per procedere con l'analisi del tracciato ECG è bene sapere che la frequenza cardiaca fetale è regolata dal sistema nervoso autonomo. Questa aumenta costantemente fino alla sedicesima settimana di gestazione e, successivamente, diminuisce di un battito al minuto ogni settimana a causa dello sviluppo del sistema nervoso parasimpatico. La variabilità della frequenza cardiaca fetale è una caratteristica importante che viene valutata durante il monitoraggio fetale ed è considerata un indicatore dell'integrità del sistema nervoso autonomo del feto. In generale, questa è considerata normale quando vi sono delle fluttuazioni regolari della frequenza cardiaca fetale, mentre quando queste non sono presenti è indice di distress fetale.

Sono stati poi analizzati 24 segnali elettrocardiografici fetali con lo scopo di valutare la variazione del battito cardiaco fetale con l'avanzare delle settimane gestazionali. Questi sono stati acquisiti dalla

sedicesima settimana di gestazione fino alla quarantesima al Cardiovascular Engineering Lab dell'università politecnica delle Marche tramite l'utilizzo di uno strumento chiamato M12DR, il quale è un registratore portatile e wireless di acquisizione dati ECG a 12 derivazioni

Dopo aver effettuato le opportune analisi statistiche è stato possibile affermare che è evidente come vi sia una certa variabilità della frequenza cardiaca fetale, soprattutto nelle prime settimane di gestazione, mentre dalla diciassettesima settimana in poi si è visto una certa stabilizzazione della stessa, un risultato aspettato in quanto è noto che la frequenza cardiaca fetale tenda a variare meno man mano che la gravidanza avanza. Questi risultati sono indice di benessere fetale.

In conclusione, lo studio proposto fornisce dei risultati ottimali della frequenza cardiaca fetale e della sua variazione in quanto rispecchiano i valori ideali della stessa, con alcune eccezioni dovute a problemi nell'analisi del segnale in quanto particolarmente rumoroso.

Indice

| | |
|---|----|
| Introduzione | 7 |
| Capitolo 1: La gravidanza | 8 |
| 1.1: <i>Inizio della gravidanza: la fecondazione</i> | 8 |
| 1.2: <i>Fasi dello sviluppo prenatale</i> | 9 |
| 1.3: <i>Malformazioni congenite e altre complicazioni fetali</i> | 13 |
| Capitolo 2: Elettrocardiogramma fetale | 20 |
| 2.1: <i>Cenni di anatomia e fisiologia cardiaca</i> | 20 |
| 2.2: <i>Segnale elettrocardiografico ed elettrocardiogramma</i> | 23 |
| 2.3: <i>Metodi di acquisizione del segnale elettrocardiografico</i> | 26 |
| 2.3.1: <i>Metodi di acquisizione del segnale elettrocardiografico nell'adulto</i> | 26 |
| 2.3.2: <i>Metodi di acquisizione del segnale elettrocardiografico nel feto</i> | 30 |
| Capitolo 3: Cambiamenti elettrocardiografici fetali durante la gravidanza | 34 |
| 3.1: <i>Caratteristiche della frequenza cardiaca fetale</i> | 34 |
| 3.2: <i>Cambiamenti dell'elettrocardiogramma fetale durante ipossia</i> | 36 |
| 3.3: <i>Cambiamenti dell'elettrocardiogramma fetale durante aritmia</i> | 38 |
| Capitolo 4: Valutazione del battito cardiaco fetale in relazione alla gravidanza | 43 |
| 4.1: <i>Database</i> | 43 |
| 4.2: <i>Metodo</i> | 44 |
| 4.3: <i>Risultati</i> | 45 |
| 4.4: <i>Discussione</i> | 46 |
| Conclusione | 47 |
| Bibliografia | 48 |

Introduzione

L'elettrocardiogramma fetale è un test medico ampiamente utilizzato per acquisire il segnale elettrocardiografico di un feto tramite l'utilizzo di particolari trasduttori, gli elettrodi, che hanno il compito di registrare le variazioni di potenziale elettrico generate dalle contrazioni elettriche delle cellule cardiache. In particolare, l'elettrocardiogramma fetale può suddividersi in elettrocardiogramma fetale diretto, il quale utilizza un metodo di registrazione del segnale più invasivo, andando a collocare gli elettrodi direttamente sullo scalpo del feto e restituendo quindi un segnale più pulito, e in elettrocardiogramma fetale indiretto, che risulta essere meno invasivo in quanto gli elettrodi vengono posti sul grembo della madre, ottenendo così un segnale più rumoroso.

L'elettrocardiogramma fetale è fondamentale per valutare il benessere del feto in quanto è in grado di registrare delle variazioni nella frequenza cardiaca fetale che potrebbero evidenziare delle patologie nel nascituro. Una diagnosi precoce delle anomalie e dei difetti cardiaci fetali durante la gravidanza potrebbe consentire il trattamento delle patologie nelle prime fasi dello sviluppo fetale, contribuendo a prevenire l'insorgenza di malattie permanenti o, nei casi più gravi, un esito fatale.

La variabilità della frequenza cardiaca fetale è, quindi, una caratteristica importante che viene valutata durante il monitoraggio fetale ed è considerata un indicatore dell'integrità del sistema nervoso autonomo del feto. Il battito cardiaco fetale può aumentare rispetto al suo range di valori standard, i quali sono compresi tra i 110 e i 180 bpm, ad esempio in seguito all'attività somatica del feto, o diminuire come risposta alle contrazioni uterine. In generale la frequenza cardiaca fetale è considerata normale quando vi sono delle fluttuazioni regolari e ben definite nella stessa, mentre quando queste non sono presenti è indice di distress fetale, condizione in cui il feto sperimenta una riduzione del suo benessere a causa di problemi durante la gravidanza o il travaglio.

Il principale scopo di questa tesi è quello di valutare la variazione del battito cardiaco fetale con l'avanzare delle settimane gestazionali per studiarne i cambiamenti fondamentali, in maniera tale da evidenziare possibili problematiche nel feto stesso durante la gravidanza.

Capitolo 1: La gravidanza

1.1: Inizio della gravidanza: la fecondazione

In genere si definisce vita il periodo che va dalla nascita alla morte, ma di fondamentale importanza è il periodo prenatale che racchiude i nove mesi che precedono la nascita. [1]

Lo sviluppo prenatale ha inizio con l'ovulazione, il quale è un processo fondamentale nel ciclo mestruale delle donne e rappresenta il momento in cui uno dei follicoli dell'ovaio, giunto a maturazione, libera un'ovocita, cioè la cellula uovo, che è pronta per essere fecondata da uno spermatozoo. Questo processo si verifica solitamente a metà del ciclo mestruale, anche se la sua temporizzazione può variare leggermente da donna a donna.

Più nello specifico si ha che durante il ciclo mestruale, diversi follicoli ovarici iniziano a svilupparsi sotto l'influenza delle secrezioni ormonali, in particolare dell'ormone follicolo-stimolante (FSH). Di solito, solo uno di questi follicoli diventerà dominante e crescerà fino a diventare un follicolo di Graaf, contenente l'ovulo maturo. A metà del ciclo mestruale, il livello dell'ormone luteinizzante (LH) nel corpo aumenta notevolmente. Ciò è scatenato da una combinazione di fattori, tra cui il rilascio di FSH e le fluttuazioni ormonali. Il picco di LH provoca poi la rottura del follicolo di Graaf e del rilascio dell'ovulo maturo nell'addome, un processo chiamato ovulazione. L'ovulo viene catturato dalle fimbrie delle tube di Falloppio, che lo guidano attraverso le tube in direzione dell'utero. Questo è il luogo in cui, se si verifica un incontro con uno spermatozoo, potrebbe verificarsi la fecondazione. Nel frattempo, l'utero si prepara per l'arrivo dell'ovulo fecondato: la mucosa uterina, chiamata endometrio, diventa più spessa e ricca di vasi sanguigni per fornire un ambiente favorevole all'impianto dell'embrione, nel caso in cui avvenga la fecondazione.

La fecondazione è il processo attraverso cui il contenuto della testa di uno spermatozoo entra nel citoplasma della cellula uovo e si fonde con il pronucleo di quest'ultima. Durante un rapporto sessuale vengono depositati nella vagina centinaia di milioni di spermatozoi, ma solo alcune dozzine di questi riescono a raggiungere la tuba uterina in cui è presente l'ovocita. [1] Tuttavia è permesso ad un solo spermatozoo di fecondare un solo ovocita. Se la fecondazione dell'ovocita fosse permessa a più di uno spermatozoo si avrebbe un fenomeno definito polispermia in cui l'ovocita fecondato muore per un "overdose di geni". [2]

L'ingresso di uno spermatozoo nell'ovocita stimola il nucleo femminile a promuovere la seconda divisione meiotica portando alla formazione del secondo corpo polare. Il nucleo che rimane dopo la seconda divisione meiotica, chiamato pronucleo femminile, incontra il pronucleo maschile al centro dell'ovocita. Essendo entrambi i pronuclei aploidi, la fusione di questi ripristina il numero diploide dei cromosomi e, inoltre, permette la mescolazione del materiale genetico paterno e di quello materno, completando così il processo di fecondazione restituendo come prodotto finale una sola cellula: lo zigote. [1]

Lo zigote è la prima cellula del nuovo individuo che sta per svilupparsi. Contiene il set completo di cromosomi, compresi quelli ereditati dai genitori, che portano le informazioni genetiche necessarie per determinare le caratteristiche del futuro individuo.

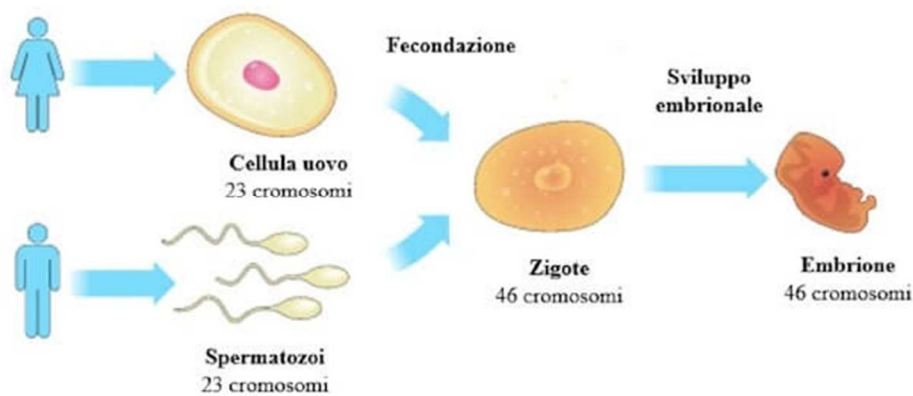


Figura 1.1: Riproduzione sessuale.

1.2: Fasi dello sviluppo prenatale

La gravidanza dura circa 38 settimane e coincide con il periodo prenatale, al termine del quale vi è la nascita del bambino. In generale è possibile suddividere questo arco di tempo in tre stadi definiti: stadio pre-embriale, stadio embrionale e stadio fetale. [2] La principale differenza fra questi periodi è che nei primi due, quando si parla ancora di embrione, la maggior parte degli apparati si sta sviluppando, mentre nel periodo fetale gli organi del feto sono già sviluppati e quindi questo tende semplicemente ad accrescersi maggiormente. [1]

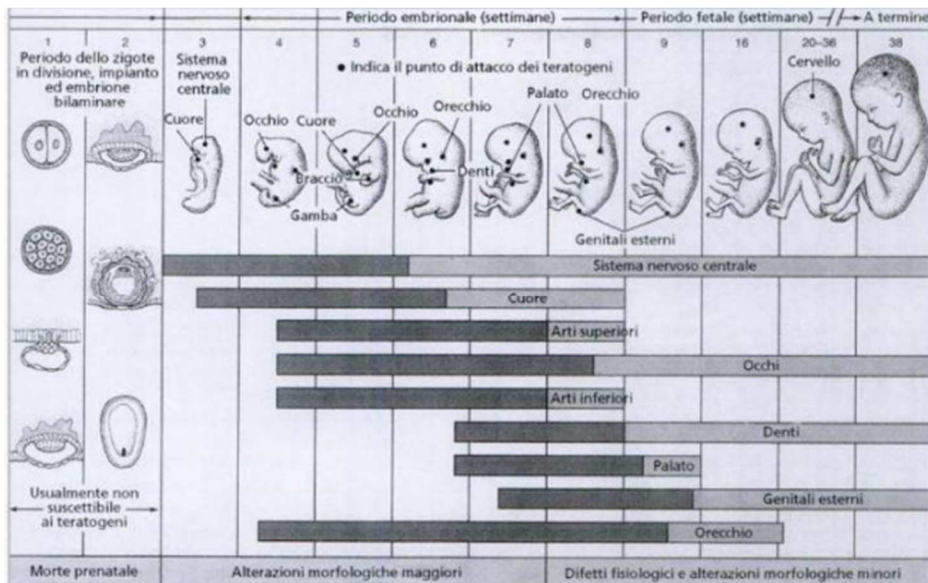


Figura 1.2: Sviluppo prenatale.

Lo stadio pre-embriale ha inizio con la fecondazione, che porta alla formazione dello zigote, e dura circa 16 giorni. Esso include tre processi fondamentali: la segmentazione, l'impianto e l'embriogenesi. [2]

La segmentazione consiste nelle divisioni mitotiche che avvengono nei 3 giorni dopo la fecondazione che dividono lo zigote in cellule sempre più piccole chiamate blastomeri. Dopo circa 72 ore il prodotto del concepimento è composto da 16 o più cellule ed è denominato morula per le protuberanze della sua superficie simili a quelle di una mora di gelso. Nei 4 giorni successivi la morula si divide in circa 100 cellule diventando infine una sfera cava chiamata blastocisti. Circa 6 giorni dopo l'ovulazione la blastocisti tende ad aderire all'endometrio, dando così inizio al secondo processo fondamentale: l'impianto. Questo dura circa una settimana e si completa in corrispondenza del giorno nel quale si sarebbe verificato il prossimo ciclo mestruale della donna se questa non fosse risultata gravida. Durante l'impianto l'embrioblasto va incontro al terzo processo, l'embriogenesi, nel quale le cellule embrionali migrano e si differenziano in tre strati di tessuto denominati endoderma, mesoderma ed ectoderma. Una volta che i tre foglietti germinativi primari sono completati il prodotto del concepimento viene chiamato embrione e la fase pre-embriale è giunta al termine: avrà inizio lo stadio embrionale. [2]

Lo stadio embrionale inizia dopo 16 giorni circa dalla fecondazione e termina nell'ottava settimana di gravidanza. Durante queste settimane si sviluppano i primi organi tramite il processo di organogenesi; questi tuttavia non sono ancora funzionali ma lo diventeranno poi nello stadio fetale.

Tra gli organi fondamentali in questa fase si forma il tubo neurale che rappresenta l'origine di tutto il sistema nervoso. Entro la quarta settimana di gravidanza dall'estremità cefalica del tubo neurale si formano vescicole che migrano in diverse parti dell'embrione dando origine ad ulteriori elementi del sistema nervoso, mentre la parte più caudale del tubo neurale diventa il midollo spinale. La neurulazione, ovvero il processo mediante il quale si forma il tubo neurale, è uno dei periodi più sensibili dello sviluppo prenatale. Infatti tra i difetti più comuni alla nascita vi sono quelli dovuti a degli sviluppi anormali del tubo neurale. [2]

Anche lo sviluppo embrionale del cuore avviene in questa fase, più precisamente tra la terza e la decima settimana di gestazione. Esso ha origine da un piccolo gruppo di cellule dalle quali si formerà il tubo cardiaco primitivo in seguito all'appaiamento dei due tubi endocardici, i quali si trovano all'interno dello strato mesodermico del disco embrionale. Il tubo cardiaco primitivo, durante la quarta settimana di sviluppo, si divide in due tubi distinti: il tubo cardiaco anteriore (sinistro) e il tubo cardiaco posteriore (destro). Il tubo cardiaco anteriore si sviluppa ulteriormente per formare il ventricolo sinistro e l'atrio sinistro, mentre il tubo cardiaco posteriore si sviluppa per formare il ventricolo destro e l'atrio destro. Si ha così la formazione delle quattro camere cardiache, separate da pareti, note come setti, che si formano per impedire il mescolamento del sangue ossigenato con quello non ossigenato. Durante la quinta e la sesta settimana del processo di sviluppo del cuore, si formano le valvole cardiache, ovvero le valvole atrioventricolari (come la valvola mitrale e la valvola tricuspide) e le valvole semilunari (come la valvola aortica e la valvola polmonare), partendo da gonfiori presenti all'interno delle camere cardiache. Queste valvole assicurano che il flusso sanguigno proceda in una sola direzione attraverso il cuore. Inoltre, sempre in queste settimane, si formano le principali arterie e vene che collegano il cuore fetale al corpo. Dopo le 10 settimane di gestazione il cuore ha completato il suo sviluppo, ma già dalla quinta settimana è possibile registrarne il battito. Tuttavia, durante tutto il corso della gravidanza continuano processi di maturazione e crescita della massa cardiaca. [3]

Sempre tramite l'organogenesi si ha la formazione delle tasche faringee, ovvero di cinque paia di tasche che si formano nelle pareti della futura faringe dell'embrione e che in seguito danno origine alla tonsilla palatina, alla cavità dell'orecchio medio, al timo, alle ghiandole paratiroidi ed a parte della tiroide. [2]

Inoltre durante la fase embrionale si ha la comparsa dei segmenti corporei definiti somiti. Questi sono blocchi di mesoderma accoppiati bilateralmente che conferiscono all'embrione un aspetto

segmentato come si può notare in un essere umano sviluppato nelle linee delle coste, delle vertebre, dei nervi spinali e dei muscoli del tronco. [2]

Altri organi accessori di fondamentale importanza che si sviluppano con l'embrione sono la placenta, il cordone ombelicale e quattro membrane extraembrionali: l'amnios, il sacco vitellino, l'allantoide e il corion. Il primo è un sacco trasparente attraversato unicamente dal cordone ombelicale che cresce e racchiude l'embrione. Al suo interno è presente il liquido amniotico che protegge l'embrione dai traumi, dalle infezioni e dalle fluttuazioni di temperatura; ne permette il movimento e lo sviluppo simmetrico e impedisce che le sue parti del corpo rimangano a contatto a lungo. Il sacco vitellino si forma sul versante opposto dell'amnios diventando una tasca sospesa sul lato ventrale dell'embrione e ha il compito di produrre le prime cellule del sangue e le cellule staminali della gametogenesi. L'allantoide costituisce invece la base per la crescita del cordone ombelicale e diventa parte della vescica urinaria. Infine il corion rappresenta la membrana più esterna, che racchiude tutte le altre membrane e l'embrione. Nella parte dell'impianto della placenta il corion viene chiamato corion villosa, il quale forma la parte fetale della placenta, in quanto presenta sulla sua superficie delle estroflessioni soprannominate villi coriali, sulla restante parte viene chiamato corion liscio. [2]

Nella quinta settimana l'embrione inizia a mostrare una coppia di vescicole ottiche destinate a diventare gli occhi; dal ventiduesimo giorno il cuore, contenuto in una protuberanza cardiaca, inizia a battere; dopo 24 e 28 giorni rispettivamente si iniziano a notare i primi abbozzi delle braccia e delle gambe. [2]

Alla fine dell'ottava settimana sono presenti tutti gli apparati, l'individuo è lungo circa 3 centimetri ed è considerato un feto. [2] Ha così inizio l'ultimo stadio, quello fetale. Durante le ultime settimane prima della fine della gravidanza il feto aumenta di circa 1300 volte il suo peso corporeo e cresce di circa 15 volte in lunghezza determinando quindi una forte crescita dell'utero. A circa 38 settimane di sviluppo, il feto ha raggiunto lo stadio in cui può sopravvivere autonomamente ed è quindi pronto per uscire dall'utero attraverso il parto, il processo che porta alla nascita di un bambino. [1]

Il bambino viene in genere valutato subito dopo la nascita tramite l'indice di Apgar. Questo indice valuta il polso, la respirazione, il tono muscolare, i riflessi e il colorito della cute. Ad ognuno di questi parametri viene assegnato un punteggio che va da 0 a 2 in cui 2 indica un funzionamento normale, 1 un funzionamento ridotto, 0 un funzionamento gravemente alterato. Il risultato del punteggio Apgar totale corrisponde alla somma dei punteggi di ogni singolo parametro; in genere un punteggio di Apgar totale di 8-10 è considerato normale. [1]

| Parametri | 0 | 1 | 2 |
|------------------------------|----------|------------|---------------------------------|
| Battito cardiaco | Assente | <100 bpm | >100 bpm |
| Attività respiratoria | Assente | Irregolare | Pianto valido |
| Tono muscolare | Assente | Ipotonica | Tono adeguato |
| Risposta agli stimoli | Assente | Scarsa | Pianto vivace, risposta motoria |
| Colorito | Pallido | Cianotico | Roseo |

Tabella 1.1: Punteggi di Apgar.

L'Indice di Benessere Fisiologico (BE) è un altro metodo utilizzato in ambito neonatale per valutare le condizioni fisiologiche di un neonato appena nato. Questo indice fornisce una valutazione più completa rispetto all'indice di Apgar, concentrandosi su una serie di parametri fisiologici che variano da ospedale ad ospedale, ma che generalmente includono: frequenza cardiaca del neonato, frequenza respiratoria, tono muscolare, riflessi e temperatura corporea. Per ogni parametro, viene assegnato un punteggio in base ad una scala prestabilita. Questi punteggi vengono quindi sommati per ottenere il punteggio totale di benessere fisiologico. A differenza dell'indice di Apgar, l'Indice di Benessere Fisiologico può utilizzare scale diverse e avere un range di punteggio variabile. Un punteggio più alto nell'Indice di Benessere Fisiologico indica condizioni fisiologiche migliori del neonato, mentre un punteggio più basso può indicare una necessità di attenzione medica aggiuntiva.

1.3: Malformazioni congenite e altre complicazioni fetali

Le malformazioni congenite sono difetti strutturali presenti alla nascita causati da problemi durante lo sviluppo embrionale. Lo studio dei difetti alla nascita si chiama teratologia. [2]

Le cause delle anomalie congenite possono essere di natura genetica, ambientale o una combinazione di entrambe. Gli agenti ambientali che causano delle malformazioni congenite sono detti teratogeni. Essi possono essere agenti fisici, chimici o biologici e agiscono durante la gravidanza influenzando lo sviluppo del feto. [1]

La gravità delle malformazioni dipende dalla tipologia e dalla dose del teratogeno, nonché dal momento dell'esposizione durante la gravidanza. In particolare l'esposizione del teratogeno durante le prime due settimane di gravidanza può causare l'aborto spontaneo, che può essere di fatto un meccanismo naturale per prevenire lo sviluppo di un feto affetto da malformazioni, ma il periodo di

maggior vulnerabilità è quello compreso tra la terza e l'ottava settimana di gravidanza in quanto è l'arco di tempo in cui si stanno sviluppando gli organi del feto. [2]

Uno fra i più noti farmaci teratogeni è la talidomide. Esso è stato sviluppato negli anni '50 come sedativo e anti-nausea e veniva assunto dalle donne gravide. Solo negli anni '60 si è scoperto che la talidomide provocava delle deformazioni nei feti e in particolare interferiva con lo sviluppo degli arti in via di formazione. Questo agente teratogeno ha colpito tra i 10000 e i 20000 bambini in tutto il mondo prima di venire ufficialmente ritirato dal mercato mondiale nel 1961. [2]

Un altro pericoloso teratogeno è senza dubbio l'alcol. L'abuso di alcol durante la gravidanza può provocare la Sindrome Alcolica Fetale (SAF) in cui l'alcol assunto dalla donna gravida attraversa la placenta e danneggia il feto in via di sviluppo. I sintomi della SAF possono variare ma possono includere testa piccola, alterate caratteristiche facciali, difetti cardiaci e del sistema nervoso centrale, ritardo nello sviluppo cognitivo, problemi di comportamenti e di difficoltà di apprendimento. La SAF è completamente evitabile se le donne evitano di consumare l'alcol. [2]

Anche il fumo può avere effetti dannosi sia a breve che a lungo termine sullo sviluppo del feto; in particolare può provocare: ritardi nella crescita fetale dato che riduce il flusso sanguigno verso la placenta, limitando l'apporto di sostanze nutritive al feto; nascita prematura e quindi un basso peso alla nascita; malformazioni congenite in quanto influenza lo sviluppo degli organi e dei tessuti del feto; mortalità infantile. [2]

Altri tipi di anomalie sono quelle genetiche che rappresentano circa un terzo di tutti i casi di difetti alla nascita di un bambino. Questo tipo di anomalie sono causate dalle mutazioni che sono date da errori nella replicazione del DNA o da agenti ambientali chiamati mutageni. Questi ultimi si suddividono in mutageni fisici, come le radiazioni, e mutageni chimici, che raggruppano tutte quelle sostanze chimiche presenti nell'ambiente come, ad esempio, pesticidi o certi inquinanti atmosferici.

Alcune delle malattie genetiche più comuni non sono tuttavia causate da agenti mutageni ma da una particolare condizione definita aneuploidia. L'aneuploidia è una condizione genetica in cui un individuo presenta un numero anormale di cromosomi nelle sue cellule; questi possono essere in eccesso o in difetto rispetto al numero caratteristico della specie umana ovvero 46. L'aneuploidia può essere causata da errori durante la divisione cellulare, come la non disgiunzione cromosomica, in cui i cromosomi non si separano correttamente, portando ad una distribuzione ineguale dei cromosomi nelle cellule figlie. Ciò può accadere sia durante la meiosi, divisione cellulare che porta

alla formazione dei gameti, sia durante la mitosi, divisione cellulare che forma le cellule somatiche. Le aneuploidie possono avere effetti variabili sulla salute e sullo sviluppo degli individui a seconda dei cromosomi coinvolti e della gravità delle aneuploidie. Alcune di queste possono essere incompatibili con la vita, mentre altre possono causare condizioni mediche più lievi.

Tra le anomalie più note che si possono avere in seguito ad un mal disgiungimento del cromosoma X vi è la sindrome della tripla X. Quest'anomalia si ha quando una cellula uovo riceve entrambi i cromosomi X in seguito ad una non disgiunzione e viene fecondata da uno spermatozoo recante il cromosoma X. Il risultato è uno zigote XXX. Donne affette da tale sindrome presentano un lieve deficit intellettivo e possono essere sterili. Se l'uovo che riceve entrambi i cromosomi X viene fecondata da uno spermatozoo avente un cromosoma Y allora si sviluppa la sindrome di Klinefelter. Gli uomini affetti da tale anomalia sono in genere maschi sterili, di media intelligenza, caratterizzati da testicoli non sviluppati, peli radi e braccia e gambe insolitamente lunghe. [2]

Un altro possibile esito della non disgiunzione del cromosoma X è che una cellula uovo può non ricevere alcun cromosoma X in quanto vengono eliminati con il primo corpo polare. Se questa cellula uovo viene fecondata da uno spermatozoo recante un cromosoma Y lo zigote muore per mancanza di geni fondamentali presenti sul cromosoma X; se la cellula uovo viene fecondata da uno spermatozoo recante un cromosoma X si ha una femmina con la sindrome di Turner, caratterizzata da un set cromosomico XO, dove O rappresenta l'assenza di un cromosoma sessuale. Circa il 97% dei feti affetti da sindrome di Turner muoiono prima della nascita. [2]

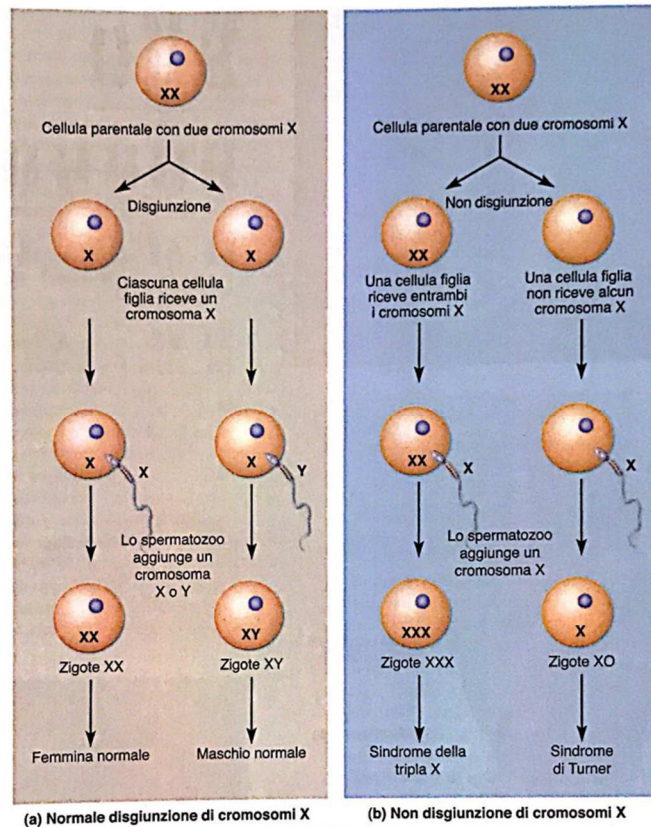


Figura 1.3: Disgiunzione dei cromosomi X, a) normale disgiunzione del cromosoma X, b) due possibili risultati della mal disgiunzione del cromosoma X.

L'anomalia autosomica più comune è la sindrome di Down, anche nota come trisomia 21. È una condizione genetica causata dalla presenza di un cromosoma 21 extra: invece dei normali due cromosomi 21 presenti nelle cellule umane, le persone affette da sindrome di Down ne hanno tre. Le caratteristiche fisiche tipiche di un individuo affetto da sindrome di Down includono occhi a mandorla, un naso piccolo e piatto, orecchie piccole e una lingua protrusa. Tali individui sono spesso affetti da ritardo mentale, talvolta grave. Circa il 75% delle persone affette da trisomia 21 muore prima della nascita; il 20% muore prima dei 10 anni.

Vi sono, inoltre, ulteriori complicazioni fetali che non dipendono da malformazioni congenite e che sono spesso legate a vari fattori che possono influenzare lo sviluppo e la salute del feto durante la gravidanza, quali: fattori genetici, ambientali o infettivi.

Il primo trimestre è il più delicato di tutti perché non devono esserci tutte le condizioni affinché la fecondazione avvenga, ma anche che l'embrione formatosi si impianti correttamente. In questo primo periodo di gravidanza, le complicazioni più frequenti alle quali si va incontro sono: l'aborto, la gravidanza multifetale e la gravidanza extrauterina.

L'aborto spontaneo si verifica quando una gravidanza si interrompe in modo inaspettato prima della ventesima settimana di gestazione, solitamente entro le prime 10-12 settimane. Le cause dell'aborto spontaneo possono essere varie e spesso non completamente comprese. Tuttavia, alcune delle possibili cause includono: anomalie cromosomiche nel feto; problemi con la formazione dell'embrione; anomalie uterine o difetti congeniti dell'utero. I sintomi di un aborto spontaneo possono includere: sanguinamento vaginale, che può variare da lieve a abbondante; dolore addominale o pelvico; contrazioni uterine. Generalmente la diagnosi di un aborto spontaneo si basa su un'ecografia che mostra la mancanza del battito cardiaco fetale. [4]

La gravidanza multifetale è una gravidanza in cui una donna ospita simultaneamente più di un feto nel suo utero, come nel caso di una gravidanza gemellare. Il rischio di avere una gravidanza multifetale è influenzato da fattori genetici e demografici. Inoltre, l'uso di tecniche di riproduzione assistita, come la fecondazione in vitro (FIV), aumenta notevolmente il rischio di gravidanze multiple. I principali rischi che seguono questa condizione sono: il ritardo della crescita fetale; il travaglio pretermine; le malformazioni congenite; la mortalità perinatale. L'incidenza di gravidanze multifetali è in aumento e generalmente sono diagnosticate con l'ecografia di routine alla sedicesima o ventesima settimana. [4]

La gravidanza extrauterina, anche nota come gravidanza ectopica, è una situazione in cui l'embrione si impianta e inizia a svilupparsi fuori dell'utero, di solito nelle tube di Falloppio (gravidanza tubarica), ma anche in altre parti come l'ovaio, l'addome o il collo dell'utero. Questa è una condizione medica grave e pericolosa che richiede un intervento medico immediato. La causa principale di una gravidanza extrauterina è un'ostacolata o rallentata progressione dell'embrione lungo le tube di Falloppio, che può essere dovuto a cicatrici, infiammazioni o malformazioni. La diagnosi di una gravidanza extrauterina spesso inizia con un esame ecografico, che può mostrare l'embrione fuori dall'utero o la mancanza di un battito cardiaco fetale nell'utero. [4]

Passato il primo trimestre, cambiano le complicazioni a cui una donna gravida può andare incontro. In particolare, dal secondo trimestre in poi, i problemi più frequenti riguardano: infezioni di varia natura; ipertensione; diabete gestazionale.

In gravidanza le infezioni sono molto comuni e possono riguardare sia il tratto urinario, come nel caso della cistite o della pielonefrite, che qualsiasi altra parte del corpo, come nel caso della varicella o dell'herpes. Tali infezioni contratte durante la gravidanza possono attraversare la placenta e

infettare il feto, causando una serie di problemi, tra cui danni al cervello, ritardo della crescita e malformazioni.

L'ipertensione in gravidanza è una condizione in cui la pressione sanguigna di una donna incinta è costantemente elevata. Ci sono diverse forme di ipertensione in gravidanza, tra cui:

- Ipertensione gestazionale: questa è una forma di ipertensione che si verifica dopo la ventesima settimana di gravidanza in donne che avevano una pressione sanguigna normale prima della gravidanza. Di solito scompare dopo il parto.
- Ipertensione cronica: alcune donne possono avere ipertensione preesistente prima della gravidanza e possono continuare ad avere pressione alta durante la gravidanza.
- Preeclampsia: questa è una condizione grave che può svilupparsi durante la gravidanza ed è caratterizzata da ipertensione e danni agli organi, di solito il fegato e i reni. Può causare gravi complicazioni per la madre e il feto.
- Eclampsia: questa è una forma avanzata di preeclampsia che può portare a convulsioni, coma e, in alcuni casi gravi, anche alla morte.

L'ipertensione in gravidanza può essere asintomatica, ma in alcuni casi può causare sintomi come mal di testa, visione offuscata, dolore addominale superiore o gonfiore alle mani e ai piedi. In generale è bene sottoporsi a numerosi controlli e monitorare spesso la pressione sanguigna, in modo tale da prevenire complicazioni per la salute della madre e del feto. [4]

Il diabete gestazionale si verifica quando una donna incinta sviluppa livelli elevati di zucchero nel sangue, generalmente dopo la ventesima settimana di gravidanza. La causa esatta del diabete gestazionale non è del tutto chiara, ma è probabilmente il risultato di cambiamenti ormonali e metabolici che si verificano durante la gravidanza. La maggior parte delle donne con diabete gestazionale non presenta sintomi evidenti; tuttavia, in alcuni casi, possono verificarsi sintomi come sete eccessiva, aumento della minzione, affaticamento e visione offuscata. Il diabete gestazionale può aumentare il rischio di alcune complicazioni sia per la madre che per il feto. Queste possono includere: aumento del rischio di sviluppare il diabete tipo 2 in futuro per la madre e per il feto; parto prematuro; macrosomia fetale, dato da un feto con peso alla nascita superiore alle media (maggiore di 4 Kg); aumento del rischio di un parto cesareo; ipotonia, ovvero sviluppo di muscoli deboli nel neonato; ipotensione, ovvero pressione sanguigna bassa nel neonato. La diagnosi del diabete gestazionale coinvolge solitamente test di screening, come il test di tolleranza al glucosio, e, in caso

di conferma della diagnosi, è bene monitorare regolarmente la glicemia e, in alcuni casi, assumere specifici farmaci antidiabetici. [4]

Infine, durante l'ultima fase della gravidanza si può incorrere a parto pretermine o natimortalità.

Il parto pretermine, o parto prematuro, si verifica quando un bambino nasce prima della trentasettesima settimana di gravidanza. Le cause del parto pretermine non sono sempre chiare e possono variare da caso a caso. In generale, le cause più comuni includono: infezioni uterine o vaginali; problemi con la placenta; diabete gestazionale; ipertensione in gravidanza; gravidanze multiple. I neonati nati prematuramente possono affrontare una serie di complicazioni a causa della loro immaturità. Queste possono includere: difficoltà respiratorie, poiché i polmoni non sono completamente sviluppati; problemi di alimentazione e nutrizione; rischio aumentato di infezioni; problemi cardiaci; problemi di sviluppo, inclusi ritardi nello sviluppo motorio e cognitivo. I neonati prematuri possono richiedere cure speciali in una terapia intensiva neonatale per affrontare le complicazioni associate alla prematurità. [4]

La natimortalità rappresenta la morte di un feto dopo il primo trimestre di gestazione o durante il parto. Le cause della natimortalità possono variare e possono includere anomalie genetiche fetali, problemi placentari, anomalie dell'utero o del collo dell'utero, infezioni, condizioni mediche preesistenti della madre e altri fattori. Aver avuto una pregressa natimortalità o aborto tardivo (ossia a 16-20 settimane) aumenta il rischio di morte fetale nelle gravidanze successive. La gestione della natimortalità pregressa in gravidanza richiede un'attenta valutazione medica, comprese indagini diagnostiche e trattamenti mirati, al fine di identificare le cause sottostanti e cercare di prevenire ulteriori casi di natimortalità nelle gravidanze successive. [4]

Capitolo 2: Elettrocardiogramma fetale

2.1: Cenni di anatomia e fisiologia cardiaca

Il cuore è un muscolo striato che svolge la fondamentale funzione di pompare il sangue in tutto l'organismo. Esso è localizzato all'interno della cavità toracica, nel mediastino, che corrisponde allo spazio compreso tra i polmoni, e posteriormente al piano sternale. La porzione superiore del cuore, chiamata base, è caratterizzata da un diametro di circa 9 cm nei cuori adulti, mentre la porzione inferiore dello stesso, denominata apice, si restringe in una punta smussa situata sopra il diaframma.

Il cuore è rivestito e protetto da una membrana sottile che lo protegge e lo mantiene al suo posto all'interno del torace, il pericardio. Il pericardio è costituito da due foglietti distinti: il foglietto esterno è definito pericardio parietale, il quale forma una membrana sierosa disposta in prossimità della superficie del cuore e costituisce, così, il pericardio viscerale o epicardio, dove decorrono le ramificazioni maggiori dei vasi sanguigni coronarici. Tra i due foglietti è presente uno spazio chiamato cavità pericardica disposta intorno al cuore e contenente un liquido, il liquido pericardico, prodotto dal pericardio sieroso, che garantisce la lubrificazione dei foglietti permettendo così al cuore di battere con un minimo attrito. Nella parte centrale della parete cardiaca si trova il miocardio, uno spesso strato di muscolo cardiaco che costituisce la maggior parte della massa del cuore. Questo tessuto muscolare è responsabile della contrazione ritmica del cuore che spinge il sangue attraverso il sistema circolatorio. Le cellule del muscolo cardiaco sono dette miociti o cardiociti e sono raggruppate in fasci che si attorcigliano intorno al cuore formando il cosiddetto vortice del miocardio. [2]

Il cuore è composto da quattro camere distinte. Le due camere superiori, conosciute come atrio destro e atrio sinistro, sono posizionate nella metà superiore del cuore, mentre le due camere inferiori, il ventricolo destro e il ventricolo sinistro, si trovano nella metà inferiore dello stesso. Queste quattro camere sono delimitate superficialmente da tre solchi, o incavi, che sono ricoperti da tessuto adiposo e attraverso i quali passano i vasi coronarici. Il solco coronario o atrioventricolare si trova in prossimità della base del cuore e separa gli atri dai ventricoli sottostanti. Attraverso questo solco passano i vasi coronarici. Il solco interventricolare anteriore, invece, si trova sulla faccia anteriore del cuore ed è posizionato obliquamente verso il basso. Infine, il solco interventricolare posteriore si trova sulla faccia posteriore del cuore ed è anch'esso inclinato verso il basso. [2]

Gli atri ricevono il sangue che ritorna al cuore attraverso le grandi vene e hanno la funzione di pomparlo all'interno dei ventricoli. Gli atri hanno pareti sottili, poiché devono solo spingere il sangue nei ventricoli direttamente al di sotto di essi. Dalla parte dei ventricoli, il sangue viene pompato nelle arterie per essere distribuito in tutto il corpo. In particolare, il ventricolo destro, costituito principalmente da tessuto muscolare, pompa il sangue solo nei polmoni, da dove il sangue ritorna nell'atrio sinistro. Il ventricolo sinistro, invece, pompa il sangue nell'intero organismo ed è dotato di una parete molto più spessa rispetto alle altre cavità, poiché deve eseguire un lavoro più impegnativo. I ventricoli sono caratterizzati da creste interne definite trabecole carnee che svolgono la funzione di impedire alle pareti ventricolari di aderire tra loro come ventose quando il cuore si contrae e permettono alle camere di espandersi appena sono riempite. [2]

Tra ogni atrio e il sottostante ventricolo è presente una valvola che assicura un flusso unidirezionale del sangue. Le valvole cardiache sono anche presenti nel punto in cui ogni ventricolo comunica con l'arteria di grande calibro; invece, non è presente nessuna valvola dove le grandi vene si aprono negli atri.

Le valvole che regolano le aperture tra gli atri e i ventricoli sono conosciute come valvole atrioventricolari (AV). Queste valvole includono la valvola atrioventricolare destra, chiamata anche valvola tricuspide poiché è composta da tre cuspidi, e la valvola atrioventricolare sinistra o bicuspidale, comunemente nota come valvola mitrale a causa della sua particolare forma. Quando i ventricoli sono in uno stato rilassato, le valvole atrioventricolari si aprono, consentendo al sangue di fluire liberamente dall'atrio al ventricolo sottostante. Tuttavia, quando i ventricoli si contraggono durante il battito cardiaco, il sangue è spinto verso l'alto, creando una pressione sulle cuspidi delle valvole atrioventricolari. Questa pressione determina la chiusura delle valvole atrioventricolari, impedendo il reflusso del sangue dall'interno del ventricolo all'atrio. Questo meccanismo assicura che il sangue venga pompato in avanti attraverso il sistema circolatorio e impedisce il reflusso all'indietro, contribuendo così all'efficacia della pompa cardiaca. [2]

Le valvole tra i ventricoli e le grandi arterie, invece, sono chiamate valvole semilunari e sono composte da tre cuspidi. Le due principali valvole semilunari sono: la valvola semilunare polmonare, che collega il ventricolo destro al tronco polmonare, e la valvola semilunare aortica, che connette il ventricolo sinistro all'aorta. Quando il sangue si trova nei ventricoli, crea una pressione che spinge le cuspidi delle valvole semilunari verso l'alto, chiudendo rapidamente l'apertura. Questa chiusura impedisce al sangue di scorrere all'indietro verso i ventricoli. In questo modo, le valvole semilunari

assicurano che il sangue venga pompato in avanti nelle arterie principali (tronco polmonare e aorta) durante la contrazione dei ventricoli, garantendo un flusso unidirezionale attraverso il sistema circolatorio. [2]

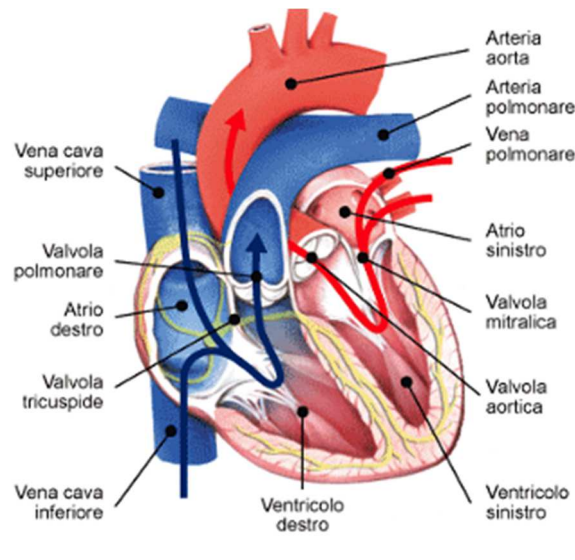


Figura 2.1: Struttura anatomica del cuore

Il cuore, grazie alla sua struttura, garantisce, quindi, la circolazione sanguigna tramite un continuo ciclo di contrazione e rilassamento che prende il nome di ciclo cardiaco. Durante la fase del ciclo definita sistole, una cavità cardiaca è sottoposta a contrazione da parte dell'eccitazione elettrica, così da indurre l'espulsione del sangue dalla cavità. In modo contrario, nella fase del ciclo nota come diastole, una cavità viene rilassata permettendo così al sangue di confluire all'interno. Nel corso del ciclo cardiaco tutte e quattro le camere attraversano un alternarsi di fasi di sistole e fasi di diastole. La sistole e la diastole sono contemporanee tra la metà destra e la metà sinistra del cuore, ma avvengono in modo differente tra gli atri e ventricoli, in particolare la sistole atriale precede leggermente quella ventricolare.

Il ciclo cardiaco inizia quando le quattro cavità cardiache sono in uno stato di diastole. Durante questa fase, i ventricoli sono parzialmente riempiti poiché le valvole atrioventricolari (AV) sono aperte, consentendo al sangue di fluire dalle vene cave e dalle vene polmonari nei ventricoli. A questo punto, il nodo senoatriale (SA) si attiva e stimola gli atri, che iniziano a contrarsi, completando così il riempimento dei ventricoli. Successivamente, gli atri si rilassano, e allo stesso tempo, inizia la sistole ventricolare poiché l'eccitazione elettrica si diffonde dal nodo atrioventricolare (AV) verso il basso attraverso il fascio atrioventricolare (AV) e le fibre di Purkinje. Questo impulso elettrico raggiunge quindi i ventricoli, che si contraggono. Il riempimento dei ventricoli porta alla chiusura

delle valvole AV e all'apertura delle due valvole semilunari, la valvola aortica e la valvola polmonare. Queste valvole permettono al sangue di essere espulso dai ventricoli, nel tronco dell'aorta e del tronco polmonare rispettivamente. Una volta che i ventricoli hanno espulso il sangue, ritornano a uno stato di diastole e si preparano per ricevere nuovamente il sangue attraverso l'apertura delle valvole atrioventricolari. Il cuore è ora pronto per iniziare un nuovo ciclo cardiaco. Questo ciclo si ripete ad intervalli regolari, controllati dal nodo SA, e avviene approssimativamente ogni 0,8 secondi in un cuore adulto normale a riposo. [2]

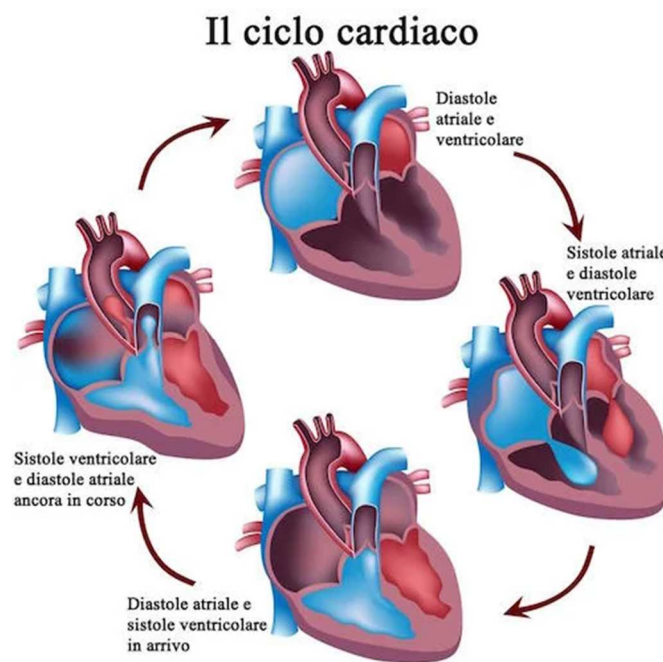


Figura 2.2: Il ciclo cardiaco

L'attività contrattile del cuore sopra descritta si correla alla sua attività elettrica, la quale può essere registrata attraverso l'elettrocardiogramma.

2.2: Segnale elettrocardiografico ed elettrocardiogramma

Un elettrocardiogramma, comunemente abbreviato come ECG o EKG (dal tedesco Elektrokardiogramm), è un test medico che registra l'attività elettrica del cuore nel corso del tempo. Il dispositivo medico utilizzato per registrare l'ECG è l'elettrocardiografo, inventato nel 1887 da Augustus Waller e perfezionato successivamente da William Einthoven. [6]

L'elettrocardiogramma è utilizzato per:

- Diagnosi di patologie cardiache: l'ECG è utilizzato per diagnosticare una vasta gamma di problemi cardiaci, tra cui infarto miocardico, aritmie (battito cardiaco irregolare), blocco cardiaco e altre condizioni.
- Valutazione della funzionalità cardiaca: l'ECG fornisce informazioni sul ritmo e la frequenza cardiaca, consentendo ai medici di valutare la funzionalità generale del cuore.
- Monitoraggio a lungo termine: alcuni pazienti portano con sé dispositivi di monitoraggio cardiaco che registrano continuamente l'ECG per un periodo prolungato, aiutando a identificare aritmie o altri problemi intermittenti.

Durante un ECG, vengono applicati elettrodi sulla pelle del paziente che registrano le variazioni di potenziale elettrico generate dalle contrazioni elettriche delle cellule cardiache, in particolare quando le cellule muscolari cardiache (miociti) si depolarizzano e ripolarizzano. [7] I segnali elettrici vengono poi amplificati e trasformati in immagini video oppure registrati graficamente sotto forma di un tracciato su carta (tracciato elettrocardiografico).

L'impulso elettrico che viene registrato tramite l'ECG è inizialmente generato dalle cellule specializzate del nodo senoatriale (nodo SA), noto anche come "marcapasso naturale del cuore". Dall'origine nel nodo SA, l'impulso elettrico si diffonde attraverso gli atri, causando la contrazione degli atri e spingendo il sangue nei ventricoli. Questa propagazione dell'impulso elettrico è fondamentale per una contrazione coordinata del cuore. Dopo essere passato attraverso gli atri, l'impulso elettrico raggiunge il nodo atrioventricolare (AV), dove subisce un ritardo intenzionale. Questo ritardo è importante perché consente agli atri di contrarsi completamente e di svuotare il loro contenuto nei ventricoli prima che questi si contraggano. In seguito, l'impulso elettrico si propaga lungo il fascio di His, che si divide in rami più piccoli chiamati fibre di Purkinje, le quali portano l'impulso elettrico alle cellule muscolari dei ventricoli, causando la contrazione sincronizzata dei ventricoli. Questa contrazione spinge il sangue nelle arterie principali (aorta e arteria polmonare) e nel resto del corpo.

Il tracciato elettrocardiografico è caratterizzato da una sequenza di deflessioni positive e negative, denominate onde, separate da alcuni tratti rettilinei, denominati segmenti. Per convenzione, il tracciato elettrocardiografico è riportato su carta millimetrata. In un tipico tracciato sull'asse verticale vengono rappresentati i voltaggi in millivolt (mV) e su quello orizzontale il tempo espresso in secondi (s). In assenza di segnale elettrici la registrazione si assesta su una linea di riferimento,

definita isoelettrica. L'elettrocardiografo è tarato in modo tale che 1 mV corrisponde a una deflessione di 10 mm. La carta millimetrata scorre ad una velocità di 25 millimetri al secondo, quindi ogni millimetro corrisponde a 40 ms. [5]

Diversi fattori possono alterare il segnale elettrico finale registrato nell'ECG:

- Fattori cardiaci: l'attività elettrica del cuore può essere influenzata da condizioni come aritmia, ischemia (mancanza di flusso sanguigno al muscolo cardiaco) e anomalie strutturali del cuore.
- Fattori extracardiaci: fattori al di fuori del cuore possono influenzare il segnale registrato. Questi includono la posizione del cuore all'interno del corpo, che può variare tra gli individui e influenza l'ampiezza dei segnali elettrici registrati nell'ECG; il tipo di tessuto tra il cuore e l'elettrodo di registrazione (ad esempio, pelle, muscoli, grasso), aventi una diversa conducibilità elettrica; la distanza tra il cuore e l'elettrodo, in quanto gli elettrodi posizionati in diverse parti del corpo registrano segnali con ampiezze e caratteristiche variabili.

La comprensione di questi fattori è essenziale per interpretare con precisione i risultati dell'ECG. Cardiologi e altri professionisti sanitari utilizzano la loro conoscenza di questi principi per diagnosticare diverse condizioni cardiache e valutare la salute cardiaca complessiva dei pazienti basandosi sulle informazioni fornite dall'ECG. [5]

Il segnale elettrocardiografico è composto da diverse componenti principali, tra cui:

- Onde P: rappresentano la depolarizzazione degli atri, le camere superiori del cuore, durante il battito cardiaco.
- Complesso QRS: indica la depolarizzazione dei ventricoli, le camere inferiori del cuore, e la conseguente contrazione dei ventricoli.
- Onda T: riflette la ripolarizzazione dei ventricoli, ovvero il recupero alla loro condizione di riposo dopo la contrazione.
- Segmento ST: è un segmento orizzontale tra il complesso QRS e l'onda T ed è importante per valutare l'ischemia (mancanza di flusso sanguigno al muscolo cardiaco) e altre anomalie.
- Segmento PR: indica il tempo di conduzione atrio-ventricolare.
- Segmento QT: indica il tempo di depolarizzazione e ripolarizzazione ventricolare. [5]

Le onde elettrocardiografiche sono caratterizzate da specifici valori normativi. In particolare, l'onda P ha una durata tra i 60 e i 100 ms e la sua altezza non deve mai superare i 2,5 mm (0,25 mV) in qualsiasi derivazione. Il complesso QRS è invece caratterizzato da una durata tra i 60 e i 100 millisecondi, mentre la sua altezza può variare notevolmente tra le derivazioni. L'onda T ha una durata che varia tra i 100 e i 250 ms, mentre la sua altezza può variare tra le derivazioni. Le inversioni delle onde T o onde T appuntite possono essere indicative di problemi cardiaci. Il segmento ST dovrebbe essere al livello della linea di base (isoelettrico) in condizioni normali. Deviazioni significative dal livello di base possono essere indicative di ischemia o infarto miocardico. Un intervallo PR normale è, invece, caratterizzato da una durata tra i 120 e i 200 ms. Infine, l'intervallo QT è normalmente inferiore a 440 ms negli uomini e 460 ms nelle donne.

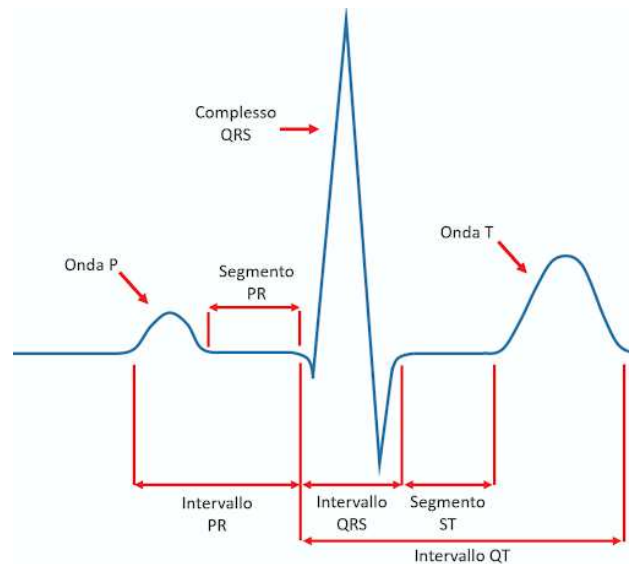


Figura 2.3: Componenti del segnale ECG.

2.3: Metodi di acquisizione del segnale elettrocardiografico

2.3.1: Metodi di acquisizione del segnale elettrocardiografico nell'adulto

L'elettrocardiogramma può essere diretto o indiretto e queste due denominazioni si riferiscono a due approcci diversi per la registrazione dell'attività elettrica del cuore.

L'ECG diretto, noto anche come "ECG a invasione", consiste nel posizionamento degli elettrodi direttamente sull'epicardio, sulla superficie del cuore. Questo metodo è solitamente utilizzato in contesti clinici altamente specializzati, come durante un cateterismo cardiaco. Durante un cateterismo cardiaco, un sottile catetere è inserito attraverso un vaso sanguigno e guidato fino

all'interno del cuore. Gli elettrodi posti sul catetere possono quindi registrare l'attività elettrica direttamente dal cuore. Questa tecnica è utilizzata per valutare con precisione l'attività elettrica del cuore in situazioni specifiche, come per l'identificazione di aritmie gravi o per la mappatura dell'attività elettrica del cuore durante procedure di ablazione.

L'ECG indiretto, o "ECG a superficie", è l'approccio più comune ed è utilizzato nella maggior parte dei casi clinici. In questo metodo, gli elettrodi vengono posizionati sulla superficie del corpo, di solito sul torace, sulle braccia e sulle gambe del paziente. Gli elettrodi registrano le variazioni di potenziale elettrico generate dalle contrazioni elettriche del cuore attraverso la parete toracica e il tessuto circostante. Questo segnale viene amplificato e registrato graficamente per creare il tracciato dell'ECG.

L'ECG indiretto è non invasivo e può essere eseguito facilmente in un ambiente ambulatoriale o ospedaliero. È ampiamente utilizzato per la diagnosi e il monitoraggio di una vasta gamma di disturbi cardiaci, dall'aritmia cardiaca all'infarto miocardico.

È bene esplicitare quale sia lo standard da seguire nel caso di acquisizione di un segnale ECG utilizzando il metodo indiretto; in particolare occorre definire le derivazioni dove vengono posti gli elettrodi.

Tipicamente, l'esecuzione di un elettrocardiogramma viene effettuata seguendo uno schema a 12 derivazioni: 6 degli arti, di cui 3 unipolari e 3 bipolari, che misurano l'attività elettrica sul piano frontale; 6 derivazioni precordiali unipolari che misurano l'attività elettrica sul piano orizzontale. [5] La differenza tra le derivazioni bipolari e quelle unipolari è che nelle prime viene registrato la differenza di potenziale tra due elettrodi situati in due punti differenti della superficie corporea, nelle seconde uno dei due elettrodi permane ad un potenziale all'incirca costante lungo tutto il ciclo cardiaco. Tale elettrodo è detto indifferente, mentre l'altro elettrodo è definito esplorante.

Sul piano frontale sono quindi presenti 3 derivazioni bipolari che si suddividono in:

- I: l'elettrodo positivo è posizionato sull'avambraccio sinistro, l'elettrodo negativo è posizionato sull'avambraccio destro. Questa derivazione registra l'attività elettrica tra il braccio sinistro e il braccio destro, fornendo una visione orizzontale del cuore.
- II: l'elettrodo positivo è posizionato sull'avambraccio destro, l'elettrodo negativo è posizionato sulla gamba sinistra. Questa derivazione registra l'attività elettrica tra il braccio destro e la gamba sinistra, fornendo una visione diagonale inferiore del cuore.

- III: l'elettrodo positivo è posizionato sull'avambraccio sinistro, e l'elettrodo negativo è posizionato sulla gamba sinistra. Questa derivazione registra l'attività elettrica tra il braccio sinistro e la gamba sinistra, fornendo una visione diagonale inferiore del cuore, ma da un diverso angolo rispetto alla derivazione II. [5]

Queste tre derivazioni vengono definite “Derivazioni fondamentali di Einthoven”.

Sempre sul piano frontale sono presenti 3 derivazioni unipolari definite nel seguente modo:

- aVR: l'elettrodo positivo è posizionato sulla gamba destra, e gli elettrodi negativi sono posizionati sull'avambraccio sinistro e sulla gamba sinistra. Questa derivazione registra l'attività elettrica nella direzione opposta rispetto alle altre derivazioni, fornendo una visione della parte destra del cuore.
- aVL: l'elettrodo positivo è posizionato sull'avambraccio sinistro, mentre gli elettrodi negativi sono posizionati sull'avambraccio destro e sulla gamba sinistra. Questa derivazione registra l'attività elettrica dal punto di vista dell'avambraccio sinistro.
- aVF: L'elettrodo positivo è posizionato sulla gamba sinistra, mentre gli elettrodi negativi sono posizionati sugli avambracci destro e sinistro. Questa derivazione registra l'attività elettrica dal punto di vista delle gambe.

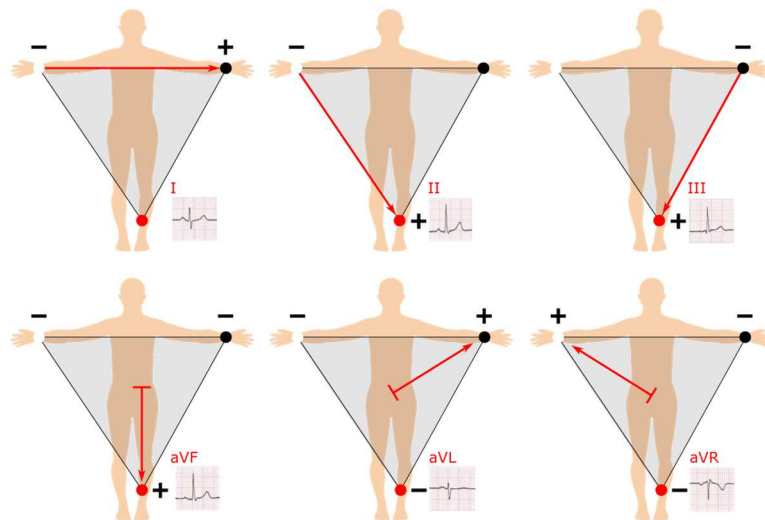


Figura 2.4: Derivazioni sul piano frontale.

Sul piano orizzontale abbiamo invece le cosiddette “Derivazioni unipolari precordiali di Wilson” (V1-V6) in cui l'elettrodo indifferente è costituito da un terminale centrale connesso con i 3 elettrodi agli

arti di Einthoven. L'elettrodo esplorante viene posto in punti convenzionali del torace con il fine di rilevare gli eventi elettrici che avvengono nel miocardio. [5]

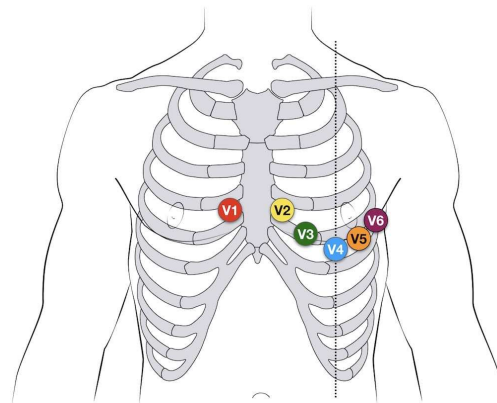


Figura 2.5: Derivazioni V1, V2, V3, V4, V5, V6.

L'elettrocardiogramma registra ciascuna derivazione separatamente, o in sequenza o, in alcuni strumenti, è possibile registrare contemporaneamente diverse derivazioni. [5]

Inoltre, in corrispondenza dei diversi siti dove sono posizionati gli elettrodi si registrano segnali ECG con morfologie differenti.

In genere un elettrocardiogramma normale inizia con un'onda P che riflette la depolarizzazione degli atri, generalmente dal destro al sinistro, è ciò viene rappresentato sull'ECG da una deflessione positiva dell'onda P nelle derivazioni I, II, III. La negatività terminale nella derivazione precordiale V rappresenta la depolarizzazione successiva dell'atrio sinistro. L'ampiezza dell'onda P non dovrebbe superare i 2,5 mm (0,25 mV), e la sua durata non dovrebbe superare gli 0,11 s. L'onda P può presentare una piccola incisione, indicando l'attivazione separata dell'atrio destro e sinistro. Il segmento PR varia normalmente tra gli 0,12 s e gli 0,20 s ed è generalmente isoelettrico, ma può essere deviato dalle anomalie nella ripolarizzazione degli atri, come quella causata da un infarto atriale. La durata del complesso QRS varia tra 0,06 s e 0,10 s. L'onda Q non dovrebbe superare gli 0,03 s e la sua profondità di solito non supera i 3 mm. L'altezza dell'onda R di solito non supera i 20-25 mm. Il complesso è principalmente positivo sia nella derivazione I che nella derivazione II. L'onda T di solito punta nella stessa direzione del complesso QRS e l'area che sottende è approssimativamente simile a quella inclusa in quest'ultimo. L'intervallo QT normale dipende dalla frequenza cardiaca. Con una frequenza cardiaca normale di circa 70 bpm, l'intervallo QT misura circa 0,4 s. L'intervallo QT può essere corretto per la frequenza cardiaca (QTc) secondo la formula di Bassett:

$$QTc = QT \text{ intervallo} / \text{radice quadrata dell'intervallo RR} \quad (1)$$

Il segmento ST è normalmente isoelettrico, e la deviazione dello ST dalla linea di base spesso indica anomalie clinicamente significative. Di solito, l'intervallo ST non è di interesse clinico a meno che l'intervallo QT sia abbreviato o prolungato, come ad esempio in caso di iper- o ipocalcemia, rispettivamente. [5]

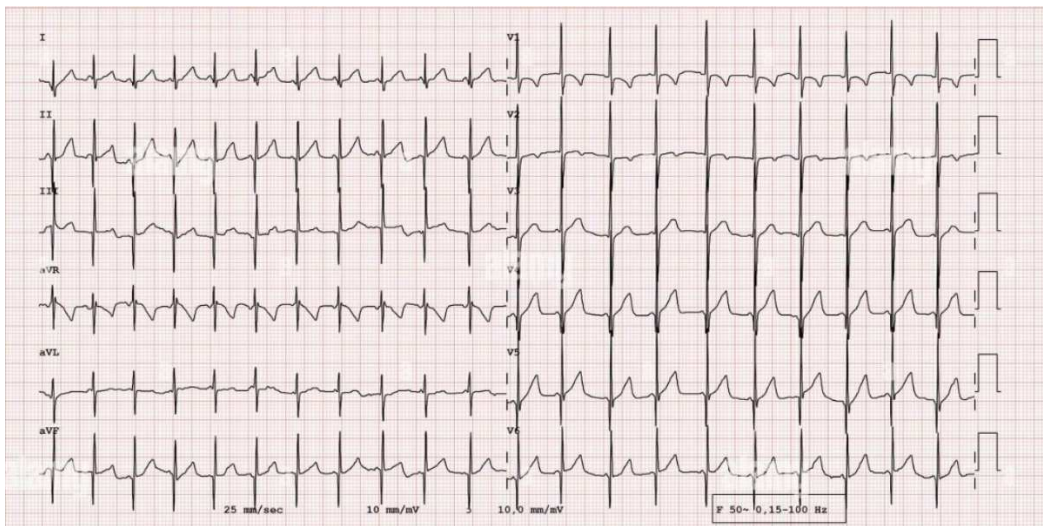


Figura 2.6: Esempio di un ECG privo di anomalie di un bambino.

2.3.2: Metodi di acquisizione del segnale elettrocardiografico nel feto

L'analisi delle procedure per il monitoraggio dell'attività cardiaca fetale ha rivestito un ruolo cruciale nella ricerca biomedica per molti secoli a causa della sua fondamentale importanza nella tutela della vita e della salute del nascituro. Una diagnosi precoce delle anomalie e dei difetti cardiaci fetali durante la gravidanza potrebbe consentire il trattamento delle patologie nelle prime fasi dello sviluppo fetale, contribuendo a prevenire l'insorgenza di malattie permanenti o, nei casi più gravi, un esito fatale. [8]

Per analizzare il battito cardiaco fetale, anche conosciuto come Fetal Electrocardiography o FECG, si possono utilizzare due modalità di acquisizione del segnale: quella diretta (DFECG) e quella indiretta (IFECG). La prima, definita anche modalità invasiva, è utilizzata nel monitoraggio elettronico continuo del cuore fetale (CFM) e consiste nell'applicare gli elettrodi direttamente sul cuoio capelluto del feto. Il CFM è comunemente utilizzato durante la fase di travaglio del parto quando si desidera una valutazione accurata e continua della frequenza cardiaca fetale e delle sue variazioni. Offre un

segnale di alta qualità meno soggetto al rumore; tuttavia la sua applicabilità è limitata al periodo del travaglio e, inoltre, è una tecnica invasiva che può portare allo sviluppo di infezioni. La modalità indiretta, o anche definita non invasiva, viene utilizzata durante la cardiocografia (CTG) esterna, la quale rappresenta un metodo indiretto di monitoraggio fetale che registra l'attività elettrica del cuore fetale attraverso un trasduttore posto sulla superficie addominale materna. Questo trasduttore rileva sia la frequenza cardiaca fetale che le contrazioni uterine consentendo una valutazione completa della condizione fetale. Il segnale acquisito tramite la CTG, tuttavia, è affetto da una maggiore quantità di rumore rispetto al segnale acquisito tramite la modalità diretta, rumore che può essere sia di tipo fisiologico, come elettromiogrammi materni e fetali, elettroencefalogramma fetale, respirazione, ecc., sia di tipo non fisiologico, come il rumore dell'apparecchiatura o il rumore dato dall'interfaccia elettrodo/pelle.

Generalmente, dato il suo carattere non invasivo e il periodo più ampio di applicabilità, l'IFECG è considerato preferibile rispetto al DFECG. [9]

L'analisi dei tracciati fetali è un'importante componente del monitoraggio della salute fetale durante la gravidanza e il travaglio, ma presenta alcune criticità che devono essere prese in considerazione. Innanzitutto, l'interpretazione dei tracciati fetali può variare tra gli operatori sanitari e può essere soggettiva. Inoltre, bisogna tener conto della variabilità fisiologica: la frequenza cardiaca fetale è, infatti, influenzata da variabili fisiologiche, come l'età gestazionale, il sonno fetale, il movimento e lo stato di benessere del feto. Questa variabilità naturale può rendere difficile stabilire un "normale" range. Vi sono anche delle problematiche relative ai costi e alle risorse: l'analisi dei tracciati fetali richiede la disponibilità di personale sanitario addestrato e di attrezzature appropriate, il che può comportare costi e risorse significative. L'uso di tecnologie avanzate, come l'intelligenza artificiale (AI) e algoritmi di analisi automatizzata, può aiutare a migliorare l'accuratezza e l'oggettività dell'analisi dei tracciati fetali. In generale, il monitoraggio fetale è un processo complesso che richiede una combinazione di attenzione umana esperta e supporto tecnologico. Le criticità possono essere affrontate con una formazione adeguata, protocolli ben definiti e l'uso di tecnologie avanzate quando appropriato.

La morfologia del segnale FECG, acquisito tramite la modalità non invasiva, dipende non solo dalla posizione degli elettrodi, ma anche dalla posizione del feto, che non è sempre prevedibile. Di conseguenza, la definizione di una configurazione standard degli elettrodi non è possibile. Per ovviare tale problema, sono state proposte diverse configurazioni nel tentativo di standardizzare le

procedure di registrazione. Alcune di esse si basano sulle posizioni più probabili che il feto assume e considerano un numero limitato di derivazioni (da 4 a 8) per ottimizzare la semplicità di applicazione. Altre cercano di coprire il maggior numero possibile di posizioni fetali e considerano un alto numero di derivazioni (maggiori di 8) per ottimizzare la fattibilità dell'acquisizione del segnale. [8]

In generale, le configurazioni degli elettrodi per le registrazioni FECG non invasive possono essere divise in due categorie:

- Configurazioni puramente addominali, che possono a loro volta suddividersi in base al numero degli elettrodi utilizzati in:
 - Configurazione con quattro elettrodi: un elettrodo comune è posizionato sulla sinfisi pubica, mentre gli altri tre sono posizionati a sinistra, sopra e a destra dell'ombelico.
 - Configurazione con sei elettrodi: tre elettrodi sono posizionati in linea con l'ombelico (due a destra e uno a sinistra), uno è collocato sopra l'ombelico, un riferimento è posto sulla sinfisi pubica e un riferimento comune con segnale attivo a terra è posizionato sulla coscia sinistra o sulla schiena.
 - Configurazione con dieci elettrodi: quattro elettrodi sono disposti verticalmente al centro dell'addome materno (due sopra e due sotto l'ombelico), seguiti da due coppie posizionate rispettivamente a destra e sinistra della linea formata dai quattro precedenti. Il riferimento è collocato al centro dell'addome, vicino all'ombelico, mentre il terminale di terra si trova sulla coscia destra.
 - Configurazione con tredici elettrodi: la configurazione dell'elettrodo a stella a sei punte si ottiene posizionando 13 elettrodi addominali. La media di tutti i potenziali registrati rappresenta il riferimento comune.
 - Configurazione con trentadue elettrodi: 32 elettrodi vengono posizionati in base a punti di riferimento anatomici al fine di coprire l'addome materno, i lati e la schiena.

- Configurazioni miste, che si possono suddividere in:
 - Configurazione mista con otto elettrodi: vengono utilizzati otto elettrodi di cui cinque sono posizionati sull'addome intorno all'ombelico e tre sono posizionati sul torace.
 - Configurazione mista con nove elettrodi: dei nove elettrodi sei vengono posti sull'addome intorno all'ombelico, mentre tre vengono allineati al cuore materno.

- Configurazione mista con quattordici elettrodi: dodici elettrodi vengono posizionati in due linee orizzontali sull'addome materno, i due elettrodi rimanenti vengono collocati ciascuno su una spalla della madre.

A differenza delle configurazioni puramente addominali, le configurazioni miste forniscono anche tracciati puri dell'ECG materno (MECG). [8]

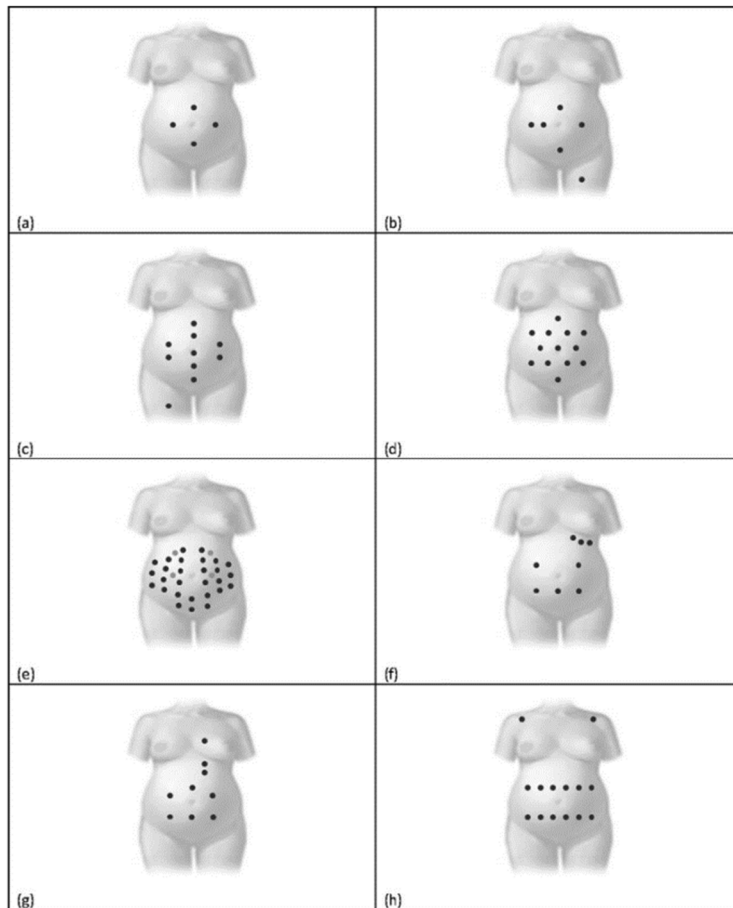


Figura 2.7: Configurazioni degli elettrodi per registrazioni addominali. Le configurazioni addominali pure considerano rispettivamente (A) quattro, (B) sei, (C) dieci, (D) tredici e (E) trentadue elettrodi. Invece, le configurazioni miste considerano (F) otto, (G) nove e (H) quattordici elettrodi.

Capitolo 3: Cambiamenti elettrocardiografici fetali durante la gravidanza

3.1: Caratteristiche della frequenza cardiaca fetale

La frequenza cardiaca fetale, o Fetal Heart Rate (FHR), è regolata dal sistema nervoso autonomo. Questa aumenta costantemente fino alla sedicesima settimana di gestazione e, successivamente, diminuisce di un battito al minuto (bpm) ogni settimana a causa dello sviluppo del sistema nervoso parasimpatico. [11] La variabilità della frequenza cardiaca fetale (FHRV, dall'inglese "Fetal Heart Rate Variability") è una caratteristica importante che viene valutata durante il monitoraggio fetale ed è considerata un indicatore dell'integrità del sistema nervoso autonomo del feto. La variabilità della frequenza cardiaca fetale può essere suddivisa in due principali categorie: variabilità a breve termine, la quale rappresenta variazioni ritmiche che si verificano a intervalli molto brevi (meno di 30 secondi) ed è correlata principalmente all'attività respiratoria fetale; variabilità a lungo termine, la quale si riferisce a variazioni più lente che si verificano nell'arco di minuti ed è associata all'attività del sistema nervoso autonomo e alla regolazione del cuore fetale. In generale una FHRV è considerata normale quando vi sono delle fluttuazioni regolari e ben definite nella frequenza cardiaca fetale, mentre quando queste non sono presenti è indice di distress fetale, condizione in cui il feto sperimenta una riduzione del suo benessere a causa di una mancanza di ossigeno o di altri problemi durante la gravidanza o il travaglio.

Di solito, si considera come range normale della FHR un valore compreso tra 110 e 160 bpm, anche se in alcuni casi un feto potrebbe avere una FHR di base tra i 90 e 110 bpm a causa di una maggiore maturazione del sistema nervoso parasimpatico. In un feto sano un valore di FHR superiore ai 160 bpm è da considerarsi come tachicardia. [11]

Per interpretare al meglio eventuali cambiamenti nel battito cardiaco fetale è necessario definirne la morfologia. Per questo è bene sapere che dopo 7 settimane di gestazione, il cuore fetale assume una conformazione anatomica simile a quella del cuore di un adulto, con quattro camere, ossia due atri e due ventricoli. Pertanto, dal punto di vista morfologico, i segnali elettrocardiografici dei feti e degli adulti mostrano innumerevoli somiglianze, includendo le stesse onde fondamentali: l'onda P, che riflette la depolarizzazione atriale; il complesso QRS, che è associato alla depolarizzazione ventricolare; l'onda T, che indica la ripolarizzazione ventricolare. [8]

Tuttavia, è importante notare che la funzione meccanica del cuore fetale è sostanzialmente diversa da quella del cuore adulto. Questa differenza è dovuta a variazioni strutturali necessarie per adattarsi alle diverse esigenze della circolazione sanguigna durante il periodo prenatale. Mentre il ventricolo sinistro del cuore adulto pompa il sangue nel corpo per fornire ossigeno e il ventricolo destro pompa il sangue nei polmoni per l'ossigenazione, nel feto l'ossigeno è fornito dalla placenta, quindi il sangue non deve essere pompato nei polmoni per questo scopo. Entrambi i ventricoli fetali pompano il sangue in tutto il corpo; in particolare, il ventricolo sinistro fornisce sangue al cuore stesso e al cervello, mentre il ventricolo destro è responsabile dell'apporto alle parti inferiori del corpo. [8]

Un'altra importante differenza è la distribuzione del flusso sanguigno tra i due ventricoli. Nel feto, il flusso sanguigno proveniente dal ventricolo destro è maggiore rispetto a quello proveniente dal ventricolo sinistro, portando a una maggiore massa muscolare cardiaca nella parte destra del cuore fetale. Di conseguenza, il vettocardiogramma fetale (VCG), cioè il vettore che indica la magnitudine e la direzione delle forze elettriche generate dal cuore durante un ciclo completo, è orientato diversamente rispetto al VCG dell'adulto. [8]

Come è stato menzionato in precedenza, l'ECG è molto utile al clinico per identificare le caratteristiche del Fetal Heart Rate e quindi per conoscere lo stato del feto.

Il ritmo del battito cardiaco fetale, infatti, può subire delle variazioni: esso può accelerare o decelerare, in seguito a diverse condizioni che possono essere fisiologiche o indotte.

Più nello specifico l'FHR può accelerare come conseguenza dell'attività somatica del feto, e diventano evidenti per la prima volta nel secondo trimestre di gestazione. Inoltre, l'assunzione di determinati farmaci può portare ad aumento del battito cardiaco fetale. Ad esempio uno studio sugli effetti dei corticosteroidi ha scoperto che questi farmaci sono in grado di aumentare i movimenti fetali e, di conseguenza, provocano l'accelerazione della frequenza cardiaca fetale entro le prime 24 ore dalla somministrazione, seguite da una riduzione di entrambi durante le successive 96 ore, anche se tali cambiamenti non implicano un peggioramento del benessere fetale. [10] [11]

L'FHR, inoltre, può anche decelerare in risposta alle contrazioni uterine. In genere, le decelerazioni sono più comuni nei feti prematuri, e possono avvenire sia prima del parto che durante il travaglio. Durante quest'ultima fase, si riscontrano in circa il 70-75% dei feti prematuri, in contrasto al 30-50% dei feti a termine. Si ritiene che tali cambiamenti siano collegati alla presenza di una minore quantità di gel di Wharton nel cordone ombelicale e ad una maggiore forza contrattile del cuore dovuta al

fatto che il miocardio fetale è meno sviluppato. Le decelerazioni intrapartum sono associate a una maggiore incidenza di ipossia, acidosi, processi neurologici anomali e a risultati neonatali avversi a lungo termine. [10] [11]

In generale, un indicatore del benessere fetale è rappresentato dalla presenza di schemi ciclici nella frequenza cardiaca fetale, in cui periodi di attività caratterizzati da un aumento della variabilità si alternano a periodi di apparente diminuzione della variabilità. Con l'avanzare dell'età gestazionale, si osserva una tendenza alla stabilizzazione dei modelli della FHR.

3.2: Cambiamenti dell'elettrocardiogramma fetale durante ipossia

L'ipossia fetale è una condizione in cui il feto riceve un'insufficiente quantità di ossigeno durante la gravidanza o il travaglio. L'ossigeno è essenziale per il corretto sviluppo e il funzionamento degli organi del feto, in particolare del cervello e del cuore. Questa condizione può variare per gravità, dalla breve e temporanea mancanza di ossigeno a problemi più gravi che possono causare danni permanenti al feto.

Il monitoraggio clinico fetale, basato sia sulla frequenza cardiaca fetale antepartum che sull'elettrocardiogramma fetale, rivela che la maggior parte dei difetti cardiaci e dei casi di privazione di ossigeno fetale si manifesta attraverso specifiche caratteristiche nella morfologia del FCG. In questo contesto, l'elettrocardiografia può essere considerata una delle fonti di riferimento più cruciali per valutare lo stato fetale durante la gravidanza e il travaglio, offrendo un elevato valore predittivo. Inoltre, si può ottenere una stima del rischio di ipossia attraverso l'indice di ipossia (HI) durante la fase del travaglio. La soglia HI per un insieme di valori FHR $s[n]$ è la somma di tutti i periodi di decelerazione (in minuti) divisa per la frequenza cardiaca fetale più bassa (in battiti al minuto) durante le decelerazioni, moltiplicata per 100. Il valore HI = 25 rappresenta un livello di soglia; per valori superiori a 25 il rischio di ipossia fetale è considerato elevato. Con un indice di ipossia calcolato di $HI \leq 24$, il rischio di ipossia fetale è considerato basso. [12]

Tra le cause più comuni di ipossia fetale vi sono i problemi legati alla placenta, l'organo che fornisce nutrienti e ossigeno al feto attraverso il flusso sanguigno materno. Se la placenta funziona in modo inadeguato o se si verifica un distacco prematuro della placenta, l'ossigeno potrebbe non essere consegnato in quantità sufficiente al feto.

Può essere coinvolto anche il cordone ombelicale, che collega il feto alla placenta. Un cordone ombelicale avvolto attorno al collo del feto o attorcigliato su sé stesso può ridurre il flusso di ossigeno e di sangue.

Alcune anomalie congenite del cuore possono influire sulla capacità del feto di ricevere una quantità sufficiente di ossigeno. Ad esempio vi sono dei difetti del setto cardiaco che si manifestano come problemi nelle pareti che separano le diverse camere del cuore. Questi difetti possono causare una miscela di sangue ossigenato e non ossigenato, riducendo la quantità di sangue ricco di ossigeno che raggiunge il corpo del feto. Un'altra condizione in cui viene limitato il flusso sanguigno, e quindi l'apporto di ossigeno, è la stenosi valvolare, in cui una delle valvole del cuore si restringe. Un'altra particolare anomalia congenita si ha con la trasposizione delle grandi arterie, ovvero la situazione per cui le arterie principali che portano il sangue dal cuore ai polmoni e al corpo sono posizionate in modo invertito, alterando il flusso di sangue ossigenato.

Inoltre, alcune condizioni materno-infantili, come l'ipertensione, il diabete o l'anemia materna, possono influire sulla capacità del feto di ricevere una quantità adeguata di ossigeno.

La risposta fetale alla privazione di ossigeno include una diminuzione della frequenza cardiaca, la cessazione dei movimenti corporei evidenti e una riduzione del consumo di ossigeno. In situazioni più gravi o prolungate, l'ipossia può portare a danni cerebrali, ritardo nello sviluppo e altre complicazioni a lungo termine per il neonato. [12]

Le decelerazioni della frequenza cardiaca del feto in seguito ad ipossia sono uno dei principali segni di compromissione della salute del feto durante il monitoraggio fetale. Esistono diversi tipi di decelerazioni: le decelerazioni tardive, le decelerazioni precoci e le decelerazioni variabili. [13]

Le decelerazioni tardive sono le più preoccupanti. Iniziano dopo l'inizio di una contrazione uterina e raggiungono il loro nadir (punto più basso) dopo il picco della contrazione. Sono spesso associate a una riduzione del flusso di ossigeno al feto e possono indicare una compromissione critica del benessere fetale.

Le decelerazioni precoci iniziano prima dell'inizio delle contrazioni e spesso sono causate dalla stimolazione del nervo vago fetale a causa della compressione della testa del feto durante le contrazioni. Di solito sono considerate fisiologiche e non sono preoccupanti.

Le decelerazioni variabili sono fluttuazioni nella frequenza cardiaca fetale che non seguono un modello fisso rispetto alle contrazioni uterine. Possono essere causate dalla compressione intermittente del cordone ombelicale o da altri fattori e possono avere durata variabile.

In alcuni casi di ipossia grave, l'ECG fetale può mostrare deviazioni del segmento ST e alterazioni dell'onda T.

Le deviazioni del segmento ST equivalgono ad alterazioni del segmento ST dell'onda del complesso QRS. Queste possono rappresentare elevazioni del segmento ST, in cui il segmento ST si solleva sopra la linea di base dell'ECG, o depressioni del segmento ST, in cui il segmento ST si abbassa sotto la linea di base dell'ECG. L'elevazione del segmento ST può essere un segno di ischemia miocardica fetale, indicando una riduzione del flusso di sangue al cuore del feto. La depressione del segmento ST, invece, può indicare una mancanza di ossigeno al cuore fetale.

Le alterazioni dell'onda T nell'ECG fetale possono includere inversioni, appiattimenti o altre variazioni nella morfologia dell'onda T. Queste alterazioni possono verificarsi in situazioni di ischemia o di alterazioni elettriche nel cuore fetale, che sono spesso il risultato dell'ipossia. [13]

Il monitoraggio continuo della frequenza cardiaca fetale durante il travaglio è fondamentale per identificare tempestivamente segni di ipossia fetale. In caso di sospetto, il medico adotterà misure per migliorare l'apporto di ossigeno al feto, come l'ossigenoterapia o l'accelerazione del parto. In situazioni più complesse, potrebbe essere necessario un intervento chirurgico o altre terapie avanzate per trattare l'ipossia fetale e preservare la salute del feto.

3.3: Cambiamenti dell'elettrocardiogramma fetale durante aritmia

L'aritmia fetale è una condizione rara in cui il ritmo cardiaco del feto è irregolare o anormale. Le aritmie fetali possono variare notevolmente in gravità e possono includere diversi tipi di disturbi del ritmo cardiaco, tra cui la bradicardia e la tachicardia fetale. Entrambe possono essere rilevate attraverso il monitoraggio della frequenza cardiaca fetale durante la gravidanza e il travaglio.

La bradicardia fetale è una condizione in cui la frequenza cardiaca del feto è più lenta del normale. Di solito, il limite inferiore della frequenza cardiaca fetale viene fissato a circa 110 bpm. È una condizione preoccupante perché potrebbe indicare una compromissione del flusso sanguigno e dell'ossigeno al feto. Le cause possono essere varie e includono: anomalie congenite del cuore del

feto, infezioni intrauterine, compromissione del flusso sanguigno placentare, uso di determinati farmaci da parte della madre. [14]

La bradicardia può essere atriale o ventricolare. Un intervallo PR corto in presenza di bradicardia di solito denota un ritmo atriale basso. I meccanismi atriali bassi sono osservati nell'isomerismo atriale sinistro a causa dell'assenza del nodo senoatriale. Né la bradicardia senoatriale né quella atriale bassa richiedono un trattamento specifico e generalmente non sono associate a compromessi emodinamici al momento della nascita. Tuttavia, alcuni clinici raccomandano lo screening elettrocardiografico neonatale per la sindrome del QT lungo per i neonati affetti da bradicardia senoatriale e per quelli delle famiglie colpite da sindrome della morte improvvisa del lattante o da morti perinatali inspiegabili.



Figura 3.1: Esempio di un ECG durante una bradicardia sinusoidale.

Il blocco atrioventricolare congenito può essere classificato come blocco legato a difetti strutturali che spostano anatomicamente il sistema di conduzione distale, come blocco legato alla presenza di anticorpi materni SSA/Ro o SSB/La che provocano una risposta miocardica infiammatoria o come blocco avente origine non chiara. Il blocco atrioventricolare fetale, inoltre, viene classificato in base alla sua gravità come: di primo grado, caratterizzato da un rallentamento nella conduzione atrio-ventricolare, con conseguente prolungamento dell'intervallo PR; di secondo grado (incompleto), in cui alcune delle onde P conducono attraverso la giunzione atrio-ventricolare, mentre altre non riescono ad eccitare il ventricolo; di terzo grado (blocco completo), dove nessuna delle onde P riesce ad attraversare il sistema di conduzione atrio-ventricolare per depolarizzare il ventricolo. [5] [14]

La tachicardia fetale, invece, è una condizione in cui la frequenza cardiaca del feto è più rapida del normale. Di solito, il limite superiore della frequenza cardiaca fetale è di circa 160-170 bpm. La tachicardia fetale può essere causata da infezioni materno-fetali, febbre materna, problemi cardiaci congeniti, anemia fetale, o uso di specifici farmaci da parte della madre. [14]

Le tachicardie sopraventricolari possono essere suddivise in genere in tre tipologie: tachicardia sopraventricolare parossistica (PSVT), flutter atriale e fibrillazione atriale.

La PSVT è caratterizzata da episodi improvvisi di frequenza cardiaca elevata ed è spesso causata da un circuito elettrico anormale nell'atrio o nel nodo atrioventricolare del cuore. In alcuni casi, la PSVT può essere interrotta mediante il massaggio del seno carotideo. Può colpire persone di tutte le età e non è di solito associata a problemi cardiaci strutturali.



Figura 3.2: Esempio di un ECG di una tachicardia sopraventricolare derivazione seconda.

Il flutter atriale è una forma di aritmia cardiaca in cui gli atri presentano un'attività elettrica anormale, che si manifesta con una contrazione regolare ma molto rapida, spesso compresa tra 250 e 350 bpm. Il flutter atriale è spesso associato a malattie cardiache sottostanti, come cardiomiopatia, ipertensione arteriosa o malattie delle valvole cardiache.



Figura 3.3: Esempio di flutter atriale.

La fibrillazione atriale, invece, è caratterizzata da una contrazione atriale caotica e disorganizzata. Invece di contrarsi in modo sincronizzato, gli atri tremano o fibrillano, causando una frequenza cardiaca irregolare e spesso elevata. La fibrillazione atriale è una delle aritmie più comuni e può essere associata a malattie cardiache, ipertensione arteriosa, diabete e altre condizioni mediche. [5]
[14]



Figura 3.4: Esempio di fibrillazione atriale.

Le tachicardie ventricolari fetali, invece, sono meno comuni delle tachicardie sopraventricolari e sono caratterizzate da una frequenza cardiaca fetale elevata causata da un'attivazione elettrica anormale nei ventricoli del cuore del feto. Sono spesso associate a diverse forme di malattia cardiaca, in particolare ischemica e cardiomiopatica. La tachicardia ventricolare può essere sostenuta, il che significa che persiste per un periodo prolungato, o insostenuta, il che significa che è instabile e può degenerare in una fibrillazione ventricolare o arresto cardiaco.

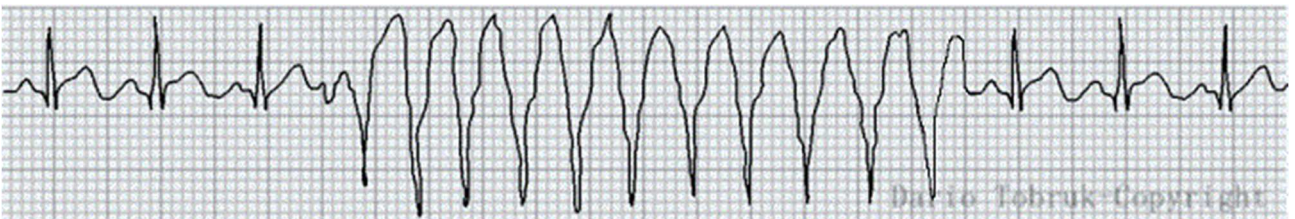


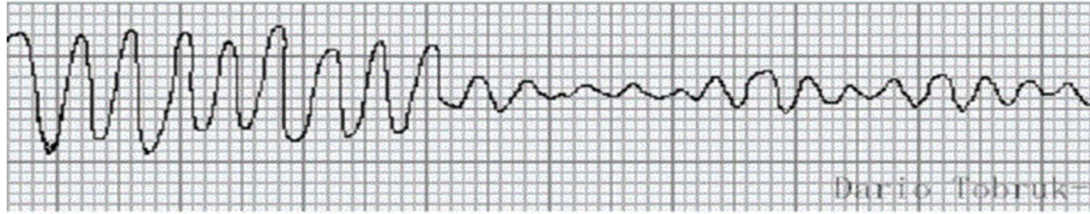
Figura 3.5: Esempio di tachicardia ventricolare non sostenuta.



Figura 3.6: Esempio di tachicardia ventricolare sostenuta.

La fibrillazione ventricolare, invece, indica un'attivazione elettrica completamente disorganizzata dei ventricoli, con assenza di contrazione ventricolare efficace. Questa condizione è spesso associata a una rapida e grave diminuzione del flusso sanguigno verso il corpo e può portare a una perdita di coscienza e all'arresto cardiaco. La fibrillazione ventricolare è spesso causata da gravi problemi cardiaci, come infarto miocardico, cardiomiopatia, ischemia miocardica o alterazioni elettrolitiche gravi. Il trattamento della fibrillazione ventricolare è una situazione di emergenza e richiede una

cardioversione elettrica immediata (defibrillazione) per ripristinare il ritmo cardiaco normale. Se la defibrillazione non viene eseguita in tempi rapidi, la fibrillazione ventricolare può portare alla morte. [5]



Da flutter ventricolare a fibrillazione ventricolare

Figura 3.7: Esempio di fibrillazione ventricolare.

Le osservazioni cliniche dirette possono fornire indicazioni utili per distinguere tra questi diversi tipi di tachicardia. In particolare, la larghezza del complesso QRS nel tracciato ECG può fornire importanti informazioni diagnostiche. Un complesso QRS stretto suggerisce una probabile origine sopraventricolare della tachicardia, mentre un complesso QRS ampio è indicativo di una possibile origine ventricolare. [5]

In generale, sia le tachicardie sopraventricolari che quelle ventricolari fetali richiedono un monitoraggio e una valutazione attenti per garantire la salute e il benessere del feto.

Capitolo 4: Valutazione del battito cardiaco fetale in relazione alla gravidanza

Un normale tracciato ECG di un feto sano è descritto da uno specifico andamento, che si ripete in modo ciclico per tutti i battiti e rispecchia il comportamento dell'attività elettrica del cuore. Di conseguenza, osservando un FECG, è possibile notare se vi sono dei cambiamenti nel normale segnale elettrocardiografico e, nel caso suddetto, è importante comprenderne le cause per poter stimare la salute del feto. In particolare, questo lavoro ha come obiettivo quello di valutare la variazione del battito cardiaco fetale con l'avanzare delle settimane gestazionali per studiarne i cambiamenti fondamentali.

4.1: Database

I dati sperimentali forniti dalla Dott.ssa Agnese Sbröllini riguardano le registrazioni dei battiti cardiaci fetali acquisiti su uno stesso soggetto in differenti settimane gestazionali nel Cardiovascular Engineering Lab dell'università politecnica delle Marche, in Ancona. Per ogni acquisizione sono state utilizzate 12 derivazioni, con una frequenza di campionamento pari a 1000 Hz. In totale sono presenti 24 segnali fetali, acquisiti dalla sedicesima settimana di gestazione fino alla quarantesima.

I suddetti segnali sono stati acquisiti utilizzando uno strumento specifico chiamato M12R, il quale è un registratore portatile e wireless di acquisizione dati ECG a 12 derivazioni. Il dispositivo M12R può essere configurato per registrare l'ECG in modo continuo (Modalità Holter), o per registrare in tempo reale intermittente (Acquisizione ECG), o per eseguire entrambe le modalità contemporaneamente. Il M12R utilizza schede di archiviazione dati SD standard a basso costo e facilmente rimovibili, per consentire un riutilizzo immediato del registratore. Tutti i dati vengono conservati e trasmessi con tassi di campionamento che possono arrivare fino a 1.000 campioni al secondo e una risoluzione ultraelevata di 5×10^{-7} V. La comunicazione bidirezionale tramite Bluetooth garantisce una rapida verifica della connessione del paziente e consente la trasmissione in tempo reale dei dati a computer e dispositivi mobili basati su Android.

4.2: Metodo

I segnali fetali sono stati analizzati utilizzando la piattaforma di programmazione MATLAB (abbreviazione di Matrix Laboratory), la quale è stata sviluppata per il calcolo numerico e l'analisi statistica di dati ed utilizza un linguaggio di programmazione ad alto livello, semplice e intuitivo.

Inizialmente è stata caricata su MATLAB la cartella contenente le registrazioni dell'elettrocardiogramma fetale, in maniera tale da poter procedere con l'analisi e l'elaborazione dei dati.

In primo luogo, tutti i segnali FECG sono stati ricampionati ad una frequenza di 200 Hz.

In seguito per migliorare la qualità dei segnali, e quindi per eliminare il più possibile il rumore dato dall'attività respiratoria del feto e della madre e gli artefatti da movimento, è stato applicato un filtro di Butterworth bidirezionale di terzo ordine e passa-banda, con frequenze di taglio dei valori di 0.5 Hz e di 45 Hz. Tramite la funzione di "plot" è possibile osservare la differenza tra il segnale iniziale, affetto da più rumore, e il segnale ricampionato e filtrato, più pulito e in cui sono maggiormente visibili i vari segmenti che compongono il segnale ECG.

Per evidenziare i picchi R del battito cardiaco fetale si può applicare il metodo di Pan Tompkins, un algoritmo ampiamente utilizzato per l'estrazione delle onde QRS (onde di complesso QRS) dai segnali elettrocardiografici per avere più informazioni sulla frequenza cardiaca e sulla morfologia dell'onda. La parte chiave del metodo di Pan-Tompkins è la ricerca dei picchi R. Questo viene fatto identificando i massimi locali nel segnale dopo il filtraggio e il raddrizzamento. La ricerca dei picchi R spesso implica l'utilizzo di una soglia per determinare quali picchi vengono riconosciuti, la quale può essere calibrata in base alle caratteristiche del segnale.

Una volta evidenziati i picchi R, è possibile calcolare la frequenza cardiaca utilizzando questi ultimi. Per fare ciò si calcolano gli intervalli RR, che rappresentano le distanze tra i picchi R, e in seguito si utilizza la seguente formula per calcolare la frequenza cardiaca media (FCM):

$$FCM = \frac{60}{\text{Media degli intervalli RR}} \quad (2)$$

Calcola la media degli intervalli RR che hai ottenuto nel passaggio precedente e quindi utilizza questa media per calcolare la frequenza cardiaca in battiti al minuto (bpm). Il fattore 60 è utilizzato per convertire la frequenza in battiti al minuto.

4.3: Risultati

Procedendo con l'analisi dei segnali ECG fetali descritta nel capitolo precedente, si è messo in evidenza l'importanza dello studio della frequenza cardiaca media calcolato su ogni segnale preso in esame, i cui valori sono stati riportati nella tabella sottostante:

| | Settimana gestazionale | Frequenza cardiaca (bpm) |
|----|------------------------|--------------------------|
| 1 | 16 | 95 |
| 2 | 17 | 132 |
| 3 | 18 | 113 |
| 4 | 19 | 121 |
| 5 | 20 | 95 |
| 6 | 21 | 130 |
| 7 | 22 | 79 |
| 8 | 23 | 134 |
| 9 | 24 | 66 |
| 10 | 26 | 95 |
| 11 | 27 | 132 |
| 12 | 28 | 112 |
| 13 | 29 | 72 |
| 14 | 30 | 106 |
| 15 | 31 | 127 |
| 16 | 32 | 86 |
| 17 | 33 | 124 |
| 18 | 34 | 127 |
| 19 | 35 | 123 |
| 20 | 36 | 118 |
| 21 | 37 | 128 |
| 22 | 38 | 55 |
| 23 | 39 | 125 |
| 24 | 40 | 99 |

Tabella 4.1: Risultati del calcolo delle frequenze cardiache sui segnali FECG

4.4: Discussione

Dai risultati delle frequenze cardiache fetali ottenuti è possibile notare che sono presenti dei valori fuori dal range normale della frequenza cardiaca fetale, la quale, come specificato precedentemente, varia tra i 110 e i 160 bpm in un feto sano, anche se in alcuni casi un feto potrebbe avere una FHR di base tra i 90 e 110 bpm a causa di una maggiore maturazione del sistema nervoso parasimpatico. Questo discostamento dai valori "normali" può essere correlato alla qualità del segnale elettrocardiografico fetale registrato; infatti, se il segnale acquisito è particolarmente rumoroso, è più probabile che la sua analisi, fatta tramite la piattaforma di programmazione Matlab, sia meno ottimale e più soggetta ad errori.

In generale, è noto che durante il primo periodo di gestazione la frequenza cardiaca fetale è molto variabile e ciò è in gran parte attribuibile a una serie di fattori, tra cui lo stadio di sviluppo del sistema cardiovascolare del feto e l'influenza di vari stimoli materni ed esterni. Infatti, durante il primo trimestre, il sistema cardiovascolare del feto sta ancora maturando e la variabilità della frequenza cardiaca fetale riflette questa fase di sviluppo. Tuttavia, man mano che la gravidanza progredisce e il feto si sviluppa ulteriormente, la frequenza cardiaca fetale tende a stabilizzarsi. Questa stabilità riflette una maggiore maturità del sistema cardiovascolare fetale e una maggiore coerenza nella risposta ai segnali provenienti dall'ambiente uterino.

Osservando la tabella 4.1 contenente i risultati, è possibile notare che, mentre nelle prime settimane gestazionali i valori della frequenza cardiaca del feto sono più altalenanti, dalla diciassettesima settimana in poi, fatta eccezione per la ventiduesima e l'ultima settimana di gestazione, i valori della stessa tendono a stabilizzarsi intorno ad un valore ideale pari a 120 bpm. I risultati ottenuti descrivono, quindi, un andamento della frequenza cardiaca fetale perfettamente in linea con ciò che ci aspettavamo.

Questo cambiamento nella variabilità della frequenza cardiaca fetale è un segno positivo ed indica una condizione fetale stabile e sana. Un ritmo cardiaco stabile e all'interno dei limiti di riferimento è un segnale che il feto sta crescendo e si sta sviluppando in modo adeguato.

Conclusione

Studi precedenti hanno evidenziato come la frequenza cardiaca fetale fosse un indice molto importante per valutare la salute ed il benessere del feto. Inoltre, è stato studiato anche come questa vari durante le settimane di gestazione, e come ciò rappresenti un indice di benessere del feto.

Lo scopo principale di questa tesi era quello di valutare se il battito cardiaco fetale variesse con l'avanzare della gravidanza, e ciò è stato constatato dai risultati ottenuti tramite l'elaborazione dei segnali elettrocardiografici fetali forniti dalla dott.ssa Agnese Sbröllini. Infatti, è evidente come vi sia una certa variabilità della frequenza cardiaca fetale, soprattutto nelle prime settimane di gestazione; questa poi tende a stabilizzarsi dalla diciassettesima settimana in poi, un risultato che ci aspettavamo in quanto da precedenti studi è noto che la frequenza cardiaca fetale tenda a variare meno man mano che la gravidanza avanza. In conclusione, lo studio proposto fornisce dei risultati ottimali della frequenza cardiaca fetale e della sua variazione in quanto rispecchiano i valori ideali della stessa, con alcune eccezioni dovute a problemi nell'analisi del segnale in quanto particolarmente rumoroso.

Nonostante con lo studio condotto non siano state trovate opportune correlazioni tra la frequenza cardiaca fetale e determinate patologie, rimane vero che l'associazione tra le due può essere molto utile per la valutazione della funzione cardiaca e per effettuare diagnosi precoci delle anomalie e dei difetti cardiaci fetali, in modo tale da consentire il trattamento delle patologie nelle prime fasi dello sviluppo fetale, contribuendo a prevenire l'insorgenza di malattie permanenti o, nei casi più gravi, un esito fatale.

Per questo motivo studi futuri potrebbero rivolgere la loro attenzione verso lo studio della correlazione tra cambiamenti nella frequenza cardiaca fetale e particolari patologie fetali.

Un aspetto su cui potrebbe essere utile lavorare riguarda una migliore pre-elaborazione e un miglior filtraggio del segnale in modo tale da garantire un segnale il più pulito possibile. Infatti, una delle criticità che si sono presentate durante lo studio è stata che le registrazioni dei segnali utilizzati erano molto sporche, e di conseguenza i segnali erano molto rumorosi, causando delle criticità durante l'elaborazione e l'analisi degli stessi.

Bibliografia

- [1] Vanputte, Regan, Russo. Anatomia umana. Idelson gnocchi. Quarta edizione. 2021.
- [2] Kenneth S. Saladin. Anatomia umana. Piccin – Nuova Libreria. Seconda edizione italiana sulla quinta americana. 2011.
- [3] Vlasta Fesslova. Ecocardiografia fetale. Raffaello Cortina Editore. 2008.
- [4] Raul Artal-Mittelmark. Fattori di rischio per complicanze durante la gravidanza. Saint Louis University School of Medicine. 2022.
- [5] Robert J. Noble, J Stanley Hillis, Donald A. Rothbaum. Electrocardiography. Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations. Boston: Butterworths. Capitolo 33. Terza edizione. 1990.
- [6] Paul Kligfield, Leonard S. Gettes, James J. Bailey, Rory Childers, Barbara J. Deal, William Hancock, Gerard Van Herpen, Jan A. Kors, Peter Macfarlane, David M. Mirvis, Olle Pahlm, Pentti Rautaharju, Galen S. Wagner. Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram. Journal of the American College of Cardiology. Elsevier Inc. 49:1109–27. 2007.
- [7] Steve Meek, Francis Morris. ABC of clinical electrocardiography. Introduction. I-Leads, rate, rhythm, and cardiac axis. BMJ volume 324. 324:415. 2002.
- [8] Angela Agostinelli, Marla Grillo, Alessandra Biagini, Corrado Giuliani, Luca Burattini, Sandro Fioretti, Francesco Di Nardo, Stefano R. Giannubilo, Andrea Ciavattini, Laura Burattini. Noninvasive Fetal Electrocardiography: An Overview of the Signal Electrophysiological Meaning, Recording, Procedures, and Processing Techniques. Department of Information Engineering, Polytechnic University of Marche, Ancona, Italy. Department of Clinical Sciences, Polytechnic University of Marche, Ancona, Italy. United Hospitals "G. Salesi," Obstetrics and Gynecology Division, Ancona, Italy. Wiley Periodicals, Inc. 303-313. 2015.
- [9] Angela Agostinelli, Ilaria Marcantoni, Elisa Moretti, Agnese Sbrollini, Sandro Fioretti, Francesco Di Nardo, Laura Burattini. Noninvasive Fetal Electrocardiography Part I: Pan-Tompkins' Algorithm Adaptation to Fetal R-peak Identification. Department of Information Engineering, Università Politecnica delle Marche, Ancona, Italy. The Open Biomedical Engineering Journal. 17-24. 2017.

- [10] Adam Matonia, Janusz Jezewski, Tomasz Kupka, Michal Jezewski, Krzysztof Horoba, Janusz Wrobel, Robert Czabanski, Radana Kahankowa. Fetal electrocardiograms, direct and abdominal with reference heartbeat annotations. *Scientific Data*. 7(1):200. 2020.
- [11] Maria F. Hurtado-Sanchez, David Pérez-Melero, Andrea Pinto-Ibanez, Ernesto Gonzalez-Mesa, Juan Mozas-Moreno, Alberto Puertas-Prieto. Characteristics of Heart Rate Tracings in Preterm Fetus. *Medicina*. 57(6):528. 2021.
- [12] Tetiana Biloborodova, Lukasz Scislo, Inna Skarga-Bandurova, Anatoliy Sachenko, Agnieszka Molga, Oksana Povoroznyuk e Yelyzaveta Yevsieieva. Fetal ECG signal processing and identification of hypoxic pregnancy conditions in-utero. *Mathematical Biosciences and Engineering*. 18(4): 4919–4942. 2021.
- [13] Michelle L. Murray, Gayle Huelsmann, Nanci Koperski. *Fetal Monitoring*. Springer Publishing Company. Quarta edizione. 2011.
- [14] Janette F. Strasburger, Ronald T. Wakai. Fetal cardiac arrhythmia detection and in utero therapy. *Nature Reviews Cardiology*. 7(5):277-90. 2010.