



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI INGEGNERIA

Corso di laurea in Ingegneria Biomedica
Dipartimento di Ingegneria dell'Informazione

**OTTIMIZZAZIONE DEL METODO
ADATTATIVO PER L'IDENTIFICAZIONE
DELL'ALTERNANZA DELL'ONDA T
ELETTROCARDIOGRAFICA NEI FETI**
(ADAPTIVE MATCH FILTER OPTIMIZATION FOR THE
IDENTIFICATION OF ELECTROCARDIOGRAPHIC T-WAVE
ALTERNANS IN FETUSES)

Relatrice:

Prof. Laura Burattini

Tesi di laurea di:

Raffaella Assogna

Correlatrice:

Dott. Ilaria Marcantoni

A.A 2019/2020

ABSTRACT

A partire dal terzo mese di gravidanza, l'embrione, che prende il nome di feto, subisce una serie di cambiamenti che lo preparano alla nascita. Il periodo fetale è una fase molto delicata per quanto riguarda l'evoluzione dell'organismo, in particolare alla luce di svariate problematiche e patologie che possono svilupparsi in relazione al cuore e ai suoi vasi. Nel feto, l'apparato cardiocircolatorio è caratterizzato da elementi tipici dell'età intrauterina come il forame ovale, il dotto venoso, il dotto arterioso e il cordone ombelicale ed è già in grado di svolgere la sua funzione. Infatti, un gruppo di cellule chiamato nodo senoatriale innesca un meccanismo di depolarizzazione delle cellule cardiache che si propaga lungo delle strutture apposite come le vie interatriali, il nodo atrioventricolare, il fascio di His e le cellule del Purkinje. In questo modo, le fibre muscolari del miocardio si contraggono rendendo possibile il fenomeno di sistole. In seguito, la ripolarizzazione cellulare causa il rilassamento della muscolatura e la conseguente fase di diastole. In tale contesto si inserisce l'elettrocardiografia fetale, una tecnica atta alla misurazione e registrazione dei fenomeni elettrici alla base dei processi di depolarizzazione e ripolarizzazione cardiaca. Lo strumento che permette di effettuare l'elettrocardiografia è chiamato elettrocardiografo ed è solitamente costituito da un insieme ben preciso di componenti elettronici. Tra questi, ci sono gli elettrodi che possono essere di due tipologie: interni, se si tratta di elettrocardiografia invasiva o esterni, se si tratta di elettrocardiografia non invasiva. Per quanto concerne gli elettrodi esterni, in ambito fetale non si hanno a disposizione dei punti canonici in cui posizionarli. Tuttavia, possono essere trattate le derivazioni più utilizzate. Il risultato dell'elettrocardiografia fetale è chiamato elettrocardiogramma fetale (fECG o NIFECG specificatamente per l'elettrocardiografia non invasiva) ed è formato macroscopicamente da tre sezioni fondamentali: onda P, complesso QRS e onda T. Dall'analisi dettagliata della morfologia e della durata dell'fECG è possibile dedurre molte informazioni associate ai parametri di crescita fetale, alla condizione di ipossia, ai movimenti fetali, alla vulnerabilità di natura elettrica del cuore e alle aritmie. Considerando l'associazione tra lo sviluppo del cuore in età fetale e la morte improvvisa degli infanti e considerando che i difetti cardiaci congeniti pongono le loro radici nel periodo fetale, l'elettrocardiografia fetale risulta essere di cruciale importanza per la salute del feto. Di conseguenza la letteratura è orientata verso il miglioramento delle metodologie di acquisizione ed elaborazione dei segnali fECG. Difatti, è necessario prendere in esame che l'elettrocardiografia fetale, particolarmente se non invasiva, è caratterizzata da una serie di problematiche che costituiscono una sfida ancora aperta. Ad esempio, in primo luogo, i tracciati NIFECG sono affetti da rumore e artefatti, sono generalmente di ampiezza limitata e sono affetti dalla sovrapposizione dei segnali provenienti dal cuore materno. Proprio a seguito delle difficoltà riscontrate nell'elaborazione dei segnali NIFECG, ad oggi sono presenti ancora

pochi studi che trattano del fenomeno dell'alternanza dell'onda T (TWA) nei feti. Per TWA si intende l'alternanza della morfologia, dell'ampiezza o della polarità dell'onda T da battito a battito, secondo uno schema ABAB. Essendo la TWA un indice di rischio cardiovascolare, analizzarla potrebbe significare prevenire e spiegare complicanze legate all'età fetale e, successivamente, al periodo infantile, ad oggi ancora incomprensibili. Nello specifico, la TWA è stata associata al pericolo di sviluppare aritmie che comprendono bradicardie, tachicardie e contrazioni premature e possono interessare le strutture sia atriali sia ventricolari. Per studiare la TWA nei feti affetti da aritmie è necessario impiegare un metodo adatto a trattare tracciati NIFECG in cui ci sia un'elevata variabilità della frequenza cardiaca. Perciò è stato ottimizzato il metodo adattativo. Tale metodo permette di identificare la TWA e, rispetto alle precedenti applicazioni, è stato modificato per renderlo idoneo all'utilizzo con segnali provenienti da feti aritmici. I dati analizzati provengono dal database "Non-Invasive Fetal ECG Arrhythmia Database" disponibile sulla piattaforma "Physionet" e includono i segnali NIFECG di lunghezza variabile relativi a 26 feti di cui 12 aritmici e 14 con un ritmo normale. I segnali sono stati dapprima sottoposti a una fase di pre-elaborazione e infine esaminati con il metodo adattativo ottimizzato. L'ottimizzazione ha previsto, in particolare, una maggior tolleranza alla variabilità del ritmo cardiaco in relazione alle soglie di idoneità all'analisi che caratterizzano il metodo. Dai risultati emerge che la TWA nei feti aritmici è circa il triplo della TWA in feti sani espressa in letteratura, con una media di circa $26\mu\text{V}$. Tali valori erano prevedibili alla luce dell'associazione tra la TWA e la vulnerabilità cardiaca alle aritmie. Anche i risultati relativi ai feti non aritmici forniscono valori elevati della TWA con una media di circa $18\mu\text{V}$ pur non escludendo che potrebbero essere dovuti ad artefatti, dato che i segnali NIFECG dei feti sani sono molto rumorosi. Pertanto, il metodo adattativo ottimizzato è in grado di analizzare la TWA e di fornire risultati affidabili soprattutto se i tracciati studiati sono di qualità accettabile.

INDICE

Introduzione

1 L'età fetale

2 Anatomia e fisiologia cardiovascolare in età fetale

2.1 La circolazione in età fetale

2.2 Il cuore in età fetale

2.2.1 Anatomia

2.2.2 Attività elettrica a livello cellulare

2.2.3 Propagazione dell'impulso e ciclo cardiaco

2.2.4 Attività meccanica del muscolo cardiaco

2.3 Difetti cardiaci congeniti

3 L'elettrocardiografia fetale

3.1 Definizione e generalità

3.2 L'elettrocardiogramma fetale

3.3 Informazioni deducibili dall'elettrocardiografia fetale

3.4 L'elettrocardiografo

3.5 Gli elettrodi e le configurazioni per registrazioni elettrocardiografiche fetali

3.6 Problematiche e sfide future

4 Alternanza dell'onda T in età fetale

4.1 Descrizione del fenomeno e cause associate

4.2 Alternanza dell'onda T nei feti e nei bambini

4.3 Rischio cardiovascolare in età fetale

5 Alternanza dell'onda T nei feti con aritmia cardiaca

5.1 Descrizione del database

5.2 Metodo adattativo

5.2.1 Metodo adattativo classico

5.2.2 Ottimizzazione del metodo adattativo

5.3 Analisi dell'alternanza dell'onda T

5.4 Risultati

5.5 Discussione

Conclusione

Bibliografia e sitografia

Introduzione

Ogni 1700-2000 nascite un bambino è colpito dalla cosiddetta “morte in culla” (in inglese *sudden infant death syndrome*, SIDS)¹. Con l’acronimo SIDS si indica la morte improvvisa dell’infante, fino ad un anno di età, apparentemente sano. Le cause sono ancora sconosciute e i meccanismi che la determinano sono complessi e multifattoriali. Nonostante ciò, è stato evidenziato che alla base della SIDS potrebbero esserci dei principi di natura cardiaca. Difatti è stata messa in luce la correlazione tra la morte improvvisa dell’infante e le caratteristiche strutturali del cuore, il suo funzionamento e le sue vulnerabilità.²

Il National Child Health Institute and Human Development ha sottolineato che le origini della morte improvvisa dell’infante si riscontrano nello sviluppo fetale. Pertanto per comprendere la SIDS e per prevenirla è necessario porre l’attenzione sul feto e, in particolare, sul cuore in età fetale.

Il cuore fetale ha caratteristiche molto simili a quello adulto seppur con delle differenze legate alla particolare condizione di vita intrauterina. Come in età adulta, anche durante la gestazione può essere affetto da aritmie, ossia da una condizione per cui i battiti risultano troppo veloci, troppo lenti o irregolari.

Inoltre, l’età fetale è una fase delicata in cui possono svilupparsi malformazioni cardiache congenite e altre patologie che, seppur non direttamente dipendenti dall’esercizio del cuore, ne sono in qualche modo collegate.

Pertanto, lo studio del miocardio fetale acquisisce un’importanza cruciale per assicurare la salute del feto e del bambino.

In tale contesto si inserisce il ruolo dell’elettrocardiografo, uno strumento in grado di misurare l’attività elettrica cardiaca. In passato non era molto utilizzato nel campo fetale perché l’elettrocardiografia prima della nascita è accompagnata da una serie di problematiche che richiedono metodologie avanzate. Tuttavia, la sua applicazione risulta fondamentale per evidenziare delle condizioni altrimenti non rilevabili.

Il tracciato che si ottiene dall’elettrocardiografo è chiamato elettrocardiogramma (ECG).

L’ECG ha una morfologia ben precisa che è caratterizzata dalla presenza di alcune onde specifiche. Tra queste, l’onda T assume un ruolo fondamentale. Difatti è possibile che in ogni battito del cuore l’onda T vari forma, ampiezza o segno, secondo uno schema ABAB, determinando un fenomeno chiamato “alternanza dell’onda T” (in inglese *T-wave alternans*, TWA). La TWA è un importante indice di rischio cardiovascolare ma ancora poco studiata, soprattutto nei feti.

Questa tesi ha proprio lo scopo di analizzare la TWA in feti affetti da aritmie ottimizzando per tale obiettivo il metodo adattativo.

1 L'età fetale

La durata della gravidanza, dall'ovulazione al parto è, in media, di 38 settimane³ ed è suddivisa in tre periodi:

- pre-embrionale o germinale che si prolunga per le prime due settimane;
- embrionale, fino alla fine del secondo mese;
- fetale che comincia dal terzo mese e perdura fino alla nascita.

Si parla di feto quando l'embrione è caratterizzato da tutti gli abbozzi degli organi e inizia ad avere delle connotazioni umane. Inoltre, durante l'età fetale avviene la crescita e il differenziamento istologico.³

Nel terzo mese di gravidanza, la morfologia umana è assunta in particolare dal viso. Difatti, gli occhi si collocano nella loro posizione ultima, il palato e il setto nasale si uniscono e le palpebre si sviluppano fino a ricoprire gli occhi. Inoltre, è possibile distinguere i genitali maschili e femminili a livello dei tratti esterni.

In queste quattro settimane, il feto cresce di circa 4 centimetri fino a misurare 7cm.³

Nel secondo trimestre, il feto attua i suoi primi movimenti grazie all'ossificazione dello scheletro e alla presenza di collegamenti neuromuscolari. La pelle è raggrinzita poiché non è presente grasso bianco. Quest'ultimo si svilupperà in seguito ed è composto da cellule lipidiche con una forma particolare: il nucleo e gli altri organelli cellulari sono spinti in un piccolo spazio della cellula dai trigliceridi assemblati in una grande goccia. Il grasso bianco funge da termoisolante, da riserva energetica e da elemento di protezione. Lo strato lipidico nel feto è, invece, costituito solo dal grasso bruno. In tale tipologia di grasso, le cellule hanno il nucleo in posizione centrale circondato da tante gocce lipidiche. Il compito del grasso bruno è di contribuire alla termoregolazione.³

Fin dal primo trimestre, l'embrione si trova immerso nel liquido amniotico, una sostanza acquosa priva di nutrienti ma che svolge una funzione protettiva e favorisce i movimenti del feto.

Per proteggere la pelle da tale liquido, nel secondo trimestre, le ghiandole sebacee producono la vernice caseosa, un complesso prevalentemente lipidico.³

Gli organi genitali proseguono lo sviluppo con la discesa dei testicoli e la formazione dell'utero e della cavità vaginale. Nei polmoni viene prodotto, anche se in piccole quantità, il surfattante, una sostanza che dopo la nascita diventerà indispensabile per permettere l'espansione polmonare. Alla fine dei sei mesi, il feto ha una lunghezza di 30cm.³

Durante il terzo trimestre avviene la produzione di grasso bianco che consente l'aumento di peso da 60g a 3000g. I polmoni completano la loro struttura, le palpebre si aprono e gli occhi si orientano in modo spontaneo verso la luce. Infine, la circonferenza della testa aumenta e il feto è pronto per la nascita.³

Per quanto riguarda l'aspetto nutritivo, gli scambi metabolici tra la madre e il feto avvengono grazie alla placenta. Essa è un organo che si sviluppa nei primi giorni dopo la fecondazione e permette il trasporto di gas, acqua, minerali, sostanze nutritive e ormoni. Inoltre, attua un comportamento da ghiandola endocrina producendo alcuni ormoni come progesterone ed estrogeni. A partire dal terzo mese subisce una serie di modificazioni che la conducono ad essere classificata come discoidale.³ L'afflusso di sangue alla placenta varia dai 50ml/min all'inizio, ai 500ml/min alla fine della gravidanza.⁴

La placenta è direttamente collegata al feto tramite il cordone ombelicale, un funicolo formato da tre grandi vasi sanguinei: vena ombelicale e due arterie ombelicali.

Il sistema cardiocircolatorio è uno dei primi a svilupparsi e, in età fetale, ha delle caratteristiche molto simili a quello adulto. I principali elementi tipici dell'età fetale quali il cordone ombelicale, le arterie ombelicali e la vena ombelicale, il dotto venoso, il dotto arterioso e il forame ovale, che saranno trattati in seguito, verranno persi solo dopo la nascita. In particolare, le parti interne al bambino della vena e delle arterie ombelicali assumeranno una consistenza fibrosa. Diventeranno l'una, l'ultima zona del legamento rotondo del fegato e le altre, i legamenti ombelicali. Le porzioni esterne del cordone ombelicale sono, invece, rimosse alla nascita. Il forame ovale si chiuderà andando a costituire la fossa ovale. Infine, anche i due dotti si chiuderanno.

Il primo battito cardiaco si ha dalla quarta settimana³ e il cuore fetale è perfettamente sviluppato e in grado di adempiere alle sue funzioni. Tuttavia, la formazione della maggior parte delle malformazioni congenite cardiache rende questa fase molto delicata.

2 Anatomia e fisiologia cardiaca in età fetale

2.1 La circolazione fetale

Il sistema cardiocircolatorio del feto (figura 1) è composto dal cuore e dai vasi sanguinei. Tra questi si distinguono le arterie, che conducono il sangue dal cuore al resto del corpo, le vene che dalla periferia raggiungono il cuore e i capillari che collegano arterie e vene e sono adibiti agli scambi dei nutrienti.

Le arterie si suddividono in base alla distanza dal miocardio e secondo un criterio di diametro decrescente, in grandi arterie, arterie muscolari, piccole arterie e arteriole. Le pareti sono, generalmente, costituite da tre tonache⁵:

- una tonaca esterna formata da tessuto connettivo;
- una tonaca media composta da tessuto muscolare liscio. Nel caso delle grandi arterie sono presenti anche fibre elastiche per consentire ai vasi di resistere alle grandi pressioni del flusso ematico;
- una tonaca intima di natura endoteliale.

Anche le vene si dividono in tre gruppi: grandi vene, vene medio-piccole e venule.⁵

Per quanto riguarda il tessuto, le vene sono caratterizzate da pareti simili alle arterie ma sono più sottili, contengono meno fibre elastiche e lo strato più spesso è la tonaca esterna.⁵

I capillari, infine, sono costituiti da sottile tessuto endoteliale.⁵

Nel sistema cardiocircolatorio fetale sono presenti numerosi elementi caratteristici della vita intrauterina, per permettere l'adattamento del corpo in condizioni di isolamento rispetto al mondo esterno.

Come precedentemente affermato, fino alla nascita gli scambi metabolici e respiratori avvengono attraverso la placenta.

La vena ombelicale contiene il sangue ossigenato e procede bypassando il fegato, aprendosi nel dotto venoso di Aranzio. Nel tratto iniziale del dotto, è presente uno sfintere che regola la portata del flusso ematico per proteggere il sistema cardiovascolare fetale, da eventuali sovraccarichi durante le contrazioni uterine.⁴

La maggior parte del flusso sanguigno raggiunge direttamente il cuore attraverso la vena cava inferiore che si apre nell'atrio destro.

La restante è adibita alla circolazione intraepatica per poi confluire, anch'essa, nella cava inferiore. Nel cuore il forame ovale mette in comunicazione i due atri. Così il sangue ossigenato passa dall'atrio destro all'atrio sinistro e, successivamente alla contrazione del miocardio, al ventricolo sinistro, verso l'aorta. Da qui l'aorta discendente, le succlavie e le carotidee irrorano tutto il feto trasportando ossigeno e nutrimento.

Il sangue deossigenato arriva all'atrio destro per mezzo della vena cava superiore, passa principalmente al ventricolo destro e solo in quantità minima all'atrio sinistro.

Dal ventricolo destro il flusso è pompato nel tronco polmonare e deviato attraverso l'arteria polmonare e il dotto di Botallo nell'aorta. Pertanto, i due flussi, ossigenato e deossigenato, si mescolano solo a valle del dotto di Botallo per assicurare al cranio il giusto afflusso di ossigeno.³

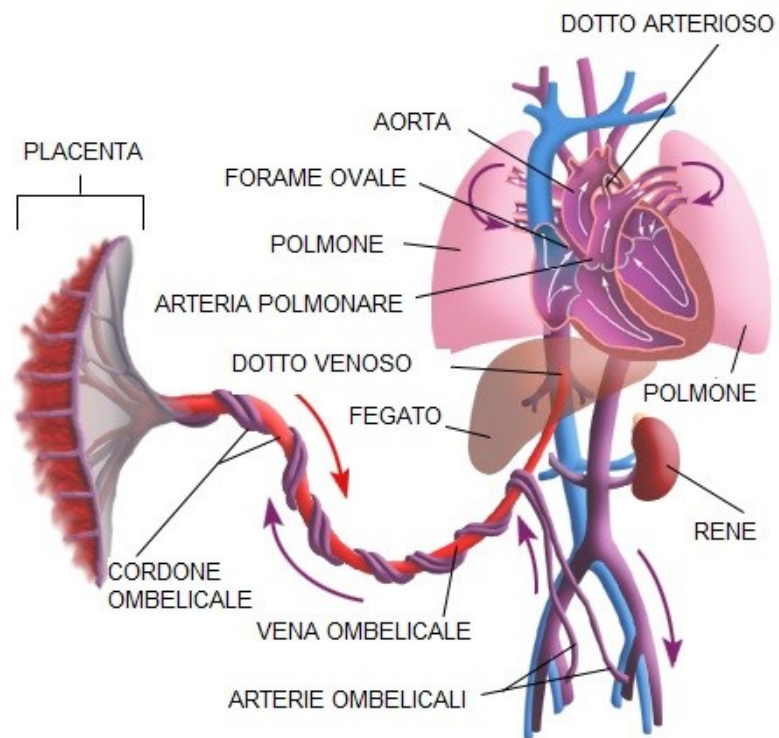


Figura 1 Sistema cardiocircolatorio fetale

2.2 Il cuore in età fetale

2.2.1 Anatomia

Il cuore è un organo cavo a forma di cono appiattito ed è collocato nel mediastino inferiore, al centro della cavità toracica.

Due setti interni lo dividono in quattro camere: due superiori, chiamate atrio destro e atrio sinistro e due inferiori, denominate ventricolo destro e ventricolo sinistro.

Dal ventricolo destro e sinistro hanno origine rispettivamente il tronco polmonare e l'aorta. Nell'atrio destro si apre la vena cava e in quello sinistro la vena polmonare.

Esternamente il cuore ha una faccia anteriore e una posteriore separate da un margine acuto e un margine ottuso. Presenta un solco coronario che separa gli atri dai ventricoli e contiene i vasi coronarici, adibiti all'irrorazione del cuore stesso, e due solchi interventricolari (anteriore e posteriore).

L'organo è rivestito dal pericardio, una sacca che si divide in pericardio fibroso all'esterno e in pericardio sieroso internamente. Quest'ultimo consiste in un doppio foglietto: il foglietto parietale che ricopre la superficie interna del pericardio fibroso e il foglietto viscerale o epicardio. Al di sotto è presente il miocardio costituito da un tessuto muscolare. Dal punto di vista cellulare, le cellule del miocardio (miocardiociti) hanno una morfologia ramificata e allungata e sono lunghe circa 120 μm .⁵ Sono delimitate da una membrana cellulare che è formata da un doppio foglietto fosfolipidico ed è permeabile selettivamente. Nella membrana sono collocate delle proteine che si protendono da uno o da entrambi i lati del foglietto fungendo, così, da canali. Il miocardio è caratterizzato da elementi propri sia del tessuto muscolare liscio sia della muscolatura striata. Si può parlare di sincizio funzionale, tipico dei muscoli involontari. Infatti, il cuore reagisce agli stimoli come un'unica fibra e si contrae involontariamente. Le cellule formano una rete tridimensionale e sono auto contrattili. Tuttavia, non è possibile identificare il miocardio come sincizio anatomico. Infatti, le cellule risultano essere distinte e striate. Tale ibridazione permette al cuore di resistere alle alte pressioni e svolgere la sua funzione, pur mantenendo un'indispensabile connotazione involontaria. Tra una cellula e l'altra è presente il disco intercalare che al microscopio appare come una linea di striatura ben visibile. I nuclei, singoli o duplici, si trovano al centro del citoplasma denominato sarcoplasma.⁵ È possibile distinguere il miocardio specifico e quello comune.⁵ Il miocardio specifico è meno striato e le cellule che lo compongono sono caratterizzate da una contrazione meno efficace ma più veloce. Pertanto, tali cellule sono fondamentali nel determinare il giusto ritmo di auto contrazione. Inoltre, vengono identificati dei miocardiociti particolari ossia cellule nodali che saranno riprese in seguito.⁵

Gli elementi distintivi che compongono la muscolatura sono due proteine: l'actina articolata in miofilamenti sottili e la miosina organizzata in filamenti più spessi.

Actina e miosina sono raggruppate in unità dette sarcomeri (figura 2) che sono divisi l'uno dall'altro dalle linee Z. Tali linee sono dischi costituiti da un reticolo di actina da cui partono in modo perpendicolare filamenti sottili. Questa zona è denominata banda I e si interseca con i filamenti di miosina organizzati nella banda A. A metà della banda A è presente la linea M che è visivamente più scura e mantiene saldi i filamenti spessi.⁵

I sarcomeri sono disposti in miofibrille circondate dal reticolo sarcoplasmatico. Nella regione adiacente alla linea Z, i tubuli T si distribuiscono perpendicolarmente alle miofibrille. Ai lati del tubulo, il reticolo sarcoplasmatico forma delle cisterne contenenti ioni calcio. Il tubulo con la cisterna rappresenta una diade.⁵

Sulla membrana del reticolo sarcoplasmatico sono presenti i canali degli ioni calcio e appena dietro tali canali, si dispongono dei filamenti proteici chiamati calsequestrine.⁵

Nel miocardio, i vari sarcoplasmici possono comunicare rendendo possibile la definizione di sincizio funzionale.⁵

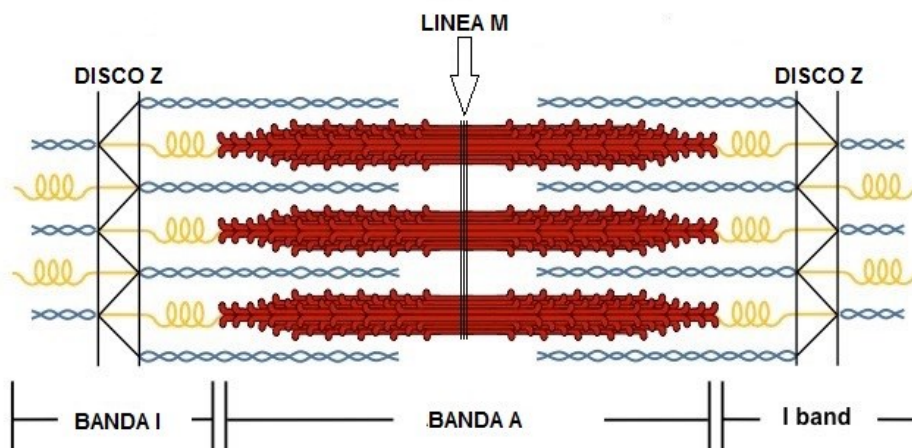


Figura 2 Sarcomeri

Una molecola di miosina è costituita da due catene polipeptidiche che vanno a formare una struttura con una coda e due teste rotonde. Il filamento spesso è creato dall'insieme di più molecole di miosina che si intrecciano ad elica, ponendo le teste verso l'esterno (figura 3). I filamenti sottili consistono in due molecole di actina G legate a molecole di tropomiosina (figura 4). Su quest'ultima si trovano proteine di troponina.

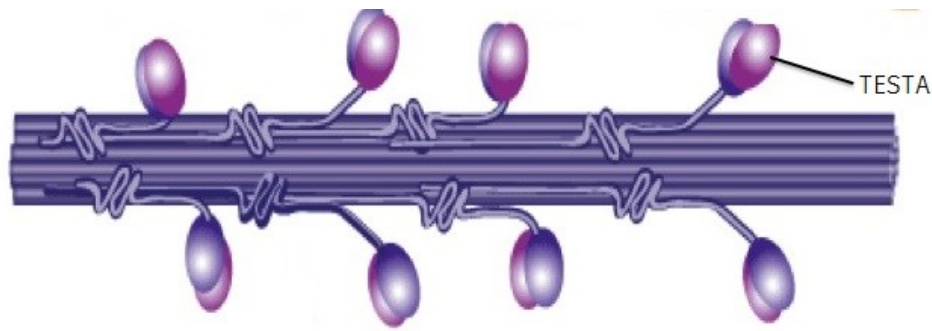


Figura 3 Filamento spesso di miosina

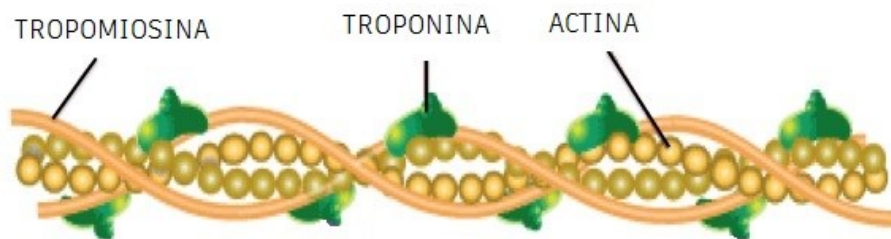


Figura 4 Filamento sottile di actina

Nello strato più intimo, le pareti del cuore sono costituite dall'endocardio.

Internamente il cuore è caratterizzato da uno scheletro fibroso (figura 5) che è organizzato in quattro anelli fibrosi. Gli anelli circondano quattro orifizi in cui sono collocate le valvole che mettono in comunicazione gli atri con i rispettivi ventricoli e i ventricoli con le arterie.

Tra l'atrio destro e il ventricolo destro è presente la valvola tricuspide formata da tre lembi: anteriore, settale, posteriore. La base di ogni lembo è ancorata all'anello fibroso mentre i bordi liberi sono fissati tramite le corde tendinee ai muscoli papillari nel fondo del ventricolo. Questi muscoli permettono di mantenere chiusa la valvola quando necessario. Il ventricolo destro comunica con l'arteria polmonare per mezzo della valvola polmonare che è composta da tre cuspidi semilunari che impediscono al sangue pompato di rifluire verso il cuore. Atrio e ventricolo sinistri sono separati dalla valvola mitrale o bicuspidale (anteriore e posteriore), con una configurazione analoga alla valvola tricuspide, se non per la presenza di due lembi invece di tre. Infine, tra l'aorta e il ventricolo c'è la valvola aortica, simile morfologicamente alla valvola polmonare.

Il forame ovale permette il fluire di sangue tra i due atri. La comunicazione tra queste due camere è una particolarità della vita fetale, infatti, nell'adulto gli atri sono separati e un'apertura tra le zone provoca l'insorgere di gravi conseguenze per la salute e per la vita.⁴

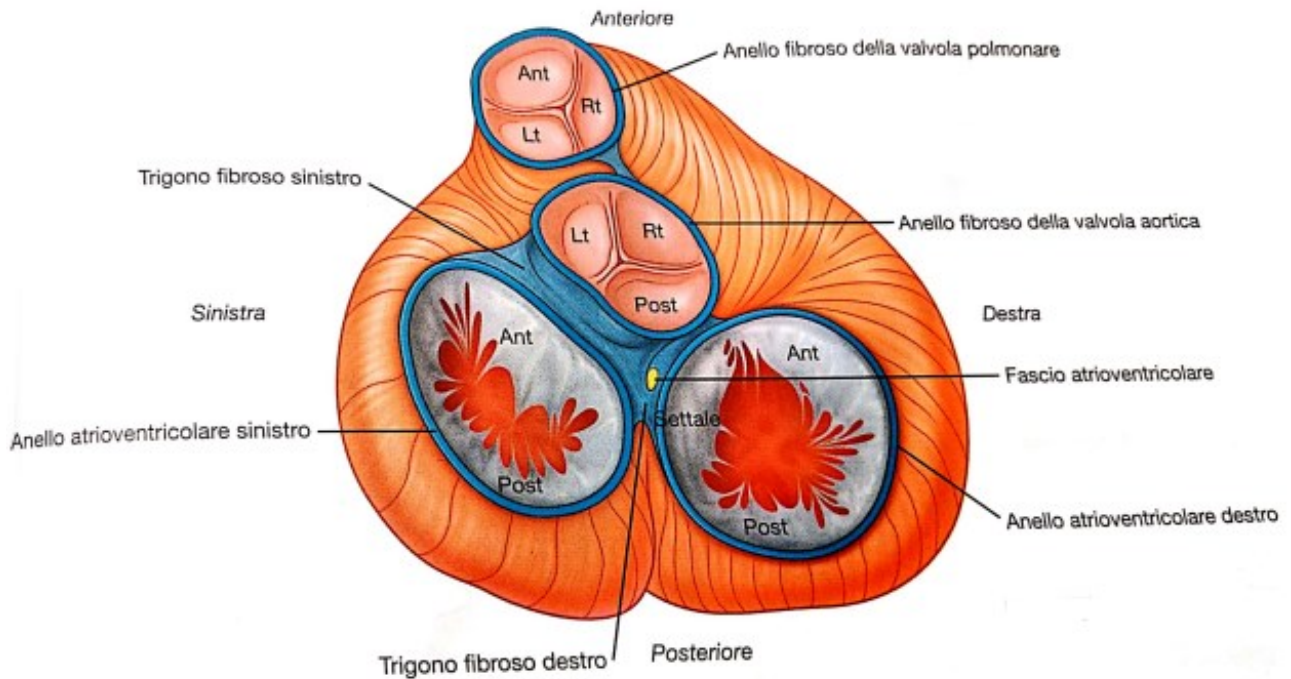


Figura 5 Scheletro fibroso del cuore⁵

2.2.2 Attività elettrica a livello cellulare

L'ambiente extracellulare e quello intracellulare dei miocardiociti sono caratterizzati dalla presenza di ioni in concentrazioni diverse. Questa condizione rende possibile l'attività elettrica cellulare come in una sorta di cella galvanica a concentrazione. In particolare, si tratta di ioni sodio (Na^+), potassio (K^+), cloro (Cl^-) e calcio (Ca^{2+}).

Nella sua totalità l'attività elettrica è il risultato dell'unione di due meccanismi di trasporto:

- la diffusione o trasporto passivo;
- il trasporto attivo.

La diffusione si divide a sua volta in diffusione libera e ionica.

La diffusione libera è determinata dal gradiente di concentrazione. Difatti gli ioni tendono a spostarsi da una zona a minore concentrazione verso una più concentrata. Il flusso di particelle è proporzionale al gradiente di concentrazione secondo la legge di Fick:

$$J_d = -D \nabla C \quad (1)$$

J_d = flusso di particelle dovuto alla diffusione libera

D = coefficiente di Fick

∇C = gradiente di concentrazione

La diffusione ionica è causata dal fatto che in presenza di una differenza di potenziale si crea un campo elettrico. Di conseguenza si genera una forza che tende a far raggiungere l'equilibrio elettrico. Tale processo è descritto dalla legge di Ohm:

$$J_i = -u \frac{Z}{|Z|} C \nabla \phi \quad (2)$$

J_i = flusso di particelle dovuto alla diffusione ionica

u = motilità per unità di campo elettrico

Z = valenza

C = concentrazione

$\nabla \phi$ = gradiente di potenziale

Il prodotto $u \frac{Z}{|Z|} C$ può essere scritto in funzione di D utilizzando la legge di Einstein e J_i risulta quindi:

$$J_i = -D \frac{ZCF}{RT} \nabla \phi \quad (3)$$

F = costante di Faraday

T = temperatura in Kelvin

R = costante universale dei gas

La corrente generata dai meccanismi di trasporto passivo è pertanto descritta dalla seguente equazione:

$$J_p = J_d + J_i = -D \left(\nabla C + \frac{ZCF}{RT} \nabla \phi \right) \quad (4)$$

Gli ioni passano da una parte all'altra della membrana per cercare di raggiungere l'equilibrio di concentrazione tra esterno e interno della cellula. Il fenomeno conduce a una differenza di potenziale che genera a sua volta un passaggio di cariche. Questo meccanismo prosegue fino al raggiungimento di un equilibrio dinamico in cui la forza di Fick eguaglia quella di Ohm e la corrente J_p espressa dell'equazione (4) risulta pari a 0.

Il trasporto passivo, da solo, non è sufficiente a descrivere correttamente gli eventi che avvengono in prossimità della membrana cellulare. Difatti, il processo precedentemente descritto condurrebbe a una variazione delle concentrazioni degli ioni che si sposterebbero secondo la legge (4).

Sperimentalmente è stato notato che le concentrazioni rimangono invece costanti.

Ciò è dovuto al trasporto attivo. In particolare, nella membrana cellulare sono presenti delle pompe sodio-potassio che utilizzano ATP per spostare ioni sodio all'esterno e ioni potassio all'interno secondo rapporti costanti e ben definiti. Per ogni molecola di ATP tre ioni sodio vengono spinti nell'ambiente extracellulare e due ioni potassio entrano nella cellula.

In tale contesto la membrana cellulare può essere rappresentata attraverso un modello a conduttanze parallele (figura 6). Nella figura con $I(K)$, $I(Na)$, $I(Cl)$ sono indicate le correnti riferite agli ioni potassio, sodio e cloro. Per ciascuno ione sono inseriti una conduttanza e un generatore che rappresenta il potenziale che si raggiungerebbe se fosse presente solo lo ione stesso. L'effetto dello ione calcio è trascurato poiché ha concentrazioni molto basse.

La differenza di potenziale V_m tra esterno ed interno della cellula può essere calcolato tramite le leggi dell'elettrotecnica e risulta:

$$V_m = \frac{g(K)V(K) + g(Na)V(Na) + g(Cl)V(Cl)}{g(K) + g(Na) + g(Cl)} \quad (5)$$

A partire da questa equazione Goldman fornisce una formula pragmatica per calcolare il potenziale di membrana:

$$V_m = \frac{RT}{F} \ln \frac{[K,esterna] + \frac{P(Na)}{P(K)} [Na,esterna]}{[K,interna] + \frac{P(Na)}{P(K)} [Na,interna]} \quad (6)$$

$[]$ = concentrazione interna o esterna del dato ione

$P()$ = coefficiente di permeabilità di ciascuno ione

Applicando l'equazione (6) è stata calcolata la differenza di potenziale che caratterizza la membrana cellulare, chiamato potenziale di transmembrana. Il valore di tale differenza di potenziale, in accordo anche con i risultati empirici, risulta di circa -90mV. Data la negatività del potenziale si dice che la cellula, in condizioni di riposo, è polarizzata.

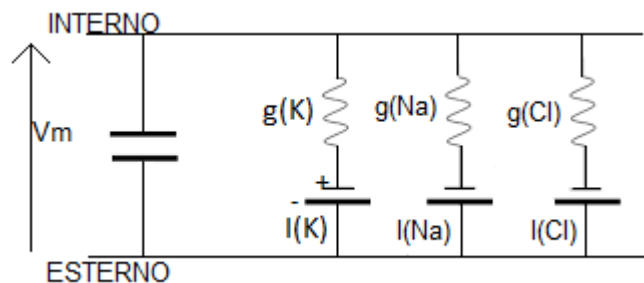


Figura 6 Modello a conduttanze parallele che rappresenta la membrana cellulare in relazione agli effetti di natura elettrica prodotti dal movimento degli ioni potassio (K), sodio (Na) e cloro (Cl). Con $I(K)$, $I(Na)$, $I(Cl)$ sono indicate le correnti riferite agli ioni potassio, sodio e cloro. Per ciascuno ione sono inseriti una conduttanza ($g(K)$, $g(Na)$, $g(Cl)$) e un generatore che rappresenta il potenziale che si raggiungerebbe se fosse presente solo lo ione stesso. V_m indica la differenza di potenziale tra esterno ed interno della cellula.

Partendo da questa condizione iniziale la cellula può variare la sua polarità. Infatti, se sollecitata da un segnale elettrico o se sottoposta a uno stimolo di tipo chimico, il valore della differenza di potenziale può cambiare da negativo a positivo. In questo caso si dice che la cellula è depolarizzata. A cavallo della membrana, tra lo spazio extracellulare e l'ambiente intracellulare, verrà misurata una differenza di potenziale elettrico positiva.

I meccanismi alla base di tale fenomeno possono essere meglio spiegati analizzando la figura 7.

Il potenziale, inizialmente, è pari circa a -90mV , come precedentemente affermato, fino a quando, in presenza del giusto stimolo, avviene l'apertura dei canali sodio presenti nella membrana. Lo ione sodio, positivo, inizia ad entrare nella cellula, producendo un aumento della concentrazione di Na^+ all'interno della cellula stessa e una diminuzione all'esterno. Pertanto, utilizzando l'equazione di Goldman(6) è facile intuire come la differenza di potenziale aumenti. La variazione del potenziale è rappresentata nella fase 0 e, come si può osservare, ha un andamento crescente molto rapido.

Nella fase 1 si raggiunge il picco del potenziale, di circa 20mV che comincia successivamente a diminuire a causa dell'apertura dei canali potassio. Difatti, l'entrata degli ioni Na^+ dava all'interno della cellula, una natura sempre più positiva dal punto di vista delle cariche presenti. Con l'uscita degli ioni K^+ la positività dell'ambiente intracellulare diminuisce e non è possibile un'ulteriore depolarizzazione. Tuttavia, all'apertura dei canali potassio, il potenziale non ha una repentina caduta poiché si aprono anche i canali del calcio. Gli ioni Ca^{2+} oltrepassano la membrana e positivizzano la cellula, contrastando l'effetto dell'apertura dei canali potassio. Si raggiunge, nella fase 2, una condizione di equilibrio dinamico tra le cariche che escono e quelle che entrano. La cellula è ancora polarizzata ma non si hanno significativi cambiamenti del potenziale d'azione che descrive, morfologicamente, un plateau. Pertanto, nella rappresentazione grafica, il potenziale d'azione descrive un tracciato quasi stazionario.

Ad un certo punto, i canali del sodio si chiudono completamente e l'entrata degli ioni Ca^{2+} non è più in grado di contrastare l'effetto dell'uscita degli ioni K^+ . L'interno della cellula diventa sempre più

negativo e la differenza di potenziale diminuisce (fase 3). Come si può notare nella figura 7, durante la fase 3, il potenziale segue una curva decrescente con un'ampia pendenza negativa. Successivamente, si ha la progressiva ripolarizzazione della cellula fino al ritorno alla condizione iniziale in cui il potenziale si ristabilisce a circa -90mV e descrive un tratto costante (fase 4). Per evitare che la cellula possa essere stimolata prima che si sia completamente depolarizzata, tra la fase 3 e la fase 4, esiste un periodo di refrattarietà. Il fenomeno che intercorre tra la fase 0 e la fase 4 è chiamato potenziale d'azione e ha una durata dell'ordine dei millisecondi (ms).

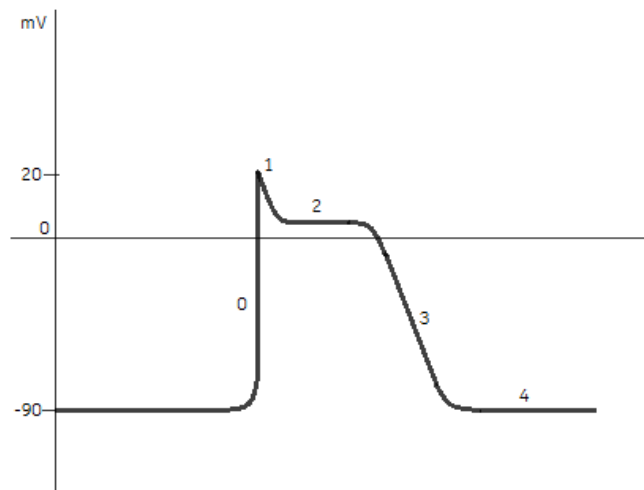


Figura 7 Potenziale d'azione di una cellula del ventricolo (mV)

2.2.3 Propagazione dell'impulso e ciclo cardiaco

Il sistema di conduzione del cuore (figura 8) ha origine nel nodo senoatriale. Posto nell'atrio sinistro, alla quota dell'apertura della vena cava superiore nell'atrio destro, è costituito da un insieme di cellule particolari, chiamate cellule nodali. È una sorta di pacemaker naturale da cui nascono gli impulsi con una frequenza, in condizioni di riposo, di circa 150 - 160bpm⁵ (poco più del doppio della frequenza cardiaca dell'adulto). Successivamente gli stimoli si diffondono al miocardio atriale. Ne consegue la depolarizzazione degli atri. L'impulso raggiunge quindi il nodo atrioventricolare. Quest'ultimo è posto nel setto atrioventricolare e funge da centro di riorganizzazione e amplificazione dell'impulso. Nel frattempo, gli atri si ripolarizzano e il segnale elettrico prosegue lungo una struttura di natura fibrosa che è in grado di condurre l'impulso elettrico, che ha origine dal nodo atrioventricolare e che attraversa lo scheletro fibroso, chiamata fascio di His. Per raggiungere i ventricoli, il fascio si divide in due branche: destra e sinistra. L'eccitazione si trasmette infine a tutta la muscolatura del cuore per mezzo delle cellule del Purkinje. Anche i ventricoli si depolarizzano per poi ripolarizzarsi al termine dell'eccitazione.

Alcuni parametri come la frequenza cardiaca, l'intensità della contrazione o la gittata cardiaca sono controllati dal sistema nervoso periferico. Tuttavia, il cuore ha una capacità autonoma di contrarsi. Gli eventi di conduzione elettrica precedentemente descritti sono alla base della contrazione cardiaca che determina il funzionamento del miocardio nell'ambito del ruolo di "pompa". A tale proposito il cuore si riempie di sangue e lo eietta in tutto il corpo compiendo un processo ciclico.

In questo contesto è necessario definire i fenomeni di sistole e di diastole. La sistole si riferisce a una contrazione al fine di spingere il sangue all'esterno dell'atrio o del ventricolo. Con diastole si indica la fase di riempimento in cui le camere atriali o ventricolari si dilatano.

Per quanto concerne il ciclo cardiaco, inizialmente il sangue proveniente dalle vene cave riempie l'atrio destro e, grazie al forame ovale, anche l'atrio sinistro. Gli atri si trovano in diastole. Le valvole tricuspide e bicuspidi si aprono e c'è un riempimento passivo dei ventricoli. Le valvole aortica e polmonare sono chiuse.

Successivamente l'impulso elettrico causa la sistole atriale che pompa il sangue nei ventricoli. Terminato il riempimento, le corde tendinee tengono ben chiuse le valvole atrioventricolari, impedendo al flusso ematico di tornare indietro. Gli atri si rilassano.

A questo punto i ventricoli si contraggono ed entrano nella fase di sistole. Le valvole semilunari si aprono e il sangue è spinto nell'arteria polmonare e aortica.

Successivamente le valvole aortica e polmonare si chiudono. Una piccola parte del flusso sanguigno tenta di refluire nei ventricoli ma, essendo le valvole chiuse, il sangue è deviato verso le arterie coronarie che irrorano il cuore. I ventricoli si rilassano e il ciclo può ricominciare.

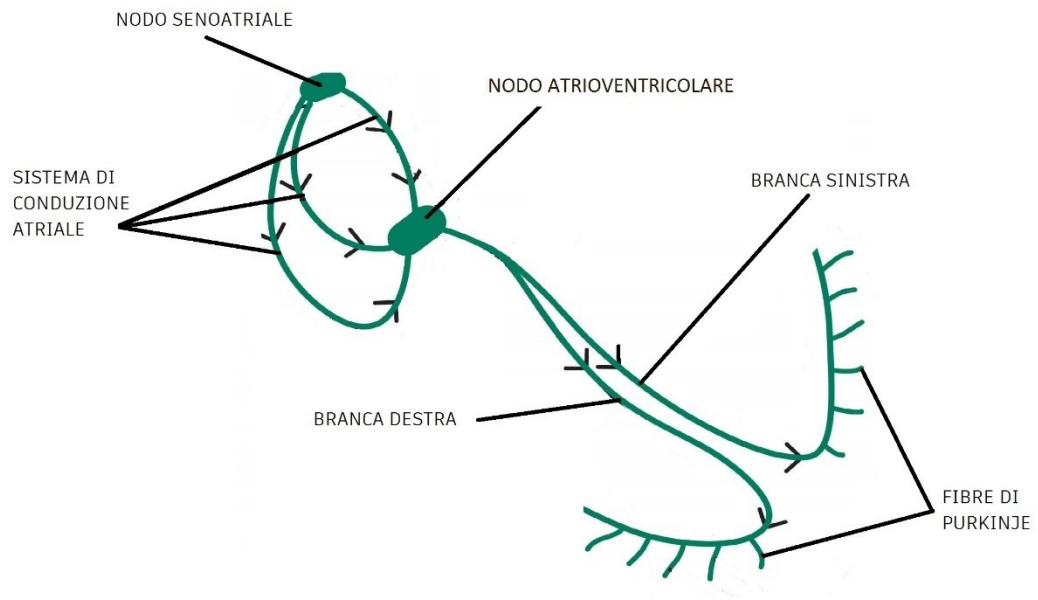


Figura 8 Sistema di conduzione del cuore

2.2.4 Attività meccanica del muscolo cardiaco

Come precedentemente affermato, actina e miosina sono gli elementi distintivi del miocardio e sono raggruppati in sarcomeri. All'interno di queste strutture si distinguono la banda A, la banda I, la linea M e i dischi Z. La contrazione della muscolatura cardiaca è possibile proprio grazie allo scorrimento dei filamenti di actina della banda I su quelli di miosina della banda A, facendo avvicinare i dischi Z come mostrato in figura 9.⁵

Più nello specifico, lo scivolamento dei filamenti sottili di actina su quelli spessi di miosina è legato all'azione del calcio presente nelle cisterne adiacenti ai tubuli T. Difatti, conseguentemente alla stimolazione elettrica delle cellule del miocardio, i potenziali d'azione viaggiano nei tubuli T e le cisterne rilasciano Ca^{2+} .⁵

Nei filamenti sottili sono presenti le molecole di tropomiosina associate alla troponina, una proteina che funge da legante per il calcio. Pertanto, gli ioni Ca^{2+} si legano alla troponina che fa muovere la tropomiosina in modo da mostrare i siti attivi dell'actina.

La miosina attiva ed allunga la sua testa e la pone nei siti attivi dell'actina creando un ponte.

Viene effettuato il cosiddetto "colpo di potenza". La miosina produce, cioè, il movimento dell'actina: i filamenti sottili vengono tirati da quelli più spessi verso la linea M.

L'attivazione della testa della miosina e il colpo di potenza sono processi che richiedono il consumo di energia.

Successivamente la miosina si stacca dall'actina, gli ioni calcio sono ricaptati all'interno delle cisterne terminali tramite le calsequestrine e la fibra muscolare torna alla condizione iniziale di rilassamento.

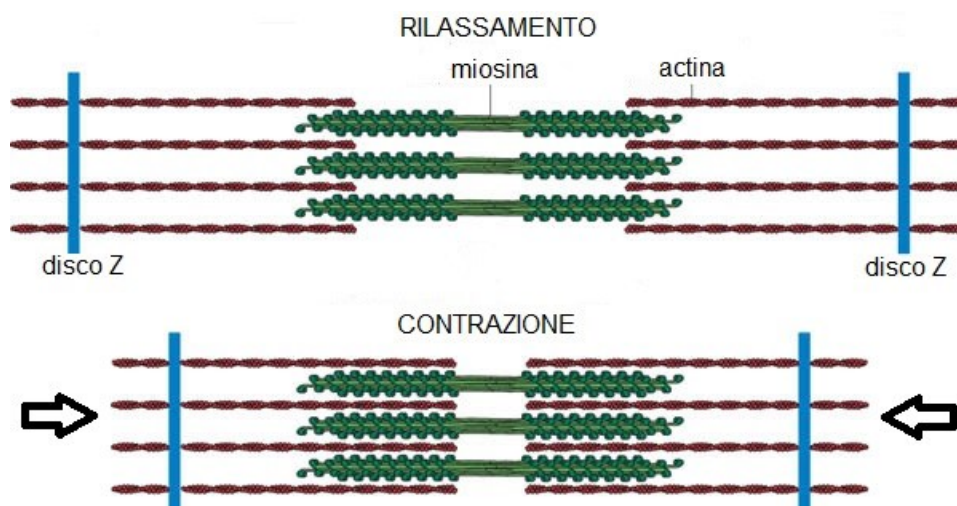


Figura 9 Meccanismo di contrazione della fibra muscolare cardiaca

2.3 Difetti cardiaci congeniti

È stato stimato che ogni 1000 gravidanze i feti con difetti cardiaci congeniti variano da 3 a 12 in relazione al tipo di difetto e alla popolazione in esame.⁶ Per difetto cardiaco congenito (in inglese *congenital heart defects*, CHD) si intende una modificazione strutturale e patologica del cuore o dei grossi vasi durante la gravidanza.

I feti più a rischio sono quelli che hanno, in famiglia, una storia di CHD, feti con anomalie cromosomiche o con altre tipologie di difetti e feti soggetti a fecondazione assistita.⁶

Circa l'1% dei nati vivi è affetto da un CHD che è la forma di difetto più comune alla nascita. Il 50-60% richiede un intervento chirurgico e di questi il 25% è critico.⁷ Diagnosticare preventivamente i difetti cardiaci congeniti è uno degli strumenti fondamentali per ridurre il rischio di mortalità infantile.

Le cause della maggior parte dei CHD sono state ignote per molto tempo. Recentemente la letteratura riscontra le origini dei difetti cardiaci congeniti in cause di natura genetica. Tali scoperte aprono le porte ad una visione più completa dei difetti cardiaci congeniti e per la possibilità di migliorare le cure dei CHD.⁸

I CHD più comuni sono la malformazione del setto intraventricolare (VSDs), la malformazione del setto interatriale (ASDs) e la tetralogia di Fallot.³

La prima consiste in un'apertura tra le camere ventricolari che si verifica più frequentemente nella parte superiore. Il flusso sanguigno può passare tra un ventricolo e l'altro con un conseguente mescolamento di sangue arterioso e venoso. Così il sangue che raggiunge gli organi non è completamente ossigenato e l'entità dei danni e della pericolosità dipende dalla grandezza dell'apertura tra le camere. Le ASDs sono riscontrate, in genere, quando il forame ovale è troppo ampio e non si chiude completamente dopo la nascita. Sono molto simili alle VSDs ma interessano gli atri permettendo il fluire di sangue tra le due camere superiori. VSDs e ASDs piccole, spesso, si risolvono da sole ma, in presenza di difetti di dimensioni maggiori, è necessario l'intervento chirurgico. Il difetto del setto interventricolare ed altre tre malformazioni cardiovascolari (stenosi dell'arteria polmonare, aorta "a cavaliere" e ipertrofia del ventricolo destro) costituiscono la tetralogia di Fallot. La stenosi polmonare consiste in un restringimento dell'apertura della valvola polmonare che impedisce parzialmente al sangue di fluire dal ventricolo destro all'arteria polmonare. Per aorta a "cavaliere" si intende che l'origine dell'aorta si trova tra i due ventricoli e riceve, pertanto, il sangue proveniente da entrambi. L'ipertrofia del ventricolo destro indica l'aumento del tessuto muscolare del miocardio del ventricolo destro oltre le dimensioni normali.

I sintomi più evidenti della tetralogia di Fallot sono cianosi e dita a bacchetta di tamburo. L'unica soluzione alla tetralogia è l'intervento chirurgico.

3 L'elettrocardiografia fetale

3.1 Definizione e generalità

L'elettrocardiografia fetale è un metodo che permette di effettuare un'analisi diagnostica dello stato di salute del cuore del feto tramite una registrazione spazio-temporale del pattern di potenziali d'azione delle cellule cardiache. Il risultato che si ottiene dalla tecnica dell'elettrocardiografia è un grafico che rappresenta l'attività elettrica del miocardio fetale associata ai processi di depolarizzazione e ripolarizzazione ed è chiamato elettrocardiogramma fetale (fECG). Genericamente si può parlare anche solo di elettrocardiogramma (ECG) specificando se si riferisce a un esame effettuato sul feto o sull'adulto.

L'attività elettrica è misurata attraverso degli elementi conduttori denominati elettrodi che verranno ripresi in seguito. A seconda di dove vengono posti gli elettrodi è possibile distinguere due tipologie di elettrocardiografia:

- non invasiva, andando a disporre gli elettrodi sull'addome materno. In questo caso la registrazione avviene a livello superficiale e l'elettrocardiogramma fetale prende il nome più specifico di elettrocardiogramma fetale non invasivo (in inglese *noninvasive fetal electrocardiogram*, NIFECG);
- invasiva, tramite elettrodi vaginali. Il segnale è prelevato direttamente dal feto.

Naturalmente la registrazione invasiva è più accurata ma il suo utilizzo è molto limitato perché è più pericoloso, scomodo per le madri e può essere effettuata solo durante il travaglio.

Il primo ECG fetale è stato ottenuto nel 1906 da Kremer, combinando elettrodi vaginali e addominali. In tempi contemporanei, è possibile effettuare l'elettrocardiogramma in età fetale sia con metodi invasivi, sia usando solo elettrodi esterni.⁹

L'elettrocardiografia non invasiva in genere è applicata su feti dalle sedici settimane in poi anche se, in alcuni casi, è stato esteso ai feti dalle undici settimane.¹⁰

In passato l'ECG fetale era usato maggiormente per evidenziare le gravidanze gemellari o, in particolare l'fECG invasivo, per monitorare le condizioni del feto durante il travaglio.¹⁰ Oggi le sue funzionalità abbracciano un contesto più ampio basato sulla determinazione della salute dei feti.

La durata della registrazione non è standard ma il tempo di acquisizione dell'ECG può variare da pochi minuti a giorni come nel caso dell'impiego sugli adulti di un particolare strumento denominato Holter.

3.2 L'elettrocardiogramma fetale

Per ogni ciclo cardiaco il tracciato elettrocardiografico, in assenza di patologie, è caratterizzato da un aspetto distintivo e l'ampiezza del segnale fetale varia tra i $5\mu\text{V}$ e i $50\mu\text{V}$.¹⁰

Come precedentemente affermato, l'ECG è un grafico. Pertanto, è possibile individuare una linea che rappresenti lo zero definita come "isoelettrica". Rispetto a tale linea si hanno le fluttuazioni del tracciato elettrocardiografico.

Dal punto di vista della morfologia dell'ECG sono distinguibili macroscopicamente tre sezioni fondamentali (figura 10):

-onda P. Denota la depolarizzazione atriale. La sua durata aumenta progressivamente dalla ventottesima settimana di gestazione. Tale fenomeno riflette l'aumento delle dimensioni anatomiche degli atri. Nella ventesima settimana è stata stimata una durata media di 43,9 ms.¹¹

In termini di ampiezza l'onda P è la più piccola tra le tre;

-complesso QRS. Rappresenta la ripolarizzazione degli atri e la depolarizzazione ventricolare. È composto da due onde negative, Q e S, e un'onda R positiva. Come nel caso dell'onda P si riscontra un progressivo aumento in termini di durata. Difatti, durante la gravidanza si ha l'incremento del miocardio nei ventricoli che si ingrandisce in conseguenza allo sviluppo del feto. Pertanto, la quantità di tessuto muscolare da depolarizzare cresce e il tempo affinché l'impulso elettrico raggiunga tutte le cellule aumenta. Nella ventesima settimana la durata è di circa 47,2 / 40,7ms¹¹;

-onda T. È caratterizzata da una "gobba" ampia e di bassa ampiezza. Indica la ripolarizzazione ventricolare che è rapida ed inizia dall'apice per poi espandersi verso la base. Nei feti di circa 20 settimane la durata dell'onda T è di 123,8ms.¹¹

Nell'ambito della frequenza, le onde P e T sono a bassa frequenza, mentre il complesso QRS è contraddistinto da una variazione temporale rapida.

È necessario osservare con attenzione anche i periodi di tempo che trascorrono tra un'onda e l'altra. In particolare vanno individuati l'intervallo PR, il segmento PR, l'intervallo QT, e il segmento ST. L'intervallo PR va dall'inizio dell'onda P all'inizio del complesso QRS e rappresenta il tempo necessario affinché gli atri si depolarizzino completamente e l'impulso elettrico raggiunga i ventricoli. Nell'intervallo PR è contenuto il segmento PR che è il breve tratto che intercorre tra il termine dell'onda P e il principio del complesso QRS.

L'intervallo QT ha origine all'inizio dell'onda Q e termina alla fine dell'onda T. È interpretato come il tempo necessario affinché i ventricoli si depolarizzino e ripolarizzino totalmente. Infine, il segmento ST è la parte del tracciato elettrocardiografico contenuto nell'intervallo QT, compreso tra la conclusione dell'onda S e l'inizio dell'onda T. I segmenti PR e ST morfologicamente hanno un

andamento costante poiché non viene rilevata alcuna variazione di differenza di potenziale e sono allineati con l'isoelettrica.

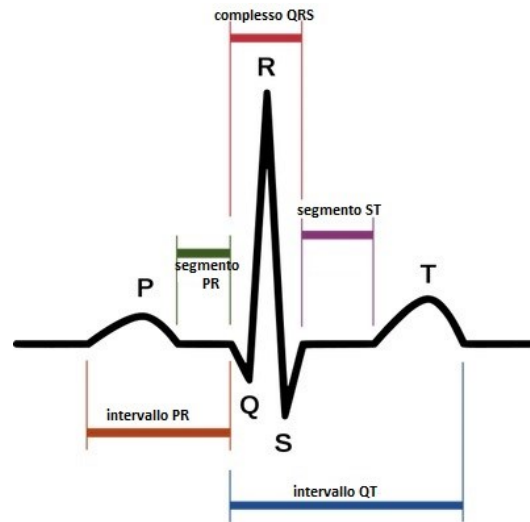


Figura 10 Morfologia ECG

3.3 Informazioni deducibili dall'elettrocardiografia fetale

Come precedentemente affermato, il tracciato elettrocardiografico ha una morfologia ben precisa: le onde P e T, il complesso QRS, gli intervalli PR e QT, i segmenti PR e ST sono caratterizzati da forme e durate specifiche. Tuttavia, in soggetti non sani, affetti da patologie, malformazioni o sottoposti a malfunzionamenti a livello cardiaco, l'ECG può assumere un aspetto anomalo o la durata di alcuni tratti può variare. Pertanto, è importante analizzare approfonditamente l'fECG per trarre informazioni circa la salute non solo del cuore ma del feto nella sua totalità.

Ad esempio, un accorciamento dell'intervallo QT indipendente dalla frequenza cardiaca indica una possibile ipossia fetale intrapartum.¹² Il termine ipossia denota un fenomeno patologico in cui i tessuti non ricevono abbastanza ossigeno.¹³ Questa condizione viene dapprima contrastata attraverso il metabolismo anaerobico. Le riserve metaboliche variano da feto a feto ma, in ogni caso, se l'ipossia non viene trattata, l'organismo raggiunge lo scompenso. Le conseguenze sono molto gravi, con danni poderosi agli organi che possono condurre alla morte.

In risposta all'ipossia, l'ampiezza dell'onda T aumenta mentre l'ampiezza del complesso QRS rimane relativamente costante. Perciò è possibile valutare una possibile condizione di ipossia calcolando il rapporto tra l'ampiezza dell'onda T e quella del complesso QRS. Se tale rapporto è maggiore rispetto al normale, allora indica che i tessuti non hanno il giusto apporto di ossigeno ed è in atto un meccanismo di risposta anaerobico.¹⁴

Anche la morfologia del segmento ST fornisce informazioni su una possibile condizione di ipossia. Difatti un innalzamento del segmento ST e dell'onda T identifica che il muscolo cardiaco risponde all'ipossia con l'utilizzo del glicogeno immagazzinato nel cuore stesso. Una depressione invece indica che il cuore non è in grado di rispondere allo stress del travaglio o non ha avuto il tempo di farlo.¹⁵ Segmenti ST atipici per meno di 15s sono stati associati ai movimenti fetali che caratterizzano la vita del feto dopo la ventesima settimana di gestazione. L'assenza di tali movimenti fisiologici comporta una probabile sofferenza fetale. Le anomalie del segmento ST che durano per più di 15s sono state associate, invece, al disagio fetale.¹⁶

Altre informazioni deducibili dall'fECG sono i parametri di crescita fetale. Difatti, l'onda P e il complesso QRS sono associati ai processi di depolarizzazione l'una degli atri e l'altro dei ventricoli. All'aumentare delle dimensioni del cuore fetale aumenta anche il tempo necessario affinché l'impulso elettrico produca la depolarizzazione completa delle camere cardiache. Di conseguenza cresce la durata dell'onda P e del complesso QRS e analizzarle permette, quindi, di valutare la crescita del feto.¹⁶ Tale considerazione è di fondamentale importanza, in particolare nell'ambito dei feti IUGR. A questo proposito "si parla di ritardo di crescita fetale quando la stima del peso fetale si colloca al di sotto del 10° percentile per quell'età gestazionale. In questo caso, spesso, il feto è

denominato con la sigla IUGR".¹⁷ Il ritardo nella crescita può avere varie origini tra cui anomalie strutturali, difetti a livello cromosomico, infezioni, deformità congenite o insufficienza uteroplacentale.⁴ Quest'ultima costituisce una fonte di rischio nell'ambito della mortalità fetale ed è associata al funzionamento del cuore. Le altre, invece, devono essere valutate in base alla gravità di ciascuna patologia.⁴

L'onda T può essere soggetta ad alternanza, ossia la sua forma, ampiezza o segno possono cambiare da battito a battito seguendo uno schema ABAB. Il fenomeno è chiamato alternanza dell'onda T (in inglese *T-wave alternans*, TWA) ed è un indice di rischio cardiovascolare. Verrà discusso ampiamente nei capitoli successivi.

Anche la frequenza cardiaca può essere determinata a partire dall'fECG. Infatti, possono essere calcolati il numero di cicli cardiaci, dall'inizio dell'onda P alla fine dell'onda T, contenuti in un minuto. Se la frequenza cardiaca, in condizioni di riposo, supera considerevolmente i 160bpm o è notevolmente al di sotto, il cuore fetale è soggetto ad aritmie che verranno trattate in seguito.

3.4 L'elettrocardiografo

Lo strumento utilizzato per effettuare l'elettrocardiografia è l'elettrocardiografo. In tempi contemporanei, in seguito alla risoluzione tecnologica, sono distinguibili elettrocardiografi digitali ed elettrocardiografi analogici che stanno diventando progressivamente obsoleti.

A livello macroscopico, l'elettrocardiografo digitale è costituito da un insieme di componenti elettronici che registrano il segnale cardiaco acquisito per mezzo degli elettrodi. Tali componenti possono essere suddivisi in blocchi funzionali come mostrato in figura 11.

Blocco1: cavo paziente che realizza la connessione tra il paziente e gli elettrodi. È un connettivo flessibile, schermato e preferibilmente, non molto lungo per essere meno sensibile alle interferenze elettromagnetiche.

Blocco 2: sistema per proteggere l'elettronica dalle sovratensioni. Ne è presente uno per ogni elettrodo. Gli elementi fondamentali che lo costituiscono sono una lampada a scarica di gas, un filtro passa-basso e due diodi polarizzati. Se le tensioni sono troppo elevate, il circuito diventa a minima impedenza e la corrente si scarica attraverso la lampada a terra. Altrimenti la lampada non entra in conduzione e la corrente prosegue. Il filtro evita che segnali ad alta frequenza possano entrare nel circuito. Se la corrente non è nel range corretto, i due diodi entrano in conduzione bloccandone il passaggio. Diversamente, la corrente prosegue ed incontra, a valle del circuito, un amplificatore.

Blocco3: scatola dei selettori e delle derivazioni. È formata da un gruppo di resistenze con il compito di rendere possibile la selezione delle varie derivazioni. I dati di input sono i segnali provenienti dagli elettrodi, mentre in output sono presenti le derivazioni.

Blocco 4: amplificatori e filtri. Gli amplificatori differenziali aumentano il segnale per poter pilotare tutta la restante elettronica. Garantiscono un guadagno alto e stabile e un rapporto di reiezione di modo comune elevato. I filtri limitano al minimo gli effetti del rumore come, ad esempio, quelli causati da tremori muscolari.

Blocco 5: convertitori analogico/digitale e digitale/analogico.

Blocco 6: accoppiatore ottico e elettromagnetico. Questo elemento è di fondamentale importanza per la sicurezza del paziente. Permette un collegamento non diretto tra la parte dell'elettrocardiografo riferita al soggetto e la parte riferita a terra.

Nell'accoppiatore ottico un diodo a led emette una luce proporzionata al segnale cardiaco. La luce è captata da un altro diodo e viene trasformata in corrente. Qualsiasi sovratensione proveniente dal lato riferito a terra non può essere trasmessa alla parte collegata al paziente.

Il sistema è alimentato da batterie.

L'accoppiatore elettromagnetico trasferisce la potenza di alimentazione e le informazioni di settaggio dagli elementi digitali alla parte analogica. È formato da un oscillatore, un raddrizzatore e un trasformatore.

Blocco 7: interfaccia grafica e relativi strumenti. Sono presenti elementi come computer e monitor. La loro funzione è permettere di visualizzare e analizzare il tracciato e fornire informazioni all'elettrocardiografo come, ad esempio, quale derivazione si vuole osservare.

Blocco 8: sensore degli elettrodi. Garantisce che gli elettrodi siano ben attaccati al paziente. Un amplificatore retroazionato genera un segnale che oscilla con una frequenza dipendente dall'impedenza di ingresso. Un comparatore confronta tale frequenza con una di riferimento e, se i valori non combaciano, produce un segnale di allarme.

Blocco 9: circuito di pilotaggio gamba destra. In presenza di un campo elettromagnetico generato dalla corrente alternata, l'uomo si comporta come una sorta di antenna. L'effetto che ne consegue è un disturbo di modo comune agli elettrodi. Pertanto il circuito consente di eliminare tale disturbo.

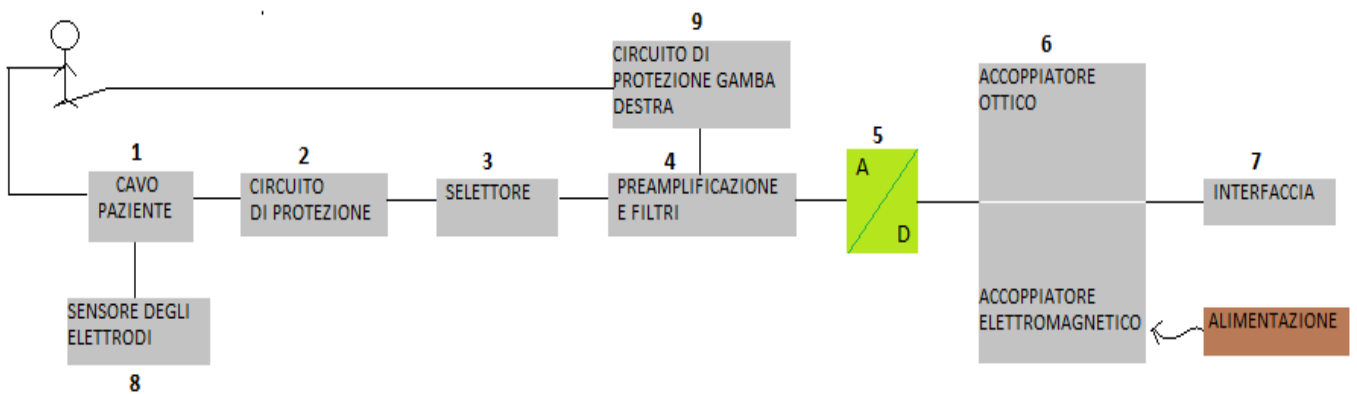


Figura 11 Schema a blocchi dell'elettrocardiografo

3.5 Gli elettrodi e le configurazioni per registrazioni elettrocardiografiche fetali

Nella catena di misura, gli elettrodi rappresentano gli elementi di interfaccia che trasducono le correnti ioniche generate dalle cellule cardiache.

Il dato in ingresso alla componente elettronica dell'elettrocardiografo è sempre una differenza di potenziale (ddp) acquisita tramite gli elettrodi. In questo contesto si suddividono elettrodi bipolari e unipolari. Per gli elettrodi bipolari la differenza di potenziale è misurata tra due elettrodi distinti. Nel caso di elettrodi unipolari si calcola il potenziale di un singolo elettrodo rispetto a un potenziale di riferimento.

Inoltre, è possibile distinguere gli elettrodi per uso interno, come gli elettrocateri vaginali, ed esterno, disposti sulla pelle della madre. Gli elettrodi interni sono caratterizzati dall'aver un piccolo uncino che si ancora alla superficie desiderata. Perciò tale tipologia risulta molto invasiva ed affetta da una certa pericolosità. In generale gli elettrodi esterni sono costituiti da una parte metallica che è tenuta in contatto con il paziente attraverso varie soluzioni. A seconda del metodo scelto esistono:

- elettrodi a bottone che usano un disco adesivo (figura 12 A);
- elettrodi a suzione in cui si utilizza una ventosa (figura 12 B);
- elettrodi con un sistema di pinze (figura 12 C).

Solitamente la parte metallica è formata da placche di argento. L'argento è posto a contatto con il cloruro d'argento ed immerso in un gel ricco di ioni cloro.

Nell'elettrodo avviene una reazione di ossido-riduzione con una conseguente liberazione di elettroni che viaggeranno verso l'elettrocardiografo.

Per quanto riguarda l'efficienza della misurazione è necessario andare a valutare l'impedenza di contatto tra gli elettrodi stessi e la pelle.

Infatti, la pelle è formata da tre strati: epidermide, derma e sottocutaneo.

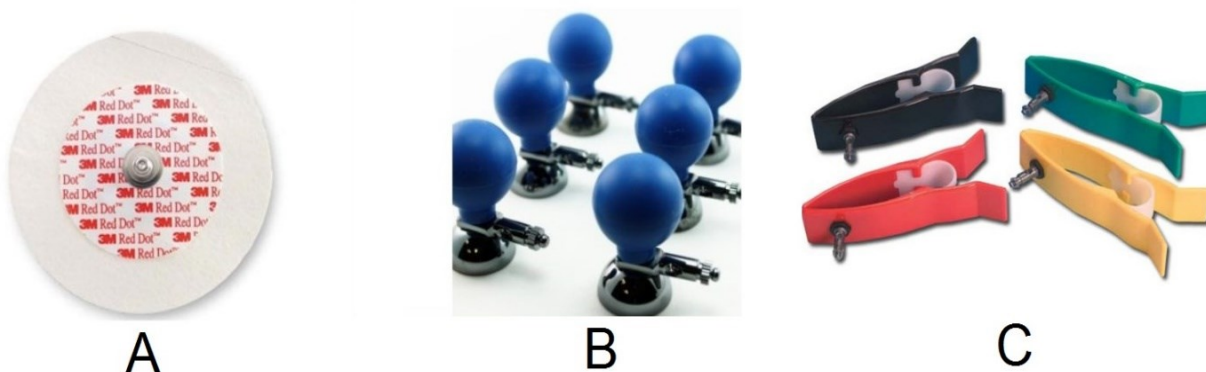


Figura 12 Tipi di elettrodi: a bottone (pannello A), a suzione (pannello B) e a pinza (pannello C)

A differenza degli altri due, l'epidermide non è vascolarizzata e la sua porzione più superficiale, chiamata strato corneo, è costituita da cellule morte. Pertanto, si comporta come un buon isolante il cui effetto deve essere minimizzato. Generalmente si usano acetone o carta abrasiva per assottigliare lo spessore dello strato corneo.

Durante l'analisi, gli elettrodi devono rimanere ben saldi sulla pelle e fissi nella loro posizione. Altrimenti l'impedenza di contatto varia e si generano degli artefatti da movimento.

Per quanto concerne il posizionamento degli elettrodi esterni, l'elettrocardiografia fetale, a differenza di quella adulta, non dispone di un protocollo standard perché si inserisce in un campo ancora in fase di sviluppo. Infatti, un'analisi corretta prevede la conoscenza della posizione del feto e, pertanto, non si hanno dei punti determinati e omologati in cui disporre gli elettrodi. Di conseguenza, confrontare dati provenienti da fonti diverse risulta complesso.

In ogni caso è possibile suddividere tutte le configurazioni possibili per effettuare il NIFECG in due grandi macrocategorie:

- configurazioni pure in cui gli elettrodi sono disposti sul ventre materno con lo scopo di prelevare il segnale cardiaco del feto.

- configurazioni miste che prevedono elettrodi disposti sul ventre e sul torace della madre al fine di fornire anche l'ECG materno puro.¹⁶

Inoltre, le tipologie di analisi sono distinguibili in base al numero (n) di elettrodi utilizzati. Se $n < 8$ l'applicazione è più semplice e si basa sull'ipotesi che il feto si trovi in alcune posizioni ad elevata probabilità. Con $n > 8$ si cerca di considerare la maggior quantità di posizioni fetali possibili.¹⁶ L'ECG ricavato è ottimizzato a discapito della facilità e della comodità di acquisizione.

Nonostante non esista uno standard, è accettabile elencare una serie di possibili disposizioni generalmente utilizzate. Per le configurazioni pure:

- configurazione con quattro elettrodi. Un elettrodo comune è situato sulla sinfisi pubica, gli altri tre a sinistra, in alto e a destra dell'ombelico (figura 12 a);

- configurazione con sei elettrodi. Tre elettrodi sono allineati con l'ombelico e uno è posto sopra l'ombelico. Un riferimento è disposto sulla sinfisi pubica e l'elettrodo per il rumore di modo comune si trova sulla coscia sinistra (figura 12 b);

- configurazione con dieci elettrodi. Quattro collocati al centro del ventre materno e allineati verticalmente, in modo simmetrico rispetto all'ombelico. Due coppie sono organizzate a destra e a sinistra della linea individuata dai precedenti. Il riferimento è costituito da un elettrodo situato al centro dell'addome vicino l'ombelico. Sulla coscia destra c'è l'elettrodo per il disturbo di modo comune (figura 12 c);

-configurazione con tredici elettrodi. Gli elettrodi sono sistemati secondo una morfologia a stella a sei punte. Il riferimento è rintracciato nella media di tutti i potenziali acquisiti (figura 12 d);

-configurazione con trentadue elettrodi. Gli elettrodi ricoprono tutto l'addome materno e la loro disposizione dipende dall'individuazione di punti di repere anatomici come ascella, ombelico, sinfisi pubica, colonna vertebrale e processo xifoideo (figura 12 e).¹⁶

Per le configurazioni miste:

- configurazione con otto elettrodi. Cinque sono adibiti alla registrazione dell'ECG fetale e sono organizzati intorno all'ombelico. Tre registrano l'ECG materno puro e sono situati sotto la mammella sinistra (figura 12 f);

-configurazione con nove elettrodi. Sei circondano l'ombelico e tre sono allineati verticalmente in corrispondenza del cuore materno (figura 12 g);

-configurazione con quattordici elettrodi. Dodici elettrodi sono divisi in linee orizzontali disposte sopra e sotto l'ombelico sull'addome materno. Uno è collocato sulla spalla destra e uno sulla spalla sinistra (figura 12 h).¹⁶

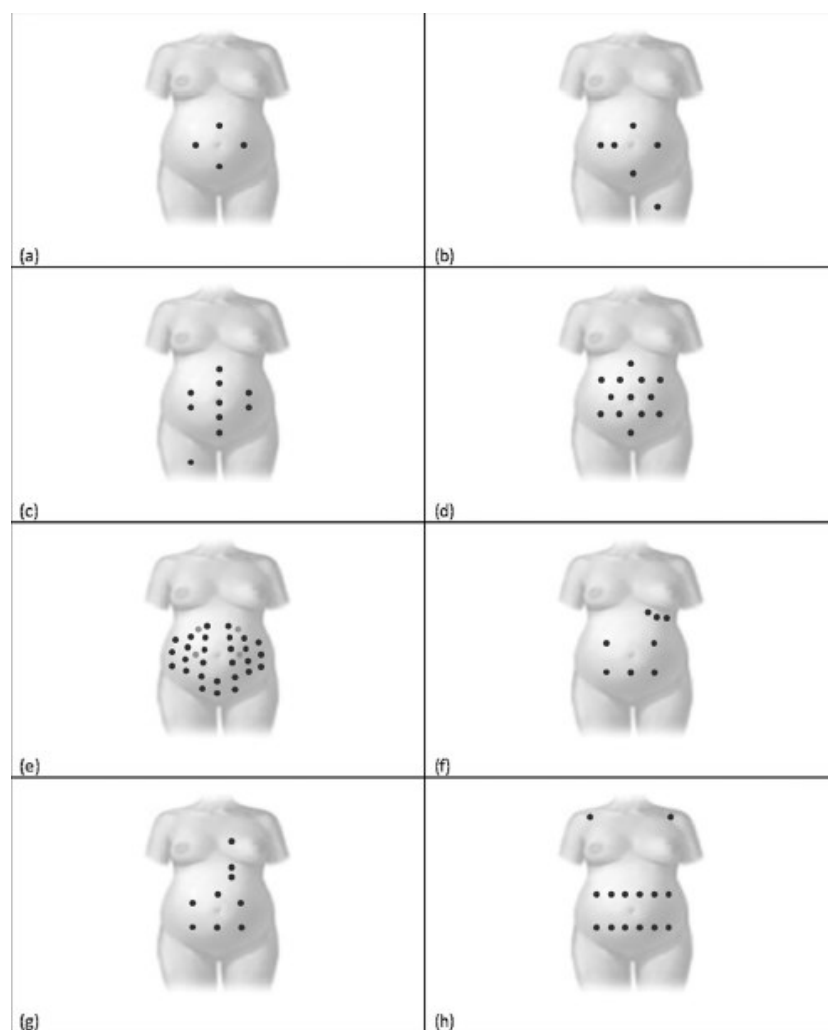


Figura 13 Configurazioni NIFECCG (in inglese noninvasive fetal electrocardiogram) tipiche

3.6 Problematiche e sfide future

Gli ECG fetali, in particolare se effettuati con metodi non invasivi, sono affetti da una quantità considerevole di rumore. Difatti, si sovrappongono l'ECG fetale, l'ECG materno (MECG), il risultato di artefatti da movimenti e di altre fonti di interferenza.

Inoltre, intorno al feto sono presenti più strati con diversa distribuzione e conduttività che variano durante il periodo di gestazione. Ad esempio, il liquido amniotico ha un'elevata conducibilità al contrario della vernice caseosa. Si parla di un'impedenza di circa 500 volte superiore a quella dello strato di 10 cm di fluido amniotico. La vernice caseosa si sviluppa tra la ventottesima e la trentaduesima settimana rendendo l'acquisizione del segnale difficoltosa. Uno strato di appena 1mm di spessore causa una diminuzione del 50% dell'ampiezza del potenziale.⁹

Successivamente la vernice caseosa si riduce progressivamente dalla trentasettesima alla trentottesima settimana.

L'fECG occupa frequenze comuni al MECG ma essendo il cuore fetale più piccolo rispetto a quello materno ed essendo il feto protetto dai vari tessuti precedentemente citati, l'intensità del segnale cardiaco fetale risulta minore rispetto al segnale materno.

Pertanto, è necessario effettuare l'ECG in periodi precisi e sviluppare dei metodi di estrazione che vadano a selezionare il segnale proveniente unicamente dal feto. I primi lavori in questo ambito sono stati condotti negli anni Ottanta e si basavano sullo studio dell'attività elettrica del cuore e su conoscenze cliniche pregresse.⁹ Ad oggi la letteratura comprende una moltitudine di algoritmi e filtri con un buon livello di accuratezza ma non esiste ancora una soluzione valida universalmente.

Ad esempio, può essere adottato il "Segmented Beat Modulation Method"¹⁸. Sul segnale toracico materno oppure sul segnale addominale sono individuati i picchi R materni. A partire dall'idea che la durata del complesso QRS può essere considerato indipendente dalla frequenza cardiaca, un ciclo cardiaco inizia un certo numero di ms (Δt) prima di un picco R e finisce un Δt prima del picco R successivo. Quindi sono determinati tutti i battiti cardiaci presenti nel segnale materno che è, quindi, segmentato in N cicli cardiaci. È calcolata la durata mediana del ciclo cardiaco (mCCd) e tutti i cicli cardiaci sono modulati per avere la stessa durata del mCCd. Per la modulazione vengono contratti o allungati solo l'intervallo PR, il segmento ST e l'onda T dato che, come precedentemente affermato, il complesso QRS è indipendente dalla frequenza cardiaca. A questo punto è calcolato il ciclo cardiaco mediano e, per proprietà dell'operatore mediano, viene ridotto drasticamente il rumore. Successivamente i cicli cardiaci sono demodulati e posti uno di seguito all'altro per ottenere il segnale materno nel suo complesso. Avendo ottenuto l'MECG con rumore limitato, è possibile sottrarlo al segnale proveniente dai canali addominali. Così è identificato l'fECG privo del rumore materno.¹⁸

L'elettrocardiogramma con elettrocateteri ovvia molte difficoltà. Tuttavia, può essere eseguito solo durante il travaglio quando le membrane fetali sono rotte. L'invasività intrinseca del metodo ne limita ampiamente la diffusione.

Determinare uno standard che consenta di applicare il NIFECG con migliore precisione e semplicità e alzare il rapporto segnale-rumore risulta una sfida per il futuro ancora aperta, in un contesto di grande interesse medico e ingegneristico.

4 Alternanza dell'onda T in età fetale

4.1 Descrizione del fenomeno e cause associate

Per alternanza dell'onda T si intende, come precedentemente affermato, la variazione da battito a battito della morfologia, della polarità o dell'ampiezza dell'onda T, secondo uno schema ABAB.

La TWA è un importante fattore di rischio della morte cardiaca improvvisa.¹⁹

Quest'ultima indica la morte imprevista del soggetto a seguito di cause cardiache e si sviluppa in modo complesso e tutt'ora poco chiaro.

L'alternanza si manifesta, in particolare, quando la frequenza cardiaca aumenta. Infatti, negli adulti viene studiata per mezzo di un ECG da sforzo, provocando un aumento controllato della frequenza cardiaca. In questo contesto è stato osservato che la TWA aumenta dopo una certa soglia della frequenza secondo una funzione monotona.¹⁹

A livello fisiologico l'alternanza è la conseguenza di una ripolarizzazione disomogenea dal punto di vista sia temporale sia spaziale, dovuta all'alternanza da battito a battito della durata del potenziale d'azione delle cellule cardiache.²⁰

Per chiarire le origini di questo fenomeno, non esiste una teoria completamente riconosciuta. Tra le ipotesi più accreditate, è stata formulata un'interpretazione riguardante la restituzione del calcio.²⁰ La TWA si verrebbe a verificare quando la cellula non fosse più in grado di mantenere l'equilibrio tra calcio rilasciato e ricaptato nel reticolo sarcoplasmatico.²⁰ Dato il ruolo che ha il calcio all'interno delle cellule e la conoscenza dei meccanismi alla base della conduzione elettrica a livello biologico, tale formulazione potrebbe fornire una spiegazione valida alla TWA. Tuttavia sono necessari ulteriori studi e le cause della TWA rimangono ancora un punto interrogativo per la scienza.

Dal punto di vista dell'ampiezza, la TWA si divide in due categorie²¹:

- macroscopica e visibile che è stata segnalata nel 1909 da Herring e Lewis²² ed è considerata una condizione rara;

- microscopica e non visibile ad occhio nudo, storicamente evidenziata per la prima volta nel 1980.²³

Negli adulti il segnale ECG è elaborato per evidenziare variazioni dell'ordine del microvolt invisibili ad occhio nudo e la TWA è stata associata ad aritmie ventricolari, alla sindrome del QT lungo e ad ischemie.²⁴

Nei feti, dato il basso rapporto segnale-rumore, è difficile acquisire elettrocardiogrammi di buona qualità in cui si possa analizzare la TWA a livello microscopico e determinare una soglia di pericolosità.²⁵ Tuttavia, la sperimentazione cerca di affrontare tali problematiche con nuovi approcci e metodologie in un contesto di fondamentale importanza per la salute e la sopravvivenza

degli infanti. Difatti, un bambino sotto il primo anno di età ogni 1700-2000 nascite, apparentemente sano, muore per motivi ancora sconosciuti. Questo fenomeno è denominato morte improvvisa degli infanti (in inglese *sudden infant death syndrome, SIDS*)¹ e pone le sue radici proprio nello sviluppo fetale come affermato dal National Child Health Institute and Human Development. È stato ipotizzato che le cause della SIDS potrebbero essere di natura cardiaca² ed essendo la TWA un marker di instabilità del cuore²⁵, studiare la TWA nei feti assume un ruolo di grande interesse.

4.2 Alternanza dell'onda T nei feti e nei bambini

Lo studio della TWA a livello microscopico nei feti risulta complesso a causa della bassa qualità che caratterizza gli ECG fetali. La TWA potrebbe spiegare molte complicanze dell'età fetale che sono tutt'ora incomprensibili. Inoltre, la TWA è stata associata a casi di morte improvvisa dei feti.²⁶

Pertanto, nonostante la difficoltà, è necessario sviluppare uno studio approfondito della TWA.

In questo ambito, generalmente, si preferisce utilizzare elettrodi interni per minimizzare il rumore. Comunque, è possibile effettuare l'analisi del NIFECG, specialmente tramite metodi automatici di quantizzazione della TWA.²⁵

Dato il basso rapporto qualità/rumore che caratterizza l'ECG fetale e le problematiche associate all'acquisizione del segnale cardiaco fetale, ad oggi gli studi che analizzano la TWA nei feti sono ancora limitati. Per poter disporre di un numero maggiore di informazioni è possibile considerare le ricerche che analizzano la TWA in condizione infantile essendo, a rigor di logica, la condizione più vicina a quella fetale.

Negli infanti è stato stimato che la sindrome di morte improvvisa (SIDS) è una delle maggiori cause di morte.²⁶ Ancor più che negli adulti, le cause della SIDS non sono chiare e i meccanismi che la determinano dipendono da molti fattori.²⁶ Il rischio aumenta se si considerano gli infanti prematuri (PTI), ossia in quelli nati prima che si completi la trentasettesima settimana di gravidanza.²⁶

Spesso la morte improvvisa è stata correlata con la vulnerabilità alle aritmie, a problemi di ripolarizzazione e quindi alla TWA.²⁶ Analizzare la TWA risulta, quindi, fondamentale in un contesto in cui ogni anno circa 15 milioni di infanti sono prematuri.²⁶ È stata osservata una TWA dell'ampiezza di qualche decina di μV in infanti prematuri non patologici. L'incompleta formazione degli infanti potrebbe essere connessa ad un fattore di rischio cardiaco evidenziato dalla TWA.²⁶

Negli infanti le dinamiche della ripolarizzazione sono diverse rispetto che negli adulti, pertanto lo studio della TWA non può prescindere da un'adeguata differenziazione tra adulti e bambini. Infatti, nei PTI non patologici è stata osservata una TWA indipendente dalla frequenza cardiaca.²⁶

Inoltre, la TWA nei bambini può essere associata allo sviluppo ancora in atto del cuore.²⁶ Per esempio, è stato osservato un incremento della TWA nel secondo giorno di nascita non riconducibile a delle reali problematiche.⁶ In ogni caso il limite massimo oltre il quale si incorre in un possibile pericolo non è stato ancora ben definito. In alcune ricerche si parla di circa $55\mu\text{V}$.²⁷

4.3 Rischio cardiovascolare in età fetale

Uno studio approfondito della salute del feto non può prescindere dall'analisi della frequenza cardiaca. Infatti, il 16,6% delle gravidanze ad alto rischio dopo le 21 settimane di gestazione è costituito da feti affetti da aritmie.²⁸ “Le aritmie cardiache fetali (ARR) sono definite come qualsiasi ritmo cardiaco fetale irregolare o ritmo regolare a una frequenza al di fuori dell'intervallo di riferimento da 100bpm a 200bpm”.²⁹ In realtà le aritmie maligne risultano essere solo il 10%.²⁸ Le altre non richiedono terapia e sono relativamente comuni. Tuttavia, le aritmie possono essere causate da ischemie, infiammazioni, disturbi elettrolitici, stress, anomalie strutturali cardiache e mutazioni geniche.²⁸

Il fenomeno caratterizzato da un ritmo troppo elevato prende il nome di tachicardia. Tra le tachicardie, la tachicardia sopraventricolare (SVT), è una delle condizioni più frequenti che necessitano di un intervento di emergenza neonatale. Le SVT indicano una “qualsiasi tachicardia che richiede la partecipazione di almeno una struttura sopraventricolare sopra la biforcazione del fascio di His”. Dopo la nascita, l'incidenza è di circa 1 su 250-1000 bambini.³⁰ In presenza di SVT persistenti e di una frequenza ventricolare maggiore di 180bpm è necessario un pronto intervento poiché si ha una condizione di forte pericolosità che può condurre alla morte intrauterina.²⁸

La SVT è associata alla presenza di extrasistoli sopraventricolari (SVES), ossia a battiti ectopici dovuti a impulsi elettrici che nascono negli atri. Le SVES possono essere dedotte dallo studio del tracciato dell'fECG. Infatti, si manifestano con complessi QRS allungati di segno opposto e con onde P assenti. Tuttavia, le SVES non sono sempre dovute a cardiopatie congenite come la SVT, specialmente se sporadiche.⁹

Se la frequenza cardiaca è troppo ridotta si parla di bradicardia. Gli eventi bradicardici non devono sempre destare preoccupazione e sono spesso sporadici. Tuttavia, circa il 17% delle bradicardie fetali è stato correlato alla sindrome del QT lungo. Tale sindrome si riferisce alla presenza di intervalli QT con una durata maggiore della norma causati dal rallentamento nella ripolarizzazione ventricolare.

La sindrome del QT lungo non deve essere sottovalutata perché spesso associata alla morte cardiaca improvvisa.²⁸

Oltre alla tachicardia e alla bradicardia, clinicamente è possibile introdurre un'altra categoria appartenente alle aritmie fetali: le contrazioni premature. Esse consistono in una contrazione del miocardio dovuta alla propagazione di un impulso elettrico che nasce da un insieme di cellule non deputate normalmente alla generazione di impulsi, diverse dal nodo senoatriale o atrioventricolare. Sono le aritmie fetali più comuni e si distinguono in due macro classi: le contrazioni atriali premature (in inglese *premature atrial contractions*, PACs) e le contrazioni ventricolari premature (in inglese

premature ventricular contractions, PVCs). Nelle prime, come si intuisce dal nome, il gruppo di cellule che producono l'impulso si trovano negli atri; nelle seconde, invece, nei ventricoli. In genere i PACs sono benigni ma l'1-3% di feti che ne è affetto può sviluppare episodi di SVT. Le PVCs si risolvono spesso autonomamente ma possono essere conseguenti a cardiomiopatia fetale, tumori cardiaci fetali e altri disturbi.²⁸

La letteratura suggerisce che l'origine delle aritmie fetali è riscontrata in cause di natura genetica anche se alcuni meccanismi alla base dell'evoluzione del sistema di conduzione cardiaco sono ancora poco chiari.²⁸

5 Alternanza dell'onda T nei feti con aritmia cardiaca

5.1 Descrizione del database

I dati analizzati in questa tesi provengono dal database “Non-Invasive Fetal ECG Arrhythmia Database” disponibile sulla piattaforma “Physionet”.^{31,32} Quest'ultima è parte del progetto “Research Resource for Complex Physiologic Signals” ed è stata istituita nel 1999 con lo scopo di facilitare e gestire la ricerca in ambito biomedico. Fornisce libero accesso a raccolte di dati fisiologici, clinici e software.

Il “Non-Invasive Fetal ECG Arrhythmia Database” contiene le registrazioni ottenute tramite elettrocardiografia fetale non invasiva, dell'attività cardiaca di 26 feti.

Tra questi 12 soffrono di aritmie (ARR) e 14 presentano un ritmo normale (NR). Tutti i dati elettrocardiografici sono stati acquisiti per mezzo dell'apparecchiatura Cardiolab Babycard che disponeva di cinque elettrodi posizionati sull'addome materno, due sul torace e uno di riferimento come mostrato in figura 14. Gli elettrodi sono stati collegati al dispositivo di monitoraggio ECG Cardiolabportable per un totale di sei derivazioni così definite:

- VAb1 = Vrosso- Vbianco;
- VAb2 = Vgiallo- Vbianco;
- VAb3 = Vverde- Vbianco;
- VAb4 = Vmarrone- Vbianco;
- VAb5 = VBlu- Vbianco;
- VTh1 = Vviola- Vbianco

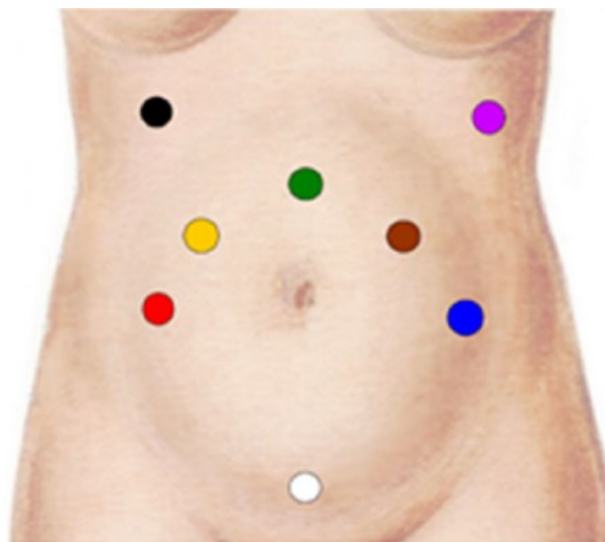


Figura 14 Configurazione degli elettrodi per i dati del database “Non-Invasive Fetal ECG Arrhythmia Database” disponibile sulla piattaforma “Physionet”³¹

Pertanto, per ogni feto, si hanno a disposizione 4 o 5 derivazioni addominali associate al monitoraggio del cuore fetale e una toracica inerente ai segnali provenienti dal miocardio materno. La risoluzione è di 16 bit e il range ammissibile per i segnali è compreso tra i -8mV e gli 8mV. Ogni segnale è moltiplicato per una costante che è diversa per ogni derivazione.

Nello studio sono state incluse due gravidanze gemellari: ARR2 e NR13; NR7 e NR14.

La frequenza di campionamento è di 1000Hz o 500Hz, l'acquisizione ha avuto una durata variabile dai 7m ai 32m e tutti i feti avevano un'età tra le 20 e le 41 settimane di gestazione (tabella 1).

Tabella 1 Frequenza di campionamento e durata di acquisizione per ogni feto presente nel database "Non-Invasive Fetal ECG Arrhythmia Database" disponibile sulla piattaforma "Physionet"

Casi	Durata della registrazione (m:s)	Frequenza di campionamento (Hz)	Settimane di gestazione
ARR 1	10:00	1000	38
ARR 2 (feto B in gravidanza gemellare)	10:04	1000	22
ARR 3	12:37	1000	25
ARR 4	10:05	1000	35
ARR 5	08:01	1000	37
ARR 6	32:03	500	36
ARR 7	10:18	500	37
ARR 8	22:01	500	23
ARR 9	11:05	500	35
ARR 10	10:07	1000	41
ARR 11	10:05	1000	31
ARR 12	10:05	1000	23
NR 1	10:05	1000	20
NR 2	10:05	1000	21
NR 3	10:07	1000	32
NR 4	10:20	1000	21
NR 5	10:05	1000	23
NR 6	10:27	1000	22
NR 7 (feto n1 in gravidanza gemellare)	10:10	1000	20
NR 8	10:00	1000	21
NR 9	12:34	1000	36
NR 10	10:00	1000	20
NR 11	10:02	1000	21
NR 12	07:20	1000	24
NR 13 (feto A in gravidanza gemellare)	10:04	1000	22
NR 14 (feto n2 in gravidanza gemellare)	10:10	1000	20

La condizione dei feti è stata valutata anche tramite l'ecocardiografia. Nella tabella 2 vengono riportate le patologie cardiache evidenziate e le eventuali complicazioni, in condizioni fetali e alla nascita.

Tabella 2 Patologie cardiache e complicanze in condizioni fetali e alla nascita dei feti presenti nel database "Non-Invasive Fetal ECG Arrhythmia Database" disponibile sulla piattaforma "Physionet"

Casi	In condizioni fetali	Alla nascita
ARR 1	Contrazione atriale prematura	
ARR 2 (feto B in gravidanza gemellare)	Bradicardia atriale e difetto del setto ventricolare	Difetto del setto ventricolare muscolare
ARR 3	Contrazione atriale prematura	
ARR 4	contrazione atriale prematura	
ARR 5	Tachicardia giunzionale parossistica	Tachicardia sopraventricolare
ARR 6	Contrazioni giunzionali premature	Contrazioni giunzionali premature
ARR 7	Contrazioni giunzionali premature	Contrazioni giunzionali premature
ARR 8	Tachicardia atriale e contrazione atriale prematura	
ARR 9	Contrazioni giunzionali premature	Anomalia di Ebstein, insufficienza tricuspide moderata
ARR 10	Blocco atrioventricolare intermittente di secondo grado	
ARR 11	Tachicardia atriale	Flutter atriale e morte del bambino al quarto giorno
ARR 12	Ritmo atriale irregolare	
NR 1		
NR 2	Interruzione della gravidanza a causa di CHD	
NR 3		
NR 4		
NR 5		
NR 6		
NR 7 (feto n1 in gravidanza gemellare)		
NR 8		
NR 9		
NR 10		
NR 11		
NR 12		Stenosi polmonare lieve che si è risolta spontaneamente
NR 13 (feto A in gravidanza gemellare)		
NR 14 (feto n2 in gravidanza gemellare)		

5.2 Metodo adattativo

5.2.1 Metodo adattativo classico

Il metodo adattativo (in inglese *Heart-rate Adaptive Match Filter*)²⁵ è stato sviluppato con il proposito di consentire l'analisi della TWA in tracciati ECG adulti. È caratterizzato da un'ottima robustezza al rumore, quindi il suo utilizzo è opportuno in presenza di ECG molto rumorosi.

Dato che gli ECG fetali sono generalmente affetti da rumori e interferenze, il metodo adattativo si è dimostrato adatto anche per le applicazioni fetali.^{25,26}

Per prima cosa, per poter usare il metodo adattativo, il segnale ECG deve essere suddiviso in finestre da 128 battiti se si tratta di quello adulto o da 32 battiti per quanto riguarda i tracciati fetali. A questo punto, il metodo valuta ciascuna finestra sulla base della stabilità della frequenza cardiaca e della buona qualità del segnale. Per definire stabile la frequenza cardiaca, la deviazione standard degli intervalli RR non deve superare il 10% dell'intervallo RR medio (sia nelle applicazioni adulte sia in quelle fetali).^{25,26}

Per la qualità del segnale, si correla ogni battito con il battito mediano della finestra considerata. Se il coefficiente di correlazione risulta inferiore ad una certa soglia (in genere 0,85 per applicazioni adulte e 0,7 nelle applicazioni fetali) allora il battito viene sostituito. Con un numero troppo elevato di battiti sostituiti (in genere 10% in applicazioni adulte e 15% in applicazioni fetali), il segnale non è reputato di buona qualità. Se la finestra è ritenuta idonea (cioè sono soddisfatte entrambe le condizioni di stabilità del ritmo cardiaco e di ritmo sinusale, non affetto da battiti ectopici o rumorosi), viene analizzata la TWA. Il filtro del metodo adattativo è un filtro Butterworth bidirezionale del sesto ordine con una banda passante molto stretta e centrata nella frequenza della TWA. La frequenza dell'alternanza è la metà della frequenza cardiaca per definizione. Se c'è alternanza sull'onda T in uscita si ha un segnale pseudo-sinusoidale la cui ampiezza è la metà dell'ampiezza della TWA in μV e che ha i suoi massimi e minimi in corrispondenza dei segmenti ST o dell'onda T. Altrimenti, se non è presente alcun fenomeno di alternanza, il segnale in uscita è una costante e la TWA viene reputata pari a 0.

Se la qualità del segnale e/o la stabilità della frequenza cardiaca non sono adeguate, la finestra viene rigettata e la TWA non può essere studiata.²⁵

5.2.2 Ottimizzazione del metodo adattativo

Il metodo adattativo è stato ottimizzato per l'applicazione nel contesto di feti affetti da aritmie. Le modifiche riguardano il numero di battiti considerati in una finestra e la condizione circa la stabilità del ritmo cardiaco precedentemente espressa.

La grandezza delle finestre è stata dimezzata: sono state considerate finestre da 16 battiti anziché 32.

Per quanto riguarda la condizione circa la stabilità della frequenza cardiaca, il limite è passato dal 10% al 30%: la deviazione standard degli intervalli RR non doveva superare il 30% dell'intervallo RR medio.

Le ulteriori fasi del metodo sono rimaste invariate. Nonostante la dimensione delle finestre sia stata dimezzata, la soglia per il numero massimo di battiti sostituiti non è cambiata. Quindi è stato imposto che in ogni finestra non ci dovessero essere più di 5 battiti sostituiti (circa il 30%) per poter reputare stabile il ritmo sinusale.

Se la finestra è stata ritenuta idonea è stato applicato il filtro del metodo adattativo e sono stati ottenuti i risultati relativi alla TWA.

Di seguito è illustrata la procedura adottata per l'analisi della TWA in tracciati NIFECG di feti aritmici attraverso il metodo adattativo ottimizzato (figura 15).

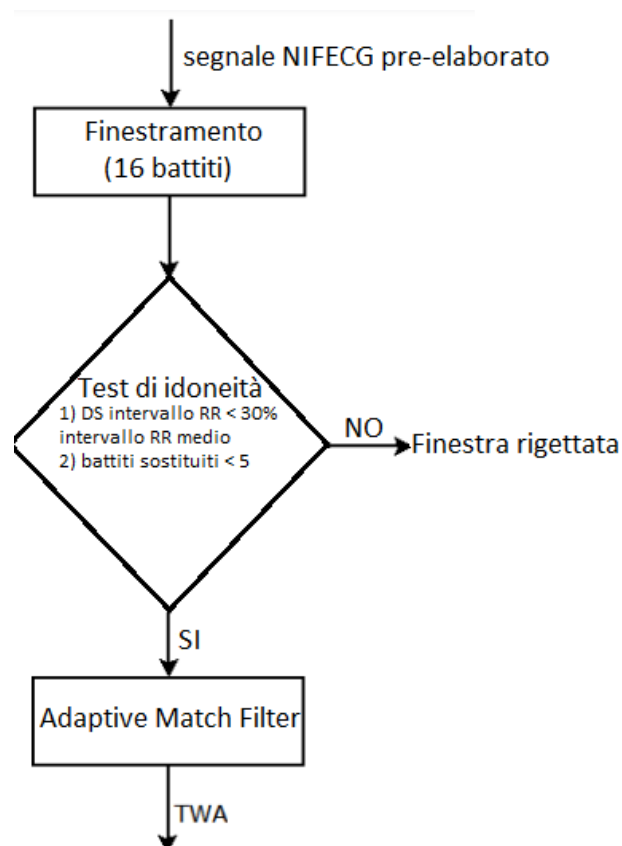


Figura 15 Procedura adottata per l'analisi della TWA (in inglese T-wave alternans) in tracciati NIFECG (in inglese noninvasive fetal electrocardiogram) di feti aritmici attraverso il metodo adattativo ottimizzato in cui DS indica la deviazione standard

5.3 Analisi dell'alternanza dell'onda T

I dati sono stati analizzati tramite il programma Matlab.

La prima fase consiste nella pre-elaborazione del segnale. Pertanto, le derivazioni ECG addominali fetali e l'ECG (derivazione toracica) materno sono stati caricati. Ogni segnale ECG fetale è stato trasformato in mV dividendolo per una costante (diversa per ogni derivazione), gli è stata sottratta la sua media, è stato ricampionato a 200Hz e filtrato tra 0.5Hz e 45Hz per mezzo di un filtro Butterworth bidirezionale del sesto ordine.

Attraverso l'algoritmo di Pan-Tompkins sono stati individuati i picchi R dell'ECG materno sulla derivazione toracica e le loro rispettive posizioni sono state evidenziate anche sulle derivazioni addominali.

Successivamente è stato applicato il Segmented Beat Modulation Method che, a partire dai picchi R, estrae il segnale materno dai canali addominali.¹⁸ L'MECG così trovato è stato sottratto all'intero segnale addominale ed è stato possibile individuare il segnale fetale privo dell'interferenza materna. Quest'ultimo è stato moltiplicato per un fattore di guadagno pari a 4.8 in modo da facilitare l'analisi, in linea con uno studio presente in letteratura²⁶ ed è stato tagliato per considerarne i primi 3min.

Nei canali addominali sono stati rintracciati i picchi R dei feti mediante l'algoritmo di Pan-Tompkins opportunamente adattato per applicazioni fetali. L'algoritmo prende in ingresso il segnale proveniente da uno dei canali addominali a disposizione. I picchi provenienti da derivazioni diverse e relativi allo stesso feto sono in fase. Pertanto, è stato utilizzato solo un determinato canale come input per l'algoritmo di Pan-Tompkins. La scelta è stata effettuata considerando la derivazione meno affetta da rumore (individuata per ispezione visiva).

I picchi R individuati da Pan-Tompkins sono stati esaminati visivamente ed eventualmente rimossi, sostituiti o modificati manualmente sulla base di conoscenze fisiologiche.

Quindi sul canale addominale con i picchi R meglio evidenziati sono stati trovati i punti fiduciali di ciascun tratto di ripolarizzazione ventricolare: la fine del complesso QRS (J), l'inizio dell'onda T (Ton), la fine dell'onda T (Toff) e il picco dell'onda T (Tmax). A questo punto sono state estratte in maniera iterativa (ogni secondo) finestre di ECG contenenti ciascuna 24 battiti, di cui 8 agli estremi (4 all'inizio e 4 alla fine) non vengono considerati per tenere conto del transitorio del filtro reale. Così sono stati considerati solo 16 battiti centrali della finestra.

Successivamente è stato utilizzato un filtro passa-basso con frequenza di cutoff a 35Hz per eliminare l'interferenza di linea. Al segnale è stata sottratta la sua linea di base.

A questo punto è stato applicato il metodo adattativo ottimizzato per lo studio di tracciati NIFECG di feti affetti da aritmie.

5.4 Risultati

Nelle tabelle 3-7 sono raccolti i risultati relativi all'analisi dei dati dei feti affetti da aritmie.

Come è possibile osservare, il massimo della TWA è di 38 μ V raggiunto nel feto ARR1, affetto da eventi aritmici che interessano gli atri. Il minimo è di 12 μ V per il NIFECG del feto ARR3 soggetto a contrazioni atriali premature. La media della TWA risulta di circa 26 μ V.

La frequenza cardiaca media è di 146bpm.

La variabilità della frequenza cardiaca raggiunge un massimo per il feto ARR10 di 168ms e un minimo per il feto ARR10 di 97ms, per una media di 134ms.

La percentuale di finestre accettate è molto bassa con un picco del 63% nel feto ARR1. Generalmente, le finestre che rispettano la condizione circa la stabilità della frequenza cardiaca sono limitate. Il massimo si ha per il feto ARR1, per il quale la percentuale di finestre che rispettano tale condizione è del 63%. Il minimo è dell'13% nel feto ARR3.

La percentuale di finestre che rispettano la condizione riguardante la buona qualità del segnale assume valori variabili a seconda del feto e del canale in questione. Varia dallo 0%, presente per molte derivazioni, al 99% per la seconda derivazione addominale del feto ARR1.

Tabella 3 Risultati relativo al feto ARR1

canale	mTWA (μ V)	HR (bpm)	HRV (ms)	%fi_acc	%fi_1con	%fi_2con
1	30	135	128	40	63	58
2	38	135	128	63	63	99
3	35	135	128	63	63	99
4	35	135	128	54	63	83
5	28	135	128	24	63	34

mTWA=TWA media; FR=tutte le finestre sono state rigettate; HR=frequenza cardiaca media; HRV=variabilità della frequenza cardiaca espressa come media della deviazione standard dell'intervallo RR; %fi_acc= percentuale delle finestre che vengono accettate; %fi_1con = percentuale di finestre che rispettano la condizione di stabilità della frequenza cardiaca; %fi_2con=percentuale delle finestre che rispettano la condizione di buona qualità del segnale

Tabella 4 Risultati relativi al feto ARR3

canale	mTWA (μ V)	HR (bpm)	HRV (ms)	%fi_acc	%fi_1con	%fi_2con
1	FR	159	146	0	13	0
2	FR	159	146	0	13	0
3	12.2244	159	146	8	13	13
4	6.0208	159	146	1	13	3
5	FR	159	146	0	13	0

mTWA=TWA media; FR=tutte le finestre sono state rigettate; HR=frequenza cardiaca media; HRV=variabilità della frequenza cardiaca espressa come media della deviazione standard dell'intervallo RR; %fi_acc= percentuale delle finestre che vengono accettate; %fi_1con = percentuale di finestre che rispettano la condizione di stabilità della frequenza cardiaca; %fi_2con=percentuale delle finestre che rispettano la condizione di buona qualità del segnale

Tabella 5 Risultati relativi al feto ARR4

canale	mTWA (μ V)	HR (bpm)	HRV (ms)	%fi_acc	%fi_1con	%fi_2con
1	FR	128	131	0	60	0
2	23	128	131	8	60	15
3	24	128	131	33	60	56
4	30	128	131	13	60	20
5	FR	128	131	0	60	0

mTWA=TWA media; FR=tutte le finestre sono state rigettate; HR=frequenza cardiaca media; HRV=variabilità della frequenza cardiaca espressa come media della deviazione standard dell'intervallo RR; %fi_acc= percentuale delle finestre che vengono accettate; %fi_1con = percentuale di finestre che rispettano la condizione di stabilità della frequenza cardiaca; %fi_2con=percentuale delle finestre che rispettano la condizione di buona qualità del segnale

Tabella 6 Risultati relativi al feto ARR10

canale	mTWA (μ V)	HR (bpm)	HRV (ms)	%fi_acc	%fi_1con	%fi_2con
1	FR	132	168	0	26	0
2	FR	132	168	0	26	0
3	FR	132	168	0	26	0
4	17	132	168	4	26	15

mTWA=TWA media; FR=tutte le finestre sono state rigettate; HR=frequenza cardiaca media; HRV=variabilità della frequenza cardiaca espressa come media della deviazione standard dell'intervallo RR; %fi_acc= percentuale delle finestre che vengono accettate; %fi_1con = percentuale di finestre che rispettano la condizione di stabilità della frequenza cardiaca; %fi_2con=percentuale delle finestre che rispettano la condizione di buona qualità del segnale

Tabella 7 Risultati relativi al feto ARR11

canale	mTWA (μ V)	HR (bpm)	HRV (ms)	%fi_acc	%fi_1con	%fi_2con
1	FR	175	97	0	62	0
2	FR	175	97	0	62	0
3	31	175	97	24	62	30
4	25	175	97	2	62	2
5	FR	175	97	0	62	0

mTWA=TWA media; FR=tutte le finestre sono state rigettate; HR=frequenza cardiaca media; HRV=variabilità della frequenza cardiaca espressa come media della deviazione standard dell'intervallo RR; %fi_acc= percentuale delle finestre che vengono accettate; %fi_1con = percentuale di finestre che rispettano la condizione di stabilità della frequenza cardiaca; %fi_2con=percentuale delle finestre che rispettano la condizione di buona qualità del segnale

I risultati relativi all'analisi dei dati dei feti non affetti da aritmie sono riportati nelle tabelle 8-13.

Come si può notare, il massimo della TWA è di 24μ V nel feto NR8 e il minimo è di 13μ V nel feto NR11. La media della TWA è di circa 18μ V.

La frequenza cardiaca media è di 142bpm. La variabilità della frequenza cardiaca ha un massimo di 116ms nel feto NR3 e un minimo di 45ms nel feto NR8. La media è di 61ms.

Complessivamente, la percentuale di finestre accettate raggiunge valori ridotti. Il massimo è del 31% nella seconda derivazione del feto NR10. Nel feto NR2 tutte le finestre relative a tutti i canali sono rigettate.

Le percentuali di finestre che rispettano la condizione relativa alla stabilità della frequenza cardiaca raggiungono valori elevati che oscillano tra l'81% del feto NR8 e il 98% nel feto NR2.

La percentuale di finestre che rispettano la condizione riguardante la buona qualità del segnale è in generale molto limitata, con massimo del 31% nella seconda derivazione del feto NR10. Nel feto NR2 nessuna finestra rispetta tale condizione.

Tabella 8 Risultati relativi al feto NR2

canale	TWA (μ V)	HR (bpm)	HRV (ms)	%fi_acc	%fi_1con	%fi_2con
1	FR	144	50	0	98	0
2	FR	144	50	0	98	0
3	FR	144	50	0	98	0
4	FR	144	50	0	98	0
5	FR	144	50	0	98	0

mTWA=TWA media; FR=tutte le finestre sono state rigettate; HR=frequenza cardiaca media; HRV=variabilità della frequenza cardiaca espressa come media della deviazione standard dell'intervallo RR; %fi_acc= percentuale delle finestre che vengono accettate; %fi_1con = percentuale di finestre che rispettano la condizione di stabilità della frequenza cardiaca; %fi_2con=percentuale delle finestre che rispettano la condizione di buona qualità del segnale

Tabella 9 Risultati relativi al feto NR3

canale	mTWA (μ V)	HR (bpm)	HRV (ms)	%fi_acc	%fi_1con	%fi_2con
1	16	122	116	5	86	5
2	FR	122	116	0	86	0
3	FR	122	116	0	86	0
4	FR	122	116	0	86	0
5	FR	122	116	0	86	0

mTWA=TWA media; FR=tutte le finestre sono state rigettate; HR=frequenza cardiaca media; HRV=variabilità della frequenza cardiaca espressa come media della deviazione standard dell'intervallo RR; %fi_acc= percentuale delle finestre che vengono accettate; %fi_1con = percentuale di finestre che rispettano la condizione di stabilità della frequenza cardiaca; %fi_2con=percentuale delle finestre che rispettano la condizione di buona qualità del segnale

Tabella 10 Risultati relativi al feto NR8

canale	mTWA (μ V)	HR (bpm)	HRV (ms)	%fi_acc	%fi_1con	%fi_2con
1	FR	156	45	0	81	0
2	24	156	45	4	81	4
3	16	156	45	3	81	3
4	FR	156	45	0	81	0
5	FR	156	45	0	81	0

mTWA=TWA media; FR=tutte le finestre sono state rigettate; HR=frequenza cardiaca media; HRV=variabilità della frequenza cardiaca espressa come media della deviazione standard dell'intervallo RR; %fi_acc= percentuale delle finestre che vengono accettate; %fi_1con = percentuale di finestre che rispettano la condizione di stabilità della frequenza cardiaca; %fi_2con=percentuale delle finestre che rispettano la condizione di buona qualità del segnale

Tabella 11 Risultati relativi al feto NR10

canale	mTWA (μ V)	HR (bpm)	HRV (ms)	%fi_acc	%fi_1con	%fi_2con
1	14	150	47	1	97	1
2	19	150	47	31	97	31
3	15	150	47	4	97	4
4	FR	150	47	0	97	0
5	FR	150	47	0	97	0

mTWA=TWA media; FR=tutte le finestre sono state rigettate; HR=frequenza cardiaca media; HRV=variabilità della frequenza cardiaca espressa come media della deviazione standard dell'intervallo RR; %fi_acc= percentuale delle finestre che vengono accettate; %fi_1con = percentuale di finestre che rispettano la condizione di stabilità della frequenza cardiaca; %fi_2con=percentuale delle finestre che rispettano la condizione di buona qualità del segnale

Tabella 12 Risultati relativi al feto NR11

canale	mTWA (μ V)	HR (bpm)	HRV (ms)	%fi_acc	%fi_1con	%fi_2con
1	FR	139	49	0	94	0
2	13	139	49	17	94	17
3	11	139	49	0.6	94	0.6
4	FR	139	49	0	94	0
5	FR	139	49	0	94	0

mTWA=TWA media; FR=tutte le finestre sono state rigettate; HR=frequenza cardiaca media; HRV=variabilità della frequenza cardiaca espressa come media della deviazione standard dell'intervallo RR; %fi_acc= percentuale delle finestre che vengono accettate; %fi_1con = percentuale di finestre che rispettano la condizione di stabilità della frequenza cardiaca; %fi_2con=percentuale delle finestre che rispettano la condizione di buona qualità del segnale

Nelle tabelle 13-14 i risultati sono stati riportati in maniera più schematica considerando per ogni feto il massimo della TWA tra i valori dei vari canali e la percentuale di finestre accettate relativa al canale con TWA massima.

Tabella 13 Risultati schematici feti aritmici

feto	ARR1	ARR3	ARR4	ARR10	ARR11	Media	DS
HR (bpm)	135	159	128	132	175	146	18
HRV (ms)	128	146	131	168	97	134	23
mTWA (μ V)	38	12	30	17	31	26	10
%fi_acc	63	8	13	4	24	23	21
SG	38	25	35	41	31	34	6

HR=frequenza cardiaca media; HRV=variabilità della frequenza cardiaca espressa come media della deviazione standard dell'intervallo RR; mTWA=TWA media; %fi_acc= percentuale delle finestre che vengono accettate; SG=settimane di gestazione; DS=deviazione standard

Tabella 8 Risultati schematici feti non aritmici

feto	NR2	NR3	NR8	NR10	NR11	Media	DS
HR (bpm)	144	122	156	150	139	142	11
HRV (ms)	50	116	45	47	49	61	27
mTWA (μ V)	FR	16	24	19	13	18	4
%fi_acc	0	5	4	31	17	11	10
SG	21	32	21	20	21	23	5

HR=frequenza cardiaca media; HRV=variabilità della frequenza cardiaca espressa come media della deviazione standard dell'intervallo RR; mTWA=TWA media; %fi_acc= percentuale delle finestre che vengono accettate; SG=settimane di gestazione; DS=deviazione standard

5.5 Discussione

Questa tesi è nata con il proposito di studiare la TWA in feti aritmici attraverso il metodo adattativo ottimizzato per applicazioni fetali.

Prima di utilizzare tale metodo, però, i segnali provenienti dai feti hanno subito una fase di elaborazione iniziale. Infatti è stato necessario sottrarre ad ogni segnale la sua media per portare l'isoelettrica al corrispettivo di 0mV, in modo da agevolare l'analisi e i calcoli. Successivamente, il filtraggio tra 0.5Hz e 45Hz è stato fondamentale per effettuare una pulizia preliminare del segnale dal rumore. Sono state eliminate le interferenze ad alta frequenza, maggiori di 45Hz, come, per esempio, quelle dovute all'alimentazione dei dispositivi elettrici. Sono stati rimossi anche eventuali artefatti a bassa frequenza, sotto i 0.5Hz, come quelli causati dalla respirazione materna.

Quindi attraverso l'algoritmo di Pan-Tompkins sono stati individuati i picchi R materni, essenziali per l'applicazione del Segmented beat modulation method.¹⁸ Quest'ultimo ha permesso di estrarre e sottrarre il segnale materno dalle derivazioni addominali. Essendo l'ECG fetale sovrapposto all'ECG della madre, l'uso del Segmented beat modulation method ha consentito di avere a disposizione il segnale fetale quanto più pulito da quello materno.

Dato che il NIFECG è caratterizzato da un'ampiezza ridotta è stato moltiplicato per un fattore di amplificazione suggerito da precedenti studi.²⁶

In seguito, per avere tutti i segnali della stessa lunghezza e per favorirne la successiva indagine visiva, è stato effettuato il taglio del segnale per considerarne solo i primi 3min.

Per mezzo di un adattamento dell'algoritmo di Pan-Tompkins per applicazioni fetali, sono stati determinati i picchi R dell'ECG del feto la cui posizione è stata poi corretta manualmente per mezzo di un'ispezione visiva. I picchi R sono stati necessari per l'utilizzo del metodo adattativo e, quindi, per lo studio vero e proprio della TWA.

Tale metodo è stato scelto perché presenta un'elevata robustezza al rumore. Tuttavia, rispetto alle precedenti applicazioni del metodo adattativo,^{25,26} sono state apportate alcune modifiche conseguentemente alle caratteristiche dei dati provenienti dal database preso in considerazione.

Infatti, come precedentemente affermato, la grandezza della finestra è stata ridotta da 32 a 16 battiti. Dato che vengono considerati meno battiti, ridurre le finestre significa anche aumentare la possibilità di avere una frequenza cardiaca più stabile (all'interno delle finestre ECG stesse), così da aumentare la possibilità che più finestre siano considerate idonee per la condizione sulla stabilità della frequenza cardiaca. Per lo stesso motivo, è stato stabilito che la deviazione standard degli intervalli RR non dovesse superare il 30% dell'intervallo RR medio. Sebbene quest'ultima scelta si discosti ampiamente da quanto suggerito in letteratura (limite del 10%), è stata necessaria in considerazione del fatto che gli ECG presi in esame erano fetali e, oltretutto, parte di questi erano

classificati come aritmici. Così è stato possibile analizzare il database degli ECG fetali aritmici che altrimenti sarebbe stato considerato completamente non analizzabile dall'algoritmo per lo studio della TWA. A tale proposito, nel grafico in figura 16 è rappresentato il rapporto tra la deviazione standard dell'intervallo RR e l'intervallo RR medio inerente al feto ARR1, in relazione alle finestre estratte. Come si può notare, per un valore del rapporto inferiore allo 0.1 (corrispondente al limite del 10% nella condizione sulla variabilità della frequenza cardiaca) non ci sono finestre ammissibili. Al di sotto di un rapporto pari allo 0.30 (corrispondente al limite del 30% nella condizione sulla variabilità della frequenza cardiaca) sono presenti alcune finestre. Quindi, considerare un valore di tolleranza del 30%, risulta un compromesso che consente di avere un minimo di finestre da analizzare, sebbene ci si allontani dal 10% canonico.^{25,26}

I tracciati ECG provengono da feti aritmici che, per definizione stessa di aritmia, presentano una grande variabilità della frequenza cardiaca. In tutti i segnali addominali non ci sono tratti con una durata abbastanza ampia, senza eventi aritmici che permettano l'analisi della TWA. Infatti, in molte finestre relative ai feti aritmici il rapporto tra la deviazione standard dell'intervallo RR e l'intervallo RR medio è molto più alto dello 0.3. Come è possibile notare dai risultati ottenuti, la percentuale di finestre che hanno una buona stabilità della frequenza cardiaca (%fi_1con) aumenta considerevolmente passando dai feti aritmici ai feti non aritmici. Un'attenuazione così pronunciata dei termini relativi alla variabilità della frequenza cardiaca è, quindi, giustificata per poter ottenere dei dati sulla TWA dei feti affetti da aritmia.

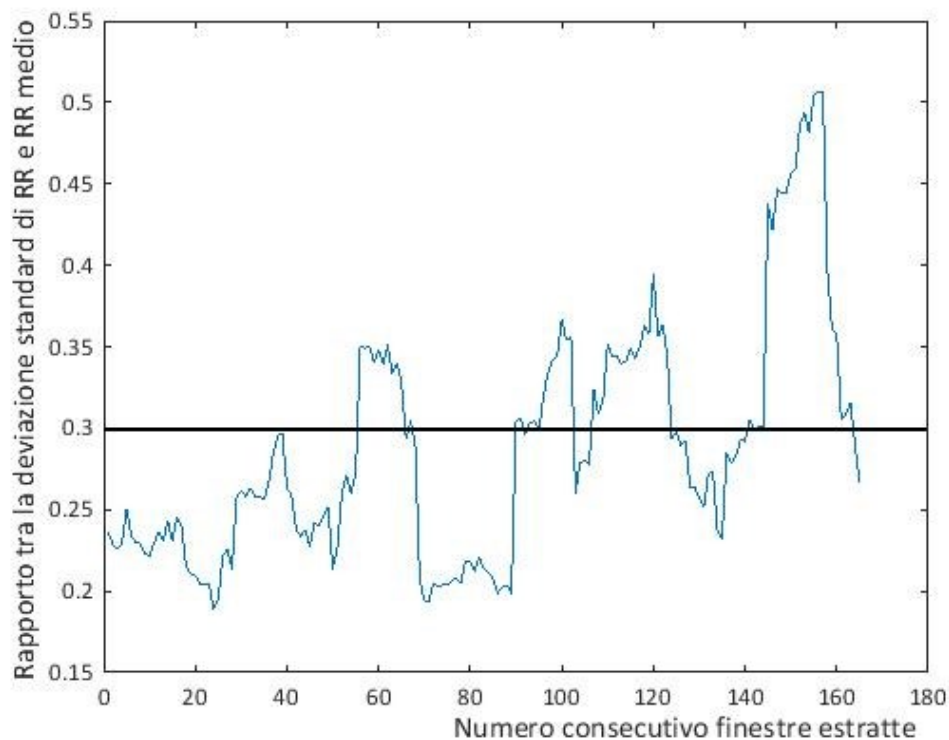


Figura 15 Andamento del rapporto tra deviazione standard dell'intervallo RR (ms) e l'intervallo RR medio (ms) per il feto ARR1

Inoltre, una maggiore tolleranza potrebbe essere ragionevole in virtù del fatto che la variabilità della frequenza cardiaca fetale potrebbe dover essere valutata in un contesto più ampio. Infatti è stata messa in luce la sua correlazione con i movimenti fetali, evidenziando come l'analisi della variabilità della frequenza cardiaca dei feti non dovrebbe prescindere dalla considerazione di tali movimenti.³³

Oltre alla problematica legata alla presenza di tracciati aritmici, un'altra difficoltà riscontrata in questa tesi è costituita dal fatto che gli ECG fetali, specialmente se indiretti, sono sottoposti a molteplici interferenze. Perciò molte finestre sono state scartate dato che non rispettavano la limitazione circa la buona qualità del segnale. Come si evince dai risultati ottenuti, la percentuale di finestre non eccessivamente rumorose (%fi_2con) è molto bassa per tutti i canali e per tutti i feti.

Globalmente la percentuale di finestre accettate (%fi_acc) è piccola con un massimo del 63%.

Nell'ambito della qualità del segnale non è stato possibile procedere all'analisi dell'NIFECG di alcuni feti come ARR5, ARR6, ARR7, ARR12, NR1, NR4, NR5, NR6, e NR9. In tali ECG fetali, dopo aver applicato Pan-Tompkins è stato impossibile individuare e correggere visivamente i picchi R in conseguenza alla bassissima qualità del segnale.

Altri feti (ARR2, NR7, NR13, NR14), sono stati esclusi dallo studio perché l'elaborazione di ECG proveniente da gravidanze gemellari necessita metodologie diverse.

Nell'articolo "Automatic T-Wave Alternans Identification in Indirect and Direct Fetal Electrocardiography"²⁵ la TWA è studiata nei feti non aritmici. Dal confronto con i dati provenienti da tale articolo, si evince che la TWA registrata in questa tesi è, in media, quasi il triplo ($26\mu\text{V}$ rispetto a $9\mu\text{V}$). Risultati simili erano prevedibili tenendo conto del fatto che la TWA è associata a problemi di natura elettrica del cuore, come le aritmie.²⁵ Per la stessa ragione, anche la media della TWA per feti non aritmici è inferiore, anche se di poco, ai $26\mu\text{V}$. Rispetto ai valori presenti in letteratura²⁵ circa la TWA nei feti non aritmici, la media è molta alta. Una giustificazione potrebbe risiedere nel fatto che i tracciati NIFECG, in particolare per i feti non aritmici, come si desume dalla limitata percentuale delle finestre che rispettano la condizione di buona qualità del segnale (%fi_2con), sono molto rumorosi. La TWA potrebbe essere la conseguenza di artefatti e interferenze.

Studi precedenti hanno evidenziato l'importanza dell'analisi della TWA nei feti. Anch'essi hanno utilizzato il metodo adattativo.²⁵ Tuttavia, in letteratura non sono presenti ricerche circa la relazione tra la TWA e l'aritmia fetale. Pertanto, questa tesi offre una nuova prospettiva di indagine dei feti affetti da aritmie.

Studi futuri potrebbero affrontare il tema della TWA in feti aritmici utilizzando dei metodi alternativi al metodo adattativo. Infatti, se da un lato tale metodo è contraddistinto da un'ottima robustezza al rumore, dall'altro ha la necessità di analizzare finestre abbastanza ampie per poter fornire risultati

circa la TWA. Negli adulti è stato previsto di considerare finestre da 128 battiti³⁴, poi ridotte a 32 per le applicazioni fetali²⁵ e a 16 in questa tesi con lo scopo di limitare la variabilità della frequenza cardiaca. Eppure il restringimento potrebbe compromettere il funzionamento del metodo adattativo. Future ricerche potrebbero applicare metodi adeguati all'analisi di finestre anche molto strette. Un esempio è il metodo correlativo³⁵ che tuttavia è più sensibile al rumore e ad artefatti, molto presenti in tracciati NIFECG. Prelevando finestre da 10 battiti, il rapporto tra la deviazione standard dell'intervallo RR e l'intervallo RR medio (figura 16) subisce un decremento, rispetto allo stesso rapporto rappresentato in figura 15. In ogni caso non scende al di sotto dello 0.1.

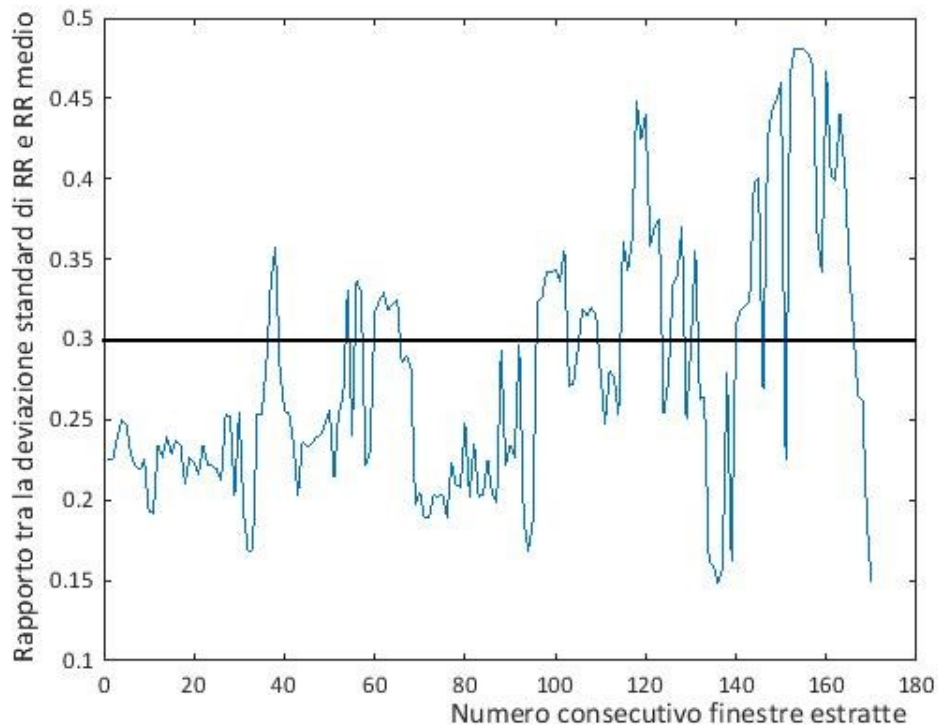


Figura 16 Andamento del rapporto tra deviazione standard dell'intervallo RR (ms) e intervallo RR medio (ms) considerando finestre da 10 battiti per il feto ARR1

Conclusione

L'ottimizzazione del metodo adattativo, basata sulle peculiarità del segnale e sui dati presenti in letteratura, ha consentito di rilevare la TWA in tracciati NIFECG provenienti da feti affetti da aritmie, oltre che da feti sani. L'ottimizzazione è risultata fondamentale per lo studio di NIFECG aritmici che altrimenti sarebbero stati non analizzabili. Successivamente all'applicazione del metodo adattativo ottimizzato si è potuto osservare che i feti aritmici effettivamente mostrano una TWA maggiore rispetto sia ai feti sani presenti nella popolazione analizzata, sia ai feti riportati in letteratura. Studi ulteriori su popolazioni più ampie potrebbero consentire un'interpretazione della TWA fetale più affidabile ed avvalorare i risultati ottenuti in un contesto in cui il processamento del NIFECG richiede delle metodologie ad hoc per via delle caratteristiche del segnale. L'analisi elettrocardiografica fetale è di fondamentale importanza per il monitoraggio al fine di individuare eventuali anomalie tramite indici di rischio, come la TWA e consentire un tempestivo intervento clinico se necessario.

Bibliografia e Sitografia

- ¹ Muhammad N, Sharif M, Amin J, Mehboob R, Gilani SA, Bibi N, Javed H, Ahmed N. "Neurochemical Alterations in Sudden Unexplained Perinatal Deaths-A Review." *Frontiers in pediatrics*. Vol. 6. 2018
- ² Idriss SF, Van Hare GF, Fink D, Rosenbaum DS. "Microvolt T wave alternans inducibility in normal newborn puppies: effects of development". *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2002
- ³ Barbieri M, Carinci P. "Embriologia. Casa Editrice Ambrosiana". Seconda edizione. 1997
- ⁴ Arduini D, Rizzo G, Romanini C. "Fetal Cardiac Function". The Parthenon Publishing Group. 1995
- ⁵ Drake RL, Vogl AW, Mitchell AWM. "Anatomia del Gray, I fondamentali". Edra. Edizione italiana a cura di Gobbi P, Castaldo C, Di Meglio F, Gesi M, Nori S, Nurzynska D, Rende M, Tayebati SK, Vercelli A. 2015
- ⁶ Hernandez-Andrade E, Patwardhan M, Cruz-Lemini M, Luewan S. "Early Evaluation of the Fetal Heart". *Fetal Diagn Ther*. 2017
- ⁷ Bravo-Valenzuela NJ, Peixoto AB, Araujo Júnior E. "Prenatal diagnosis of congenital heart disease: A review of current knowledge". *Indian Heart J*. 2018
- ⁸ Zaidi S, Brueckner M. "Genetics and Genomics of Congenital Heart Disease". *Circ Res*. 2017
- ⁹ Kolomeets NL, Roshchevskaia IM. "Models of fetal ECG recorded on the pregnant woman's abdomen". *Biofizika*. 2013
- ¹⁰ Salinari S. "Strumentazione biomedica, trasduzione e manipolazione". La Goliardica Editrice. 1982
- ¹¹ Verdurmen KMJ, Lempersz C, Vullings R, Schroer C, Delhaas T, van Laar JOEH, Oei SG. "Normal ranges for fetal electrocardiogram values for the healthy fetus of 18-24 weeks of gestation: A prospective cohort study". *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2016
- ¹² Behar J, Zhu T, Oster J, Niksch A, Mah DY, Chun T, Greenberg J, Tanner C, Harrop J, Sameni R, Ward J, Wolfberg AJ, Clifford GD. "Evaluation of the fetal QT interval using non-invasive fetal ECG technology". *Physiol Meas*. 2016
- ¹³ Nordström L, Arulkumaran S. "Intrapartum fetal hypoxia and biochemical markers: a review". *Obstet Gynecol Surv*. 1998
- ¹⁴ Bloom SL, Belfort M, Saade G. "What we have learned about intrapartum fetal monitoring trials in the MFMU Network". Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Semin Perinatol*. 2016
- ¹⁵ Amer-Wählin I, Maršál K. "ST analysis of fetal electrocardiography in labor". *Semin Fetal Neonatal Med*. 2011
- ¹⁶ Agostinelli A, Grillo M, Biagini A, Giuliani C, Burattini L, Fioretti S, Di Nardo F, Giannubilo SR, Ciavattini A, Burattini L. "Noninvasive fetal electrocardiography: an overview of the signal electrophysiological meaning, recording procedures, and processing techniques". *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2015
- ¹⁷ www.treccani.it
- ¹⁸ Agostinelli A, Sbröllini A, Giuliani C, Fioretti S, Nardo FD, Burattini L. "Segmented beat modulation method for electrocardiogram estimation from noisy recordings". *Med Eng Phys*. 2016
- ¹⁹ Cutler MJ, Rosenbaum DS. "Explaining the clinical manifestations of T wave alternans in patients at risk for sudden cardiac death". *Heart Rhythm*. Vol 6 (3 SUPPL.), pp. S22-S28. 2009
- ²⁰ Verrier RL, Kumar K, Nearing BD. "Basis for sudden cardiac death prediction by T-wave alternans from an integrative physiology perspective". *Heart Rhythm*. 2009
- ²¹ Morettini M, Marchesini L, Pettinari LA, Tigrini A, Marcantoni I, Sbröllini A, Burattini L. "TWA Simulator: A Graphical User Interface for T-wave Alternans". *Computing in Cardiology*. 2018

- ²² Haghjoo M, Arya A, Sadr-Ameli MA. "Microvolt T-wave alternans: a review of techniques, interpretation, utility, clinical studies, and future perspectives". *Int J Cardiol.* 2006
- ²³ Garcia EV, Pastore CA, Samesima N, Pereira Filho HG. "T-wave alternans: clinical performance, limitations and analysis methodologies". *Arq Bras Cardiol.* 2011
- ²⁴ Narayan SM. "T-wave alternans testing for ventricular arrhythmias". *Prog Cardiovasc Dis.* 2008
- ²⁵ Marcantoni I, Sbröllini A, Burattini L, Morettini M, Fioretti S, Burattini L. "Automatic T-Wave Alternans Identification in Indirect and Direct Fetal Electrocardiography". *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2018
- ²⁶ Marcantoni I, Sbröllini A, Agostinelli G, Surace FC, Colaneri M, Morettini M, Pozzi M, Burattini L. "T-Wave Alternans in Nonpathological Preterm Infants". *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2020
- ²⁷ Makarov L, Komoliatova V. Microvolt. "T-wave alternans during Holter monitoring in children and adolescents". *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2010
- ²⁸ Yuan SM. "Fetal arrhythmias: Surveillance and management". *Hellenic J Cardiol.* 2019
- ²⁹ Behar JA, Bonnemains L, Shulgin V, Oster J, Ostras O, Lakhno I. "Noninvasive fetal electrocardiography for the detection of fetal arrhythmias". *Prenatal diagnosis.* 2019
- ³⁰ Srinivasan C, Balaji S. "Neonatal supraventricular tachycardia". *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2019
- ³¹ Behar JA, Bonnemains L, Shulgin V, Oster J, Ostras O, Lakhno I. "Noninvasive fetal electrocardiography for the detection of fetal arrhythmias". *Prenatal Diagnosis.* 2019
- ³² Goldberger AL, Amaral LA, Glass L, Hausdorff JM, Ivanov PC, Mark RG, Mietus JE, Moody GB, Peng CK, Stanley HE. "PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: Components of a new research resource for complex physiologic signals". *Circulation.* 101 (23), pp. E215-e220. 2000
- ³³ Zizzo AR, Kirkegaard I, Hansen J, Uldbjerg N, Mølgaard H. "Fetal Heart Rate Variability Is Affected by Fetal Movements: A Systematic Review". *Front Physiol.* 2020
- ³⁴ Burattini L, Zareba W, Burattini R. "Automatic detection of microvolt T-wave alternans in Holter recordings: Effect of baseline wandering". *Biomedical Signal Processing and Control.* Vol. 1, Issue 2, pp. 162-168. 2006
- ³⁵ Burattini L, Zareba W, Moss AJ, "Correlation method for detection of transient t-wave alternans in digital holter ecg recordings," *Annals of Noninvasive Electrocardiology.* Vol. 4, no. 4, pp. 416-424. 1999.