



**UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI INGEGNERIA**

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

**Valutazione automatica della variabilità del
ritmo cardiaco in gravidanza**

**Automatic evaluation of heart-rate variability
in pregnancy**

Relatore:
Prof.ssa Laura Burattini

Tesi di Laurea di:
Alessandra Monti

Correlatori:
Dott.ssa Agnese Sbröllini
Dott.ssa Ilaria Marcantoni

A.A. 2020/2021

ABSTRACT

Il periodo della gravidanza espone la madre ed il feto ad un continuo adattamento alle mutevoli condizioni che la situazione presenta. I cambiamenti fisici e psicologici che la madre affronta sono notevoli e meritano di essere studiati. Un attento monitoraggio, infatti, permette di prevenire rischi sia per la madre che per il feto, attraverso periodiche visite con specialisti ed esecuzione di esami di laboratorio o con apparecchiatura diagnostica. Una possibile attività di monitoraggio può essere l'acquisizione del segnale elettrocardiografico (ECG), sia materno che fetale, attraverso la disposizione degli elettrodi in specifiche configurazioni, sull'addome e il torace della madre, oppure direttamente sullo scalpo fetale nel momento del parto. Attraverso l'ECG è possibile procedere con l'analisi della variabilità del ritmo cardiaco (in inglese Heart-Rate Variability, HRV): dall'ECG si estraggono gli intervalli temporali tra battiti successivi, rappresentati dai picchi R del complesso QRS. Gli intervalli RR sono quindi utilizzati per la costruzione del tacogramma, che viene successivamente analizzato nel dominio del tempo e della frequenza per estrarne gli indici dell'HRV. È possibile associare questi indici all'attività di controllo effettuata dal sistema nervoso autonomo (SNA) sulla frequenza cardiaca del soggetto, e nello specifico ai due rami che costituiscono l'SNA, il sistema nervoso simpatico (SNS) e parasimpatico (SNP). In base alla condizione in cui si trova il soggetto, uno di questi due rami può avere un controllo prevalente nella regolazione dell'omeostasi, portando ad un aumento o una diminuzione di HRV. In letteratura, lo studio dell'HRV in gravidanza segue diversi approcci, considerando l'alterazione di HRV dovuta all'esecuzione di uno specifico task oppure a condizioni patologiche psico-fisiche della madre.

Nella nostra analisi, sono stati presi in considerazione due segnali ECG acquisiti durante la gravidanza o durante il parto, per la valutazione dello stress indotto dal parto sulla madre. I segnali sono stati elaborati attraverso il software Matlab per poter costruire i tacogrammi e calcolare gli indici dell'HRV. Dai risultati ottenuti, l'ipotesi iniziale non può essere supportata, in quanto la madre in travaglio presenta valori degli indici SDNN e RMSSD più elevati della madre in gravidanza, indicando quindi un'HRV più alto, una diminuzione nella frequenza cardiaca e una prevalente attività dell'SNP (associato al riposo).

INDICE

Introduzione	IV
Capitolo 1 - La gravidanza	1
1.1 La fisiologia	1
1.2 Lo sviluppo fetale	2
1.2.1 Embriogenesi	2
1.2.2 Organogenesi	3
1.2.3 Sviluppo del sistema cardiocircolatorio	3
1.2.4 Sviluppo del sistema nervoso	4
1.3 Il monitoraggio	5
1.4 I rischi materni	8
1.4.1 Il rischio di preeclampsia	8
1.4.2 Il diabete gestazionale	9
1.5 I rischi fetali	9
1.5.1 Ipossia	10
Capitolo 2 - L'elettrocardiografia materno-fetale	11
2.1 Cenni di elettrocardiografia	11
2.1.1 Fisiologia elettrica del cuore	11
2.1.2 L'elettrocardiografia	13
2.2 Elettrocardiografia materna durante la gravidanza	14
2.3 Elettrocardiografia fetale	17
Capitolo 3 - La variabilità del ritmo cardiaco	19
3.1 La variabilità della frequenza cardiaca	19
3.2 Il tacogramma e la sua analisi	19
3.2.1 Analisi nel tempo del tacogramma	20
3.2.2 Spettro di potenza del tacogramma e bilancia simpato-vagale	21
3.2.3 Correlazione tra gli indici dell'HRV nel dominio del tempo e della frequenza	23
3.3 Analisi con metodi non lineari	24
Capitolo 4 - Variabilità del ritmo cardiaco e gravidanza: stato dell'arte	25
4.1 Valutazione dell'HRV in seguito ad esecuzione di un task specifico	25
4.2 Valutazione dell'HRV in relazione a condizioni psico-fisiche	28
4.2.1 Ipertensione indotta dalla gravidanza e HRV	28
4.2.2 Depressione in gravidanza e HRV	30

4.2.3 Effetti della musicoterapia in gravidanza sull'HRV	32
Capitolo 5 – Valutazione dello stress materno durante il parto attraverso la variabilità del ritmo cardiaco	35
5.1 Database	35
5.2 Metodi	36
5.3 Risultati	36
Discussioni e Conclusioni	38
Bibliografia	V
Ringraziamenti	VII

Introduzione

La gravidanza è un periodo in cui la donna va incontro a grandi cambiamenti fisici. La novità della situazione può generare nella madre sensazioni di stress e preoccupazione, soprattutto nel caso di gravidanze complicate.

Eventuali squilibri dell'attività del sistema nervoso autonomo (SNA) possono essere rilevati dall'analisi della variabilità della frequenza cardiaca (HRV). Ciò è possibile poiché i sistemi simpatico e parasimpatico nel sistema nervoso autonomo influenzano direttamente la contrazione cardiaca.

Più nel dettaglio è possibile studiare in che modo varia il funzionamento del sistema nervoso autonomo in relazione all'esecuzione di uno specifico compito, attraverso l'analisi della variabilità cardiaca.

Nel nostro caso, lo scopo di questo elaborato è valutare, attraverso l'analisi della variabilità cardiaca, se e in che modo l'azione del sistema nervoso autonomo cambia in una donna al momento del parto rispetto al periodo della gravidanza.

Capitolo 1 - La Gravidanza

1.1 La fisiologia

La gravidanza è un processo fisiologico di durata media di 266 giorni dal concepimento alla nascita [1]. Viene descritta in trimestri, intervalli di 3 mesi, a partire dall'ultima mestruazione della madre fino al parto. Questa comporta un grande stress sul corpo della donna che richiede modificazioni in molti sistemi ed apparati.

Durante la gravidanza il graduale aumento di peso della madre dovrebbe essere limitato tra 11-16 Kg. In questi rientrano lo sviluppo del feto, della placenta, del liquido amniotico e di maggiore quantità di sangue, assieme ad altri liquidi in eccesso e all'accrescimento degli organi sessuali. L'aumento di massa grassa è molto variabile per diversi fattori. Il metabolismo basale aumenta circa del 15% nella seconda metà della gestazione e c'è un aumento di circa 300 calorie necessarie al sostentamento della madre e del feto. Oltre al maggior dispendio energetico può verificarsi un aumento dell'appetito anche in relazione alle secrezioni ormonali [1].

Nell'ultimo trimestre il bambino necessita di più nutrienti di quanto la madre sia in grado di assorbirne durante la digestione: perciò la placenta ne immagazzina una parte nei primi mesi di gravidanza per rilasciarli nel trimestre finale. I rischi di carenze incorrono sia per la madre che per il feto. Ad esempio, se la madre non assume abbastanza ferro rischia di diventare anemica verso il termine [1]. A ridosso del termine della gravidanza la placenta è irrorata da 625mL di sangue al minuto. Il volume di sangue nella circolazione materna aumenta dalla metà del secondo trimestre fino al 30% del volume totale, perciò la madre avrà circa 1 o 2L in più di sangue in circolo arrivata al termine. La gittata cardiaca aumenta tra il 30% e 40% entro 27 settimane, ma per ragioni non ancora comprovate, torna quasi alla normalità nelle ultime 8 settimane [2].

La ventilazione polmonare è definita come la quantità di aria respirata al minuto [3]. Il suo valore è circa 6L, ottenuto moltiplicando il volume d'aria di un atto respiratorio (il volume tidale, variabile tra 500 - 1000 mL) e la frequenza respiratoria (12 - 20 respiri al minuto). In gravidanza questo valore aumenta del 50% [1]: la madre oltre a soddisfare la richiesta del feto necessita di una quantità di ossigeno superiore del 20% a causa dell'incremento metabolico. La richiesta di maggiore ventilazione polmonare si scontra con il fatto che l'aumento di volume dell'utero spinge le viscere addominali verso il diaframma, riducendone i movimenti e quindi anche l'espansione polmonare. Questa mancanza viene compensata dall'aumento della frequenza respiratoria. La pressione sul diaframma può aumentare abbastanza da causare dispnea tra secondo e terzo trimestre. Nell'ultimo mese la pelvi

si allarga ulteriormente e permettere al feto di spostarsi più in basso, riducendo la pressione sul diaframma e consentendo alla madre di tornare a respirare con meno difficoltà.

1.2 Lo sviluppo fetale

1.2.1 Embriogenesi

A seguito dell'unione dei gameti maschile e femminile, l'oocito fecondato si trasforma in uno zigote, cioè nella prima cellula contenente il patrimonio genetico paterno e materno. Lo zigote va quindi incontro al processo di segmentazione, cioè si divide molteplici volte trasformandosi in una blastocisti, successivamente in embrione e in feto dalla 9^a settimana fino alla nascita [4].

La blastocisti viene trasportata dal tessuto epiteliale ciliato dell'ampolla della tuba al fondo dell'utero, dove si impianta nel momento in cui le cellule del trofoblasto si fondono con le cellule del tessuto endometriale.

Nella cavità embrionale iniziano a formarsi le cellule del nodo embrionale, distinguibili in due strati: quello più esterno costituisce l'endoderma, quello più interno e a contatto con il trofoblasto è l'ectoderma. All'interno di quest'ultimo entro il 9° giorno avrà origine la cavità amniotica. Il trofoblasto si divide quindi in due lamine, di cui la più esterna, il sinciziotrofoblasto, è direttamente responsabile dell'erosione delle cellule uterine per favorire l'impianto dei vasi sanguigni materni, per la formazione del flusso sanguigno embrionale separato da quello della madre. All'interno il citotrofoblasto è separato dal nodo embrionale da uno strato di matrice extracellulare e cellule, il mesoderma extraembrionale. Il mesoderma interposto tra amnios e citotrofoblasto permette la formazione del peduncolo embrionale. A questo punto l'embrione si è già diviso in due foglietti: l'ectoderma unito all'amnios e l'endoderma unito al sacco vitellino. Nella 3^a settimana a causa della migrazione di cellule dall'ectoderma verso la linea primitiva, si sviluppa un terzo foglietto tra questo e l'endoderma, il mesoderma intraembrionale: i tre foglietti quindi si differenziano nei primi abbozzi di organi.

Dall'ispessimento dell'ectoderma si forma la doccia neurale da cui derivano l'encefalo ed il midollo spinale. Dall'endoderma ha origine l'apparato digerente. Dal mesoderma invece si sviluppano lo scheletro osseo e i muscoli, particolarmente dai somiti che costituiscono le vertebre, le ossa, parte della muscolatura e del derma. Si determinano le membrane cloacale e buccofaringea. Il cuore, i vasi sanguigni e le cellule del sangue hanno origine dalle isole emangioblastiche, nelle cellule del mesoderma [4].

1.2.2 Organogenesi

Alla 9^a settimana nel feto saranno presenti tutti i principali sistemi ed organi, e le sue dimensioni saranno circa 3cm di lunghezza. Il cuore inizia a pompare sangue, anche se viene registrato il battito già dalla 4^a settimana [1]. Sono delineati il naso e gli occhi, le cui palpebre sono chiuse, e l'orecchio esterno. La testa è più grande del resto del corpo. Si delineano ai lati del corpo gli arti, dalle cui estremità ispessite si formeranno le mani ed i piedi e le dita. Anche se i genitali sono già presenti, il sesso può essere definito solo dal 3° mese.

Le dimensioni del corpo iniziano ad aumentare dal 4° mese (Fig. 1.1): i reni sono formati e il fegato inizia ad assumere maggiori funzionalità (che vengono preventivamente svolte dalla placenta). Il battito cardiaco è rilevabile con lo stetoscopio [2]. Tra 5° e 6° mese il feto si ripiega in posizione fetale e la madre può iniziare a sentirne i movimenti.

Il peso, che durante il primo trimestre è contenuto (circa 0.5 kg alla 23^a settimana), cresce velocemente solo nell'ultimo trimestre, attestandosi in media al momento del parto tra i 2 e i 5 kg. L'accumulo di grasso, infatti, ha funzione termoregolatrice e protettiva nella vita post-parto del neonato.



Figura 1.1 Sviluppo del feto dalla 9^a alla 38^a settimana (termine) (Tratto da [1])

1.2.3 Sviluppo del sistema cardiocircolatorio

Il sistema cardiocircolatorio è quello che subisce le trasformazioni più rilevanti tra la fase prenatale e la nascita.

Il cuore è formato da due tubi endocardici primitivi fusi e ripiegati a formare le 4 camere atriali e ventricolari. Atri e ventricoli adiacenti sono separati da valvole atrioventricolari, i ventricoli isolati tra loro da un setto interventricolare. Gli atri invece resteranno in comunicazione unidirezionale attraverso i lembi del setto interatriale in formazione, che danno luogo al foro ovale di Botallo. Il foro permette il passaggio del sangue ossigenato dall'atrio destro a quello sinistro, e si richiude solo dopo la nascita [4].

Il battito alla 4^a settimana ha una frequenza di 65 bpm: tale ritmo cresce nel tempo fino a raggiungere circa 140 bpm prima del termine [2].

La circolazione fetale presenta delle differenze sostanziali rispetto a quella neonatale e pienamente sviluppata nell'adulto. La maggior parte del sangue non raggiunge il sistema respiratorio, non in funzione prima della nascita, né il fegato, ma è direzionato verso la placenta: questa assume un ruolo fondamentale in modo graduale, mettendo in comunicazione l'organismo materno e fetale attraverso il cordone ombelicale, i cui vasi sanguigni forniscono nutrimento e costituiscono la via di scarico per le sostanze di scarto e l'anidride carbonica (CO₂).

Gli scambi gassosi tra il sangue del feto e quello materno avvengono per diffusione. Durante il primo mese di sviluppo i villi coriali penetrano nell'endometrio in cui il sinciziotrofoblasto ha deteriorato i vasi sanguigni uterini, perciò risulteranno immersi nei seni della placenta in formazione. Nella 4^a settimana l'embrione è immerso nella cavità amniotica e trasporta il sangue attraverso le arterie e la vena ombelicali protette dal cordone ombelicale.

Attraverso la vena ombelicale, il sangue proveniente dalla placenta bypassa il fegato passando per il dotto venoso e immettendosi nell'atrio destro attraverso la vena cava inferiore. La gran parte di questo sangue passa attraverso il forame ovale all'atrio sinistro: da qui il sangue ricco di ossigeno (O₂) viene pompato nel ventricolo sinistro e quindi fuori dal cuore nei vasi che irrorano principalmente il cranio e gli arti superiori. Il sangue che entra nell'atrio destro dalla vena cava superiore al contrario è ricco di CO₂ e dopo l'ingresso nel ventricolo destro viene spinto nell'arteria polmonare, che si dirama nella piccola circolazione (ai polmoni) e nel dotto arterioso, in continuità con l'aorta discendente e le arterie ombelicali dirette alla placenta.

1.2.4 Sviluppo del sistema nervoso

Intorno al 15° giorno l'embrione è costituito da endoderma ed ectoderma, da cui un certo numero di cellule migra verso l'interno, delineando una rientranza detta linea primitiva e un terzo strato interposto tra i primi due, il mesoderma. Grazie all'ispessimento e ripiegamento dell'ectoderma verso l'interno si forma la placca neurale. Al 20° giorno circa, all'aumentare dell'invaginazione si formano

lateralmente le creste neurali, che delimitano la doccia neurale. La fusione delle sue estremità determina la formazione del tubo neurale ai cui lati sono posti i gangli, derivati dalle creste neurali.

Il tubo neurale è maggiormente sviluppato verso l'estremità cefalica e si restringe verso l'estremità caudale. I suoi estremi si chiudono alla fine della 4^a settimana.

L'estremità cefalica si sviluppa quindi in tre parti che daranno luogo all'encefalo: il prosencefalo, il mesencefalo ed il romboencefalo. L'estremità caudale invece conserva la forma tubulare e si sviluppa nel midollo spinale [4].

Tra la 5^a e la 6^a settimana l'estremità cefalica si differenzia ulteriormente: il prosencefalo si divide in telencefalo e diencefalo, il mesencefalo rimane inalterato e il romboencefalo si divide in metencefalo e mielencefalo. Queste sono le vescicole che danno luogo alla formazione definitiva dell'encefalo.

Il telencefalo dà luogo agli emisferi cerebrali ed è sede dei bulbi olfattivi, il diencefalo delle vescicole ottiche. Dalle derivazioni del romboencefalo originano bulbo, cervelletto e ponte. Al termine dello sviluppo dell'encefalo sono presenti quattro ventricoli cerebrali: due negli emisferi del telencefalo, uno all'altezza del diencefalo e il quarto al di sotto del cervelletto. All'interno delle quattro cavità fluisce il liquido cefalorachidiano, una sostanza ricca di sali, glucosio e proteine che trasporta quindi sostanze nutritive dal sangue al tessuto nervoso.

Il sistema nervoso centrale (SNC) è costituito oltre che dall'encefalo, dal midollo spinale (MS): questo è posto all'interno del canale vertebrale ed entra direttamente in relazione con il sistema nervoso periferico (SNP). Da ogni segmento del MS si formano due coppie di radici che si uniscono dando luogo ai gangli. La radice posteriore entrante nel MS contiene i neuroni sensitivi, la radice anteriore invece contiene i motoneuroni, che uscendo dal MS innervano la muscolatura e gli organi del SNP. I neuroni sensitivi hanno il corpo nel ganglio spinale e si diramano sia verso SNC che SNP. I gangli fuoriescono all'altezza dei fori intervertebrali e danno luogo alle coppie di nervi spinali, che si differenziano in cervicali, toracici, lombari e sacrali.

1.3 Il monitoraggio

La gravidanza fisiologica, benché sia un processo naturale, comporta continui adattamenti fisiologici da parte della madre e del feto, che possono squilibrare lo stato di salute dell'uno e dell'altro [5]. A questo scopo molti enti nazionali ed internazionali redigono linee guida che consigliano visite ed esami utili e talvolta necessari al fine di esercitare un buon controllo prenatale.

I protocolli assistenziali hanno scopo preventivo sullo sviluppo di eventuali patologie sia materne che fetali.

I test devono essere prescritti dal medico ed espletati dal Sistema Sanitario Nazionale (SSN), nelle modalità riportate nell'allegato 10B al decreto della presidente del consiglio, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana nel Marzo 2017: il documento suddivide i vari esami nei tre trimestri, di cui si riporta un estratto nella figura 1.2.

Gli esami sono quindi di natura diagnostica attraverso la strumentazione biomedica e di laboratorio, ma vengono svolti anche controlli clinici con cadenza più o meno regolare con uno specialista. Generalmente, il numero di visite può variare tra 5 e 8 durante tutta la gravidanza, nello specifico:

- La visita diagnostica della gravidanza deve essere effettuata entro la 12^a settimana;
- Dalla 28^a alla 40^a settimana una volta al mese;
- Tra la 40^a e 41^a settimana ogni 3 giorni;
- Tra la 41^a e 42^a settimana a giorni alterni.

Il peso della madre viene misurato al primo appuntamento, assieme all'altezza e al calcolo dell'indice di massa corporea. Negli incontri successivi viene effettuata l'auscultazione del battito cardiaco fetale e la palpazione, che attraverso le manovre di Leopold permette di valutare la presentazione fetale.

La pressione arteriosa deve essere tenuta sotto controllo ad ogni visita per evitare il rischio di ipertensione e la degenerazione patologica in preeclampsia [6].

Vengono prescritti gli esami di laboratorio [5] o di diagnostica tramite strumenti. Dei primi i più frequenti sono:

- Identificazione del gruppo sanguigno e del fattore Rh, e in caso di valore negativo ripetizione del test di Coombs indiretto ogni mese;
- Valutazione di intolleranza ai carboidrati sviluppata in gravidanza, attraverso l'indice glicemico: un'ora dopo aver assunto 100 g di glucosio viene valutata la minicurva da carico di glucosio. La rilevazione dell'indice è molto importante soprattutto nel caso in cui ci siano fattori di rischio per lo sviluppo di diabete gestazionale;
- Esami ematochimici, per tenere sotto controllo carenze materne come l'anemia;
- Esami delle urine, per effettuare una diagnosi di batteriuria asintomatica (colonizzazione batterica delle vie urinarie);
- Screening per Toxoplasma, nel caso in cui la madre risulti negativa, da ripetere ogni 4-6 settimane;
- Screening delle infezioni da virus dell'immunodeficienza umana (HIV), Citomegalovirus, Epatite B e Rosolia.

ALLEGATO 10B**PRESTAZIONI SPECIALISTICHE PER IL CONTROLLO DELLA GRAVIDANZA FISIOLÓGICA, ESCLUSE DALLA PARTECIPAZIONE AL COSTO**

All'inizio della gravidanza, possibilmente nel PRIMO TRIMESTRE (entro 13 settimane+6 gg.), e comunque al primo controllo:

89.26.3	PRIMA VISITA OSTETRICA. Incluso eventuale prelievo citologico. Non associabile a 89.26.1 PRIMA VISITA GINECOLOGICA
90.62.2	EMOCROMO: ESAME CITOMETRICO E CONTEGGIO LEUCOCITARIO DIFFERENZIALE Hb, GR, GB, HCT, PLT, IND. DERIV. Compreso eventuale controllo microscopico
90.66.7	Hb - EMOGLOBINE. Dosaggio frazioni (HbA2, HbF, Hb Anomale). <i>Qualora non eseguito in funzione preconcezionale.</i>
90.65.3	GRUPPO SANGUIGNO AB0 (Agglutinogeni e Agglutinine) e Rh (D) <i>Qualora non eseguito in funzione preconcezionale</i>
90.49.3	ANTICORPI ANTI ERITROCITI [Test di Coombs indiretto] <i>Da ripetere a tutte le donne a 28 settimane</i>
90.27.1	GLUCOSIO ⁽³⁾
91.26.D	VIRUS ROSOLIA IgG e IgM per sospetta infezione acuta. Incluso: Test di Avidità delle IgG se IgG positive e IgM positive o dubbie <i>Da ripetere entro la 17^ settimana in caso di negatività</i>
91.26.E	VIRUS ROSOLIA ANTICORPI IgG per controllo stato immunitario <i>Da ripetere entro la 17^ settimana in caso di negatività</i>
91.09.D	TOXOPLASMA ANTICORPI IgG e IgM. Incluso Test di Avidità delle IgG se IgG positive e IgM positive o dubbie. Incluso eventuali IgA e Immunoblotting <i>Da ripetere ogni 4-6 settimane in caso di negatività</i>
91.10.B	TREPONEMA PALLIDUM. Sierologia della sifilide. Anticorpi EIA/CLIA e/o TPHA [TPPA] più VDRL [RPR]. Incluso eventuale titolazione. Incluso: eventuale Immunoblotting.
91.23.F	VIRUS IMMUNODEFICENZA ACQUISITA [HIV 1-2] .TEST COMBINATO ANTICORPI E ANTIGENE P24. Incluso: eventuale Immunoblotting. Non associabile a 91.13.2 Virus Anticorpi Immunoblotting (Saggio di conferma) NAS. <i>Qualora non eseguito nei tre mesi precedenti</i>
90.44.3	URINE ESAME COMPLETO. Incluso: sedimento urinario

Figura 1.2 Estratto dell'allegato 10B al decreto della presidente del consiglio del 2017

Gli strumenti utilizzati nella valutazione del benessere fetale sono:

- L'ecografia, di cui la prima al primo incontro con uno specialista, per determinare l'età gestazionale e rilevare l'attività cardiaca e in seguito un'altra per ognuno dei trimestri

seguenti. Alle donne che lo richiedono, nelle ecografie vengono valutati anche rischi di eventuali malformazioni o anomalie nel feto, attraverso la misura della Translucenza Nucale: questa misurazione, alla fine del primo trimestre, individua con un'accuratezza del 75% anomalie cromosomiche, cardiopatie e malformazioni osteo-articolari. Nella terza ecografia vengono valutate la placenta, la crescita fetale, la presentazione e la quantità di liquido amniotico;

- La cardiocotografia, per gravidanze in stato avanzato e in fase di parto, in cui sono già stati evidenziati fattori di stress fetale;
- L'elettrocardiogramma, di cui parleremo estensivamente nel capitolo 2.

1.4 I rischi materni

Il primo passo nella valutazione dei possibili rischi materni durante la gravidanza è l'anamnesi materna [5]: si raccolgono le informazioni relative allo stato attuale di salute della madre, a condizioni preesistenti e al suo stile di vita. Ciò permette di prevenire attraverso un'accurata diagnostica ed esami mirati la possibile insorgenza di fattori di rischio gestazionale nonché un esito infausto della gravidanza.

I fattori presi in considerazione in un primo momento sono: il peso, l'età, il fumo, eventuali cardiopatie e malattie ereditarie. Una particolare attenzione deve essere rivolta verso tre fattori principali, sia in pre-gravidanza che durante: l'ipertensione, il diabete e un'alterata funzionalità dei reni.

1.4.1 Il rischio di preeclampsia

I fattori di rischio che portano allo sviluppo di una forma grave di ipertensione e degenerazione in preeclampsia, sono svariati e vanno attentamente osservati. Questa condizione costituisce un pericolo molto grave per la madre ma anche per il feto, essendo ancora oggi una possibile causa della morte materna, fetale e neonatale.

La preeclampsia è associata ad un aumento della pressione sanguigna indotto dalla gravidanza e perdita di quantità superiori a 300 mg di proteine nelle urine (proteinuria). In questa condizione i reni materni sono responsabili di ritenzione idrica e salina e faticano a filtrare il sangue, con ritmi più lenti, condizione diametralmente opposta a quella che si verifica in una gravidanza fisiologica. Un'ipotesi in studio è che la preeclampsia sia causata da una mancanza di apporto sanguigno alla placenta, che di conseguenza rilascia nell'organismo materno delle sostanze che causano i sintomi precedentemente descritti.

L'eclampsia è una condizione estrema che può verificarsi più spesso vicino al termine, e se non trattata può portare alla morte della madre [2].

I fattori di rischio per la preeclampsia devono essere verificati perciò fin dal primo controllo, ed in particolare bisogna considerare: età superiore ai 40 anni, indice di massa corporea (IMC) ≥ 30 kg/m², storia familiare e di precedente preeclampsia, intervallo superiore a 10 anni dalla precedente gravidanza, gravidanza multipla, ipertensione, trombofilia, malattie renali preesistenti e diabete pregravidico [6].

1.4.2 Il diabete gestazionale

Il diabete gestazionale aumenta ulteriormente il rischio di sviluppo di preeclampsia e la severità della patologia. Questo può svilupparsi anche in assenza di condizioni pregresse e per questo motivo tra la 20^a e la 24^a settimana di gravidanza viene proposto il test per la valutazione della glicemia. Il test prevede l'assunzione di 100 g di glucosio e la valutazione della curva glicemica dopo la prima e la seconda ora. I valori delle due misurazioni, assieme a quella fatta a digiuno, possono essere valutati secondo diversi criteri. In genere, un solo valore fuori dalla norma viene definito come intolleranza al glucosio, mentre due valori portano alla diagnosi di diabete gestazionale.

È importante tenere sotto controllo il diabete gestazionale perché può portare all'aumento di complicazioni della gravidanza: nel primo trimestre aumenta l'incidenza di aborto, nel secondo si osservano malformazioni fetali e nel terzo il feto può andare improvvisamente incontro a morte intrauterina. Infine, al momento del parto il feto può pesare più di 4500 g (dato eccessivo per l'età gestazionale) e può andare incontro alla distocia di spalla [5].

1.5 I rischi fetali

I rischi per il feto risultano essere strettamente legati alle condizioni di salute e allo stile di vita della madre. Oltre allo sviluppo di anomalie congenite, il diabete gestazionale aumenta il rischio di malformazioni cardiache fetali, circa al 3-5%. Malformazioni legate al diabete gestazionale possono comparire già tra la 3^a e la 6^a settimana dal concepimento [5].

Il peso e l'età gestazionale costituiscono fattori di rischio di mortalità prenatale, che raggiunge un minimo in prossimità del termine (Fig. 1.3), quando il peso del feto dovrebbe attestarsi attorno a 2 – 3Kg, a meno di un eventuale ritardo di crescita.

Una certa importanza hanno anche eventuali infezioni materne che possono essere trasmesse al feto durante la gravidanza o al momento del parto, con la rottura delle membrane e il contatto del feto con i tessuti materni. Le infezioni possono causare danni al feto fino a risultare mortali.

1.5.1 Ipossia

Una problematica che può verificarsi sia in gravidanza che nel momento del parto è l'incorretta ossigenazione del feto. Il distacco intempestivo della placenta costituisce una delle principali cause di mortalità fetale (25-35 % dei casi), assieme alle anomalie cromosomiche e malformative (25-40% dei casi) e alle condizioni di salute della madre (in una piccola parte dei casi, circa 5-10%) (Fig. 1.4). Il distacco placentare può essere determinato da uno stato patologico della madre e provoca una diminuzione nella crescita del feto ed ipossia. Nel caso in cui l'area del distacco sia estesa, il feto può andare incontro a morte in tempo breve, è perciò necessario intervenire tempestivamente, anche ricorrendo al parto prematuro.

Un'altra grave condizione è la patologia funicolare, in cui il prollasso del funicolo comporta un'improvvisa compromissione della circolazione ematica e quindi sofferenza fetale fino a causarne la morte.

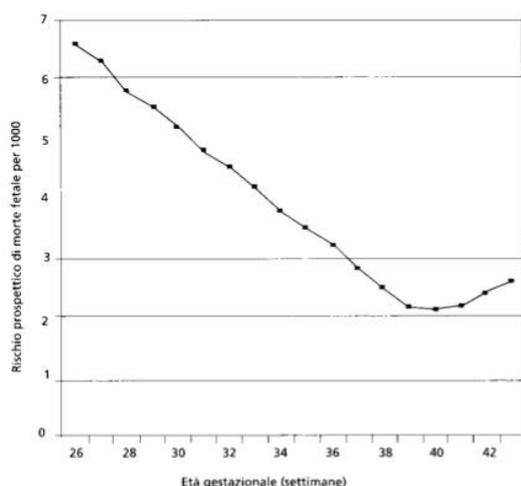


Figura 1.3 Rischio prospettico di morte fetale in relazione all'età gestazionale (Tratto da [5])

1. Malformazioni congenite	6-23%
2. Distacco intempestivo di placenta n.i.	10-15%
3. Altra patologia placentare e patologia funicolare	16-70%
4. Complicanze mediche della gravidanza	5-10%
5. Ipertensione	15-20%
6. Infezione intrauterina	5-15%
7. Altre cause e cause ignote	10-25%

Figura 1.4 Cause di morte fetale in gravidanza (Tratto da [5])

Capitolo 2 – L'elettrocardiografia materno-fetale

2.1 Cenni di elettrocardiografia

2.1.1 Fisiologia elettrica del cuore

Il cuore [1] è un organo costituito da tessuto muscolare striato involontario. Le cellule che lo costituiscono sono di diverso tipo ed hanno diverse funzioni: contrattile (miocardio contrattile), autoeccitante (cellule nodali) e di propagazione del segnale elettrico (tessuto di conduzione). Grazie al fenomeno del potenziale d'azione e alla sua propagazione, il cuore si contrae ciclicamente.

Quando una cellula miocardica si trova in stato di riposo, i meccanismi che regolano il trasporto di ioni dentro e fuori dalla membrana cellulare sono in equilibrio e la cellula si dirà polarizzata. È definito potenziale di membrana (V_m) la differenza di potenziale elettrico tra l'interno e l'esterno della cellula. All'equilibrio, la cellula presenta un potenziale di riposo pari a -90 mV (Fig. 2.1, fase 4). I canali ionici presenti sulla membrana della cellula polarizzata permettono il passaggio degli ioni attraverso la membrana. L'ingresso di ioni sodio (Na^+) comporta un graduale aumento del V_m : se questo supera un certo valore di soglia, si innescano una serie di meccanismi che portano alla depolarizzazione (aumento di V_m) e successiva ripolarizzazione (diminuzione di V_m) della cellula. Il fenomeno di improvvisa depolarizzazione seguita da ripolarizzazione è chiamato potenziale d'azione, ed è composto da diverse fasi. Appena superato il potenziale di soglia, si innesca un meccanismo a feedback positivo: più ioni Na^+ entrano nella cellula più il V_m aumenta (Fig. 2.1, fase 0). Il picco di V_m si ha per una tensione di circa $+30$ mV (Fig. 2.1, fase 1). La depolarizzazione viene interrotta dalla chiusura dei canali Na^+ . La sua durata però è prolungata dall'apertura dei canali per l'ingresso di ioni calcio Ca^{2+} , che fanno raggiungere al potenziale di membrana un plateau temporaneo (Fig. 2.1, fase 2). Successivamente i canali di Ca^{2+} si chiudono, mentre si aprono i canali per l'uscita degli ioni potassio (K^+): ciò causa la ripolarizzazione della membrana secondo un meccanismo di feedback negativo (più K^+ escono dalla cellula, più V_m diminuisce, Fig. 2.1, fase 3). L'uscita di un'eccessiva quantità di K^+ fa sì che la membrana vada incontro ad iperpolarizzazione. Terminato il potenziale d'azione, la cellula si trova in un periodo di refrattarietà (250 ms) durante il quale i canali ionici sono chiusi e non si può generare un nuovo potenziale d'azione. Poiché ogni potenziale d'azione è accompagnato da flusso di ioni nel fluido extracellulare, le diverse concentrazioni sono tali da eccitare anche i canali ionici delle porzioni di membrana adiacenti a quella

eccitata. La refrattarietà delle porzioni di membrana in seguito ad eccitazione consente la propagazione del potenziale d'azione solo in una direzione.

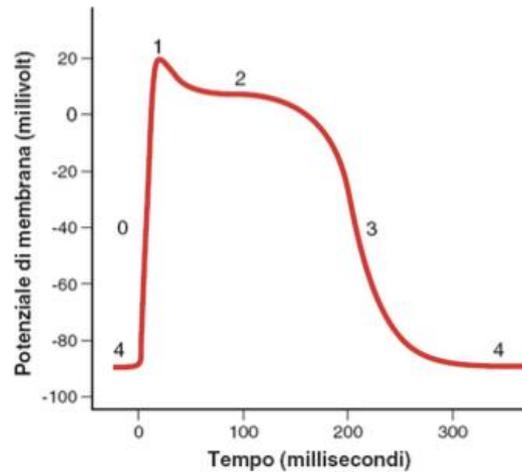


Figura 2.1 Potenziale d'azione di una cellula del miocardio

La contrazione cardiaca è generata dalla propagazione dei potenziali d'azione fino alle fibre contrattili, che rispondono a stimoli elettrici contraendosi.

Questa ha inizio grazie all'autoeccitazione delle cellule nodali. L'impulso generato nel nodo senoatriale (situato sopra all'atrio destro) dà luogo alla depolarizzazione cellulare e alla propagazione del potenziale d'azione alle fibre adiacenti, fino al nodo atrioventricolare, attraverso le vie internodali. Da qui, il segnale si propaga attraverso le fibre del fascio di His fino all'apice del cuore e di seguito ai ventricoli attraverso le fibre del Purkinje (Fig. 2.2).

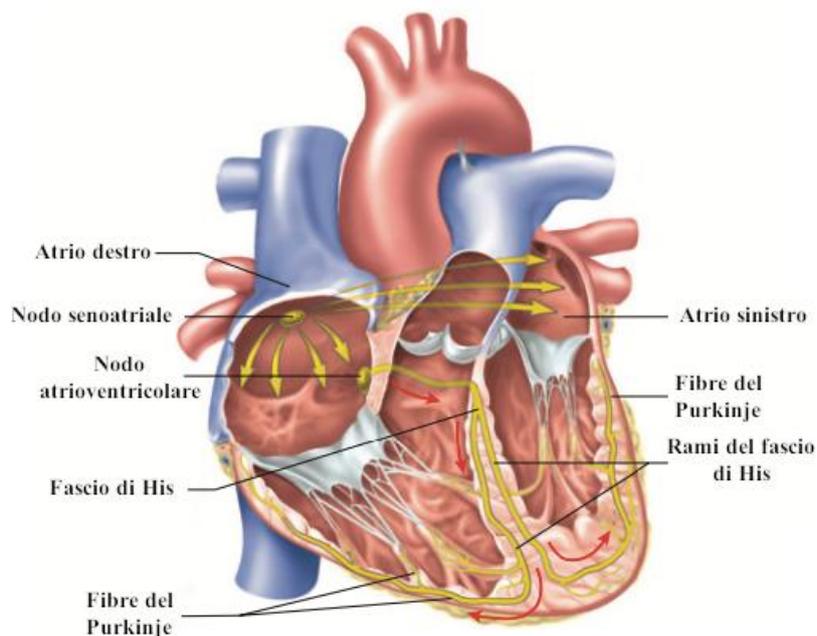


Figura 2.2 Il sistema di conduzione del cuore. Il segnale elettrico si propaga come indicato dalle frecce. (Tratto da [1])

2.1.2 L'elettrocardiografia

Poiché l'impulso elettrico che dà luogo al battito cardiaco si propaga nella zona toracica, è possibile rilevare deboli tensioni tra punti della sua superficie.

Il tracciato elettrocardiografico (ECG) [2] è ottenuto come registrazione della differenza di potenziale (ddp) misurata tra coppie di elettrodi posti a contatto con la pelle in posizioni ben specifiche.

Posizionando gli elettrodi opportunamente, è possibile notare nell'ECG di un battito regolare (Fig. 2.3) tre deflessioni positive rispetto alla linea isoelettrica a 0 mV in corrispondenza delle fasi della contrazione cardiaca:

- L'onda P si osserva a seguito della depolarizzazione atriale;
- Il complesso QRS si ha in corrispondenza della depolarizzazione ventricolare, nasconde la ripolarizzazione degli atri;
- L'onda T si verifica durante la ripolarizzazione dei ventricoli.

La ripolarizzazione atriale è nascosta dalla registrazione del complesso QRS.

La durata degli intervalli temporali P-R, QRS, Q-T e S-T che intercorrono tra le onde sono particolarmente importanti in fase di diagnosi.

La forma e la polarità del segnale ECG sono dovute alla posizione degli elettrodi. Seguiamo quindi diverse standardizzazioni nel posizionarli: definiamo inoltre derivazione ogni segnale registrato tra due punti del corpo standardizzati. Distinguiamo diversi metodi di standardizzazione:

- 1) triangolo di Einthoven: così chiamato perché i tre elettrodi sono posti ai vertici di un triangolo, nella pratica sul braccio destro (RA), braccio sinistro (LA) e sulla gamba sinistra (LL). Si misura la ddp tra coppie di elettrodi e si determinano le tre derivazioni fondamentali, V_1 , V_2 e V_3 .
- 2) derivazioni aumentate: sono anche dette unipolari perché presentano la stessa disposizione delle fondamentali ma si misura la ddp tra un elettrodo del triangolo ed un elettrodo di riferimento, determinando i vettori aumentati aV_R , aV_L , e aV_F .

- 3) derivazioni precordiali: in questo caso si utilizzano sei elettrodi, $V_1, V_2, V_3, V_4, V_5, V_6$ disposti in specifici punti del torace, attorno al cuore, con nodo di riferimento (centro terminale di Wilson) ottenuto congiungendo le derivazioni fondamentali.
- 4) standardizzazione di Frank: derivazioni bipolari nelle direzioni ortogonali degli assi cartesiani, si utilizzano sei elettrodi in coppie per determinarle.

L'insieme delle 3 derivazioni bipolari fondamentali, delle 3 derivazioni aumentate e delle 6 derivazioni precordiali vengono utilizzate congiuntamente nella registrazione del segnale ECG.

Per ottenere un segnale di buona qualità è necessario che lo strumento utilizzato sia ben calibrato.

L'ampiezza del segnale elettrocardiografico è misurata in millivolt (mV): al segnale riportato su carta con voltaggio di 1 mV corrispondono diverse tarature in millimetri: la taratura intera è quella per cui ad ogni mV corrispondono 10 mm di carta. L'ECG di un adulto avrà ampiezza di 1-1.5 mV e durata temporale degli intervalli precedentemente elencati variabile (P-R circa 0.16 s, Q-T circa 0.35 s).

Anche la velocità di scorrimento della carta, quindi la scala temporale, deve essere standardizzata. In genere si ha una velocità di 25 mm/s, che può essere raddoppiata.

Nell'acquisizione del segnale riveste grande importanza la determinazione delle bande di frequenza del segnale. Nel caso dell'ECG questa è compresa teoricamente tra 0,5 e 150 Hz circa. Le componenti del segnale ECG si distinguono anche per l'occupazione dello spettro in frequenza: le variazioni più lente come l'onda P e l'onda T sono componenti a bassa frequenza. Il complesso QRS invece è costituito da componenti ad alta frequenza, essendo una variazione molto veloce.

È importante verificare le tarature ed i filtri di frequenza inseriti sullo strumento che si utilizza prima di procedere all'acquisizione del segnale: un errore nella determinazione della frequenza di taglio del filtro può compromettere l'informazione ottenuta, omettendo componenti di segnale rilevanti.

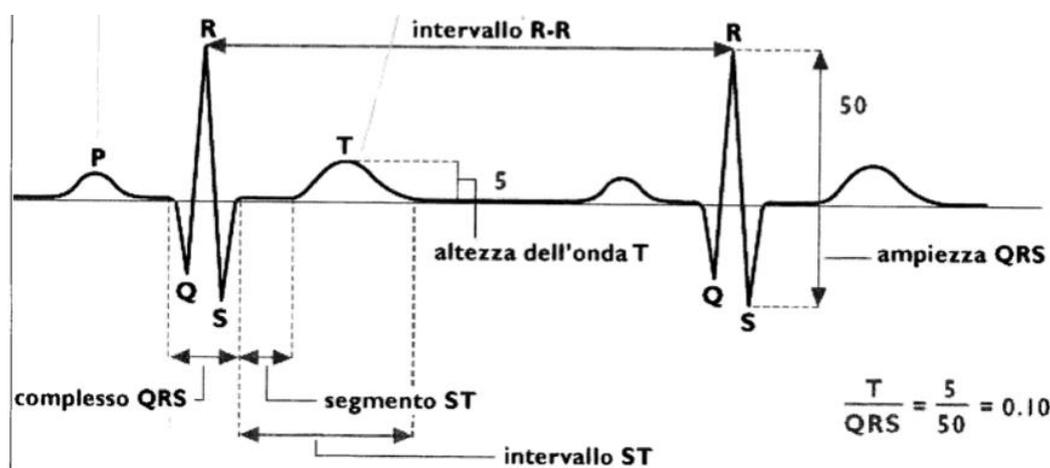


Figura 2.3 Rappresentazione grafica di due battiti rilevati attraverso ECG (Tratto da [5])

2.2 Elettrocardiografia materna durante la gravidanza

Gli strumenti utilizzati per il monitoraggio fetale durante la gravidanza sono molteplici e si differenziano anzitutto per l'invasività e la tecnologia che sfruttano. L'elettrocardiografia fetale (fECG) può essere definita in base a come viene effettuata la misurazione. Distinguiamo quindi due tipi di acquisizione di segnale fECG, quella invasiva attraverso l'applicazione di un elettrodo direttamente sullo scalpo del feto (quindi in fase di parto) e la fECG non invasiva. La fECG non invasiva si avvale dell'utilizzo di elettrodi superficiali posti sull'addome materno. La disposizione [7] di questi elettrodi può seguire due tipi di configurazioni diverse: le configurazioni degli elettrodi puramente addominali ("*pure abdominal electrode configurations*") oppure le configurazioni degli elettrodi miste ("*mixed electrode configurations*"). La seconda permette anche la registrazione dell'ECG materno (mECG).

Le configurazioni differiscono per numero e posizionamento degli elettrodi: come mostrato in Fig. 2.4, nel caso delle configurazioni puramente addominali gli elettrodi sono posti sempre sull'addome e aumentano gradualmente in numero, per un minimo di 4 (Fig. 2A), ed un massimo di 32 (Fig. 2E). Nelle configurazioni degli elettrodi miste, oltre agli elettrodi addominali, un certo numero è disposto sul torace materno: in un primo caso, 8 elettrodi in totale di cui 5 addominali e 3 disposti attorno al cuore, nella parte sinistra del torace (Fig. 2F). Nel secondo caso (Fig. 2G), 6 elettrodi sono posti sull'addome e 3 sono disposti verticalmente sopra e sotto il cuore. Nel terzo caso (Fig. 2H), 12 elettrodi sono posti lungo due linee orizzontali sull'addome materno e 1 elettrodo è posto in corrispondenza di ciascuna spalla.

Oltre alla posizione degli elettrodi bisogna tenere in considerazione il fatto che il feto può spostarsi e assumere posizioni diverse, e ciò comporta un'ulteriore difficoltà nella standardizzazione dell'acquisizione del segnale fECG.

Il segnale acquisito dall'addome materno è la somma di tre differenti segnali: l'elettrocardiogramma materno (mECG), il fECG e il rumore, che devono essere opportunamente filtrati ed elaborati al fine di estrarne delle informazioni utili per la diagnostica di eventuali patologie. Il rumore può essere causato da diversi fattori, i più comuni dei quali saranno il respiro materno, le contrazioni uterine e gli artefatti da movimento.

Esistono in commercio diversi tipi di strumenti [8] utilizzati per l'acquisizione dell'ECG materno-fetale.

Un primo strumento realizzato a questo scopo è stato il monitor STAN (Noventa Medical, Svezia), che utilizza un elettrodo sullo scalpo del feto. Successivamente sono stati realizzati altri strumenti non invasivi, come il monitor Monica AN24 (Monica Healthcare, Nottingham, UK), che acquisisce il segnale attraverso 5 elettrodi posti sull'addome materno.

Per questo tipo di dispositivi la difficoltà maggiore è riuscire a rilevare il fECG a fronte di un mECG con un'ampiezza cento volte superiore e con la sovrapposizione di rumori di diversa natura.

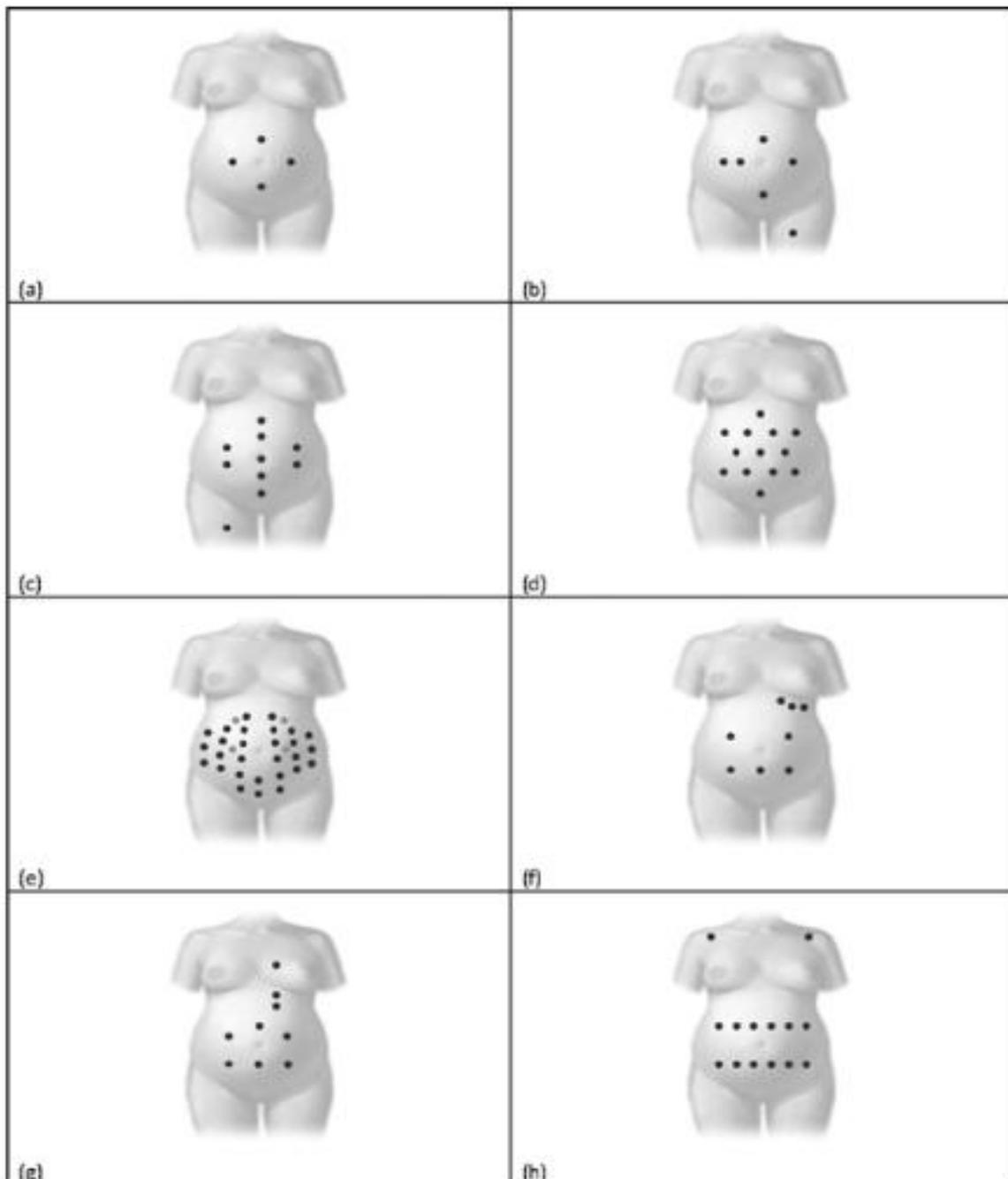


Figura 2.4 Configurazioni degli elettrodi per l'acquisizione di segnale ECG materno e fetale. Le configurazioni da A ad E sono puramente addominali. Le configurazioni da F a H sono miste (Tratto da [7]).

L'utilizzo degli elettrodi esterni richiede quindi la preparazione della pelle della madre, attraverso l'abrasione dello strato corneo dell'epidermide, e l'utilizzo di gel conduttivo contenente ioni di cloro (Cl⁻) per ridurre quanto più possibile l'impedenza di contatto e ottimizzare l'acquisizione del segnale. Uno strumento che non richiede il trattamento della pelle è invece il monitor MERIDIAN della MindChild Medical (North Andover, MA).

2.3 Elettrocardiografia fetale

La fECG è utilizzata per monitorare lo stato di salute antenatale del feto. L'acquisizione non invasiva del segnale può essere effettuata a partire dalla 20^a settimana [9]: tra la 28^a e 32^a settimana si forma la *vernix caseosa*, una sostanza che si dissolve solo intorno alla 37^a- 38^a settimana, limitando il tempo per cui è effettivamente possibile acquisire il segnale elettrocardiografico fetale sull'addome materno. La morfologia del segnale ECG fetale rispecchia quanto già discusso in 2.1, presenta perciò un'onda P, un complesso QRS e un'onda T. I parametri morfologici del segnale fECG possono essere utilizzati anche per riconoscere condizioni indipendenti dal cuore, come il corretto sviluppo fetale.

Parametri di interesse sono la forma del complesso QRS e la durata degli intervalli QT e ST.

Una significativa riduzione dell'intervallo QT è stata associata ad ipossia intra-parto.

Anche gli spostamenti rispetto all'isoelettrica del segmento ST riflettono la mancata ossigenazione del feto e la sua reazione ad uno stress ipossico miocardico.

Attraverso l'ECG possiamo estrarre la frequenza cardiaca fetale (FHR). La FHR è utilizzata come indice di uno stato di *distress* fetale; è possibile valutarne l'andamento e indentificare eventuali anomalie e *patterns*, come le decelerazioni, la bradicardia o la tachicardia, riconducibili ad ipossia o altre patologie.

La FHR è generalmente espressa in battiti per minuto (bpm) e rappresenta la distanza temporale tra due picchi R consecutivi (dove la distanza RR rappresenta il singolo ciclo cardiaco). Valori tipici di FHR ricadono tra 120 e 160 bpm, mentre nell'adulto la frequenza cardiaca è compresa tra 60 e 100 bpm.

Il fECG rilevato sull'addome materno ha un'ampiezza anche 5 volte minore di quello della madre [10]: La massima ampiezza registrata è di 60 μ V mentre nell'adulto varia tra 100 e 150 μ V. I due segnali tendono inoltre a sovrapporsi sia nel dominio del tempo che in frequenza, soprattutto in concomitanza del complesso QRS (Fig. 2.5).

Nel fECG il rapporto tra segnale utile e rumore (SNR) è piuttosto basso, e l'interpretazione del segnale può essere complessa. Possiamo aumentare l'SNR acquisendo il segnale con una configurazione mista, ovvero ponendo gli elettrodi sia sull'addome materno che sul torace, ottenendo così il mECG come riferimento per l'estrazione del segnale fECG. Il rapporto SNR aumenta con l'età gestazionale, in quanto aumentano l'ampiezza e la frequenza del fECG.

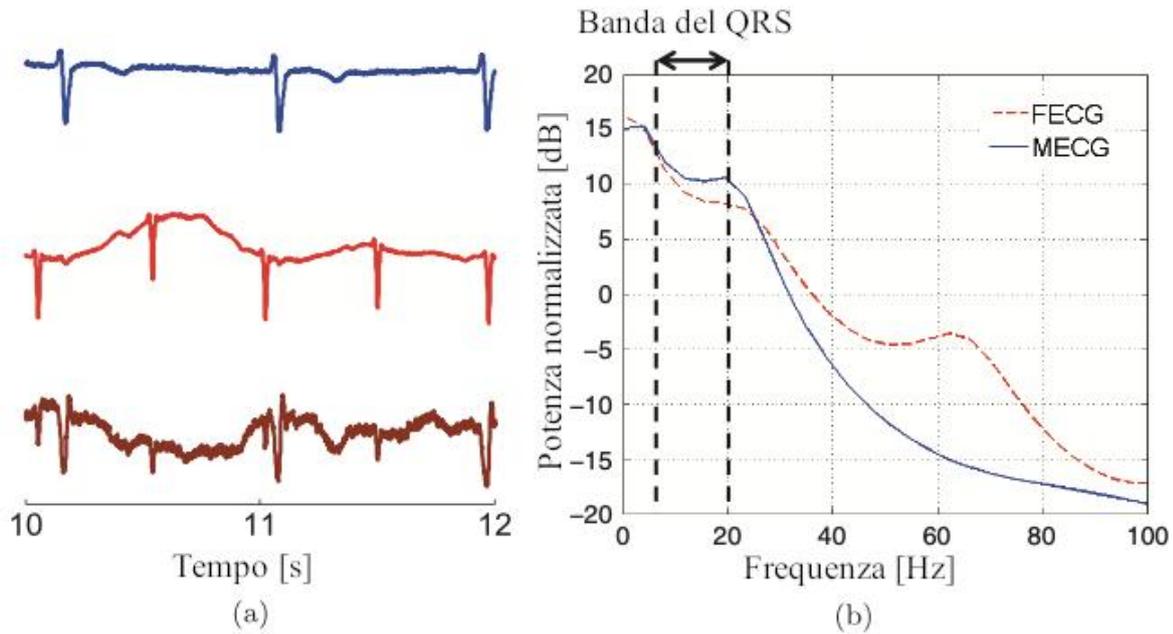


Figura 2.5 Sovrapposizione in tempo (a) e frequenza (b) dei segnali fECG e mECG. In (a), in alto abbiamo l'mECG, al centro l'fECG acquisito attraverso un elettrodo direttamente applicato sullo scalpo del feto, in basso i due segnali sovrapposti ottenuti dalla rilevazione addominale dell'ECG. Alcuni complessi QRS fetali e materni si sovrappongono. In (b) la stessa sovrapposizione dei complessi QRS si osserva nel dominio della frequenza (Tratto da [9])

Capitolo 3 - La variabilità del ritmo cardiaco

3.1 La variabilità della frequenza cardiaca

La frequenza cardiaca (in inglese Heart Rate, HR) è soggetta al controllo del sistema nervoso autonomo (SNA) [11]. Il corpo umano, in ogni momento, si trova in una situazione determinata dall'equilibrio o dalla predominanza del sistema nervoso simpatico (SNS) o parasimpatico (SNP). Oltre all'HR, l'SNA regola numerosi parametri come la pressione arteriosa e la temperatura corporea. Molti organi sono controllati principalmente dal sistema simpatico o dal parasimpatico, al fine di mantenere l'omeostasi anche quando si verificano cambiamenti improvvisi; i due sistemi spesso hanno una funzione opposta, ad esempio la stimolazione simpatica aumenta l'HR, quella parasimpatica la riduce.

Questo controllo è rilevabile già nell'ECG: un'aumentata HR causata dall'attività del sistema simpatico (o una diminuzione di attività parasimpatica) aumenta la velocità di conduzione dell'impulso del nodo atrioventricolare e comporta l'accorciamento dell'intervallo P-R. Al contrario, la lunghezza di P-R aumenta quando entra in gioco il sistema parasimpatico, che porta ad una diminuzione della HR e quindi ad una conduzione più lenta dell'impulso elettrico tra atri e ventricoli [2].

Ne risulta quindi che il ritmo cardiaco non sarà stazionario, ma presenterà una certa variabilità: l'heart rate variability (HRV) può essere utilizzato come indice dell'attività simpato-vagale, ovvero come misura del controllo che il sistema nervoso esercita sul cuore. Un'alta variabilità del ritmo cardiaco è un segnale indiretto delle capacità di adattamento agli stimoli e caratterizza un individuo sano con efficienti meccanismi di regolazione dell'SNA.

3.2 Il tacogramma e la sua analisi

La costruzione del tacogramma è subordinata alla necessità di studiare la HRV. Per la sua realizzazione è necessario disporre di un tracciato ECG, di durata variabile (da 5 minuti a 24 ore) da cui sia possibile estrarre gli intervalli RR (cioè il tempo tra due picchi R successivi). Gli RR in millisecondi sono poi riportati sull'asse ordinate di un grafico in funzione del tempo sull'asse ascisse (Fig. 3.1).

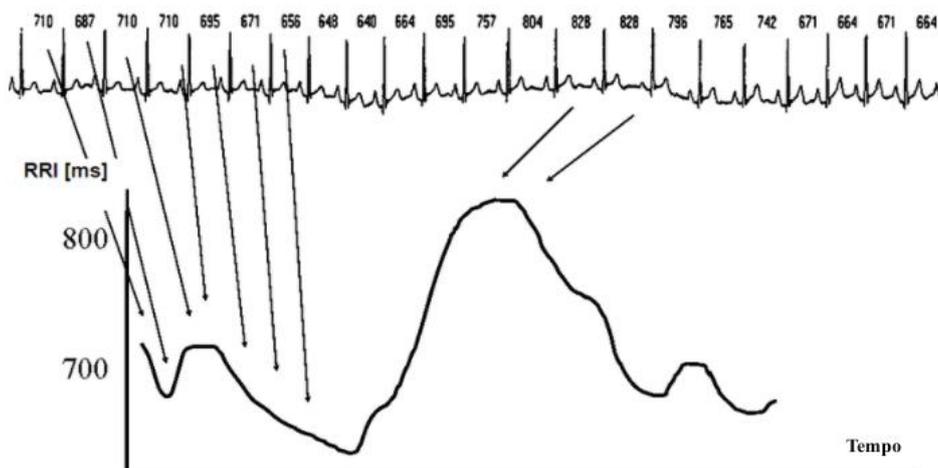


Figura 3.1 Costruzione del tacogramma a partire dal tracciato ECG in cui sono riportati i valori degli intervalli RR (in ms) in funzione del tempo che intercorre tra un battito e il successivo

Gli intervalli RR considerati non sono equidistanti sull'asse temporale, perciò per rendere il tacogramma adatto alla successiva analisi può essere effettuata l'interpolazione dei picchi RR e successivamente il campionamento con periodo T_c pari all' RR_{medio} . A questo punto il tacogramma può essere espresso in funzione del numero dei campioni N sull'asse delle ascisse, dove N coincide con il numero di battiti registrati (Fig. 3.2).

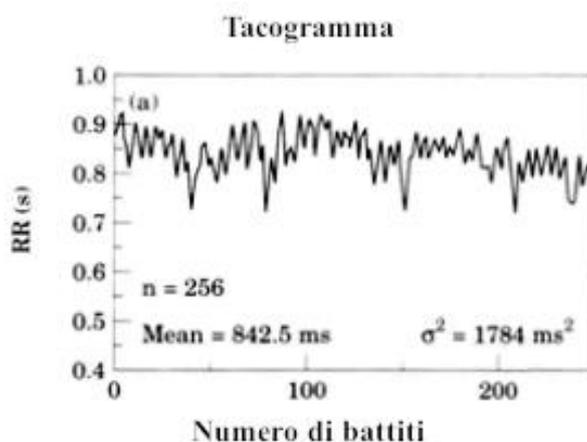


Figura 3.2 Tacogramma: sull'asse delle ascisse il numero di battiti n , sulle ordinate gli intervalli RR (Tratto da [11])

3.2.1 Analisi nel tempo del tacogramma

Come detto in precedenza, attraverso il tacogramma quantifico la variabilità tra intervalli RR in istanti successivi. L'analisi nel dominio del tempo viene fatta calcolando diversi parametri partendo dal

tacogramma. I parametri più immediati sono: l'intervallo RR_{medio} , la media della frequenza cardiaca e la differenza tra l'intervallo RR più lungo e più corto. Altri parametri sono ottenuti da un'analisi statistica del segnale. Questi sono:

- SDNN, definito come deviazione standard del tacogramma (tutti gli intervalli RR);
- SDANN, definito come deviazione standard delle lunghezze medie RR, ognuna calcolata in una finestra di 5 minuti;
- RMSSD, radice quadrata della media delle differenze di lunghezza RR elevate al quadrato tra battiti adiacenti;
- SDNN index, media delle deviazioni standard ottenute per finestre di 5 minuti nel tacogramma;
- SDDSD, deviazione standard delle differenze di lunghezza tra intervalli RR adiacenti;
- NN50 count, numero di intervalli RR adiacenti la cui differenza di lunghezza è maggiore di 50 ms;
- pNN50, definito come rapporto tra NN50 count e il numero totale di intervalli RR.

Come si può notare, in questi parametri compaiono frequentemente le lettere 'NN'. Questo è dovuto al fatto che in letteratura [11], l'intervallo RR viene spesso denotato con la sigla 'NN'.

3.2.2 Spettro di potenza del tacogramma e bilancia simpato-vagale

Lo studio dell'HRV e del tracciato che la rappresenta, cioè il tacogramma, viene nella maggior parte dei casi svolto nel dominio della frequenza.

Lo spettro di potenza del tacogramma [11] può essere ottenuto con due metodi:

1. Metodo parametrico: ottenimento dello spettro attraverso modelli di regressione.
2. Metodo non parametrico: ottenimento dello spettro di potenza attraverso algoritmo FFT (Fast Fourier Transform).

L'analisi spettrale permette di osservare separatamente l'influenza del sistema simpatico e del parasimpatico sull'HRV: infatti, l'analisi dello spettro di potenza permette di suddividere le oscillazioni della frequenza cardiaca in specifiche bande di frequenza, a cui è possibile attribuire un significato fisiologico.

Per poter attribuire specifiche componenti in frequenza ad uno specifico meccanismo fisiologico, è bene che durante l'acquisizione del segnale ECG il meccanismo che regola l'HR non venga turbato.

Lo spettro di potenza, ottenuto come integrale della densità spettrale di potenza (PSD) del tracciato ECG di breve durata (circa 5 minuti), può essere suddiviso in 3 componenti [12] (Fig. 3.3):

- La *high frequency* (HF) è definita come integrale del PSD nell'intervallo 0.15–0.40 Hz. Questa banda è nota anche come banda della respirazione, in quanto corrisponde alle variazioni di HR legate alla respirazione: un aumento di HR si registra in fase di inspirazione, quando l'SNP è inibito. In fase di espirazione l'SNP entra in funzione e il rilascio di acetilcolina (neurotrasmettitore) porta alla decelerazione della frequenza cardiaca. HF riflette quindi l'attività dell'SNP ed è associata a stress, panico ed ansia.
- La *low frequency* (LF) è definita come integrale del PSD nell'intervallo 0.04–0.15 Hz. Questa banda è associata all'azione dei barocettori (recettori di pressione) in condizioni di riposo e all'attività dell'SNS. Anche la respirazione lenta sembra avere influenza su questa banda di frequenze.
- La *very low frequency* (VLF) è definita come integrale del PSD nell'intervallo 0.0033–0.04 Hz. È associata ai meccanismi di regolazione a lungo termine, come la termoregolazione.
- L'*ultra low frequency* (ULF) è definita analogamente alle precedenti ma nell'intervallo di frequenze ≤ 0.003 Hz. Questa è la banda a minor potenza di tutte e si osserva soltanto in registrazioni di segnale ECG piuttosto prolungate (24 ore). Sembrerebbe che i meccanismi coinvolti nella generazione della ULF siano processi biologici lenti e i ritmi circadiani.

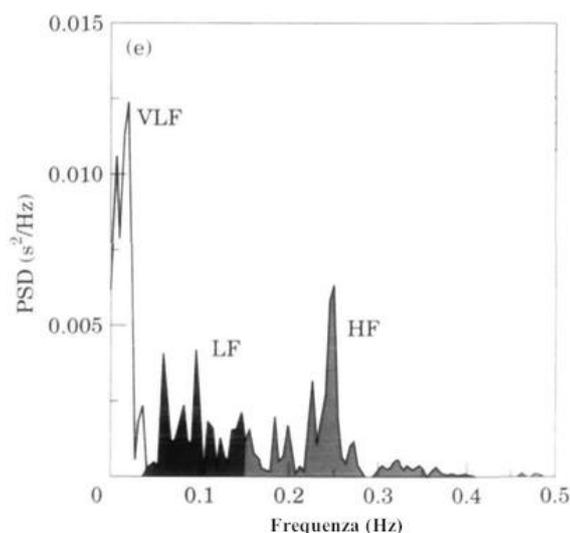


Figura 3.3 Curva della densità spettrale di potenza (PSD) ottenuta applicando l'algoritmo FFT al tacogramma in figura 3.2; le tre bande di frequenza sono evidenziate: VLF in bianco, LF in nero e HF in grigio (Tratto da [11])

L'analisi della PSD permette di riconoscere come la potenza del segnale sia distribuita in funzione della frequenza, in base agli stimoli provenienti dall'SNA.

La densità spettrale di potenza è espressa in ms^2/Hz . HF, LF e VLF sono misurate in valori assoluti di potenza (ms^2). HF e LF sono espresse anche in potenza relativa (%), che rappresenta il valore relativo di ogni componente dello spettro di potenza in proporzione alla potenza totale meno la componente VLF. In formule:

$$LF \text{ normalised} = \frac{LF}{(Total \text{ power} - VLF)} \times 100 \quad (1)$$

$$HF \text{ normalised} = \frac{HF}{(Total \text{ power} - VLF)} \times 100 \quad (2)$$

È definita bilancia simpato-vagale il rapporto LF/HF (espresso in %): questa è utilizzata come indice per determinare la prevalenza dell'attività simpatica o parasimpatica e quanto, in una situazione di equilibrio, l'attività di uno di questi due sistemi nervosi prevalga sull'altra. Ciò comporta l'assunzione che alla potenza in LF contribuisca solo l'SNS e in banda HF ci sia il contributo del solo SNP. Perciò, se questo fosse il caso, un basso valore della bilancia sarebbe indice di un'attività prevalentemente parasimpatica, per cui l'individuo si trova in una fase di rilassamento. Al contrario, alti valori del rapporto LF/HF indicano la prevalenza dell'attività simpatica, e quindi di attenzione dell'individuo. In [12], questo approccio viene messo in discussione, sottolineando che il contributo dell'SNS alla banda LF è altamente variabile in relazione alle condizioni in cui vengono svolte le acquisizioni di segnale elettrocardiografico. L'analisi deve essere svolta in condizioni controllate, ovvero in assenza di eventi che possano alterare il ritmo cardiaco rilevato, soprattutto nelle osservazioni di breve durata (5 minuti).

3.2.3 Correlazione tra gli indici dell'HRV nel dominio del tempo e della frequenza

In letteratura [11] è possibile trovare un legame tra parametri nel dominio del tempo e nel dominio della frequenza. Tali legami sono riassunti nella tabella che segue.

Dominio del tempo	Indice correlato nel dominio della frequenza
SDNN	Potenza Totale

SDANN	ULF
SDNN index	Media delle potenze spettrali ognuna associata a finestre di 5 minuti nel dominio del tempo
RMSSD	HF
SDSD	HF
NN50 count	HF
pNN50	HF

Tabella 3.1 Correlazione indici HRV nel dominio temporale e della frequenza

3.3 Analisi con metodi non lineari

Le complesse dinamiche coinvolte nella determinazione dell'HRV possono essere studiate con metodi applicati a sistemi non lineari [13]. Una tecnica in utilizzo è l'analisi della rappresentazione grafica del plot di Poincare. Quest'ultimo è ottenuto come scatter plot di ogni intervallo RR_{n+1} nell'asse delle ordinate in funzione del precedente intervallo RR_n nelle ascisse. Dal plot si possono ricavare informazioni sull'attività cardiaca sia battito-per-battito che complessivamente: è possibile infatti calcolare due indici, SD1 e SD2.

- SD1 è la deviazione standard della distanza tra gli intervalli RR_i e la retta $y = -x + 2R - R_m$, dove $R - R_m$ è la media di tutti gli intervalli RR_i . SD1 è legata alle variazioni dell'HRV a breve termine;
- SD2 è la deviazione standard della distanza tra gli intervalli RR_i e la retta $y = x$. SD2 descrive la variabilità a lungo termine dell'HRV.

Capitolo 4 – Variabilità del ritmo cardiaco e gravidanza: stato dell'arte

Come introdotto in precedenza, lo scopo di questo elaborato è valutare in modo quantitativo lo stress delle donne durante il parto rispetto al periodo della gravidanza.

La ricerca in letteratura è stata svolta sui database PubMed e Scopus, utilizzando come parole chiave “pregnancy heart rate variability”.

Al momento, nelle ricerche che studiano l'HRV nelle donne in gravidanza, gli approcci utilizzati sono prevalentemente i seguenti:

1. Valutazione dell'HRV in seguito ad esecuzione di un task specifico

I partecipanti allo studio vengono suddivisi in due gruppi: ad uno viene assegnato un task, il secondo viene utilizzato come gruppo di controllo. A parità di condizioni fisiologiche, osserviamo come il task influenza l'HRV. Ne è un esempio la review [14] del paragrafo 4.1.

2. Valutazione dell'HRV in relazione a condizioni psico-fisiche

Anche in questo caso consideriamo due gruppi di partecipanti, nel primo saranno inclusi solo soggetti con una particolare patologia, il secondo è formato da soggetti normali. Si osserva in questo caso il legame tra la condizione patologica e l'andamento dell'HRV (facendo un confronto con il gruppo di controllo). Sono di questo tipo gli studi riportati nel paragrafo 4.2.

3. Approccio misto

Identifico ancora due gruppi, uno con soggetti patologici e uno con soggetti normali. Entrambi eseguono un task. In questo caso l'HRV è uno strumento d'indagine: ci interessa valutare l'influenza del task sulla condizione psico-fisica del soggetto dopo l'esecuzione, attraverso l'HRV. Osservo quindi il legame tra lo specifico task e l'alterazione dell'HRV. Ne è un esempio lo studio [17] del sottoparagrafo 4.2.3.

4.1 Valutazione dell'HRV in seguito ad esecuzione di un task specifico

Nella review [14], gli autori partono dal presupposto che è ormai nota la correlazione tra molti dei rischi in gravidanza (come l'ipertensione, il diabete e la depressione) e l'aumento di HRV materno e che non c'è attualmente un'approfondita conoscenza sugli effetti che lo svolgimento costante di attività fisica durante la gravidanza comporta per l'HRV (sia materno che fetale). L'obiettivo è quindi

esaminare studi esistenti sullo svolgimento di attività fisica in gravidanza e verificare se è possibile trovare specifici cambiamenti nell'HRV materno e/o fetale (FHRV) a questa riconducibili.

Inizialmente è stata svolta una ricerca sistematica sui database PubMed e SPORTDiscus ultimata nel febbraio 2016. I criteri per la selezione sono stati:

- Valutazione degli effetti dell'attività fisica sull'HRV in gravidanza su madre, feto o bambino;
- Gli studi non riguardano una specifica attività fisica;
- L'attività fisica deve essere svolta regolarmente per almeno 6 settimane;
- Sono inclusi differenti tipi di studi (prospettivi, retrospettivi, interventistici, osservazionali...).

Dall'iniziale selezione di 124 paper attraverso ulteriori valutazioni solo 9 studi sono stati utilizzati nella review. Di questi:

- 3 analizzano l'HRV materno;
- 4 analizzano l'FHRV;
- 1 analizza sia l'HRV materno che fetale;
- 1 analizza l'HRV in un bambino.

Gli studi selezionati sono di tipo:

- 2 studi interventistici;
- 1 studio longitudinale prospettico;
- 6 analisi post-hoc sulla base dello studio longitudinale prospettico (analisi statistica dei dati già ottenuti).

Negli studi interventistici:

- è stata valutata l'alterazione dell'HRV in donne in gravidanza, che hanno svolto attività fisica a bassa intensità e che erano normopeso o sovrappeso/condizione di obesità;
- è stato valutato l'effetto dello yoga, specificatamente pensato per il secondo e terzo trimestre, sull'HRV materno, rispetto ad altra attività fisica (di intensità non specificata).

Nello studio longitudinale prospettico lo scopo era valutare lo sviluppo dell'SNA fetale a seguito dell'attività fisica materna: le informazioni sull'attività fisica sono state raccolte in un questionario *Modifiable Physical Activity Questionnaire* (MPAQ). Questo tipo di questionario ha durata annuale e nel caso specifico è stato usato per l'attività fisica svolta nel tempo libero (Leisure Time Physical Activity, LTPA) nei 9 mesi di gravidanza e nei 3 mesi precedenti. In base ai risultati degli MPAQ le

donne sono state divise in gruppi di esercizio e di controllo, oppure in base alla continuità e discontinuità dell'LTPA.

La qualità degli studi è stata testata con il *Quality Assessment Tool for Quantitative Studies* (QATQS): i criteri utilizzati da questa standardizzazione hanno permesso di classificare ogni paper come “forte”, “moderato” o “debole” in base ai risultati ottenuti.

I parametri utilizzati nei nove studi come indici dei risultati dell'influenza dell'attività fisica materna sull'HRV sono stati riportati, assieme ad altre caratteristiche degli studi (numero di partecipanti nei gruppi, metodi utilizzati, risultati e statistiche) in 3 tabelle. I parametri dell'HRV, i cui andamenti sono riportati nella prima/seconda/terza tabella appartengono sia al dominio del tempo (SDNN, RMSSD) che della frequenza (VLF, LF, HF, LF/HF). La figura 4.1 che segue è stata ottenuta traducendo la tabella dello studio, e ne riporta gli stessi risultati.

	Primo autore	SDNN	RMSSD	TP	HF	HF/TP	IntF	LF	VLF	VLF/HF	VLF/LF	LF/HF
Materno	May,	↑	↑ ^a	-	↑ ^a	-	-	↑ ^a	↑ ^a	-	-	n.s.
	Van Leeuwen,	n.s.	n.s.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Stutzman	-	-	(↑)	n.s.	n.s.	-	(↑)	-	-	-	n.s.
	Satyapriya	-	-	-	↑	-	-	↓	-	-	-	↓
Fetale	Van Leeuwen,	↑	↑	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	May, Suminski,	↑	n.s.	-	↑	-	-	↑	↑	-	-	-
	Gustafson,	-	n.s.	n.s.	↑	-	↑	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	May,	↑	↑	-	↑	-	↑	↑	↑	-	-	-
	May,	↑ ^a	↑ ^a	-	↑ ^a	-	↑ ^a	↑ ^a	↑ ^a	-	-	-
Infantile	May, Scholtz,	n.s.	↑	-	↑	-	-	↑	-	-	-	

Figura 4.1 Riassunto dei risultati degli studi riguardanti l'alterazione dell'HRV a seguito di svolgimento di attività fisica. TP= potenza, IntF= frequenza intermedia; la freccia in alto indica un incremento, la freccia in basso un abbassamento, il trattino indica una mancanza di valutazione, n.s = il valore non è rilevante.

Dalla valutazione complessiva dei nove paper, la review conclude che non è possibile trovare una diretta correlazione tra attività fisica e modificazioni nell'HRV materno, mentre nelle stesse condizioni l'FHRV tende ad aumentare (com'è possibile vedere anche nella figura 4.1, soprattutto negli studi di May).

I risultati ottenuti devono essere ulteriormente approfonditi poiché gli studi sono di diversa natura e differiscono anche le caratteristiche dei gruppi di soggetti analizzati (normopeso e sovrappeso/in condizione di obesità) e il tipo di attività fisica a cui sono stati sottoposti (moderata/costante o debole/incostante).

4.2 Valutazione dell'HRV in relazione a condizioni psico-fisiche

4.2.1 Ipertensione indotta dalla gravidanza e HRV

Nella recente review [15], Moors *et al* analizzano la relazione tra i disordini ipertensivi in gravidanza (HPD) e l'HRV. Benché non siano chiare le ragioni per cui durante la gravidanza molte donne sviluppano HPD, uno dei fattori che sembra dar luogo a questo sviluppo è un insufficiente adattamento alla gravidanza da parte dell'SNA materno. Questa disfunzione può essere studiata attraverso l'HRV.

Gli autori hanno cercato delle differenze tra l'HRV di donne con HPD e donne con valori normali di pressione durante la gravidanza, ma anche tra donne che hanno sofferto disordini ipertensivi e complicazioni in precedenti gravidanze e donne che hanno avuto gravidanze senza complicazioni.

La review è stata realizzata eseguendo ricerche nei database EMBASE, MEDLINE e CENTRAL fino a ottobre 2019. Gli studi selezionati sono 24, tutti di tipo osservazionale (nei quali si osservano gli eventi che si verificano senza l'intervento di chi fa l'esperimento): tra questi, 20 sono case-control (gruppi distinti di pazienti con HPD e senza) e 4 longitudinal case-control (che descrivono la storia naturale e l'incidenza di una certa patologia, in questo caso l'HPD).

In tutto sono state considerate 2055 donne. Tra tutti gli studi, in 21 sono stati acquisiti gli HRV di 787 donne con gravidanza complicata da HPD e 1142 HRV dal gruppo di controllo (donne normotese in gravidanza).

Un solo studio prevedeva l'acquisizione dell'HRV esclusivamente dopo il parto (20 donne con HPD e complicazioni e 20 donne normotese), mentre due studi hanno acquisito l'HRV sia in gravidanza che successivamente al parto (43 donne con HPD e 43 normotese).

La qualità degli studi considerati è stata valutata attraverso il criterio della *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS): 4 studi sono classificati come "alta qualità" e gli altri 20 di "moderata qualità".

I risultati delle acquisizioni sono divisi in base al periodo di registrazione (durante la gravidanza o post parto) ed i parametri dell'HRV analizzati nel dominio del tempo e della frequenza sono riportati in due tabelle per ognuno dei due casi. Di seguito le figure 4.2 e 4.3 riportano le traduzioni di due tabelle contenenti i risultati osservati durante il periodo di gravidanza, divisi per dominio.

Autore Anno Durata registraz. Numero di donne	Brown 2008 10 min 40	Chaswal 2018 5 min 80	Euliano 2018 30 min 80	Faber 2004 30 min 161	Guo 2018 24 h 120	Khlybova 2008 500 cicli 55	Lakhno 2017 10 min 121	Musa 2016 5 min 120	Pal 2009 10 min 65	Pal 2011 10 min 69	Weber 2017 10 min 96	Yokusoglu 2009 24 h 63
Mean NN	GH =			PE: = GH: ↓ CH: =					GH: GA 12: ↓ GA 24: ↓ GA 31: ↓	GH: GA 12: ↓ GA 24: ↓ GA 31: =		
SDNN		PE: ↓		PE: = GH: ↓ CH: =		PE: ↓			GH: GA 12: = GA 24: = GA 31: =	GH: GA 12: ↓ GA 24: = GA 31: =	PE: = (total =, < 34 =, > 34 ↑)	PE: ↓
Ln (SDNN)						PE: ↓ GH: ↓		PE: =				
RMSSD		PE: ↓		PE: = GH: = CH: =			PE: ↓		GH: GA 12: = GA 24: = GA 31: ↓	GH: GA 12: = GA 24: = GA 31: ↓	PE: ↑ (total ↑, < 34 =, > 34 ↑)	PE: =
Ln(RMSSD)								PE: =				
SDANN												PE: ↓
Ln(SDANN5)					PE: = GH: =							
pNN50												PE: ↑

Figura 4.2 Indici dell'HRV nel dominio temporale durante la gravidanza. In alto per ogni colonna sono riportati l'autore e l'anno di pubblicazione dello studio, la durata della registrazione del segnale e il numero di donne che hanno partecipato allo studio. La freccia in alto indica un significativo aumento, al contrario, verso il basso indica una sensibile diminuzione. = indica la mancanza di una differenza significativa se comparato al gruppo di controllo. Cella vuota indica che il parametro non è stato analizzato nello studio. PE: = preeclampsia, GH = ipertensione gestazionale, GA = età gestazionale.

Autore Anno Durata Num. donne	Khlybova 2008 500 Cicli 55	Lakhno 2017 10 min 121	Lewinsky 1998 Sconosciuto 40	Metsaars 2006 Sconosciuto 74	Musa 2016 5 min 120	Pal 2009 10 min 65	Pal 2011 10 min 69	Swansburg 2005 20 min 27	Tejera 2012 10 min 217	Weber 2017 10 min 96	Yang 2000 5 min 28
TP				LO-PE = EO-HPD =			GH: GA 12 ↓ GA 24: ↓ GA 31: ↓		PE: =		
ULF											
VLF	Lieve PE: = Moderata PE: ↓ CH: ↑	PE: ↓	PE: =								
LF	Lieve PE: = Moderata PE: = CH: ↑	PE: ↓	X	LO-PE = EO-HPD ↑					PE: =		
MF											
HF	Lieve PE: ↓ Moderata PE: ↓ CH: ↑	PE: ↓	PE: =	LO-PE = EO-HPD =					PE: ↑		
LF/HF	Lieve PE: = Moderata PE: ↑ CH: ↑	PE: ↑		LO-PE = EO-HPD =		GH: GA 12 ↑ GA 24: ↑ GA 31: ↑	GH: GA 12 ↑ GA 24: ↑ GA 31: ↑		GH: = PE: =		
LF/(LF+HF)											
MF/HF											
LF(n.u.)					PE: ↑	GH: GA 12 ↑ GA 24: ↑ GA 31: ↑	GH: GA 12 ↑ GA 24: ↑ GA 31: ↑				PE: =
HF(n.u.)					PE: ↓	GH: GA 12: ↓ GA 24: = GA 31: =	GH: GA 12: ↓ GA 24: = GA 31: =				

Figura 4.3 Indici dell'HRV nel dominio della frequenza durante la gravidanza. In alto per ogni colonna sono riportati l'autore e l'anno di pubblicazione dello studio, la durata della registrazione del segnale e il numero di donne che hanno partecipato allo studio. La freccia in alto indica un significativo aumento, al contrario, verso il basso indica una sensibile diminuzione. = indica la mancanza di una differenza significativa se comparato al gruppo di controllo. Cella vuota indica che il parametro non è stato analizzato nello studio.

I disordini ipertensivi in gravidanza osservati nei paper analizzati dalla review sono l'ipertensione gestazionale (GH), l'ipertensione cronica (CH) e la preeclampsia (PE). In ogni studio, all'andamento degli indici (HF, LF, LF/HF, TP in frequenza e SDNN, RMSDD, pNN50 nel tempo) è associata una di queste condizioni. I confronti, quindi, sono stati svolti tra gli indici acquisiti da donne in una di queste condizioni e quelli delle donne appartenenti al gruppo di controllo. I risultati sono molto vari per via della eterogeneità dei dati raccolti.

Ciò che si osserva nelle donne con PE e GH è una diminuzione complessiva dell'HRV quando confrontate con donne in gravidanza normotese. LF e HF misurati in n.u. danno risultati più omogenei nei vari studi: nelle donne con PE moderata, LF_n tende ad aumentare mentre HF_n diminuisce, portando ad un aumento del rapporto LF/HF. Nessuno studio incluso nella review ha dimostrato il contrario.

Anche nel dominio temporale l'indice SDNN calcolato in donne con PE e confrontato con il gruppo di controllo mostra una diminuzione dell'HRV nel primo gruppo (l'indice è più basso in PE).

È possibile quindi sostenere l'ipotesi che in condizioni di HPD il sistema nervoso simpatico domini sul parasimpatico.

Va tenuto in considerazione che i metodi di acquisizione dei dati negli studi sono diversi e di durata variabile, ed incidono quindi sulla possibilità di effettuare confronti. Ricordiamo infatti che è inappropriato confrontare indici di HRV ottenuti da acquisizioni di durata diversa perché l'HRV aumenta con il tempo di osservazione, sia in tempo che in frequenza.

4.2.2 Depressione in gravidanza e HRV

Condizioni di stress, ansia e depressione in gravidanza sono associate ad eventi negativi come sviluppo di PE e ritardo nella crescita del feto. Lo studio [16] si pone l'obiettivo di valutare gli effetti della depressione sull'SNA, attraverso l'analisi dell'HRV.

Hanno preso parte allo studio 81 donne in gravidanza, suddivise nel "gruppo depresse" (46 persone) e nel gruppo di controllo (35 persone). I criteri di selezione includono età superiore a 18 anni e età gestazionale compresa tra la 25^a e 31^a settimana di gravidanza.

La depressione è stata valutata con la *Edinburgh postnatal depression scale* (EPDS) oppure la *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*. Alle donne con sintomi di depressione sono stati offerti dei trattamenti durante la gravidanza: tra queste, 26 hanno usufruito solo della psicoterapia, 20 invece hanno utilizzato anche medicinali antidepressivi (AD).

Per le acquisizioni di segnale ECG è stato utilizzato un registratore Holter (DelMar Avionics, Irvine, CA). La registrazione è stata svolta nell'arco di 24 ore in una giornata normale ed ognuna delle

partecipanti ha annotato gli orari in cui ha svolto determinate attività (dormire, mangiare, movimento, verificarsi di un evento *trigger*) che possono influenzare l'HR.

Dall'analisi dei segnali ECG acquisiti sono stati estratti parametri nel dominio del tempo (SDNN, SDANN, pNN50 e RMSSD) e della frequenza (HF, LF, LF/HF).

Per l'analisi in frequenza, il segnale è stato diviso in parti da 1 ora, e ognuna di queste parti in segmenti da 128 s. Un modello di regressione dell'ottavo ordine è stato utilizzato per ottenere lo spettro di potenza del segnale HRV. I segmenti di 1 ora sono stati analizzati individualmente, specialmente le registrazioni avvenute nelle ore diurne rispetto a quelle notturne (in cui si osserva un aumento dell'attività vagale e quindi la prevalenza della componente HF).

Le analisi statistiche, dato il grande numero e tipo di variabili, sono state svolte con la tecnica MANCOVA, mettendo a confronto i risultati ottenuti nei due gruppi ("deprese" e di controllo). Età, indice di massa corporea e ansia sono state considerate come variabili con possibile influenza sull'HRV attraverso le correlazioni di Pearson (indice che indica la correlazione tra due variabili statistiche). Le variabili che hanno dimostrato di influenzare realmente l'HRV (età, fumo e antidepressivi) sono state utilizzate come covariate del test MANCOVA.

Il test è stato ripetuto dopo la suddivisione del gruppo "deprese" a seconda dell'utilizzo di AD o meno.

Per quanto riguarda l'analisi temporale (svolta sull'intero segnale di 24 ore), il gruppo "deprese" ha mostrato valori degli indici più bassi rispetto al gruppo di controllo, come riportato nella figura sottostante, estratta e tradotta da [16].

Gruppo	Controllo (N=35)	Depresse (N=46)
pNN50 (%)	8.0 (9.6)	5.4 (5.4)
SDNN (ms)	112.4 (31.7)	97.9 (21.8)
SDANN (ms)	96.6 (30.0)	85.4 (23.6)
rMSSD (ms)	26.6 (13.0)	23.9 (9.0)

Figura 4.4 Indici dell'HRV nel dominio temporale analizzati nello studio

Il test MANCOVA è stato utilizzato nell'analisi nel dominio delle frequenze, per confrontare le variabili ottenute nelle 24 ore, nelle ore notturne e nelle ore diurne, considerando ancora la suddivisione in gruppi. Come evidente nella figura che segue, tradotta dal paper, non sono state evidenziate particolari differenze in base a queste suddivisioni.

Gruppo	Controllo (N=35)	Depresse (N=46)
Frequenza caridaca (HR)		
24 ore	85.6 (9.0)	88.6 (7.2)
Giorno	94.4 (9.8)	97.2 (9.9)
Notte	75.5 (9.2)	79.8 (6.6)
HF		
24 ore	4001.8 (623.6)	3937.9 (589.9)
Giorno	3670.4 (611.1)	3678.2 (526.6)
Notte	4533.5 (822.5)	4404.7 (863.2)
LF		
24 ore	6184.17 (383.3)	6228.9 (455.4)
Giorno	6467.3 (276.0)	6426.0 (275.8)
Notte	5709.8 (661.6)	5856.6 (834.8)
LF/HF		
24 ore	1.8 (0.4)	1.8 (0.4)
Giorno	2.0 (0.4)	2.0 (0.3)
Notte	1.5 (0.4)	1.6 (0.5)

Figura 4.5 HR e indici dell'HRV nel dominio della frequenza analizzati nello studio, divisi secondo il periodo di osservazione

È stato osservato che nelle ore notturne l'HR dei soggetti del gruppo "deprese" tende ad aumentare. La differenza tra HR nel gruppo di controllo e nel gruppo "deprese" è evidente solo in quei soggetti che non assumono AD. Da questo, gli autori deducono che gli antidepressivi possono causare l'aumento di HR.

Gli autori concludono quindi che nei soggetti con depressione l'HRV diminuisce. In particolare, nel dominio temporale questo è osservabile nei valori degli indici SDNN e SDANN, che differiscono soprattutto tra soggetti del gruppo di controllo e quelli che non assumono AD. Una diminuzione di SDNN è associata ad una ridotta influenza del sistema parasimpatico.

Nel dominio della frequenza invece gli indici non hanno valori sostanzialmente differenti confrontando i diversi gruppi (controllo, "deprese" e "deprese + AD" suddivise per giorno, notte e 24 ore). Solo la bilancia simpato-vagale, LF/HF, durante le ore notturne è influenzata dal grado di depressione. L'analisi della relazione tra depressione in gravidanza e HRV necessita ulteriori studi.

4.2.3 Effetti della musicoterapia in gravidanza sull'HRV

Un recente studio [17] vuole indagare gli effetti dell'ascolto di musica dal vivo sull'HRV di pazienti ospedalizzate per via di una gravidanza ad alto rischio.

Lo studio è stato svolto in forma controllata randomizzata (*randomized controlled trial*, RCT): le 102 partecipanti appartengono tutte allo stesso reparto e sono state divise casualmente nel gruppo di musicoterapia (52 partecipanti) o nel gruppo di controllo (50 partecipanti). Il gruppo di musicoterapia ha partecipato a sessioni live di musica, per 30 minuti, in tre giorni consecutivi.

Le partecipanti nel gruppo di controllo allo stesso tempo sono state invitate a riposare nel letto per 30 minuti, per tre giorni consecutivi. I livelli di stress e ansia percepiti sono stati registrati sia prima che dopo lo svolgimento dei task, in entrambi i gruppi, attraverso i test *Perceived Stress Scale* (PSS) e *State Scale of the State-Trait Anxiety Inventory* (STAI).

Lo strumento utilizzato per la musicoterapia è la lira, la quale è posizionata prima sull'addome materno, poi sulle gambe, mentre la paziente è adagiata sulla schiena. Nella seconda parte dell'esperimento, è stato chiesto ai soggetti di voltarsi sul fianco così da poter appoggiare lo strumento alla schiena. Ciò non è avvenuto per 4 partecipanti che hanno rifiutato il contatto.

Il segnale ECG è stato acquisito per la valutazione dell'HRV di tutte le partecipanti. Sono stati utilizzati solamente due elettrodi e lo strumento *Firstbeat Bodyguard* (Firstbeat Technologies).

Gli elettrodi sono stati posizionati uno sotto alla clavicola destra e l'altro nella parte inferiore della gabbia toracica sinistra. L'applicazione è avvenuta il primo giorno dello studio e la rimozione soltanto alla fine dei tre giorni (con eccezione per i momenti in cui era necessario, durante la doccia).

I dati raccolti nell'arco dei tre giorni provengono solo da 71 partecipanti delle 102 iniziali: la mancanza dei dati da 31 partecipanti è dovuta a diverse cause, ad esempio l'abbandono del reparto.

Per l'analisi del segnale è stato utilizzato il *software R* (R development core team), nello specifico utilizzando il pacchetto *colibri* (che automatizza l'analisi dell'HRV). Dopo una prima ispezione visiva, 10 segnali sono stati giudicati di cattiva qualità e scartati.

Ogni segnale è stato analizzato in finestre di 2,5 minuti per ridurre gli artefatti da movimento sovrapposti al segnale, poiché le partecipanti erano invitate a cambiare posizione spesso.

Per ogni segmento di segnale considerato, sono stati calcolati diversi indici nel dominio del tempo, della frequenza e geometrici.

Nel tempo sono stati calcolati HR_{medio} , HR_{mediana} , SDNN, RMSSD e pNN50.

In frequenza sono stati calcolati LF, HF, i loro valori normalizzati e LF/HF.

Gli indici geometrici utilizzati sono quelli della geometria di Poincaré, SD1 e SD2.

Anche questi ultimi risultano essere correlati agli indici nel dominio temporale e della frequenza: SD1 e SD2 hanno valori molto simili rispettivamente a RMSSD e SDNN.

Delle 12 misurazioni effettuate, 10 su 12 indici non hanno mostrato effetti significativi.

Le osservazioni più rilevanti sono state:

- L'aumento di SD2 nel gruppo di musicoterapia (rispetto al gruppo di controllo);

- L'aumento di HF in condizioni di riposo e non nel gruppo di musicoterapia;
- SDNN tra le sessioni è più basso nel gruppo di terapia (rispetto al gruppo di controllo);
- LF tra le sessioni è più basso nel gruppo di terapia (rispetto al gruppo di controllo).

All'interno dei gruppi, i livelli di ansia e stress sono stati auto-valutati da ogni partecipante attraverso dei questionari. Lo stress non ha subito variazioni prima e dopo la terapia in entrambi i gruppi. L'ansia invece è diminuita in entrambi i gruppi nel periodo di studio. La variazione di ansia nei due gruppi è stata piuttosto simile. Nelle pazienti con alti livelli di ansia, tra le sessioni di terapia si è verificato un incremento di SDNN. Gli indici RMSSD, pNN50 e HR_{medio} differivano tra pazienti dei due gruppi con ansia moderata.

In definitiva, il più importante effetto positivo della musicoterapia riscontrato nello studio è l'aumento di SD2, che può indicare un rilassamento materno indotto dalla terapia. Anche la diminuzione di LF tra sessioni indica un ulteriore rilassamento. Questi effetti d'altronde potrebbero essere temporanei. È opportuno indagare ulteriormente il rapporto tra HRV e musicoterapia, e proporre l'utilizzo della terapia nelle gravidanze a rischio, in quanto il rilassamento materno, alleviando l'ansia, favorisce il benessere fetale e materno.

Capitolo 5 – Valutazione dello stress materno durante il parto attraverso la variabilità del ritmo cardiaco.

5.1 Database

Nella seguente analisi sono stati presi in considerazione due diversi database.

Il primo [18], [19], proviene dal Dipartimento di Ostetricia dell'Università di Medicina della Slesia, ed è costituito da 5 registrazioni di ECG fetale in fase di parto. Ogni registrazione contiene 4 segnali acquisiti dall'addome materno e 1 segnale prelevato direttamente dallo scalpo fetale attraverso un elettrodo a spirale. Lo strumento d'acquisizione, il sistema KOMPOREL (Istituto ITAM, Zabrze, Polonia), identifica autonomamente la posizione dei picchi R fetali, in seguito verificata dagli esperti, così da poter realizzare un set di marker di riferimento per la posizione dei complessi QRS fetali su tutti e 5 i segnali presenti in ogni registrazione.

Le registrazioni presentano le seguenti caratteristiche:

- Acquisizione tra la 38^a e 41^a settimana di gravidanza;
- Ognuna è stata realizzata ponendo 4 elettrodi sull'addome materno, 1 sullo scalpo fetale, 1 elettrodo di riferimento sulla sinfisi pubica e 1 sulla gamba sinistra;
- La pelle è stata trattata per ridurre l'impedenza con una sostanza abrasiva e successivamente sono stati posizionati gli elettrodi Ag-AgCl (3M Red Dot 2271);
- Banda considerata: 1-150 Hz;
- Frequenza di campionamento di 1000 Hz;
- Filtrate automaticamente a 50 Hz;
- Durata complessiva di 5 minuti.

Dalle 5 registrazioni, per la nostra analisi è stata selezionata la *r10_edfm.m* e nello specifico il segnale *Abdomen_4*.

Il secondo database [20], [21], proviene dal Dipartimento di Ingegneria Elettronica dell'Università di Valencia e contiene 55 registrazioni di fECG non invasive, acquisite da un singolo soggetto, tra la 21^a e 40^a settimana di gravidanza. Le registrazioni contengono 2 segnali toracici e 3 o 4 segnali addominali (per la maggior parte 4) e inoltre:

- Sono state acquisite settimanalmente ed hanno durata variabile;
- La posizione degli elettrodi è stata cambiata per migliorare il SNR;
- Sono state filtrate automaticamente a 50 Hz;

- Banda considerata: 0,01-100 Hz;
- Frequenza di campionamento di 1000 Hz.

Dalle 55 registrazioni è stata selezionata la *ecgca621_edfm.m*, da cui è stata estratta la traccia *Thorax_1*.

5.2 Metodi

Per l'analisi dei segnali è stato utilizzato il Software *Matlab* (versione R2018b). Inizialmente, entrambi i segnali sono stati caricati e aggiustati d'ampiezza, sottraendo la base e dividendo per il gain. Successivamente, i segnali sono stati ricampionati a 200 Hz ed il segnale *Thorax_1* è stato tagliato in una sola finestra di 300 s. I segnali, quindi, sono stati filtrati con un filtro passa alto con frequenza di taglio pari a 0,5 Hz, e con un filtro passa basso con frequenza di taglio pari a 40,0 Hz. Per estrarre i picchi R materni da entrambi i segnali è stato utilizzato l'algoritmo di Pan-Tompkins [22]. Una volta ottenuti due vettori contenenti le posizioni dei picchi di ciascun segnale, queste sono state corrette là dove risultavano spostate rispetto al massimo del complesso QRS. I vettori così ottenuti sono stati utilizzati per calcolare quindi gli intervalli RR in secondi, e successivamente in millisecondi. Il primo valore del vettore degli RR è stato sostituito con il valore di RRmedio. A questo punto, definito il vettore dei campioni, cioè del numero di battiti (n), è stato possibile costruire il tacogramma di ciascun segnale. Conoscendo i valori degli intervalli RR dei segnali, abbiamo calcolato i seguenti indici: RRmedio, deviazione standard dell'RR, RMSSD e TotalSDNN.

5.3 Risultati

Per ognuno dei due segnali analizzati, vengono riportati a pagina seguente, nelle figure 5.1 e 5.2, i tacogrammi ottenuti. Per quanto riguarda gli indici dell'HRV, i valori ottenuti nel caso del segnale prelevato in fase di parto (*Abdomen_4*) e del segnale registrato in gravidanza (*Thorax_1*) sono riportati nella tabella seguente (Tab. 5.1).

	Segnale Abdomen_4	Segnale Thorax_1
RRmedio (ms)	628	634
Deviazione standard dell'RR (ms)	56	17
RMSSD (ms)	24	10
TotalSDNN (ms)	56	17

Tabella 5.1 Valori degli indici dell'HRV dei due segnali analizzati

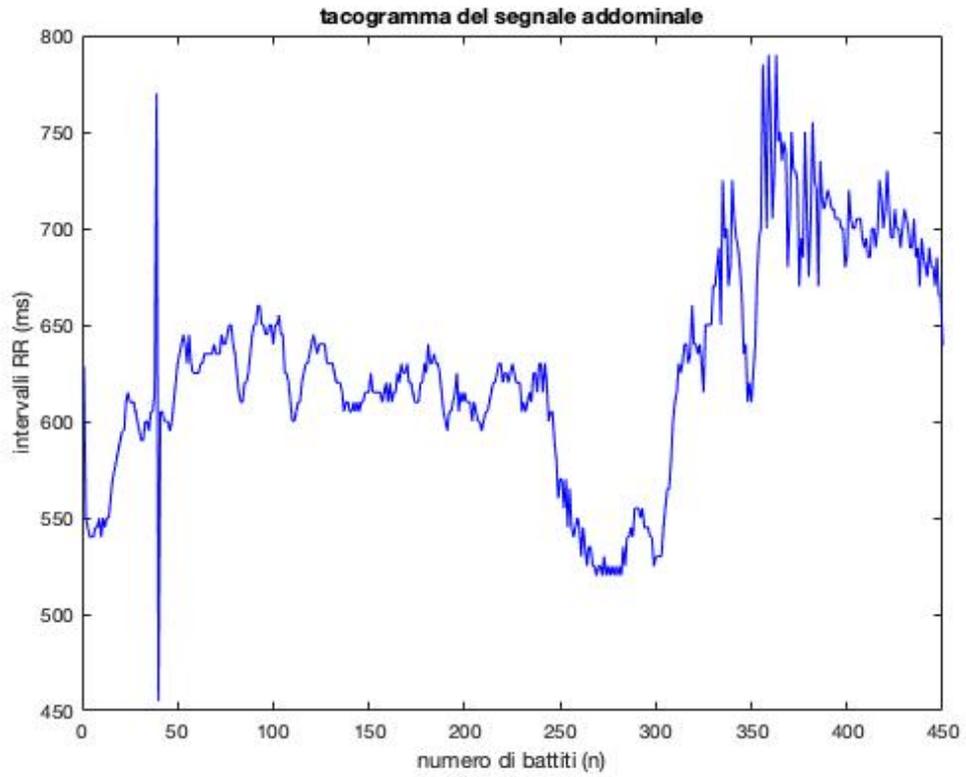


Figura 5.1 Tacogramma del segnale Abdomen_4

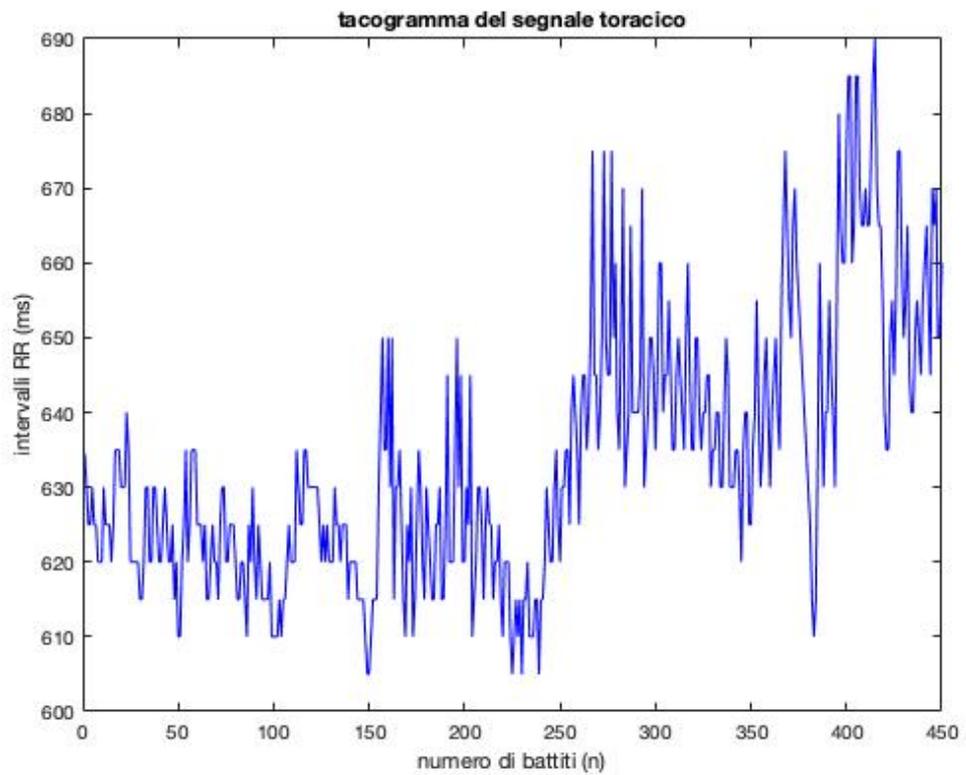


Figura 5.2 Tacogramma del segnale Thorax_1

Discussioni e Conclusioni

Lo scopo dell'analisi è di valutare l'alterazione della variabilità del ritmo cardiaco materno tra il periodo della gravidanza e la fase di parto attraverso i 4 indici che abbiamo calcolato. Ciò che ci aspettiamo dalla nostra analisi è una prevalenza di attività del sistema simpatico al momento del parto, cioè quando la madre è sottoposta ad un notevole stress ed il sistema nervoso simpatico provvede all'adattamento dell'organismo alla situazione, aumentando la frequenza cardiaca e portando ad una riduzione di variabilità del ritmo cardiaco, nonché all'inibizione del sistema nervoso parasimpatico. Questa attività può essere riscontrata negli indici che abbiamo calcolato, e nello specifico ci aspetteremmo valori di RMSSD e SDNN più bassi al momento del parto piuttosto che in gravidanza (momento in cui la madre dovrebbe trovarsi in uno stato di maggior tranquillità, e quindi mostrare un'augmentata influenza del sistema nervoso parasimpatico e valori più elevati degli stessi indici).

In base ai loro valori calcolati, riportati in tabella 5.1, questa ipotesi non può essere supportata.

I risultati, infatti, sembrano discostarsi da quello che ci aspettiamo.

Valori più bassi di deviazione standard, SDNN e RMSSD sono stati rilevati dal segnale toracico in gravidanza, comportando quindi una minor influenza del sistema nervoso parasimpatico sull'organismo e sulla contrazione cardiaca e una diminuzione complessiva di HRV. Al contrario, durante il parto, dal segnale addominale si ricavano valori sensibilmente più elevati, indici di una diminuzione nell'azione del sistema nervoso simpatico e un aumento nell'attività del sistema nervoso parasimpatico.

L'unico indice che rispecchia le nostre ipotesi è l'RRmedio, che risulta più elevato durante la gravidanza, comportando quindi una frequenza cardiaca più bassa e una variabilità del ritmo cardiaco più elevata (rispetto al momento del parto).

Per quanto questi risultati possano discostarsi dall'ipotesi iniziale, è utile ricordare che i segnali sono stati acquisiti da soggetti diversi in momenti diversi e situazioni diverse e che questi fattori possono alterare notevolmente la nostra analisi. Un ulteriore limite è costituito dal diverso tipo di acquisizione: un segnale è addominale, perciò molto rumoroso, mentre l'altro è un segnale toracico, perciò potrebbero esserci differenze causate dalla loro diversa acquisizione.

Per giungere a conclusioni più concrete, sarebbe utile espandere il database di partenza e magari acquisire i segnali in entrambi i momenti dallo stesso soggetto, così da poter fare comparazioni nella variabilità del ritmo cardiaco nei due momenti di nostro interesse.

Bibliografia

- [1] “*Anatomy & Physiology: The Unity of Form and Function*”; Kenneth Saladin; McGraw-Hill; 2003.
- [2] “*Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*”; John Hall, Michael Hall; Elsevier; 2020.
- [3] www.treccani.it (consultato l'11 Giugno 2021).
- [4] “*Anatomia dell'uomo*”; di Autori vari; Edi.Ermes; 2006.
- [5] “*Trattato di ginecologia e ostetricia. Volume 1*”; Gian Carlo Di Renzo; Verduci Editore; 2009.
- [6] “*Linea guida sulla gravidanza fisiologica*”; a cura di Ministero della Salute, ISS, CeVEAS; settembre 2011.
- [7] “*Noninvasive Fetal Electrocardiography: An Overview of the Signal Electrophysiological Meaning, Recording Procedures, and Processing Techniques*”; Angela Agostinelli, Marla Grillo, Alessandra Biagini, Corrado Giuliani, Luca Burattini, Sandro Fioretti, Francesco Di Nardo, Stefano R. Giannubilo, Andrea Ciavattini, Laura Burattini; Department of Information Engineering, Department of Clinical Sciences, Polytechnic University of Marche and United Hospitals “G. Salesi,” Obstetrics and Gynecology Division, Ancona, Italy; 2015.
- [8] “*The Future of Fetal Monitoring*”; Adam J.; Reviews in obstetrics & gynecology vol. 5,3-4: e132-6; 2012.
- [9] “*Non-invasive fetal ECG analysis*”; Gari D. Clifford *et al*; Physiol. Meas. **35** 1521; 2014.
- [10] “*ECG Electrode Configuration to Extract Real Time FEKG Signals*”; Niyan Marchon, Gourish Naik, Radhakrishna Pai; Procedia Computer Science, Volume 125, pp. 501-508; 2018.
- [11] “*Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology*”; European Heart Journal 17, pp. 354–381; 1996.

- [12] “*An Overview of Heart Rate variability Metrics and Norms*”; Fred Shaffer, J. P. Ginsberg; Frontiers in Public Health; 2017.
- [13] “*Heart rate variability: a review*”; U. Rajendra Acharya, K. Paul Joseph, N. Kannathal, Choo Min Lim, Jasjit S. Suri; Med. Bio. Eng. Comput. 44:1031–1051; 2006.
- [14] “*The influence of physical activity during pregnancy on maternal, fetal or infant heart rate variability: a systematic review*”; Dietz P., Watson ED., Sattler MC., Ruf W., Titze S., van Poppel M.; BMC Pregnancy Childbirth; 16(1):326; 2016.
- [15] “*Heart rate variability in hypertensive pregnancy disorders: A systematic review*”; S. Moors, K.J.J. Staaks, M.E.M.H. Westerhuis, L.R.C. Dekker, K.M.J. Verdurmen, S.G. Oei, J.O.E.H. van Laar; Pregnancy Hypertension; Volume 20, pp. 56-68; 2020.
- [16] “*The effect of depression on heart rate variability during pregnancy*”; Shea, A.K., Kamath, M.V., Fleming, A. *et al.*; Clinical Autonomic Research 18, 203-212; 2008.
- [17] “*Effects of live music therapy on heart rate variability and self-reported stress and anxiety among hospitalized pregnant women: A randomized controlled trial*”; Teckenberg-Jansson P., Turunen S., Polkki T. *et al.*; Nordic Journal of Music Therapy, 28:1, 7-26; 2019.
- [18] “*Abdominal and direct fetal ECG database*”; <https://physionet.org/content/adfecgdb/1.0.0/>
- [19] “*Determination of the fetal heart rate from abdominal signals: evaluation of beat-to-beat accuracy in relation to the direct fetale electrocardiogram*”; Jezewski J., Matonia A., Kupka T., Roj D., Czabanski R.; Biomedical Engineering/Biomedizinische Technik; 57(5):383-394; July 2012.
- [20] “*Non-invasive fetal ECG database*”; <https://physionet.org/content/nifecgdb/1.0.0/>
- [21] “*PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: Components of a new research resource for complex physiologic signals. Circulation [Online]. 101 (23), pp. e215–e220.*”; Goldberger, A., L. Amaral, L. Glass, J. Hausdorff, P. C. Ivanov, R. Mark, J. E. Mietus, G. B. Moody, C. K. Peng, and H. E. Stanley; 2000.
- [22] “*A Real-Time QRS Detection Algorithm*”; J. Pan and W. J. Tompkins; IEEE Transactions on Biomedical Engineering; Vol. BME-32, no. 3, pp. 230-236; March 1985.

Ringraziamenti

A Ilaria,

Ti ho dedicato il primo giorno ormai tanti anni fa, non posso che dedicarti anche il più bello.

È impossibile non pensarti durante le lunghe lezioni complicate e i tanti esercizi di matematica. Se fossi qui staresti già sbroccando per i numeri e le formule presenti in questa tesi. Fortunatamente, è prevista molta altra matematica negli anni a venire, perciò, anche se manchi tantissimo, verrai sempre con me ovunque andrò.

Alla mia famiglia per avermi supportato incondizionatamente

A Naddi, perché ci sei sempre, anche a chilometri di distanza

Agli amici, vicini e lontani, che nonostante tutto continuano ad esserci

A Riccardo, che mi supporta anche quando sono irragionevole

Alle cose belle successe in questi anni faticosi

Alle persone incontrate e poi perse per strada

Alle lezioni imparate e al dolore

Alla me che ha detto “io ci provo” e a me che ora posso dire “ce l’ho fatta”

Grazie.