



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI INGEGNERIA

Corso di Laurea triennale in

Ingegneria Biomedica

Fonocardiografia fetale: dall'acquisizione all'utilizzo clinico

Fetal phonocardiography: from acquisition to clinical use

Relatore:

Prof.ssa Laura Burattini

Correlatore:

Dott. Agnese Sbröllini

Rapporto Finale di:

Sofia Di Ubaldo

Anno Accademico 2022/2023

ABSTRACT

Il monitoraggio elettronico fetale è un importante controllo di routine che permette di seguire l'evoluzione della gravidanza in modo tale da rivelare eventuali problematiche, rischi e garantire il benessere del nascituro. La gravidanza è la condizione fisiologica della donna che inizia con il concepimento del feto e continua con il suo sviluppo diviso in tre trimestri, durante i quali hanno luogo fenomeni di accrescimento e di organizzazione delle varie strutture. In particolare, il cuore è uno dei primi organi del feto a funzionare dato che già dopo il ventiduesimo giorno esso inizia a battere, rendendo possibile la misurazione della frequenza cardiaca, la cui variabilità va monitorata durante tutto il corso della gravidanza. Infatti, il monitoraggio fetale è una pratica che va necessariamente effettuata, nei vari trimestri, per controllare lo stato di salute del feto, prevenire eventuali rischi o rilevare la presenza di malattie congenite. Diverse sono le tecniche utilizzate, divise in invasive e non invasive: le prime producono risultati del tutto affidabili ma con una piccola percentuale di rischio d'aborto, mentre le seconde sono quelle più utilizzate per il monitoraggio continuo del feto ma presentano un minor grado di precisione. Tra queste vi è la fonocardiografia, una metodica del tutto passiva che permette il rilevamento e la registrazione dei suoni cardiaci fetali per mezzo di un piccolo sensore acustico posto sull'addome. Dalla riproduzione grafica del segnale nel dominio del tempo e della frequenza, il fonocardiogramma, è possibile ricavare varie informazioni diagnostiche circa la salute del feto, identificando i primi due suoni cardiaci, analizzando la loro ampiezza, distanza, durata e calcolando anche la frequenza cardiaca. Nonostante la facilità d'utilizzo dello strumento ed il suo basso costo, la fonocardiografia fetale non rientra tra le principali tecniche di monitoraggio usate per la diagnosi completa, come ad esempio la cardiotocografia, a causa di alcuni limiti che devono ancora essere superati. Il problema più grande è quello relativo all'analisi del segnale che risulta assai complessa, essendo quest'ultimo un segnale non stazionario e distorto da numerosi artefatti, rumori provenienti dall'ambiente esterno e relativi alle diverse componenti materne e fetali che si sovrappongono fra loro. Dunque, una volta acquisito il segnale, va effettuata l'elaborazione che consiste nell'applicazione di filtri convenzionali, per l'eliminazione del rumore fuori banda, e di complessi algoritmi di filtraggio per l'estrazione del segnale e la sua segmentazione, al fine di identificare i suoni cardiaci ed eventuali anomalie cardiache, quali i soffi. Sebbene ne siano stati proposti diversi in letteratura tramite i vari studi condotti, nessuno di questi è ancora in grado di fornire risultati accurati e completamente affidabili e, di conseguenza, vi è la mancanza di database contenenti dati di alta qualità da cui poter attingere informazioni per il miglioramento dei metodi di elaborazione. A tale scopo però sono stati realizzati anche dei modelli

di segnale in modo da poter confrontare le simulazioni con i segnali estratti mediante i vari algoritmi, per migliorarne le prestazioni ed effettuare una classificazione dei tracciati in normali o patologici. Pertanto, lo scopo della ricerca svolta è descrivere la fonocardiografia fetale al fine di valutare l'efficacia e la validità di tale tecnica, rispetto quelle attualmente utilizzate. Da ciò è emerso che migliorando e ottimizzando la fase di acquisizione e di analisi del segnale e conducendo più studi e ricerche sullo sviluppo di metodi di elaborazione più precisi, sarà possibile aumentare l'accuratezza della fonocardiografia fetale, la quale si è dimostrata essere una tecnica più che promettente per il futuro del monitoraggio elettronico del feto.

INDICE

Introduzione	V
--------------	---

CAPITOLO 1

LA GRAVIDANZA

1.1 Cenni sulle fasi dello sviluppo fetale	6
1.2 Sviluppo prenatale del cuore	8
1.2.1 Frequenza cardiaca fetale	10
1.3 Principali tecniche di monitoraggio prenatale	11

CAPITOLO 2

LA FONOCARDIOGRAFIA FETALE

2.1 I suoni cardiaci fetali	16
2.2 Caratteristiche della fonocardiografia fetale	18
2.3 Morfologia del fonocardiogramma	20
2.4 Confronto con le principali metodiche in uso	22
2.5 Limiti e sviluppi futuri	24

CAPITOLO 3

METODI PER L'ACQUISIZIONE, IL PROCESSAMENTO E INTERPRETAZIONE DEL FONOCARDIOGRAMMA FETALE

3.1 Acquisizione dei dati	26
3.2 Elaborazione del segnale	28
3.2.1 Principali tecniche di filtraggio per l'estrazione del segnale	29
3.2.2 Tecniche per il rilevamento dei suoni	32
3.2.3 Calcolo della frequenza cardiaca fetale	34

3.2.4 Metodi di estrazione e classificazione dei soffi cardiaci	35
3.3 Modello del segnale	38
3.4 Classificazione dei modelli	41
Conclusione	VI
Bibliografia	VII
Ringraziamenti	XI

INTRODUZIONE

Il monitoraggio elettronico fetale è un importante controllo di routine che permette di seguire l'evoluzione della gravidanza e di ottenere diverse informazioni circa lo stato di salute del feto. Diverse sono le metodiche diagnostiche che possono essere utilizzate per la registrazione della frequenza cardiaca fetale (Fetal Heart Rate – FHR), uno dei parametri principali che permettono di valutare le condizioni di benessere del feto. Attualmente, le più utilizzate per la diagnosi clinica prenatale sono quelle basate sull'uso di sonde ad ultrasuoni, in particolare la cardiocografia (CTG) e l'elettrocardiografia (ECG), con le quali si ottiene una registrazione frequente e a lungo termine della FHR, necessaria nel caso di gravidanze a rischio. Anche se non è stato ancora accertato che l'esposizione prolungata agli ultrasuoni provochi danni al feto, un'alternativa a queste tecniche è data dall'uso di metodiche passive, tra le quali sta assumendo grande interesse la fonocardiografia (fPCG), una tecnica totalmente non invasiva che consiste nella registrazione acustica dei suoni cardiaci fetali (Fetal Heart Sounds-FHS) per mezzo di un piccolo sensore acustico posto sull'addome materno. Grazie alla facilità di utilizzo dello strumento, al basso costo e alla sua non invasività può essere utilizzata per il monitoraggio continuo della FHR, anche effettuando la misurazione direttamente da casa. Inoltre, questa tecnica consente di rilevare anomalie dell'attività cardiaca come soffi, extrasistoli o altre aritmie, difficilmente riconoscibili o non riconoscibili affatto con le altre metodiche. Sebbene la fPCG sia stata scoperta molti anni fa, l'interesse per questa ricerca si è manifestato solo negli ultimi anni ed è per questo motivo che sono pochi gli studi e gli sviluppi incentrati su un suo miglioramento, in quanto il segnale che ne deriva risulta non stazionario, distorto da numerosi artefatti e caratterizzato da un basso rapporto segnale-rumore (SNR). Dopo l'acquisizione del segnale è infatti necessario effettuare una sua analisi mediante l'applicazione di complessi algoritmi di filtraggio, per migliorarne la qualità ed estrarre le componenti essenziali. Poiché gli attuali metodi di elaborazione non sono in grado di fornire risultati del tutto affidabili, oggi la fonocardiografia fetale rappresenta solo uno strumento diagnostico secondario del periodo ante partum e non è mai stata utilizzata per la diagnosi clinica completa. Dunque, l'obiettivo principale di questa tesi è fornire una descrizione accurata della fonocardiografia fetale, delle sue caratteristiche e dei suoi limiti, nonché studiare i vari metodi utilizzati per l'acquisizione del segnale e per la sua elaborazione, essenziale al fine di ottenere risultati validi e utili a fini diagnostici. Inoltre, mediante questo lavoro di ricerca si ha lo scopo di valutare l'efficacia di tale tecnica, confrontandola con le altre metodiche di monitoraggio, in modo tale da poter rilevare precocemente la presenza di anomalie o patologie cardiache, rischiose per il feto, per eventuali diagnosi e trattamenti futuri.

CAPITOLO 1

La gravidanza

La gravidanza è la condizione fisiologica della donna che inizia con il concepimento del feto (fecondazione) e continua con il suo sviluppo fino al momento del parto. L'inizio della gestazione, riportato all'epoca del concepimento, coincide con il giorno della fecondazione dell'uovo, tuttavia, l'organizzazione mondiale della sanità fa coincidere l'inizio della gravidanza con l'impianto dell'embrione nell'endometrio della parete uterina. La sua durata viene calcolata in settimane a partire dalla data dell'ultima mestruazione ma, in generale, viene considerata di 280 giorni o di 40 settimane che possono però variare in condizioni particolari. Si definisce, infatti, gravidanza:

- a termine quando il parto avviene tra le 37 e le 41 settimane
- pretermine (o parto prematuro) se il parto avviene prima delle 37 settimane
- protratta (oltre il termine) quando il parto avviene a 42 settimane o oltre.^[1]

Normalmente l'uovo fecondato è uno solo per cui la gravidanza viene definita semplice, ma può verificarsi il caso in cui i feti siano più di uno e si ha allora la gravidanza multipla, detta gemellare nel caso in cui i feti siano due. Inoltre, la gestazione è considerata normale o fisiologica quando evolve senza alcuna complicazione per la madre o il feto, secondo le leggi naturali, oppure anormale o patologica per la presenza di condizioni morbose e disturbi capaci di danneggiare l'organismo sia della madre che del feto.^[2]

Poiché l'intero periodo di gestazione comporta diverse modificazioni dell'organismo materno, risulta necessario controllare, in maniera costante, l'evoluzione della gravidanza tramite esami e strumenti di monitoraggio adatti a misurare i parametri relativi alle diverse fasi e quindi garantire il benessere materno-fetale in modo tale da rivelare eventuali problematiche e rischi.

1.1 Cenni sulle fasi dello sviluppo fetale

Lo sviluppo del feto consiste nell'insieme di fenomeni che permettono l'accrescimento e l'organizzazione delle strutture che formeranno il corpo del neonato e, di conseguenza, il monitoraggio dello sviluppo fetale è un processo essenziale da effettuare per definire la salute del nascituro e individuare precocemente eventuali situazioni patologiche.

Da un punto di vista clinico, il corso della gravidanza è diviso in intervalli di tre mesi chiamati trimestri:

- Il primo trimestre va dalla fecondazione fino alle prime dodici settimane. Questa è la fase più precaria e a rischio per l'embrione che risente dello stress, dei farmaci assunti, delle carenze nutrizionali ed è qui che più della metà di tutti gli embrioni vanno incontro alla morte. Alla fine di questo molti dei principali sistemi risultano sviluppati.
- Durante il secondo trimestre, che va dalla tredicesima alla ventiquattresima settimana, gli organi completano la maggior parte del loro sviluppo. È ora possibile osservare i dettagli anatomici del feto mediante ecografia e, avendo decisamente assunto sembianze umane, i neonati nati alla fine di questo periodo, mediante intense cure, hanno possibilità di sopravvivere.
- Nel terzo trimestre, dalla venticinquesima settimana al parto, vi è una rapida crescita del feto e gli organi si differenziano sufficientemente per sostenere la vita al di fuori del grembo materno. La differenziazione di alcuni organi quali cervello, fegato, reni, verrà poi completata dopo la nascita in modo da essere totalmente funzionanti. Qui il feto viene considerato maturo quando raggiunge un peso di circa 2,5 Kg, in genere durante la trentacinquesima settimana.

Invece, da un punto di vista biologico lo sviluppo umano è diviso nei tre stadi: pre-embrionale, embrionale e fetale.

- Il primo stadio dura circa sedici giorni e ha inizio con lo zigote. È caratterizzato da tre processi: (1) segmentazione o divisione cellulare; (2) impianto, ovvero il prodotto del concepimento si annida nel rivestimento mucoso dell'utero (endometrio); (3) embriogenesi, dove ha luogo la migrazione delle cellule embrionali che si differenziano in 3 diversi strati di tessuto detti ectoderma, mesoderma, ed endoderma noti come foglietti germinativi primari. Dopo la formazione di questi strati l'individuo è considerato un embrione.
- Lo stadio embrionale va dal diciassettesimo giorno fino alla fine dell'ottava settimana. Si sviluppa la placenta dalla quale l'embrione riceve il nutrimento e i foglietti germinativi primari danno inizio alla formazione di organi e apparati. Ciò definisce il passaggio dall'embrione al feto.

- Lo stadio fetale che dura dall'inizio della nona settimana fino alla nascita. In questa fase vi è la crescita e la differenziazione degli organi, capaci ora di funzionare al di fuori del corpo della madre. Le ossa cominciano a calcificarsi, i muscoli scheletrici presentano contrazioni spontanee e il cuore, che già batte dalla quarta settimana, ora fa circolare il sangue. Vi è pertanto un rapido aumento di peso del feto, il quale ora ha assunto sembianze più umane.^[3]

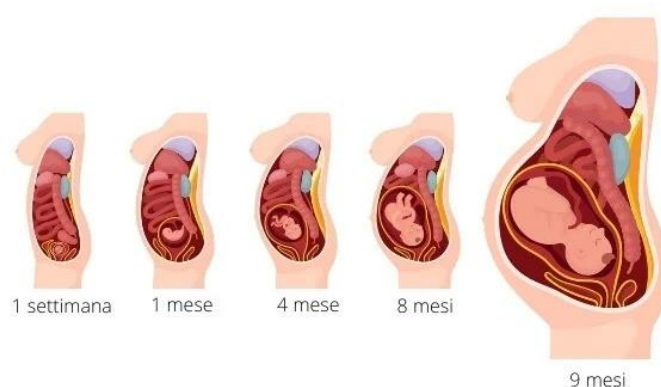


Fig.1 Sviluppo del feto nelle varie fasi della gravidanza

1.2 Sviluppo prenatale del cuore

Per quanto riguarda lo sviluppo embrionale del cuore, esso avviene tra la terza e la decima settimana di gestazione ed entro i 22-23 giorni dal concepimento esso inizia già a battere con una frequenza intorno ai 65 battiti al minuto (bpm), essendo così uno dei primi organi a funzionare nell'embrione. A partire da un piccolo gruppo di cellule specializzate si forma il tubo cardiaco primitivo per via dell'appaiamento di due tubi endocardici e, dal mesoderma circostante, avrà origine un miocardio primordiale, responsabile dell'inizio del battito cardiaco qualche giorno dopo. Successivamente, il tubo cardiaco continua ad allungarsi e si suddivide in cinque spazi dilatati (alcuni dei quali saranno le future cavità del cuore): il tronco arterioso, il bulbo del cuore, il ventricolo, l'atrio e il seno venoso. Poiché il ventricolo e il bulbo crescono più rapidamente degli altri, il cuore inizia a formare un'ansa e di conseguenza il bulbo si sposta caudalmente, il ventricolo a sinistra e l'atrio e il seno venoso si spostano rostralmente. La formazione dell'ansa è completa entro il 28° giorno: il ventricolo primordiale visibile al 21°giorno diventa il ventricolo sinistro del cuore adulto, la parte inferiore del bulbo diventa il ventricolo destro, mentre la parte superiore del bulbo e del tronco arterioso insieme

formano il cono-tronco. La fase successiva prevede la suddivisione del tubo cardiaco in cavità separate (due atri e due ventricoli) data dalla formazione dei setti interatriale e interventricolare: a partire dalla quarta settimana ha inizio la formazione del setto interatriale che viene completata intorno al 33° giorno, ad eccezione dell'apertura tra gli atri detta forame ovale, mentre, il seno venoso, inizialmente una cavità separata, diventa parte dell'atrio destro e alcune parti di esso daranno origine al seno coronario, al nodo senoatriale e atrioventricolare. Alla fine della stessa settimana comincia a formarsi il setto interventricolare sul pavimento del ventricolo, il quale assume una forma a nido d'ape e si differenzia in trabecole, muscoli papillari e corde tendinee. Durante la quinta settimana si forma un altro setto che divide il cono-tronco in aorta discendente e tronco dell'arteria polmonare, che riceveranno il sangue rispettivamente dal ventricolo sinistro e dal ventricolo destro. Nel feto, essendo i polmoni non ancora pieni d'aria o funzionanti, non è necessario che tutto il sangue passi attraverso questi poiché viene ossigenato nella placenta (organo che collega il feto in sviluppo alla parete uterina e deputato agli scambi metabolici tra madre e feto). Ciò si verifica per la presenza di due cortocircuiti: il primo è il forame ovale (apertura del setto interatriale) nel quale passa parte del sangue proveniente dall'atrio destro per andare direttamente nell'atrio sinistro e, da qui, nel ventricolo sinistro e nel circolo sistemico. Il secondo è un breve vaso che collega la base dell'arteria polmonare sinistra con l'aorta detto dotto arterioso. Dunque, il sangue pompato dal ventricolo destro nel tronco dell'arteria polmonare non va verso i polmoni ma passa direttamente nell'aorta. Alla nascita, il cambiamento improvviso dei gradienti di pressione nei polmoni fa sì che il forame ovale venga chiuso da un lembo di tessuto così come il dotto arterioso, che diventa un cordone fibroso. [2]

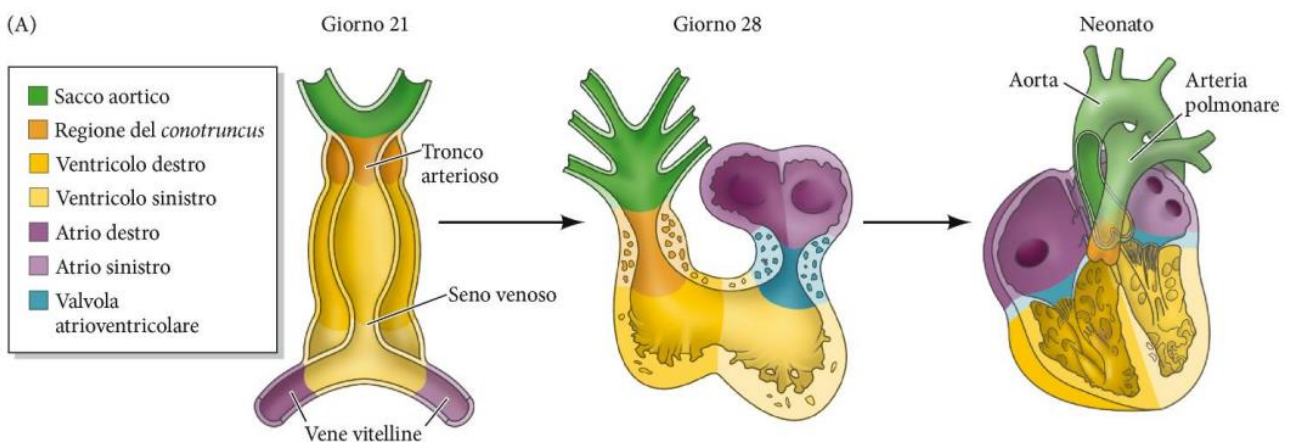


Fig.2 Sviluppo embrionale del cuore

In generale quindi, dopo le dieci settimane di gestazione il cuore ha completato il suo sviluppo, tuttavia, durante tutto il corso della gravidanza continuano processi di maturazione e crescita della

massa cardiaca. L'inizio del primo battito cardiaco, attraverso il tubo cardiaco primitivo, si verifica il ventiduesimo giorno, seguito dalla circolazione sanguigna fetale attiva entro la fine della quarta settimana. Nelle prime settimane la frequenza cardiaca fetale (FHR) si aggira sui 100-110 bpm ma, intorno alla decima settimana, aumenta fino ai 150-160 bpm poiché il cuore subisce cambiamenti più evidenti, si definisce e completa la propria struttura. Infine, dopo la ventesima settimana, diminuisce e si stabilizza sui 140 bpm. Pertanto, è possibile monitorare l'attività del cuore già dalla sesta settimana e ascoltare il battito cardiaco nelle settimane successive, quando raggiunge valori compresi tra i 130-160 bpm, anche se, potrà essere valutato più attentamente quando la frequenza cardiaca tenderà a stabilizzarsi. ^[4]

1.2.1 Frequenza cardiaca fetale

La valutazione del benessere fetale può essere effettuata in particolar modo osservando le variazioni della frequenza cardiaca che rappresenta uno dei più importanti parametri diagnostici misurati durante il monitoraggio del feto, anche se la sua interpretazione risulta complessa e spesso porta a diagnosi errate. I parametri essenziali della FHR che vengono monitorati durante la gravidanza sono:

- FHR basale: rappresenta il livello medio della frequenza in condizioni stabili, determinata in un periodo di tempo compreso tra 5 e 10 minuti ed espressa in bpm. L'intervallo considerato normale è compreso tra i 110 e 160 bpm.
- Variabilità basale: intesa come variabilità dell'ampiezza delle oscillazioni attorno alla frequenza cardiaca basale. In condizioni fisiologiche il cuore del feto è caratterizzato da una variabilità a breve termine, ovvero, gli intervalli tra un battito e l'altro sono costantemente soggetti a piccoli cambiamenti, e questa può essere stimata determinando le fluttuazioni della FHR basale, la differenza tra il picco più alto e più basso, in ogni segmento del tracciato della durata di un minuto.
- Accelerazioni: incrementi transitori della FHR al di sopra della linea di base di almeno 15 bpm e che durano più di 15 secondi.
- Decelerazioni: rallentamenti transitori della FHR al di sotto della linea di base di almeno 15 bpm e della durata di 10 secondi o più.

Il tracciato della FHR viene poi interpretato e classificato nelle varie categorie, tenendo conto della sua natura sia dinamica che transitoria che richiede una rivalutazione frequente. Si parla di schema rassicurante o normale quando la FHR basale è compresa tra i 110 e i 160 bpm, l'ampiezza della variabilità è compresa tra i 5 e i 25 bpm, le decelerazioni sono assenti o di brevissima durata mentre

possono essere presenti due o più accelerazioni nell'arco di 10 minuti. Invece, si ha un modello non rassicurante quando la FHR basale è compresa tra i 160 e 180 bpm o tra 100 e 109 bpm, l'ampiezza della variabilità è tra i 2 e 5 bpm o tra 25 e 50 bpm, le accelerazioni sono assenti e le decelerazioni sporadiche. Infine, lo schema è anormale quando la FHR è inferiore a 100 bpm o superiore a 180 bpm, si ha la persistenza di una variabilità inferiore a 2 bpm o superiore a 50 bpm, le accelerazioni sono assenti ma le decelerazioni sono periodicamente ricorrenti. Questi criteri di classificazione aiutano i medici a comprendere lo stato di salute del feto considerato normale se tutti i parametri rientrano nella prima categoria, sospetto se almeno uno dei parametri rientra nella seconda e anormale se più di un parametro rientra nella seconda o terza categoria.^[5] Per una migliore interpretazione dei risultati si ricorre anche all'analisi assistita dal computer, dato che con la sola ispezione visiva è possibile ricavare poche informazioni dal tracciato FHR. In particolare, si può rilevare la presenza di eventuali aritmie fetali, ossia, alterazioni del ritmo cardiaco, come la tachicardia, alterazione del ritmo caratterizzata da improvvise accelerazioni delle contrazioni, o la bradicardia, un disturbo di conduzione dell'impulso dagli atri ai ventricoli. Il loro monitoraggio è essenziale affinché possano essere gestite e trattate in tempo, essendo rischiose per la salute del feto.

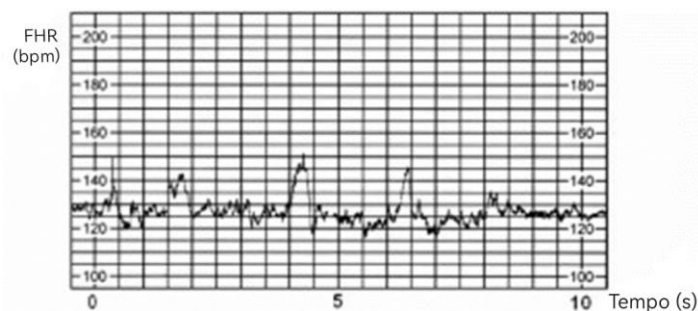


Fig.3 Tracciato FHR in cui sono osservabili tre accelerazioni.

1.3 Principali tecniche di monitoraggio prenatale

Il monitoraggio del benessere fetale è un processo fondamentale che consente di comprendere le condizioni fisiologiche del feto all'interno dell'utero, seguendolo nella sua evoluzione e utilizzando tecniche e metodiche talora molto sofisticate. L'obiettivo principale è quello di prevenire la morte in utero o un danno permanente al feto e riconoscere la presenza di anomalie congenite. Nei primi mesi di gestazione si segue la normale evoluzione della gravidanza, l'accrescimento dell'utero e la presenza dei segni materni (sintomi), mentre nella seconda metà ci si concentra sui movimenti attivi

del feto e sul battito cardiaco da cui si possono giudicare le sue condizioni di salute. Per determinare il benessere fetale vengono utilizzate diverse tecniche di valutazione, invasive e non invasive.

Tra le tecniche non invasive troviamo:

- **L'ecografia:** è il principale metodo di diagnostica per immagini per la valutazione del feto grazie alla sua ampia disponibilità, il basso costo, la qualità delle immagini e l'assenza di controindicazioni note. Tramite ecografia, durante il periodo fetale ed embrionale, è possibile seguire l'evoluzione della gravidanza e lo sviluppo del feto e di indagare sulla sua morfologia e crescita complessiva, sulla presenza di gravidanze multiple e su eventuali anomalie e problemi di accrescimento fetali. Si basa sull'utilizzo di ultrasuoni, prodotti da specifici trasduttori, ed è eseguita mediante approccio transaddominale ovvero, la sonda ecografica viene appoggiata sull'addome della gestante in determinati punti, in base alla posizione del feto in utero. A livello cardiaco, è possibile effettuare l'ecocardiografia, anch'esso un esame ad ultrasuoni ma molto complesso in quanto è usato per osservare in maniera approfondita le diverse sezioni cardiache del feto dal punto di vista strutturale e funzionale. In particolare, è riservato allo studio delle gravidanze ad alto rischio a causa di patologie malformative fetali, come il ritardo della crescita intrauterina, o di patologie cardiache congenite.^[5]
- **Elettrocardiografia fetale (fECG):** consiste nel misurare l'attività elettrica del cuore fetale per mezzo di un elettrodo applicato sull'addome materno al fine di osservare la frequenza cardiaca del feto. Questa tecnica presenta però alcuni svantaggi: un basso rapporto segnale-rumore (SNR), la possibile presenza di onde parassite ad alta frequenza, registrazione contemporanea del tracciato materno e incompletezza del complesso elettrico cardiaco fetale, per cui il tracciato risulta costituito da onde rapide relative al complesso QRS, mentre le onde P e T possono essere assenti.^[6] Altrimenti, per ottenere tracciati elettrocardiografici più precisi e quasi del tutto privi di artefatti, si può ricorrere all'elettrocardiografia fetale diretta dove l'elettrodo è a contatto con il corpo fetale. Si tratta però di un approccio invasivo che può essere effettuato solo dopo la rottura del liquido amniotico (fluido che circonda il feto).^[7]
- **Magnetocardiografia fetale (fMCG):** è una tecnica diretta, precisa e non invasiva per la valutazione del ritmo e dell'attività elettrica cardiaca fetale, analoga all' fECG, nella quale i campi magnetici generati dal cuore del feto vengono registrati e amplificati da alcuni sensori che producono così una traccia simile a quella dell'ECG convenzionale. A differenza di

quest'ultimo però permette di misurare con precisione gli intervalli delle forme d'onda permettendo diagnosi più accurate di aritmie fetali. In generale, è utilizzata per lo studio di feti con malattie cardiache congenite e del legame tra la FHR e il sistema nervoso autonomo che, interagendo con diverse aree del cervello, è responsabile della sua regolazione. Nonostante i vantaggi che apporta, rimane una tecnica poco utilizzata e diffusa a causa degli elevati costi di manutenzione.^[8]

- **Cardiotocografia (CTG):** anche questo rappresenta un metodo a ultrasuoni che permette di misurare la frequenza cardiaca fetale, la contrazione uterina materna (MUC) e i movimenti fetali grazie all'impiego contemporaneo di due trasduttori ad ultrasuoni basati sull'effetto Doppler (principio che afferma che un fascio di ultrasuoni è riflesso da una superficie in movimento, variando quindi, dal punto di vista della frequenza, in maniera proporzionale al movimento della superficie riflettente), di cui uno è il tocodinamometro, un trasduttore di pressione, ed entrambi appoggiati sull'addome materno. È un esame indispensabile ed il più utilizzato per il monitoraggio del feto a rischio e la valutazione del suo stato di salute, basato sulla variabilità della FHR, in quanto il cuore fetale deve essere caratterizzato da una continua oscillazione della frequenza cardiaca di almeno 5 bpm affinché il feto possa essere considerato reattivo. Con questo metodo si può giudicare anche la risposta della FHR ai movimenti fetali e alle contrazioni uterine spontanee che provocano accelerazioni alla stessa. Essendo una metodica non invasiva, nei casi a rischio può essere ripetuta giornalmente e per questo è nota come "Non Stress Test" (NST) dato che la registrazione della FHR e della reattività fetale viene effettuata senza ricorrere a stimolazioni particolari (acustiche, contrazioni indotte) e per un tempo di circa 30 minuti. Il NST è considerato reattivo e quindi normale se caratterizzato dalla presenza di due o più accelerazioni di almeno 15 bpm e della durata di 15 secondi, associate ai movimenti fetali.^[7]
- **Fonocardiografia fetale (fPCG):** esame, non invasivo e a basso costo, che consiste nella registrazione acustica passiva (senza trasmissione di energia) dei suoni cardiaci fetali (FHS). Il segnale viene registrato ponendo un piccolo sensore acustico, un trasduttore di pressione, sull'addome della madre che permette così di analizzare la FHR, in particolare le caratteristiche dei toni cardiaci e rivelare la presenza di eventuali patologie cardiache che non possono essere ottenute tramite la tradizionale cardiotocografia.^[9] I toni cardiaci, infatti, hanno caratteristiche precise: il primo, dovuto dalla chiusura delle valvole mitrale e tricuspide, è formato da 3-4 oscillazioni principali con durata media di 70-80 ms. Dopo una

pausa di circa 120-140 ms, il secondo tono, causato dalle valvole polmonari, presenta oscillazioni in media di 20 ms. Infine il terzo tono, non sempre presente, è costituito da una o due oscillazioni di piccola ampiezza e bassa frequenza, seguite da una grande pausa di 180-200 ms.^[10] (Questa metodologia sarà discussa con più dettagli nel prossimo capitolo)

- Flussimetria doppler: L'ultrasonografia a mezzo del Doppler offre la possibilità di valutare il flusso di sangue feto-placentare e il flusso di sangue materno, che irrorano la placenta, sempre mediante l'utilizzo di una sonda addominale. Le alterazioni di questi parametri portano infatti ad una sofferenza fetale cronica la cui conseguenza è spesso la ritardata crescita intrauterina o la morte fetale. Per questo esame vengono utilizzati due tipi di tecniche: il sistema ad onda continua (Doppler continuo) e quello ad onda intermittente (Doppler pulsato) che permettono di osservare la quantità e la velocità del flusso ematico nei vasi del funicolo ombelicale, nei quali il sangue fetale scorre attraverso le due arterie dal feto alla placenta e attraverso la vena dalla placenta al feto, così come nell'aorta e nelle carotidi del feto, oppure del sangue materno nei rami dell'arteria uterina. In questo modo è possibile individuare precocemente l'insorgenza di una condizione grave nota come ipossia cronica del feto, ossia una concentrazione di ossigeno nel sangue inferiore al normale.^[7]

Le tecniche invasive producono certamente risultati più attendibili di diagnosi prenatale ma presentano una piccola percentuale di rischio abortivo dello 0,5-1 % e vanno effettuate sulla base del proprio profilo di rischio. Le più diffuse sono:

- Amniocentesi: consiste nel prelievo di un campione di liquido amniotico di circa 20 ml nel quale sono presenti cellule del feto, da cui si ricavano informazioni per eventuali diagnosi di anomalie genetiche. Viene effettuata solo a partire dal secondo trimestre, dato che prima di allora la quantità di liquido amniotico è scarsa e il numero di cellule presenti non è sufficiente da permetterne la loro coltura e studiarne l'assetto cromosomico. La tecnica prevede l'inserimento, per mezzo di una sonda ecografica, di un ago a mano libera, in modo da modificarne l'inclinazione durante la procedura, che attraversa la parete addominale, penetrando nella cavità uterina e nel sacco amniotico. Nell'effettuare tale procedura bisogna però tener conto dei rischi di aborto, infezioni e danni al feto che la puntura dell'ago può apportare.
- Villocentesi: viene effettuata una biopsia placentare sfruttando il concetto che la placenta e il feto hanno la stessa costituzione genetica per cui, analizzando la prima, si acquisiscono

informazioni relative al secondo. Può essere eseguita già dalla fine del primo trimestre di gravidanza, a differenza dell'amniocentesi, e per questo motivo presenta un vantaggio dato dalla precocità di esecuzione e dalla rapidità con cui si ottengono i risultati, rendendo eventualmente possibile l'interruzione della gravidanza. Esistono due possibili approcci tecnici: transcervicale o transaddominale (più utilizzata). La prima, ormai abbandonata per l'aumentato rischio di aborto e di fallimento della procedura, prevedeva l'inserimento di un catetere all'interno del canale cervicale che veniva fatto avanzare, sotto guida ecografica, fino a raggiungere la placenta. Per la seconda viene utilizzato un ago da inserire nella cavità uterina in modo da raggiungere una porzione spessa di placenta, evidenziata ecograficamente, per il prelievo dei villi coriali che la costituiscono. Tale tecnica presenta la stessa invasività e i medesimi rischi dell'amniocentesi, anche se più difficile da un punto di vista applicativo poiché le strutture sono meno sviluppate.

- Funicolocentesi: consiste nella puntura del cordone ombelicale allo scopo di prelevare un campione di sangue fetale. Viene eseguita a un'epoca gestionale superiore alle 18 settimane, perlopiù a scopo terapeutico per infondere sangue nel circolo fetale in caso di anemizzazione, ma anche per diagnosi rapide di anomalie cromosomiche fetali. La procedura comprende sempre l'inserimento di un ago sotto guida ecografica per via transaddominale e come sede di prelievo viene scelta l'origine placentare della vena ombelicale, poiché in questa sede il cordone tende a rimanere fisso. Il rischio di aborto è qui leggermente più elevato e una complicanza frequente di tale procedura è la bradicardia fetale, anche se tende ad essere transitoria.^[5]

CAPITOLO 2

La fonocardiografia fetale

2.1 I suoni cardiaci fetali

Il piccolo cuore fetale produce segnali di intensità molto bassa e la sua banda di frequenza è molto stretta a causa dell'attenuazione dovuta ai tessuti materni, tuttavia, è possibile rilevare la presenza di suoni cardiaci. I toni cardiaci (in inglese noti come fetal heart sounds, da qui l'abbreviazione FHS) corrispondono a suoni prodotti, durante il ciclo cardiaco, dalla chiusura delle valvole cardiache o dal flusso sanguigno che le attraversa. La chiusura delle valvole, infatti, provoca una breve vibrazione, trasmessa alle pareti del torace, che può essere ascoltata dall'orecchio umano per mezzo di uno strumento medico, lo stetoscopio, e registrata con una fonocardiografia o con una ecocardiografia.

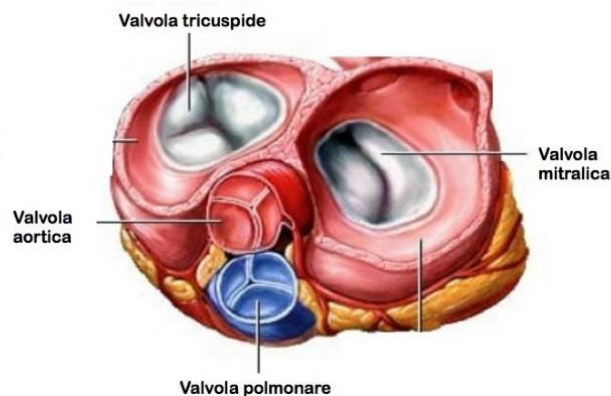


Fig.4 Rappresentazione delle valvole cardiache

Le valvole cardiache sono elementi passivi costituiti da tessuto connettivo, grazie alle quali si ha un flusso sanguigno unidirezionale. Possono essere distinte in due diversi tipi: le valvole atrioventricolari, cioè la valvola mitrale e tricuspidale, che separano gli atri dai ventricoli, e le valvole semilunari, dette aortica e polmonare, la prima posta tra il ventricolo sinistro e l'aorta e la seconda tra il ventricolo destro e l'arteria polmonare. Ciascuna valvola presenta attorno un singolo anello fibroso che costituisce la base a cui si attaccano le valvole e le grandi arterie e le protegge da uno stiramento eccessivo, mentre il sangue le attraversa. L'anello si comporta anche come strato isolante tra atri e ventricoli, impedendo una loro contrazione simultanea. Tutte le valvole sono costituite da tre lembi, ad eccezione di quella mitrale che ne ha due, ma la principale differenza tra le valvole

atrioventricolari e semilunari è che le prime sono collegate alla parete ventricolare tramite delle corde tendinee, la cui funzione è quella di impedire alle valvole di girare negli atri quando i ventricoli si contraggono, per spingere il sangue nelle arterie, mentre sono assenti nel caso delle valvole semilunari che devono resistere a gradienti di pressione molto minori.

Nell'individuo sano vengono distinti quattro tipi di toni, sistolici e diastolici: il primo e secondo tono cardiaco (S1 e S2) sono quelli che risultano ben udibili e per questo di più facile osservazione, mentre il terzo e quarto tono (S3 e S4) sono a bassa tonalità e generalmente anormali negli adulti, indicano la presenza di disfunzioni sistoliche o diastoliche; invece, nel caso del feto, non sono udibili. Il primo tono è causato dalla chiusura sincrona della valvola tricuspide e bicuspidale ed è caratterizzato da una bassa intensità (tra 25 e 45 Hz) e una lunga durata, a differenza del secondo tono, dovuto alla chiusura dei lembi delle valvole semilunari aortica e polmonare, che è costituito da un'intensità più alta (50 Hz) e una breve durata. Entrambi sono udibili all'inizio e alla fine della fase sistolica ventricolare. Il terzo tono, dovuto al brusco riempimento dei ventricoli, può essere udito tipicamente nei bambini, durante la gravidanza o nei soggetti con alta gittata cardiaca (maggiore eiezione di sangue da parte dei ventricoli), per cui, se presente, può comparire 200 ms dopo il secondo. Infine, il quarto tono è generato dalla sistole atriale ma è considerato presente nei casi in cui si riscontrano anomalie cardiache e, in tal caso, precede di circa 100 ms il primo. Quest'ultimi due sono considerati generalmente indici di condizioni patologiche.^[11]

Anche se il cuore del feto non è completamente sviluppato, è possibile sentire la presenza di tali toni, essendo quest'ultimo, a partire dalla ottava settimana, costituito da quattro camere e quattro valvole, due atrioventricolari (mitrale e tricuspide) e due semilunari (aortica e polmonare). Durante la fase sistolica, il flusso di sangue arrestato dalla chiusura delle valvole mitrale e tricuspide, che tenta di rifluire nelle camere atriali all'inizio della contrazione dei ventricoli, produce il primo suono cardiaco S1. Quando la pressione nei ventricoli diviene troppo elevata, le valvole semilunari si aprono e il sangue viene riversato nelle arterie. Nel frattempo che i ventricoli si svuotano, la pressione del sangue rimanente diminuisce rispetto a quella delle arterie, per cui il sangue tenta di rifluire nelle camere ventricolari. Ciò viene impedito dalle valvole polmonari, la cui chiusura genera il secondo suono cardiaco S2, considerato il più utile per eventuali diagnosi di malattie cardiache. Infine, l'S3 è dato dalle vibrazioni che derivano dal rapido riempimento dei ventricoli, all'inizio della fase diastolica, e l'S4 deriva dalle vibrazioni causate dalla contrazione atriale che spinge il sangue nei ventricoli, dunque si verifica prima dell'S1. La presenza dell'S3 è abbastanza normale e comune nel

cuore fetale, mentre l'S4 è raro e indice di patologia, anche se, entrambi sono difficilmente udibili.^[10] Altri suoni o rumori possono essere prodotti durante il ciclo cardiaco come soffi, emissioni di sangue e suoni di sottofondo, dovuti a tremori dei muscoli e a movimenti materni e fetali.

2.2 Caratteristiche della fonocardiografia fetale

La fonocardiografia fetale (fPCG) consiste in un esame clinico completamente non invasivo e a basso costo che viene effettuato per il monitoraggio del feto al fine di rilevare eventuali rischi, patologie o anomalie riguardanti il cuore. Permette una misurazione continua e a lungo del termine della FHR ed è basato sul rilevamento dei segnali acustici del cuore fetale provenienti dall'addome materno: la loro acquisizione, analisi ed elaborazione fornisce numerose informazioni circa il benessere del feto.

Per oltre un secolo e mezzo i suoni cardiaci fetali sono stati osservati e considerati oggetto di studio per il monitoraggio. Furono menzionati per la prima volta nel 1650 e poi utilizzati solo dopo il diciannovesimo secolo. Inizialmente, l'auscultazione avveniva semplicemente appoggiando l'orecchio sull'addome materno, fin quando non fu inventato lo stetoscopio dal fisico francese Rene Laennec, il quale permetteva di controllare regolarmente la FHR. Con l'avanzare delle tecnologie è stato possibile ottenere un'immagine sonora di queste vibrazioni acustiche nel tempo (fonocardiogramma) per il monitoraggio continuo del cuore e per l'ottenimento di ulteriori informazioni sulle condizioni del feto, che prima con la sola auscultazione non era possibile rilevare.^[12]

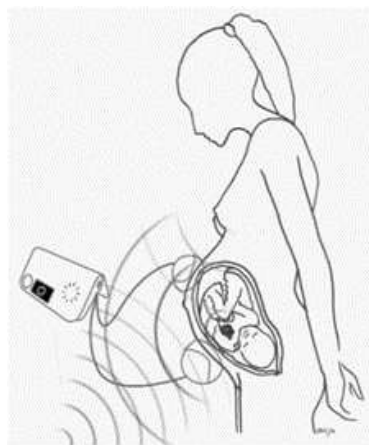


Fig.5 Misurazione effettuata tramite fonocardiografia fetale

Tale tecnica prevede l'applicazione di un piccolo sensore acustico sull'addome materno, capace di rilevare i suoni cardiaci del feto, che saranno poi amplificati e registrati, mediante un trasduttore di pressione, per l'analisi del segnale, senza ricorrere all'utilizzo di ultrasuoni trasmessi al feto (da qui deriva la sua non invasività). I primi trasduttori elettronici erano costituiti da un elemento piezoelettrico fissato a un'estremità e posto a contatto diretto con l'addome, tuttavia, al fine di ottenere dati non rumorosi, era necessario trovare la migliore aderenza tra il sensore acustico e il punto sul corpo della madre relativo alla posizione effettiva del feto, dato che quest'ultima cambia significativamente l'ampiezza del segnale cardiaco. Per questo motivo sono stati poi sviluppati sensori contenenti fino a sette trasduttori piezoelettrici, grazie ai quali si è scoperto che il segnale di migliore qualità è ottenuto quando la schiena del feto è a contatto con l'addome materno poiché altrimenti il suono cardiaco è smorzato dal liquido amniotico e da una maggiore distanza rispetto la superficie materna. A tal proposito, il metodo fonocardiografico generalmente viene applicato dalla trentesima settimana di gestazione, anche se già dalla ventottesima settimana si possono registrare segnali validi. Oggi vengono utilizzati trasduttori di pressione caratterizzati da una risposta in frequenza di 0,1-200 Hz, da un amplificatore ad alto guadagno e da un filtro anti-aliasing per una risoluzione più alta delle immagini e la registrazione viene migliorata anche ponendo cavità sul trasduttore al fine di ottimizzare la banda di frequenza del suono.^[13] Infatti, il segnale fonocardiografico che ne deriva, risulta molto attenuato data la presenza di numerosi strati di tessuto, grasso, dei muscoli della parete uterina e del fluido amniotico e di conseguenza il suono cardiaco risulta debole, causando un basso rapporto segnale rumore (SNR). Inoltre, i segnali sono affetti da diverse fonti di rumore che derivano anche dai movimenti del feto o del sensore, usato per la misurazione, dai suoni cardiaci, digestivi e respiratori della madre o di quelli esterni provenienti dall'ambiente, i quali devono necessariamente essere eliminati o ridotti poiché possono avere un'ampiezza maggiore dei suoni cardiaci, oscurandoli.^[14] Occorre effettuare un'analisi, ossia, riconoscere i FHS relativi a ciascun battito cardiaco del feto e ricostruire il segnale della FHR, mediante l'uso di diversi algoritmi di elaborazione sofisticati, tenendo conto del fatto che non rilevano le posizioni precise dei suoni cardiaci ma solo occorrenze e che, comunque, non esistono ancora tecniche in grado di produrre segnali (acquisiti mediante fPCG) senza notevoli distorsioni.^[15] Nonostante i continui progressi nello sviluppo di sensori, sistemi di acquisizione dati e tecniche di elaborazione del segnale, la fPCG viene utilizzata oggi come strumento diagnostico secondario nel periodo ante partum e mai usata per la diagnosi clinica completa, per via del fatto che il segnale che ne risulta è molto rumoroso, dipende fortemente dal luogo dell'acquisizione dei dati, dall'età

gestazionale, dalle posizioni fetali e materne e, in più, il mezzo di trasmissione non lineare trasforma tutte le componenti affinché il segnale sia a banda stretta. Tuttavia, grazie al veloce avanzamento delle tecnologie, potrebbe diventare la principale tecnica di monitoraggio elettronico fetale ed essere perfino praticata a casa grazie ai moderni sistemi di telemedicina, che raccolgono i dati in forma elettronica trasferendoli a dei centri di informazione per l'elaborazione.^[13]

2.3 Morfologia del fonocardiogramma

Il fonocardiogramma è la riproduzione grafica dei suoni cardiaci che vengono captati come vibrazioni e trasformati, da un microfono a cristallo piezoelettrico, in un segnale elettrico dato dalla sovrapposizione di varie componenti acustiche e di pressione, variabili nel tempo, che presentano una simile distribuzione spettrale. Le componenti possono essere di natura fetale e materna: le prime comprendono i FHS, la respirazione e i movimenti fetali mentre le seconde i movimenti, i suoni cardiaci e degli organi della madre, nonché le vibrazioni che dall'ambiente si propagano attraverso il corpo della stessa. A queste vanno aggiunti altri rumori come quelli di fondo, di riverbero e le interferenze della linea elettrica.

Il fonocardiogramma quindi si presenta come una somma di onde deterministiche periodiche, di forma, ampiezza e durata variabili, rappresentate nel dominio del tempo e della frequenza, tra cui è possibile individuare quelle corrispondenti ai suoni cardiaci del feto, in particolare il primo ed il secondo, dato che il terzo e il quarto non sono rilevabili. Da un punto di vista clinico, l'S1 e l'S2 sono divisi ciascuno in due componenti, prodotte dalle vibrazioni asincrone che si verificano in entrambi i lati del cuore. Dunque, nel tracciato, l'S1 è descritto da una serie di componenti a bassa frequenza, risultato della sovrapposizione delle componenti relative alla chiusura della valvola mitrale e di quelle relative alla chiusura della valvola tricuspide, di cui le prime leggermente superiori in intensità e frequenza. Anche l'S2 è costituito da una serie di vibrazioni a bassa frequenza prodotta dalla sovrapposizione delle componenti date dalla chiusura delle valvole semilunari, dove la componente aortica è più alta in intensità e frequenza di quella polmonare.^[16] Generalmente, a causa delle diverse proprietà delle valvole, l'S2 presenta un'ampiezza e una durata inferiore rispetto all'S1, ma una frequenza più elevata. In una rappresentazione nel dominio del tempo, di un fonocardiogramma, è possibile misurare la durata della sistole, la contrazione e il rilassamento isovolumetrici, e la durata della diastole, controllando la distanza tra un suono e l'altro. Le condizioni cardiovascolari, infatti, possono essere valutate osservando il ritardo temporale della chiusura delle valvole.

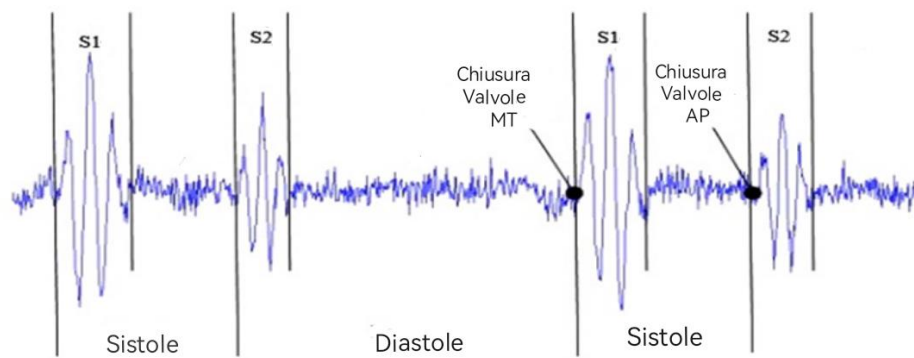


Fig.6 Rappresentazione nel tempo del segnale FHS [18]

Nel dominio della frequenza, ciò che viene principalmente osservato è la frequenza fondamentale, l'intensità e la larghezza della banda di un'onda, nonché il ritardo tra l'S1 e l'S2 e la distanza tra un battito e il successivo. Tuttavia, essendo queste caratteristiche molto variabili a causa di diversi fattori fisiologici (dimensione dei tessuti e del cuore, diverse proprietà delle valvole, volume del sangue, età gestazionale, maturità del feto ecc.) il segnale FHS è considerato non stazionario.^[17]

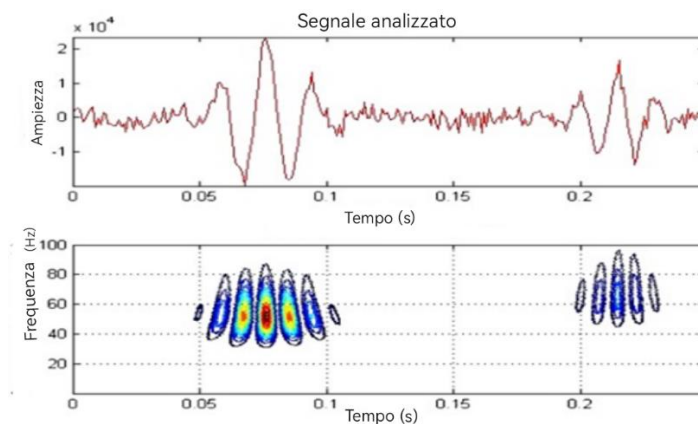


Fig.7 Rappresentazione in frequenza del segnale FHS. I colori indicano l'ordine di intensità: in rosso quelle più alte e in blu le più basse [18]

Il tracciato fPCG può essere caratterizzato, oltre che dalle onde S1 e S2, anche da diversi artefatti come extrasistole, doppi picchi, eventuali soffi sistolici e diastolici, i quali influenzano le varie caratteristiche. Come già accennato, anche i movimenti fetali (FM) sono considerati artefatti, ad eccezione della respirazione fetale (FR) che viene solitamente osservata durante il monitoraggio. Questa corrisponde ad un segnale periodico a bassa frequenza (0,3-1,5 Hz) e se sovrapposta ai FHS influenza la frequenza cardiaca del segnale fonocardiografico. Ci sono poi le componenti materne, le quali possono apportare a più problematiche. I suoni cardiaci materni (MHS) appaiono come un

segnale non stazionario e a banda stretta compreso tra i 10 e i 40 Hz, con un'ampiezza maggiore dei FHS per cui, se sovrapposta al segnale fPCG, quest'ultimi non appaiono più nel dominio del tempo. Possono creare picchi indesiderati e una loro eventuale separazione dal segnale causa problemi di sincronizzazione. Anche i suoni provenienti dagli organi materni, come la respirazione (MR) e le contrazioni uterine (MUC), entrambe segnali a bassa frequenza, influenzano la FHR nel dominio della frequenza portando a una deriva della linea di base. Infine, vanno considerate componenti aggiuntive che peggiorano l'SNR, quali: l'interferenza della linea elettrica (PLI), segnale compreso tra i 50 e i 60 Hz che provoca picchi indesiderati, il rumore di riverbero (RN), causato dai movimenti della madre e del sensore e degrada significativamente il segnale con picchi di risonanza multipli, e il rumore di fondo e relativo al sensore (SBN), segnale a banda larga presente per tutta la durata dell'acquisizione che prevede una modifica della media e della varianza del segnale acquisito.

Tuttavia, le informazioni riguardo le diverse componenti che contribuiscono alla distorsione del segnale fPCG sono molto limitate in letteratura proprio a causa della loro variabilità e tutt'ora devono ancora essere studiati e analizzati i fattori che le influenzano, al fine di migliorare la diagnosi clinica.^[18]

2.4 Confronto con altre metodiche

Data l'esistenza di diverse tecniche di monitoraggio della FHR, la fonocardiografia non è tra le principali più usate in ambito clinico, a causa della rumorosità e non stazionarietà del segnale che fornisce. Le metodiche maggiormente utilizzate e considerate più accurate sono quelle che si basano sull'impiego degli ultrasuoni, in particolare, l'elettrocardiografia (fECG) e la cardiotocografia (fCTG) (cap.1). Proprio a causa delle loro elevate prestazioni, lo sviluppo dei metodi basati sull'elaborazione del segnale dei FHS è passato in secondo piano, ma, avendo anche loro diversi limiti e svantaggi, recentemente sono aumentati gli studi finalizzati allo sviluppo di sensori acustici con un miglior SNR e di algoritmi di elaborazione più sofisticati. Infatti, riguardo le principali limitazioni delle tecniche a ultrasuoni, sappiamo che richiedono frequenti manutenzioni della loro strumentazione, la cui complessità rende difficile il monitoraggio continuo del feto, nonché la presenza di un operatore altamente qualificato durante l'acquisizione dei dati. Sono molto sensibili ai movimenti, che possono modificare la riflessione del fascio, e soprattutto espongono il feto alle radiazioni, la cui pericolosità, però, è ancora oggi in dubbio data la mancanza di prove.^[18]

L'fECG è la più diffusa e conveniente sul mercato ed è nota per fornire una misura della FHR con la miglior qualità. Poiché, a causa del basso SNR, produce pur sempre un segnale distorto da diversi

artefatti, come l'attività celebrale del feto, il segnale ECG della madre, i movimenti e i diversi strati di tessuto attraverso i quali i segnali elettrici devono passare, non viene utilizzata per il rilevamento di specifici difetti strutturali del cuore ma è limitata all'analisi del battito cardiaco, alla variabilità della FHR, oppure, in circostanze cliniche rare, si ricorre alla sua variante invasiva, dove l'elettrodo è posto a contatto con il feto, al fine di ottenere un segnale realmente affidabile. Dato che la maggior parte dei difetti cardiaci si manifesta nella morfologia dei segnali elettrici, l'elettrocardiografia permette di ottenere più informazioni riguardo questi rispetto alla convenzionale ecocardiografia. Quest'ultima non rientra tra gli esami di routine a causa della complessità della visualizzazione dei profili e delle immagini biofisiche, ma è la più accurata per la diagnosi delle cardiopatie congenite, dato che si concentra sull'analisi dell'anatomia del cuore. Anche la magnetocardiografia fetale (fMCG), che misura i campi magnetici del cuore, è indicata per il rilevamento delle anomalie cardiache, come la fECG; queste due tecniche presentano una morfologia e metodi di elaborazione molto simili anche se la fMCG, nonostante abbia un SNR più alto della fECG, rimane una metodica poco utilizzata per via della dimensione, della complessità della strumentazione e degli elevati costi relativi alla sua manutenzione.^[19] Infine, la CTG rappresenta la tecnica maggiormente usata in ambito clinico durante l'ultimo trimestre di gravidanza poiché permette di monitorare contemporaneamente sia il feto che la madre, ossia, mette in relazione la FHR con le contrazioni uterine materne, mediante una misurazione continua o intermittente dei vari parametri. Diverse sono però le discussioni circa la sua validità: è caratterizzata da un'elevata sensibilità, grazie alla quale riesce a identificare con precisione casi di sofferenza fetale, ma anche da una bassa specificità e di conseguenza non sempre i risultati sono attendibili; infatti, l'analisi del tracciato risulta abbastanza complessa e spesso si va incontro a errori di interpretazione dovuti anche ai diversi criteri di valutazione personali degli operatori, spesso in disaccordo circa la classificazione dei tracciati come patologici o sospetti. Va anche detto che questo metodo non fornisce alcuna informazione sulla parte interna del cuore, sul funzionamento delle valvole o sulla presenza di un'anomalia. Risulta più indicata per il monitoraggio di gravidanze a rischio e spesso va integrata con altre informazioni cliniche e tecniche, come ad esempio l'ecografia, al fine di ottenere diagnosi più accurate.^[20]

È stato dimostrato che i dati ottenuti dalla fPCG contengono molte più informazioni sulle anomalie e le patologie cardiache rispetto ai sistemi basati sugli ultrasuoni, in particolare la CTG, e che la FHR derivata dal suo segnale è molto simile a quella ricavata tramite la fECG. È inoltre la tecnica più indicata per il monitoraggio continuo del cuore fetale data la sua completa non invasività (non prevede l'uso di ultrasuoni) e la più conveniente sia a livello economico che per la facile portabilità

dello strumento, che permetterà di effettuare misurazioni in modo autonomo da casa. Ciò che impedisce tale tecnica nel diventare uno dei principali metodi diagnostici sono i diversi limiti che ancora devono essere superati. È necessario aumentarne l'accuratezza sviluppando nuovi sistemi di elaborazione in grado di migliorare la rumorosità del segnale, affinché, la fPCG, possa finalmente superare le altre metodiche.^[18]

2.5 Limiti e sviluppi futuri

Grazie ai diversi studi condotti, è possibile riassumere le diverse sfide e direzioni future riguardanti la fonocardiografia fetale. Tra le sfide principali, che devono essere superate troviamo:

- L'ottimizzazione dei metodi: sebbene diversi autori abbiano ottenuto risultati promettenti dai loro studi, tutti i metodi presentano dei limiti, evidenti per la presenza di diversi problemi di elaborazione, causati dalla bassa ampiezza del segnale fetale rispetto al rumore, e da quantità elevate di segnali indesiderati con bande di frequenza sovrapposte. Una soluzione sarebbe ottimizzare e sviluppare vari metodi per un determinato scopo, tenendo conto della natura variabile del rumore associato al segnale.
- Posizionamento del sensore: anche il mal posizionamento della sonda è correlato ad un rilevamento dei suoni, attraverso l'addome materno, attenuato e quindi ad un segnale a bassa intensità. A causa dei diversi cambiamenti della posizione fetale, risulta complesso trovare la posizione ottimale dello strumento per l'ottenimento del segnale di miglior qualità e sarebbe opportuno creare una standardizzazione da seguire nelle diverse fasi della gravidanza.
- Mancanza di database: uno dei motivi principali della lentezza di progressi in questo campo è proprio la mancanza di dati di qualità necessari per testare, migliorare con successo i vari metodi basati sull'intelligenza artificiale, che ne richiedono grandi quantità. Tali metodi hanno il potenziale per aumentare l'accuratezza della classificazione degli stati patologici del feto, la quale rappresenta la sfida più grande per la pratica clinica odierna.

Questi ed altri problemi del monitoraggio fetale non invasivo potrebbero essere risolti anche mediante una combinazione delle varie tecniche, ad esempio, combinando la fPCG con la fECG dato che in entrambe le forme d'onda manifestano le stesse fasi del ciclo cardiaco. Questa combinazione è in grado di fornire informazioni più accurate sullo stato attuale del feto e

aumenta la sensibilità e la specificità di entrambe le tecniche, rappresentando un'alternativa promettente al metodo CTG.^[21]

Alcuni studi si sono incentrati sul possibile utilizzo futuro della fPCG come sistema di telemedicina, che consentirà la sorveglianza a lungo termine del feto direttamente da casa. In questo modo i dati, registrati e compressi dal segnale sonoro misurato, vengono trasferiti tramite app, via internet, a un centro informazioni per la valutazione. Il programma utilizzato analizzerà poi le forme d'onda producendo un rapporto finale contenente i tradizionali dati CTG e i parametri relativi a caratteristiche aggiuntive come soffi, problemi di sviluppo neurologico o sulla respirazione fetale. Questi dati archiviati in formato elettronico forniranno anche la base di conoscenze per costruire e sviluppare un sistema fPCG esperto.^[13]

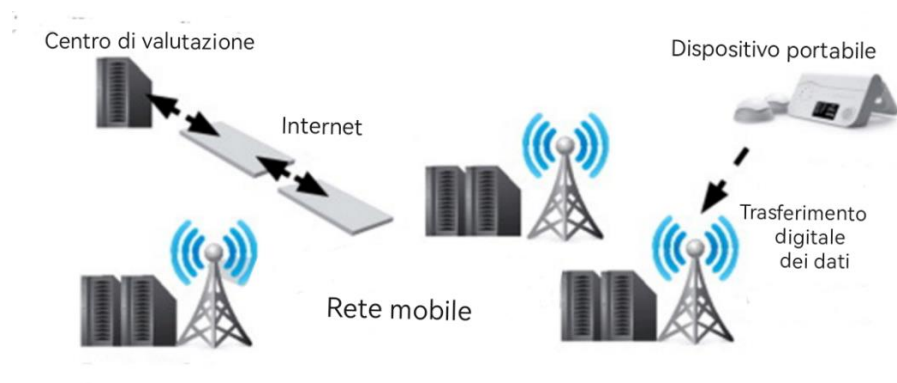


Fig.8 Sistema di telemedicina per il monitoraggio fetale. Il segnale sonoro cardiaco registrato viene trasferito a un centro informazioni dove la valutazione viene eseguita offline [13]

CAPITOLO 3

Metodi per l'acquisizione, il processamento e l'interpretazione del fonocardiogramma fetale

Dopo l'acquisizione del segnale fPCG, è fondamentale eseguire l'elaborazione e l'analisi del fonocardiogramma per ridurre il più possibile i diversi rumori che causano la sua distorsione e ottenere le informazioni più importanti dal punto di vista diagnostico. Ciò prevede una serie di passaggi che consistono nell'uso di filtri indicati per la soppressione del rumore e l'acquisizione della banda di frequenza desiderata e di diversi metodi di estrazione del segnale fonocardiografico di miglior qualità nonché di rilevamento dei suoni cardiaci e di altre caratteristiche.

3.1 Acquisizione dei segnali

La fase di acquisizione prevede il rilevamento e la registrazione dei toni cardiaci, solitamente, per mezzo di un piccolo trasduttore elettroacustico posto sull'addome materno caratterizzato da una risposta in frequenza di 0,1-200 Hz, da un amplificatore ad alto guadagno e un filtro anti-aliasing. Questo assorbe parte dell'energia meccanica propagata dal cuore verso la superficie corporea, con lo scopo di convertire i suoni in un segnale elettrico e di conseguenza i segnali acquisiti possono essere visualizzati su un monitor per la sorveglianza e l'analisi. Tra le sonde di rilevamento più usate ci sono i microfoni, gli accelerometri, i sensori basati su fibre ottiche, capaci di rilevare il movimento della pelle e misurare le variazioni di pressione superficiale. Tuttavia, a causa del cattivo accoppiamento di questi con il tessuto biologico, la maggior parte dell'energia meccanica viene riflessa nella superficie del corpo e di conseguenza il segnale ha uno scarso SNR. Pertanto, al fine di migliorare la prestazione del sensore, è stato sviluppato anche un trasduttore capace di abbinare l'impedenza meccanica con quella della pelle e migliorare leggermente le prestazioni alle basse frequenze, infatti, non solo rileva i suoni cardiaci, ma anche la respirazione e i movimenti fetali, con conseguente diminuzione della sensibilità. Questo, noto come TAPHO (acronimo di total acoustic phonography), è costituito da una barra di cristalli piezoelettrici, i quali, sottoposti a stress meccanico, si polarizzano e si caricano elettricamente. La barra è fissata, ad un'estremità, alla massa di riferimento del trasduttore e, all'altra, è collegata a un pulsante di contatto posizionato contro l'addome materno: le onde acustiche colpiscono questo pulsante che fa piegare la barra, producendo così una carica che sarà poi rilevata e convertita in tensione elettrica per mezzo di un preamplificatore di tensione posto all'interno del trasduttore stesso. Dopo l'acquisizione, il segnale

analogico preamplificato dal trasduttore viene immesso in un registratore multicanale e convertito in digitale per mezzo di un oscilloscopio, dotato di un display per la visualizzazione e l'analisi delle forme d'onda da parte di un sistema integrato con funzioni di elaborazione. L'intero sistema è controllato sia dal menu posto sul display che da un PC. Risultati ancora migliori si ottengono con misurazioni effettuate senza il contatto della superficie corporea, ovvero tramite mezzi acustici o ottici basati sulla velocimetria ad ultrasuoni o laser Doppler, che risolvono il problema dell'adattamento di impedenza e usano a loro volta cristalli piezoelettrici come trasmettitori e ricevitori. Sono caratterizzati da un'elevata sensibilità e bassa suscettibilità alle interferenze ma, essendo lo strumento complesso e ingombrante, non sono utilizzati a livello clinico ma solo per applicazioni di ricerca.^[22]

Il posizionamento ottimale del sensore, per l'ottenimento dei segnali nella miglior qualità possibile, non è ancora stato standardizzato dato che la qualità del segnale della FHR dipende strettamente dalla posizione del feto, che varia durante la gravidanza. È stato però dimostrato che la misurazione migliore avviene quando la schiena del feto è a diretto contatto con l'addome materno, mentre in altre posizioni l'intensità dei suoni e la qualità si abbassano a causa della lontananza del cuore fetale dalla superficie materna. Nonostante ciò, risulta necessario l'utilizzo di vari sensori posti in posizioni diverse in base alle varie fasi della gravidanza, per cui l'ideale sarebbe creare un unico dispositivo a più sensori cosicché, durante il monitoraggio, possano essere selezionati i migliori. Tuttavia, pochi sono gli studi incentrati sull'ottimizzazione della posizione del sensore e nella maggior parte di questi non viene indicata una loro disposizione, pertanto, dovrebbero essere effettuate ulteriori ricerche relative a questo campo.^[21]

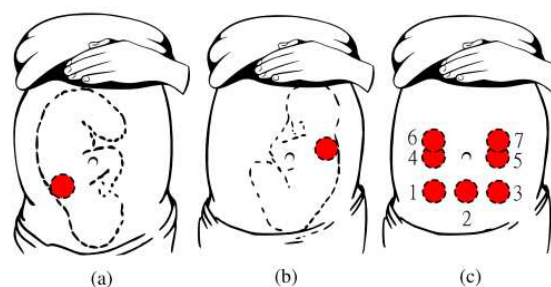


Fig.9 Esempi di posizionamenti ottimali del sensore in base alla posizione fetale. (a) Posizionamento quando la testa del feto è rivolta verso il basso. (b) Posizionamento quando la testa del feto è rivolta verso l'alto. (c) Distribuzione in base allo stadio della gravidanza: stadio iniziale (12-24 settimane, posizione 1, 2 e 3), fase intermedia (24-32 settimane, posizione 1, 3, 4, 5), stadio tardivo (32-40 settimane, posizioni 1, 3, 6, 7).[21]

In sintesi, la procedura di acquisizione dati necessita di una standardizzazione (ancora oggi indefinita) al fine di includere informazioni specifiche del paziente quali età gestionali, posizione e

movimenti del feto, MUC e informazioni sul sistema di acquisizione circa la posizione e la risposta in frequenza del trasduttore, la frequenza di campionamento, il numero di canali, risoluzione del convertitore analogico digitale, guadagno dell'amplificatore, risposta in frequenza del filtro anti-aliasing e così via. Inoltre, i sistemi di acquisizione devono essere configurati non solo per acquisire il rumore di fondo ma anche gli atri segnali di riferimento, come quelli materni, così da monitorare lo stato sia del feto che della madre. In questo modo i parametri relativi all'elaborazione del segnale misurato possono essere ottimizzati e standardizzati in base all'approccio di acquisizione dati. Va poi notato che non è disponibile un unico database pubblico per i dati fPCG acquisiti clinicamente e una sua creazione sarebbe utile per raccogliere le registrazioni di più alta qualità relative a soggetti normali e anormali nelle varie fasi della gravidanza, a diverse impostazioni di acquisizione dati, permettendo così un confronto statistico tra le diverse tecniche di elaborazione del segnale disponibili.^[18]

3.2 Elaborazione del segnale

L'elaborazione è una fase essenziale eseguita per eliminare le componenti del segnale corrispondenti al solo rumore, come segnali di rumore a banda larga, artefatti da movimento o respirazione, e migliorare la qualità dello stesso. Può consistere in un'analisi del tracciato nel dominio del tempo e della frequenza, in una stima dello spettro o in un'analisi non lineare, realizzate mediante diversi metodi e tecniche disponibili. Inizialmente, si effettua una pre-elaborazione, tramite l'uso di filtri passa banda, che permettono di selezionare solo la banda di frequenza utile del segnale e di migliorare il SNR, ad esempio un filtro Butterworth del terzo ordine che seleziona una banda di frequenza che va da 20 a 120 Hz.^[22] In seguito si passa all'estrazione, tra le diverse componenti presenti nel tracciato, del segnale d'interesse, mediante l'applicazione di specifici algoritmi di filtraggio per il rilevamento dei FHS. Questi sono stati implementati in quanto le tecniche di filtraggio convenzionali (passa-basso, passa-alto, passa-banda), sebbene migliorino l'SNR rimuovendo la maggior parte del rumore fuori banda, non riescono a rimuovere quello in banda, quindi, sono utilizzate solo per la pre-elaborazione. Alcuni dei metodi, basati sull'utilizzo degli algoritmi, si occupano del rilevamento di entrambi i suoni, altri si concentrano solo sul primo e sugli intervalli sistolici e diastolici ed in generale permettono di differenziare i tracciati tra normali e anormali.

Sia che vengano utilizzati i metodi di filtraggio tradizionali, che quelli che realizzano complesse scomposizioni non lineari, nessuno è in grado di fornire risultati del tutto attendibili quando è

richiesta una buona risoluzione del segnale sia nel dominio del tempo che della frequenza per via delle caratteristiche non stazionarie e non deterministiche di questo segnale.^[23]

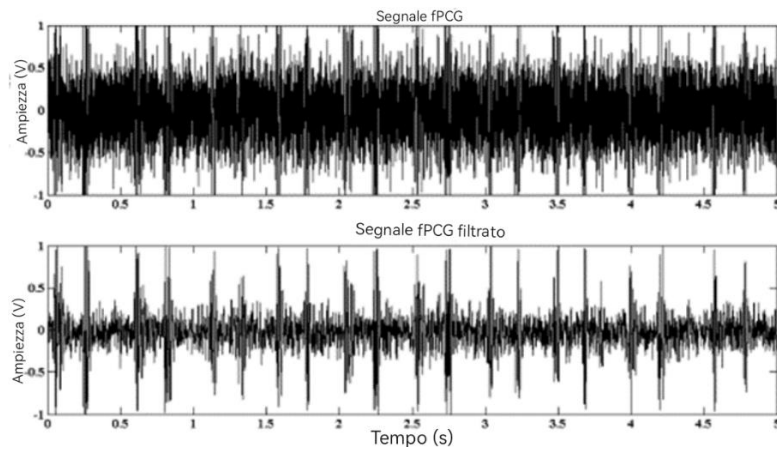


Fig.10 Segnale fPCG originale e la sua versione filtrata. [18]

3.2.1 Principali tecniche di filtraggio per l'estrazione del segnale

Tra i numerosi algoritmi di filtraggio, indicati per l'estrazione del segnale fPCG, ossia per la decomposizione e l'eliminazione dei rumori, troviamo:

Sottrazione spettrale: questo metodo è incentrato nel ripristinare la grandezza dello spettro di un segnale osservato in un rumore additivo tramite la sottrazione di una stima dello spettro acustico medio dal segnale rumoroso. Lo spettro del rumore è stimato a partire dai periodi in cui il segnale è assente e c'è solo rumore, assumendo che quest'ultimo sia solo un processo stazionario e che lo spettro del rumore non cambi significativamente tra i vari periodi di aggiornamento. Alcuni studi hanno però dimostrato che la sottrazione spaziale non fornisce un miglioramento significativo dell'SNR, anzi, con l'aumento della varianza del rumore, le sue prestazioni peggiorano e pertanto risulta inefficace nel caso di un segnale fPCG.^[18] Infatti, è stato sviluppato un dispositivo, per il monitoraggio della FHR in tempo reale e per l'eliminazione del rumore dal segnale fPCG, basato proprio su questa tecnica, capace di rilevare i FHS ma in maniera inferiore rispetto alla convenzionale CTG e per questo può essere usato solo come strumento supplementare.^[24]

Trasformata di Fourier (FT): permette di convertire il segnale dal dominio del tempo al dominio della frequenza e, un filtro basato su questa tecnica, può amplificare o attenuare componenti di frequenza specifici, a seconda delle esigenze. Il segnale nel dominio del tempo viene moltiplicato, mediante un esponenziale complesso, a una certa frequenza e integrato nel tempo per cui ogni segnale a tempo

discreto può essere rappresentato da una somma di seni e coseni, traslati e moltiplicati con un coefficiente che ne cambia l'ampiezza. Sebbene sia comunemente usata per l'elaborazione di segnali biologici, non è esattamente adatta per rappresentare il segnale fPCG, distorto dalla presenza di diversi rumori non stazionari e variabili nel tempo, poiché non fornisce informazioni sul contenuto in frequenza localizzato nel tempo. La trasformata di Fourier a tempo breve (STFT), sviluppata per l'analisi in entrambi i domini e per il superamento di alcune limitazioni della tradizionale FT, si è dimostrata però un valido strumento diagnostico per la previsione di anomalie fetali.^[25]

Trasformata Wavelet (WT): è uno degli algoritmi più usati ed efficaci per l'estrazione e l'elaborazione dei segnali fPCG. È stato sviluppato al fine di ottenere contemporaneamente un'alta risoluzione nel tempo e informazioni sulla frequenza di un segnale dato in ingresso, confrontandolo con la funzione wavelet, ovvero, eseguendo una convoluzione con una finestra variabile nel tempo nota come onda madre (a differenza della FT che utilizza una finestra costante). In base alla grandezza dell'onda, possono essere estratte diverse caratteristiche: se l'onda è stretta vengono estratte le componenti ad alta frequenza, se più dilatata le componenti a bassa frequenza.^[25] Quindi si decompone il segnale in ingresso in una serie di oscillazioni, simili a onde, facendo attenzione a selezionare un insieme adeguato di parametri come l'onda madre, la tecnica di soglia o il livello di decomposizione in modo tale da sopprimere il rumore. Risulta però inefficiente nell'eliminare le interferenze che ricadono nella stessa banda di frequenza mentre è efficace per i rumori bianchi, fuori banda e impulsivi. Inoltre, l'efficacia del filtro può essere poi incrementata combinando questo algoritmo con altri metodi di filtrazione.^[18]

Decomposizione in modalità empirica (EMD): algoritmo usato per la decomposizione di segnali non lineari e non stazionari che permette di estrarre da un segnale diverse componenti in frequenza istantanee, a partire da quelle ad alta frequenza fino alle più basse. Il segnale in ingresso è suddiviso nelle cosiddette funzioni di modalità intrinseca (FMI), che rappresentano una determinata banda di frequenza. Viene individuato l'involuppo superiore e inferiore del segnale, i massimi e i minimi locali e la media degli involuppi viene sottratta al segnale stesso. Il vantaggio di questo algoritmo è che la funzione di base usata per la decomposizione deriva direttamente dal segnale e di conseguenza si ha una migliore rappresentazione dello stesso.^[26] Inoltre, questo metodo si è dimostrato, mediante alcuni studi, essere efficace nel sopprimere le interferenze a bassa frequenza, tuttavia, la sua applicazione ai segnali fPCG è ancora argomento di ricerca.

Filtri adattivi: rappresentano un metodo diretto di filtraggio, ossia, permettono di stimare il segnale di interesse corrotto da rumore facendolo passare attraverso un filtro che rimuove le interferenze, lasciando le caratteristiche del segnale invariate. Sono filtri digitali che forniscono una soluzione ottimale, basata su un algoritmo ricorsivo, sia per segnali stazionari che non stazionari.^[23] L'eliminazione del rumore risulta insoddisfacente nel caso venga applicato un solo filtro adattivo poiché restano nel segnale molte altre interferenze, in particolare le componenti materne, per questo è necessario che tale metodo venga migliorato per un suo utilizzo sui segnali fPCG.^[18]

Separazione cieca delle sorgenti (BSS): mentre la FT e la WT sono caratterizzate da una funzione di base predefinita, questa tecnica consente di separare le sorgenti di segnale linearmente indipendenti da un insieme di segnali lineari e istantanei in base a un criterio statistico e viene utilizzata in particolare per l'analisi delle componenti principali (PCA) o l'analisi delle componenti indipendenti (ICA). I dati in ingresso vengono proiettati in uno spazio dimensionale superiore, cioè, viene creata la matrice di incorporamento dei dati in input e viene derivato un insieme di vettori indipendenti, il quale, dopo la proiezione verrà tradotto nelle varie componenti principali o indipendenti. Il rumore viene eliminato impostando una colonna della matrice pari a zero e riproiettandola nello spazio del segnale, ma a causa della loro non stazionarietà sono necessari frequenti ricalcoli.^[27] L'algoritmo si è dimostrato affidabile per l'estrazione dei FHS ma anche per altri segnali come i MHS e per altre componenti indipendenti, sebbene non garantisca una rappresentazione effettiva delle caratteristiche del segnale.

Distribuzione di Wigner Ville (WVD): è uno strumento di trasformazione del segnale sia nel dominio del tempo che della frequenza non molto utilizzato per l'eliminazione del rumore dato che non restituisce il segnale completo a causa di perdite di informazioni sulla fase. Applicato a un fPCG però permette di analizzare le diverse componenti di un suono cardiaco analizzando le loro frequenze istantanee.^[22]

In conclusione, tutti questi metodi, se applicati a segnali non stazionari come il fPCG, spesso producono risultati inappropriati proprio a causa dell'elevata rumorosità e ad oggi risulta quindi necessario un ulteriore sviluppo di algoritmi di filtraggio più precisi nell'ambito della fonocardiografia fetale, capaci di fornire maggiori dettagli e una migliore localizzazione dei suoni seppur con un SNR molto basso.

3.2.2 Tecniche di rilevamento dei suoni cardiaci

Dopo l'estrazione del segnale si passa alla sua segmentazione, ossia, vengono rilevati i FHS al fine di ottenere maggiori informazioni utili circa la FHR, anche se, risulta comunque complicato il loro rilevamento su dati filtrati. Gli algoritmi più semplici usati a tale scopo si basano sulla creazione di un inviluppo e sulla ricerca dei massimi locali del segnale. Nel campo della fonocardiografia classica, diversi sono gli studi incentrati nell'implementazione di metodi capaci di rilevare correttamente i suoni cardiaci e molti di questi sono usati anche per la fonocardiografia fetale, per esempio:

Autocorrelazione: è una delle tecniche più vecchie, usata per il rilevamento dei suoni cardiaci, in particolare l'S1. Consiste nel controllare la somiglianza tra due campioni di un dato segnale in funzione del ritardo, enfatizzando le onde che si verificano periodicamente e smorzando gli eventi non periodici correlati ai vari artefatti, al rumore bianco casuale e alla deriva della linea di base. Applicata ad un segnale fPCG, questa tecnica rileva le onde dei suoni cardiaci ed estrae la frequenza fondamentale della FHR, nel caso in cui il segnale sia già stato filtrato e venga scelta una finestra di calcolo efficiente. Infatti, il rilevamento dei picchi risulta sensibile al rumore e data la presenza di diverse interferenze ad alta intensità, non stazionarie il risultato non è considerato affidabile.^[28] Inoltre, se viene scelta una finestra breve questa considera il rumore parte dei battiti cardiaci mentre una finestra lunga risulta sensibile alla variazione degli intervalli intracardiaci. Pertanto, l'autocorrelazione è inefficace per l'estrazione dei parametri da un segnale rumoroso.^[29]

Inviluppo di Shannon: questo algoritmo è alla base dei metodi incentrati sul rilevamento dell'energia ed usato come inviluppo del suono cardiaco. Mediante il calcolo dell'energia di Shannon, il segnale viene segmentato e vengono enfatizzati i suoni di media intensità, mentre si attenuano quelli di bassa intensità che prevalgono.^[30] Alcuni studi hanno dimostrato però che tale metodo risulta sensibile ai mormorii del cuore che portano a false segmentazioni, in quanto, nella fase di pre-elaborazione, non tutti i soffi cardiaci vengono rimossi poiché si sovrappongono al primo suono cardiaco. Essendo in grado di attenuare l'effetto dei rumori a bassa intensità, aumentando l'ordine dell'algoritmo, l'effetto dei soffi viene indebolito ma con conseguente indebolimento dell'intensità dell'S2 e riduzione dell'efficienza computazionale.^[31] La separazione dei suoni e dei soffi cardiaci poi avviene mediante il rilevamento dei minimi di ciascun picco dell'inviluppo energetico, applicando una soglia fissa, a partire dal valore massimo, per la loro localizzazione. L'identificazione dei suoni si ottiene confrontando le differenze tra due suoni consecutivi, di cui il primo compreso in uno spazio minore rispetto al secondo, e la durata può variare se non si tiene conto della scelta della soglia.^[32]

Modello di Markov nascosto dipendente dalla durata (DHMM): è uno strumento statistico utilizzato per descrivere dati sequenziali e, applicato alla fonocardiografia, permette il rilevamento dei suoni cardiaci e degli intervalli sistolici e diastolici. Opera facendo inferenze sulla probabilità di essere in certi stati nascosti, muovendosi tra questi e controllando le osservazioni generate da ciascun stato: gli stati nascosti coincidono con l'S1, l'S2, la sistole e la diastole mentre la sequenza osservata è il segnale fPCG. Questo algoritmo è basato sulla proprietà di Markov secondo cui lo stato successivo dipende solo dallo stato occupato nella fase corrente e ciò è valido per i suoni cardiaci poiché lo stato successivo può essere raggiunto solo da un particolare stato precedente.^[33] Dunque, con questo metodo vengono identificate le sequenze dei suoni più probabili in base alla durata degli eventi e dell'ampiezza del segnale e si è rivelato adatto per la segmentazione di reali segnali fonocardiografici.

Algoritmo EEMD combinato alle caratteristiche della curtosi: questo metodo di segmentazione ed estrazione dei suoni cardiaci combina l'EMD e le caratteristiche della curtosi (indice statistico) in modo che con la prima venga segmentato il segnale e con le seconde vengono identificati i suoni e classificati, grazie alla loro capacità di rilevare i cambiamenti delle onde. In vari studi si è dimostrato efficace nel predire le posizioni dei suoni S1 e S2 ed estrarli, sia in condizioni normali sia in presenza di soffi gravi sovrapposti ai suoni.^[34]

Trasformata di Hilbert (HT): rappresenta un metodo di trasformazione nel dominio del tempo e della frequenza, particolarmente usato nell'analisi di segnali non stazionari e non lineari. Effettua la scomposizione del segnale in modo adattivo, mediante EMD, ed estrae la frequenza e l'ampiezza istantanee, fornendo quindi una risoluzione precisa della distribuzione tridimensionale, nel tempo e nella frequenza, dell'energia, ossia dello spettro del segnale. Una volta estratto l'involuppo del segnale si procede alla localizzazione temporale dei suoni e dei soffi cardiaci, si individuano i limiti dei segmenti dei FHS, che vengono poi classificati in base alle caratteristiche temporali. Tuttavia, risulta inferiore, in termini di accuratezza, rispetto agli altri metodi ed è utilizzato per lo più nella fonocardiografia convenzionale.^[35]

Regressione gaussiana: viene utilizzata in particolar modo per il rilevamento dei due suoni cardiaci a partire da segnali patologici contenenti diversi tipi di soffi cardiaci. Alcuni studi hanno confermato l'efficacia della regressione capace di rendere il profilo del segnale lineare e di discriminare i soffi dalle componenti S1 e S2, esaminando il peso e la diffusione delle curve gaussiane considerate come parametri caratteristici.^[36]

3.2.3 Calcolo della frequenza cardiaca fetale

Il segnale fPCG segmentato viene utilizzato anche per il calcolo della FHR istantanea corrispondente a ciascun ciclo cardiaco, un parametro molto importante per la valutazione del benessere fetale, il cui valore diminuisce leggermente con l'età gestazionale. Il suo calcolo consiste nel misurare l'intervallo di tempo tra i fronti di salita degli impulsi rettangolari dell'involuppo del segnale e viene rappresentato con l'espressione $T(j)$, dove j è il conteggio dei battiti attuali. La frequenza cardiaca in battiti al minuto, corrispondente a ciascun conteggio j , è poi ottenuta con la seguente formula:

$$FHR (bpm) = \frac{60}{T(j)} \quad (1)$$

Il fronte di salita che viene preso in considerazione è solitamente il suono S1, dato che rappresenta la componente del segnale con maggior ampiezza. L'algoritmo, utilizzato per il calcolo, richiede come ingresso il segnale fPCG già segmentato, ossia convertito in una serie di impulsi rettangolari per la separazione e l'identificazione dei suoni S1 e S2. Moltiplicando la serie di impulsi con la versione filtrata del segnale si ottiene la forma d'onda, nel dominio del tempo, del segnale segmentato e si procede poi con il rilevamento del fronte di salita e con la misura della differenza temporale tra due fronti consecutivi, i suoni S1. Il valore della FHR viene quindi calcolato con la formula sopra citata (1) e, registrando i suoi valori battito per battito, ne viene generata una traccia. Gli algoritmi, già descritti, utilizzati a tale scopo, sono generalmente l'autocorrelazione e la trasformata Wavelet.

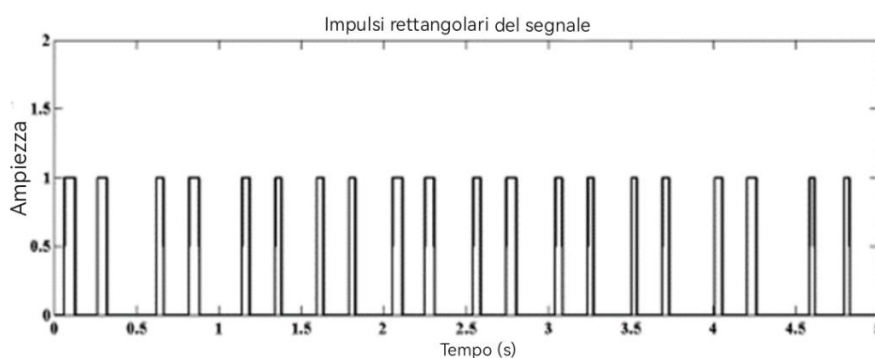


Fig.11 Impulsi rettangolari dell'involuppo del segnale fPCG. [37]

Il tracciato FHR ottenuto contiene però molti artefatti, dovuti ai movimenti del feto e della madre o allo spostamento del trasduttore, che generano valori errati della frequenza. Per questo è importante una loro rimozione tramite l'uso di un altro algoritmo specifico, nel quale ogni valore,

dato come ingresso, viene controllato e corretto affinché sia compreso tra i 50 e i 250 bpm e possa essere considerato valido. Se il valore della FHR è minore di 50 o maggiore di 250, questo viene sostituito con il valor medio corrente e solo dopo sarà registrato e visualizzato.^[37]

3.2.4 Metodi di estrazione e classificazione dei soffi cardiaci

Grazie all'elaborazione e all'analisi del fonocardiogramma è possibile individuare alcune malattie cardiache fetali principalmente mediante il rilevamento dei soffi cardiaci, che normalmente non vengono individuati durante la gravidanza. Si possono però identificare anche diverse anomalie del cuore, irregolarità del ritmo cardiaco come aritmie, bradicardia e tachicardia, extrasistole e i movimenti respiratori del feto, dato che una loro assenza è indice di una restrizione della crescita intrauterina.

I soffi cardiaci rappresentano dei rumori anomali prodotti da un flusso turbolento del sangue, nel passaggio tra le diverse strutture del cuore, il quale solitamente risulta silenzioso e caratterizzato da un flusso laminare. Questi differiscono dai suoni cardiaci, caratterizzati da un sottofondo oscillante, poiché la turbolenza è uno stato dinamico caotico. Non sempre i soffi però sono legati a malattie cardiovascolari, infatti, questi possono essere classificati come innocenti se derivano da un semplice incremento della velocità del sangue e spesso spariscono nel tempo o durante l'infanzia, altrimenti sono classificati come patologici e sono la conseguenza di alterazioni anatomiche e funzionali delle strutture cardiovascolari, ma anche in questo caso potrebbero manifestarsi più tardi nella gravidanza con l'aumento della pressione sanguigna fetale.^[38] Pertanto, il soffio diagnosticato non fornisce sempre informazioni attendibili. Da un punto di vista clinico, durante l'auscultazione vengono osservati i seguenti parametri relativi ai soffi:

- Tempo e durata, il primo affinché i soffi vengano classificati come sistolici o diastolici, mentre la seconda viene calcolata come la lunghezza della finestra temporale contenente il soffio rispetto alla durata del ciclo cardiaco.
- Intensità, il rapporto medio tra l'intensità massima del suono S1 e quella del soffio.
- punto di massima intensità e radiazione, ossia il punto dove il mormorio può essere ascoltato meglio e la direzione verso cui si irradia il suono (solitamente quella del flusso sanguigno).
- Frequenza dominante, frequenza della massima componente spettrale.

- Forma, che descrive il cambio di intensità durante il battito ed è correlata alla velocità. Viene classificata in crescendo, la derivata è positiva sopra una data soglia durante l'intero soffio, decrescendo, derivata negativa sopra una data soglia durante l'intero soffio, tipo banda, valore assoluto della derivata sotto una soglia, oppure crescendo-decrescendo, derivata positiva all'inizio e negativa alla fine del soffio.
- il carattere dato dall'altezza del soffio e dalla configurazione spettrale.^[39]

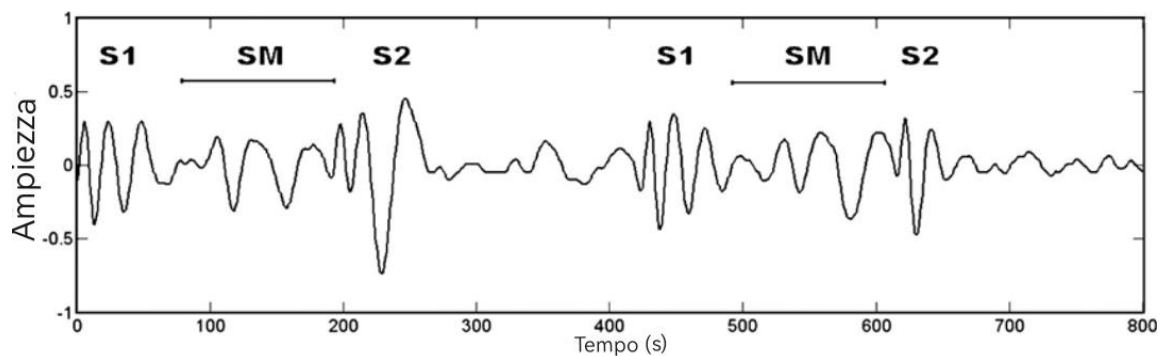


Fig.12 Tipico soffio cardiaco sistolico fetale (SM) registrato nella 32^a settimana di gestazione, causato da un difetto del setto ventricolare (VSD). [13]

Nella fonocardiografia convenzionale, diversi sono i metodi per l'estrazione e la classificazione dei soffi cardiaci e questi possono essere usati solo parzialmente sui segnali fPCG, nei quali il rilevamento dei soffi risulta difficile a causa della presenza di rumore proveniente da più fonti che danneggia il segnale cardiaco del feto, già di bassa intensità. Anche la loro identificazione richiede l'uso di algoritmi che tengono conto del fatto che i soffi, se presenti, rappresentano delle componenti del segnale che si ripetono consecutivamente in quasi tutti i cicli cardiaci con simile durata, forma e momento, mentre il rumore non è correlato alla frequenza cardiaca.^[22] Tralasciando i suoni S1 e S2, vengono indagate solo le sezioni temporali interne della sistole e della diastole, eliminando gli intervalli fortemente disturbati e confrontando e facendo una media dei segnali registrati in questi intervalli al fine di trovare un segnale comune e sistematico. Dunque, viene selezionato un primo intervallo e assunto come forma d'onda iniziale della media, viene poi confrontato con gli intervalli consecutivi e, se il coefficiente di correlazione è maggiore di una determinata soglia, allora la corrispondente forma d'onda viene inserita nella media, altrimenti rifiutata. Infine, se il numero degli intervalli accettati supera un dato limite verrà selezionato un nuovo intervallo iniziale e verrà ripetuta la sequenza per costruire il set successivo. Quando il numero di set cercati supera un certo numero

la ricerca termina e vengono valutati i risultati: il set con la correlazione media più alta sarà considerato come il risultato finale del soffio.^[13]

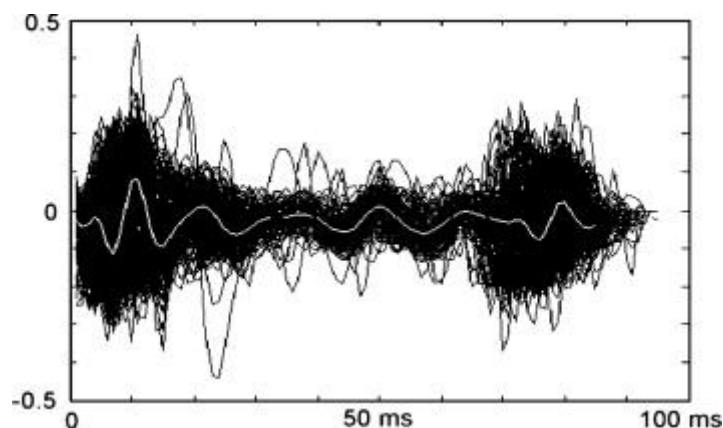


Fig.13 Illustrazione della forma d'onda risultante di un soffio sistolico (linea bianca), calcolata mediante la media ponderata di 150 segmenti sistolici. [13]

Da uno studio condotto da Kovács e altri circa lo sviluppo di un metodo per il rilevamento prenatale dei soffi cardiaci mediante fPCG, viene utilizzato proprio il metodo, sopra descritto, basato sulla correlazione. I segnali già elaborati, misurati a partire da diverse donne incinte, presentavano diversi tipi di soffi, le cui cause sono state poi identificate ricorrendo all'ecocardiografia e a successivi esami sul neonato. Molti di questi furono classificati come innocenti mentre altri legati a disfunzioni cardiache. Pertanto, grazie all'uso di questo metodo, gli autori sono arrivati alla conclusione che la fPCG risulta adatta al rilevamento dei soffi a fini diagnostici e ciò viene dimostrato anche mediante lo sviluppo di altri studi basati sulla stessa tecnica.^[40]

Per la classificazione dei vari tipi di soffi si fa riferimento alle diverse informazioni presenti in letteratura circa i soffi cardiaci presenti nei bambini, di cui sono disponibili anche dei campioni sonori per l'identificazione di malattie particolari. Essendo però la circolazione fetale nettamente diversa da quella postnatale, questi dati non possono essere sfruttati del tutto. Infatti, gli intervalli di tempo sono molto più brevi, le larghezze di banda più ristrette e le informazioni ricavate dal segnale, ricevuto dai diversi punti dell'addome materno, sono limitate. Dunque, le correlazioni dei soffi con i diversi difetti morfologici possibili devono essere stabilite sia facendo riferimento alle varie informazioni e sia effettuando un gran numero di misurazioni. In conclusione, grazie alla fonocardiografia, è possibile scoprire in anticipo la presenza di eventuali soffi e, quindi, di malattie cardiache contribuendo ad una diagnosi e ad un trattamento precoce, ma non può essere usato come strumento diagnostico autonomo e le informazioni che fornisce richiedono necessariamente un'indagine medica approfondita mediante esame ecocardiografico.^[40]

3.3 Modello del segnale

Dalle misurazioni ottenute mediante la fonocardiografia è possibile valutare anche le informazioni nascoste tra le forme d'onda dei suoni e determinare la FHR effettuando una loro modellizzazione e confrontando i valori. Si tratta però di un compito complesso dato che le varie componenti del segnale sono tra loro sovrapposte nel tempo e presentano spettri molto simili. Uno dei problemi relativi alla modellizzazione riguarda lo split, cioè la differenza di tempo tra la chiusura delle valvole cardiache che avviene simultaneamente e che, nel caso dei feti, è difficile da misurare, anche con metodi ecocardiografici, per cui non ci sono molte informazioni a riguardo. Le conoscenze sulle caratteristiche di tutte le singole componenti che costituiscono il segnale restano ancora del tutto inesplorate ma alcuni studi in letteratura hanno proposto modelli basati sulla sovrapposizione lineare di tali componenti. L'fPCG viene modellato come somma di onde deterministiche, ricorrenti quasi periodicamente, e l'intervallo tra le onde è considerato anch'esso un processo deterministico che nei pazienti sani è perlopiù costante ma la forma, l'ampiezza e la durata variano da un battito cardiaco all'altro. Dunque, il modello può essere rappresentato dalla seguente espressione:

$$x(t)=s(t)+n(t)$$

dove $s(t)$ costituisce la sovrapposizione lineare dei segnali temporali dei FHS e dei MHS, la cui periodicità viene derivata dalla FHR e dalla MHR, mentre $n(t)$ rappresenta il rumore di fondo. I suoni S1 e S2, fetali e materni, vengono simulati sulla base di parametri espressi nel dominio del tempo e della frequenza utilizzando una modulazione smorzata (sinusoide esponenziale) o una modulazione gaussiana. Tra i parametri nel tempo abbiamo il rapporto delle ampiezze tra S1 e S2 e le loro deviazioni standard, la durata temporale e la distanza tra i due suoni, la FHR e lo split time, mentre nel dominio della frequenza i parametri sono le due frequenze centrali dei due suoni. Inoltre, con la modulazione smussata i suoni sono considerati sovrapposizioni di onde sinusoidali, a decadimento esponenziale, con frequenza di oscillazione linearmente decrescente e il ritardo tra due onde che si sovrappongono, per la produzione del rispettivo suono, è noto come split time (tempo parziale). Tuttavia, tale modello richiede un numero elevato di componenti, non considera la variabilità della FHR e non rappresenta accuratamente le componenti non stazionarie. La modulazione gaussiana, invece, permette di controllare la durata dell'involuppo, la posizione temporale delle componenti e la frequenza delle sinusoidi ma, durante la modellazione delle onde, non considera lo split presente tra i suoni S1 e S2 e, per la deduzione dei parametri del modello, è necessario un dizionario delle funzioni di riferimento.

Infine, i rumori vengono solitamente modellati facendo passare il rumore bianco attraverso un filtro passa basso (Butterworth) con frequenza di taglio di 25 Hz o un filtro passa alto con frequenza di taglio di 100 Hz oppure modellati come impulsi casuali ad ampiezza fissa con durata di 0,5-1,5 s. [18]

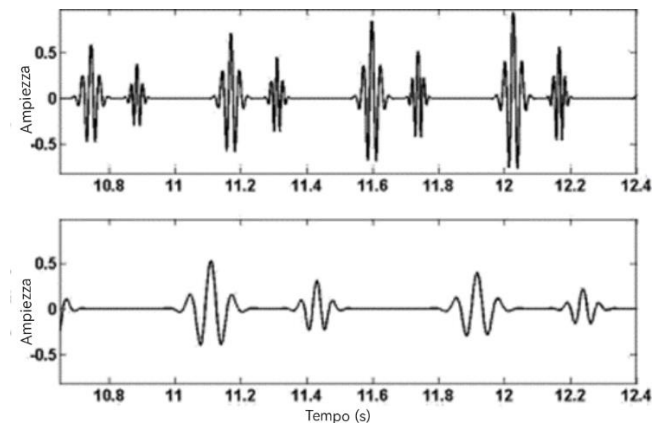


Fig.14 Zoom di due segnali in cui sono visibili quattro fotogrammi simulati dei FHS (in alto) e due fotogrammi simulati dei MHS (in basso).[17]

In uno studio condotto da Ruffo, Cesarelli e altri, è stato fornito un software di simulazione del segnale fPCG relativo ai diversi stati fisiologici fetali, utile per valutare gli algoritmi di estrazione della FHR e per essere usato come strumento didattico, ottenuto mediante un metodo proposto per la fonocardiografia convenzionale. Il software prevede la simulazione di vari modelli della FHR relativi alle diverse condizioni del feto, nonché simulazione dei FHS e dei rumori, utilizzando diversi valori del SNR. Le basse e alte frequenze tipiche dello spettro variabile della FHR vengono considerate comprese tra 0,04-0,2 Hz e 0,2-0,1 Hz rispettivamente con una media fissata a 140 bpm, ovvero entro l'intervallo di normalità (120-160 bpm). I FHS vengono generati come una serie di fotogrammi, ciascuno composto dai suoni S1 e S2 con una lunghezza corrispondente a un battito. Le onde sono state simulate, utilizzando la modulazione gaussiana, come sinusoidi con diverse frequenze centrali la cui durata e ampiezza dei picchi viene scelta in base ai risultati dello studio pilota, condotto per identificare le caratteristiche dei suoni. Per quanto riguarda i rumori, i MHS e i FM vengono simulati facendo passare un rumore bianco attraverso un filtro passa-basso Butterworth del quinto ordine con frequenza di cut-off di 25 Hz e, analogamente, i rumori esterni mediante lo stesso filtro passa-alto con frequenza di cut-off di 100 Hz. La presenza di picchi casuali lungo il segnale rappresenta la simulazione di rumori aggiuntivi, rumori bianchi e impulsi brevi. L'ampiezza massima dei disturbi viene scelta in base alle diverse condizioni di registrazione che devono essere simulate e, in generale, il software sviluppato consente di impostare le ampiezze a valori specifici al fine di ottenere segnali con diversi SNR. In conclusione, da questo studio, è stato dimostrato che il software risulta efficiente

per la valutazione e il miglioramento degli algoritmi di estrazione, in quanto confronta le serie simulate con le corrispondenti serie estratte mediante algoritmo, analizzando le differenze battito per battito.^[17]

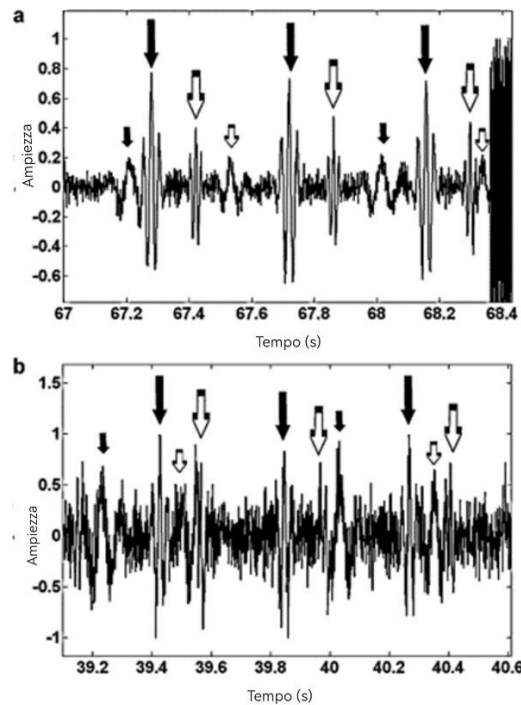


Fig.15 Esempi di tratti di registrazioni fPCG simulate con SNR = -5,8 dB (a) e SNR = -9,9 dB (b). Le frecce nere lunghe indicano l'S1 e le frecce nere corte indicano l'S1 materno. Le frecce bianche lunghe indicano l'S2 e le frecce bianche corte indicano il S2 materno. Alla fine di (a) è mostrato un esempio di rumore casuale. [17]

I modelli forniscono dei segnali fPCG abbastanza realistici e accettabili, sebbene non incorporino molte delle componenti presenti. Infatti, nei segnali acquisiti in tempo reale, la presenza dei MHS, le cui informazioni sono limitate, non è confermata, le varie componenti acustiche e di pressione variano la forma del segnale sul trasduttore, facendo scomparire i FHS nel dominio del tempo e della frequenza e la rimozione del segnale causa problemi di sincronizzazione, per cui in teoria viene smentita l'ipotesi della sovrapposizione lineare delle componenti.

3.4 Classificazione dei modelli

L'obiettivo principale degli algoritmi usati per l'elaborazione è diminuire la rumorosità del segnale estratto ma, per il riconoscimento e la classificazione dei modelli di segnale fPCG, si ricorre ancora all'uso di altri algoritmi di apprendimento automatico. In particolare, sono stati sviluppati dei modelli basati sul sistema di inferenza neuro-fuzzy adattivo (ANFIS) per la classificazione dello stato di salute del feto, a partire dall'analisi della FHR. L'ANFIS è una classe di reti adattive equivalenti ai sistemi di inferenza fuzzy (FIS), framework informatico popolare che realizza un mapping di input e output mediante l'inferenza di regole linguistiche. Le caratteristiche estratte dal segnale fPCG vengono fornite come input al modello, ovvero la FHR basale, la variabilità, le accelerazioni e le decelerazioni. Sulla base degli input vengono poi costruite una serie di funzioni di appartenenza, con le rispettive regole di inferenza, per definire il grado di appartenenza delle variabili di input. Un solo output viene utilizzato per classificare lo stato di salute del feto come normale, sospetto o anormale. Sebbene questi modelli mostrino validi risultati, non sono ancora del tutto accettati e implementati come metodi completamente affidabili.^[37]

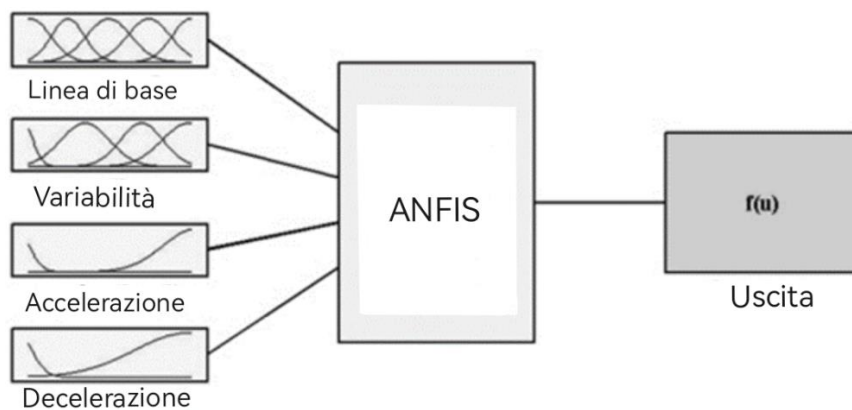


Fig.16 Modello ANFIS per l'assistenza prenatale [37]

Chourasia e altri, hanno condotto uno studio in cui viene proposto un metodo, applicato alla fonocardiografia fetale, basato sulla logica fuzzy, un potente strumento in grado di valutare e gestire le incertezze dovute a variazioni dei modelli della FHR acquisiti. Il segnale registrato viene elaborato al fine di estrarre il tracciato e i relativi quattro parametri, necessari per la diagnosi, che saranno poi serviti come ingresso al sistema diagnostico. Quest'ultimo è un sistema di logica fuzzy di tipo 2 basato su regole, costruite sulla base di linee guida standard cliniche relative ai parametri della FHR,

e funzioni di appartenenza tridimensionali, costruite a partire dagli input, che vengono scelte come un intervallo di valori in modo da rappresentare il livello di incertezza.

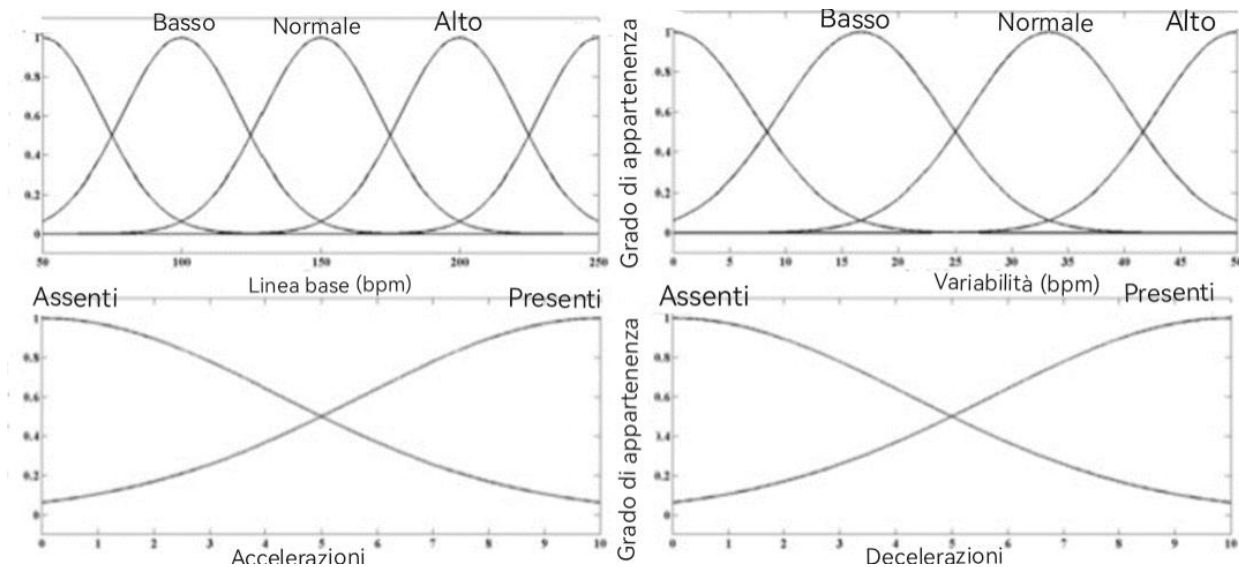


Fig.17 Esempi di funzioni di appartenenza iniziale di quattro input [37]

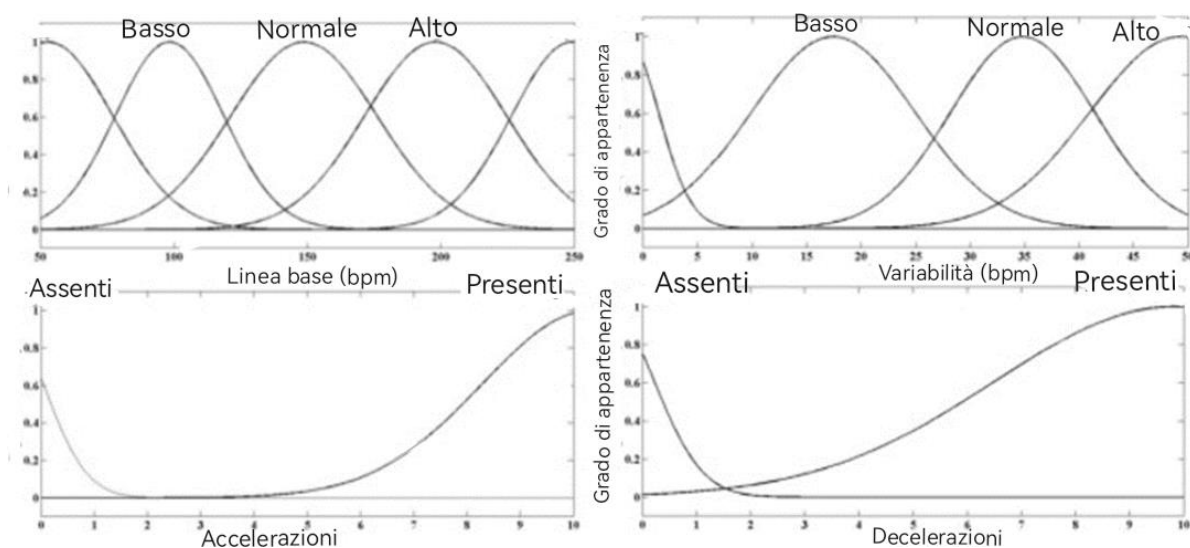


Fig.18 Funzioni di appartenenza finali di quattro input [37]

Vari test hanno poi dimostrato l'efficacia e l'ottima prestazione di questo metodo, confrontando i risultati con quelli delle tradizionali tecniche di monitoraggio, come la CTG, e in futuro, grazie a

questo studio, sarà possibile utilizzare un sistema, economico e affidabile, per l'assistenza prenatale continua e a lungo termine.^[41]

Altri studi si sono incentrati sull'uso di algoritmi di diverso tipo, come la regressione lineare, l'ICA (analisi delle componenti indipendenti) o i processi gaussiani, ma, nonostante la maggior parte di essi mostri buone prestazioni nella classificazione dei segnali rimane il problema della difficoltà relativa all'eliminazione dei rumori, causa principale di risultati non del tutto affidabili.

CONCLUSIONE

Tale ricerca ha permesso di analizzare in modo approfondito la fonocardiografia fetale con lo scopo di presentare una tecnica promettente che sta acquisendo sempre più importanza nel campo del monitoraggio prenatale per la sua non invasività e facilità di applicazione. In particolare, sono stati descritti i metodi di acquisizione e processamento del segnale, essenziali per l'estrazione delle componenti d'interesse, quali i suoni cardiaci e la frequenza cardiaca, il cui monitoraggio continuo e affidabile è fondamentale per comprendere lo stato di salute del feto. Ciò che è emerso è che il principale limite di tale tecnica è associato alla rumorosità del segnale, distorto dai vari artefatti che si sovrappongono nel dominio del tempo e della frequenza e che necessitano di essere eliminati. Per risolvere tale problema sono stati condotti vari studi che propongono diversi algoritmi di filtraggio specifici: il segnale registrato viene prima pre-elaborato con i tradizionali filtri passa basso per l'eliminazione dei rumori fuori banda e poi si procede all'applicazione di metodi elaborati per l'estrazione e la segmentazione del segnale, da cui si ricavano delle occorrenze dei due suoni cardiaci S1 e S2, la loro ampiezza, distanza e durata, e da cui è possibile calcolare la FHR. Alcuni di questi permettono il rilevamento di anomalie dell'attività cardiaca, in particolari i soffi cardiaci, di cui viene fatta una classificazione, e ciò rappresenta un vantaggio rispetto alle altre tecniche di monitoraggio, che risultano non essere in grado di rilevarli. Sebbene tali studi abbiano ottenuto risultati promettenti, questi sono considerati non del tutto affidabili, data la natura del segnale non stazionario, la cui elaborazione è assai complessa, e talvolta risultano inappropriati per l'elevata rumorosità. Di conseguenza, è possibile affermare che sia necessario un loro miglioramento o lo sviluppo di metodi più sofisticati mediante ricerche più approfondite. Tuttavia, la mancanza di dati di alta qualità raccolti in unico database e le scarse informazioni presenti in letteratura rallentano tale processo, rappresentando un ulteriore limite tipico della fonocardiografia fetale. A tal proposito, sono stati proposti algoritmi basati sull'apprendimento automatico che, applicati a tale campo, realizzano modelli dei segnali fPCG in modo tale da confrontare le simulazioni con i segnali ottenuti dagli algoritmi di elaborazione, per migliorarne le prestazioni. Anche in questo caso, tali metodi si sono dimostrati efficaci soprattutto nella classificazione dei tracciati ma non nell'incremento della qualità dei risultati. In conclusione, data la potenzialità e la validità della fPCG, la ricerca futura dovrebbe concentrarsi su un'ottimizzazione nel campo dell'elaborazione e dell'acquisizione del segnale affinché, riducendo al minimo i vari limiti, tale tecnica potrà finalmente sorpassare, in termini di accuratezza, le altre metodiche attualmente utilizzate e rappresentare in futuro la principale tecnica di monitoraggio fetale.

Bibliografia

- [1] ministero della salute (<https://www.salute.gov.it>)
- [2] Espedito Moracci, 'Ostetricia e Ginecologia', Idelson Napoli, 1976, VI edizione.
- [3] Kenneth S. Saladin, 'Anatomia umana', Piccin, 2017, II edizione.
- [4] Eleftheria Pervolaraki, James Dachtler, Richard A. Anderson & Arun V. Holden, 'Ventricular myocardium development and the role of connexins in the human fetal heart', «Nature», Scientific Reports (2017), vol. 7.
- [5] Livio Zanoio, 'Ginecologia e ostetricia', Edra Masson, 2013, II edizione.
- [6] Luciano Vella, 'Enciclopedia medica italiana: Equilibrio-Genetica umana', USES, 1978, II edizione.
- [7] Giuseppe Pescetto, Luigi De Cecco, 'Manuale di ginecologia e ostetricia', SEU, 2017, V edizione.
- [8] Quinn A, Weir A, Shahani U, Bain R, Maas P, Donaldson G., 'Antenatal fetal magnetocardiography: a new method for fetal surveillance', Br J Obstet Gynaecol (1994), vol.101, pp 866-870.
- [9] F. Kovacs, M. Torok, I. Habermajer, 'A rule-based phonocardiographic method for long-term fetal heart rate monitoring', IEEE Trans. on Biomed. Eng. (2000), vol. 47, pp 124-130.
- [10] McDonnell, 'Knowledge-based interpretation of foetal phonocardiographic signals', IEE Proceedings (1990), vol. 137, pp.311–318.
- [11] G.Fradà, 'Semeiotica *Medica*', Piccin Nuova Libreria, 2009, IV edizione.
- [12] Katerina Barnova, Radana Kahankova, 'A comparative study of single-channel signal processing methods in fetal phonocardiography', PLoS One (2022).
- [13] Ferenc Kovács, Csaba Horváth 'Fetal phonocardiography-past and future possibilities', Computer Methods and Programs in Biomedicine (2011), vol. 104, pp.19-25 .
- [14] A.K. Mitra, N.K. Choudhary, A.S. Zadgaonkar. 'Development of an artificial womb for acoustical simulation of mother's abdomen', Int. J. Biomedical Engineering and Technology (2008), vol. 1, pp.315-328.
- [15] Peter Varady, Ludwig Wildt, Zolta'N Benyo', Achim Hein. 'An advanced method in fetal phonocardiography', Computer Methods and Programs in Biomedicine (2003), vol.3, pp.283-296.

- [16] A. M. Katz, 'Physiology of the Heart', Lippincott Williams & Wilkins, 2005, IV edizione.
- [17] M. Cesarelli, M. Ruffo, M. Romano, P. Bifulco, 'Simulation of foetal phonocardiographic recordings for testing of FHR extraction algorithms', *Comput. Methods Programs Biomed.*, (2012), vol.1, pp. 513-523.
- [18] Prashanth Chetlur Adithya , Ravi Sankar , 'Trend in fetal monitoring through phonocardiography: Challenges and future directions', *Biomedical signal processing and control* (2017), vol. 33, pp.289-305.
- [19] R. Sameni, G. Clifford, 'A review of fetal ECG signal processing: issues and promising directions', *U.S.m Natl. Libr. Med.* (2003), vol.3, pp. 4-20.
- [20] Z. Alfircvic, D. Devane, G. Gyte, 'Continuous cardiotocography as a form of electronic fetal monitoring for fetal assessment during labour' (Review), *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013.
- [21] Radana Kahankova, Martina Mikolasova, 'A Review of Recent Advances and Future Developments in Fetal Phonocardiography', *IEEE Reviews in biomedical engineering* (2023), vol. 16, pp.653-671.
- [22] Joachim Nagel, "New Diagnostic and Technical Aspects of Fetal Phonocardiography," *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* (1986), vol. 23, pp. 295- 303.
- [23] Venkata, Akshay, Bhargav, Krishna, Vadali, 'A Comparative Study of Signal Processing Methods for Fetal Phonocardiography Analysis', *University of South Florida* (2018).
- [24] J. Chen, K. Phua, Y. Song, and L. Shue, 'A portable phonocardiographic fetal heart rate monitor', in *Proc. IEEE Int. Symp. Circuits Systems. Island Kos* (2006).
- [25] S. Messer, A. John, A. Derek, 'Optimal wavelet denoising for phonocardiograms', *Microelectron. J.*(2001), vol. 32, pp. 931-941.
- [26] N. E. Huang et al., 'The empirical mode decomposition and the hilbert spectrum for nonlinear and non-stationary time series analysis', *Phys. Eng. Sci.* (1998), vol. 454, pp. 903–995.
- [27] G. Clifford, 'Blind Source Separation Using Principal Component Analysis and Independent Component Analysis', *Computer Science, Engineering, Physics* 2008.
- [28] R. Pretlow, S. John, 'Signal Processing Methodologies for an Acoustic Fetal Heart Rate Monitor', *Old Dominion University Research Foundation Virginia* (1991).

- [29] F. Kovacs, C. Horvath, A. Balogh, H. Gabor, 'Extended noninvasive fetal monitoring by detailed analysis of data measured with phonocardiography', *IEEE Trans. Biomed. Eng.* (2011), vol.58, pp. 64-70.
- [30] H Liang, S Lukkarinen, I Hartimo, 'Heart Sound Segmentation Algorithm Based on Heart Sound Envelopogram', Helsinki University of Technology (1997).
- [31] Xinpei Wang, Yuanyang Li and Churan Sun, Changchun Liu, 'Detection of the First and Second Heart Sound Using Heart Sound Energy', School of Control Science and Engineering Shandong University Jinan, Shandong Province, P.R. China (2009).
- [32] Lotfi Hamza Cherif, 'Segmentation of heart sounds and heart murmurs', *Journal of Mechanics in Medicine and Biology* (2008), vol. 8, pp. 549-559.
- [33] David B. Springer, Lionel Tarassenko and Gari D. Clifford, 'Logistic Regression-HSMM-Based Heart Sound Segmentation', *IEEE Trans Biomed Eng* (2016), vol. 63, pp. 822-832.
- [34] Chrysa D. Papadaniil, Leontios Hadjileontiadis, 'Efficient Heart Sound Segmentation and Extraction Using Ensemble Empirical Mode Decomposition and Kurtosis Features', Article in *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics* (2014), vol.18, pp. 1138-1152.
- [35] Yi-Li Tseng, Pin-Yu Ko & Fu-Shan Jaw, 'Detection of the third and fourth heart sounds using Hilbert-Huang transform', *BioMedical Engineering OnLine* (2012), vol.11, pp. 8.
- [36] X. Quan, J. Seok, and K. Bae, 'Detection of S1/S2 components with extraction of murmurs from phonocardiogram', *IEICE Trans. Inf. Syst.* (2015), vol. 98, pp. 745-748
- [37] V. Chourasia, A. Tiwari, G. Ranjan, 'A novel approach for phonocardiographic signals processing to make possible fetal heart rate evaluations', *Digital Signal Process.* (2014), vol. 30, pp. 165-183.
- [38] A. G. Tilkian and M. B. Conover, 'Understanding heart sounds and murmurs: with an introduction to lung sounds'. Saunders, 2001, IV edizione.
- [39] B. Karnath and W. Thornton, 'Auscultation of the heart', *Hosp. Physician* (2002), vol. 38, pp. 39-43.
- [40] F. Kovács, N. Kersner, K. Kádár, and G. Hosszú, 'Computer method for perinatal screening of cardiac murmur using fetal phonocardiography', *Comput. Biol. Med.* (2009), vol. 39, pp. 1130-1136.

[41] V. Chourasia, A. Tiwari, R. Gangopadhyay, 'Interval type-2 fuzzy logic based antenatal care system using phonocardiography', J. Appl. SoftComput. (2014), vol. 14, pp. 489-497.

Ringraziamenti

Vorrei ringraziare tutte le persone che sono state al mio fianco durante questo percorso importante della mia vita, a chi ha creduto in me fin dall'inizio e fino alla fine.

Ringrazio la mia relatrice, la professoressa Laura Burattini, e la mia correlatrice, Agnese Sbröllini, per avermi guidato alla stesura dell'elaborato con disponibilità e gentilezza, fin dalla scelta dell'argomento.

Un grazie speciale ad Alessia, la persona con la quale ho condiviso ogni singolo momento di questa esperienza e che inconsapevolmente mi ha dato la forza di raggiungere questo traguardo. Grazie per avermi sempre aiutata consolandomi, rallegrandomi con la tua immancabile ironia e coinvolgendomi nelle tue pazzie. Sono stata davvero fortunata ad aver avuto sempre accanto un'amica e una complice come te e poter condividere questo giorno insieme per me è la soddisfazione più grande.

Ringrazio infinitamente la mia famiglia e i miei nonni che mi hanno sempre amata e supportata nelle mie scelte. Grazie perché il desiderio di rendervi orgogliosi ha sempre prevalso su qualsiasi difficoltà. In particolare, un grazie di cuore a mia sorella, il mio punto di riferimento e l'esempio più grande a cui mi ispiro ogni giorno. Grazie per tutto l'amore e il sostegno che mi dai, non avrei potuto avere di meglio. Infine, il ringraziamento più grande va al mio papà che con i suoi sacrifici e le varie difficoltà affrontate mi ha permesso di essere qui oggi, credendo in me in ogni singolo momento. Ti sarò sempre grata per questo e spero di averti reso fiero di me oggi.

Grazie a Camilla, Jessica e Simona, le migliori amiche che sono state al mio fianco fin dall'infanzia. Vi sono grata per avermi insegnato il valore dell'amicizia, per avermi dimostrato il vostro amore e supporto anche nei piccoli gesti e per avermi donato le risate migliori e i ricordi più belli. Grazie per essere state anche voi il mio punto di forza, vi riserverò sempre un posto speciale nel mio cuore.

Grazie a Consuelo, l'amica incontrata durante questo cammino e con cui mi sono ritrovata a condividere ansie ed esami, durante i quali è sempre riuscita a strapparmi un sorriso, e a raggiungere insieme questo obiettivo. Grazie anche a tutte le persone conosciute all'università e che hanno fatto parte di questa mia esperienza.

Ringrazio anche i miei due bellissimi gatti, entrati nella mia vita proprio all'inizio di questo percorso, che mi hanno fatto compagnia nelle giornate di studio matto e disperato, dormendo sul mio letto e dimostrandomi affetto con le loro fusa e i loro morsetti. Prendermi cura di loro, coccolarli e giocare insieme mi ha sempre aiutata a calmarmi nei miei momenti di stress e il pensiero di tornare a casa

sapendo di essere accolta anche da loro mi ha dato forza nel resistere. Siete una delle mie gioie più grandi.

In ultimo vorrei ringraziare anche me stessa per la mia determinazione e tenacia nel seguire i miei sogni.