

UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI INGEGNERIA

Corso di Laurea triennale in INGEGNERIA BIOMEDICA

STIMA INDIRETTA DELL'INTERVALLO ELETTROCARDIOGRAFICO QT DA FONOCARDIOGRAFIA FETALE

INDIRECT ESTIMATION OF THE ELECTROCARDIOGRAPHIC QT INTERVAL FROM FETAL PHONOCARDIOGRAPHY

Relatore:
Prof.ssa Laura Burattini

Tesi di Laurea di:
Arianna Fenice

Correlatore:
Dott.ssa Agnese Sbrollini

A.A 2022/2023

ABSTRACT

Il cuore è considerato uno tra i più importanti organi vitali ed è uno dei primi a svilupparsi durante la gravidanza dato che comincia a battere dopo quattro settimane dal concepimento. Dall'ottava settimana in poi, il cuore svolge a pieno tutte le sue funzionalità: fa circolare il sangue, garantendo sia il trasporto dell'ossigeno e di sostanze nutritive ai tessuti e alle cellule del corpo, sia il trasporto dell'anidride carbonica e prodotti di scarto per garantirne la loro rimozione dall'organismo.

Tuttavia, il cuore può essere soggetto a varie patologie che possono colpirlo anche nello stato fetale e che nei casi peggiori possono portare al decesso del feto.

Per questo motivo è fondamentale effettuare controlli per valutare il benessere del feto sin dall'inizio della gravidanza per diagnosticare e curare eventuali patologie.

A questo scopo sono state introdotte varie tecniche di monitoraggio cardiaco fetale e tra queste vi è la fonocardiografia fetale. La fonocardiografia fetale è una tecnica che consente di registrare e tracciare il suono del cuore, definito come segnale fonocardiografico. La fonocardiografia fetale (FPCG) è la registrazione dei suoni cardiaci fetali (FHS) mediante un piccolo sensore acustico posizionato sull'addome materno. Essendo fortemente contaminato dal rumore, l'elaborazione FPCG implica un filtraggio obbligatorio per rendere l'FPCG clinicamente utilizzabile.

È uno strumento di diagnosi particolarmente utile perché registra i suoni del cuore che sono direttamente correlati all'attività meccanica cardiaca. Dallo studio delle irregolarità presenti nel suono cardiaco è possibile rilevare la presenza di anomalie cardiache in modo efficace.

In questo studio si propone un modello per stimare l'intervallo elettrocardiografico QT dai suoni cardiaci fonocardiografici.

L'intervallo QT è definito come il tempo che intercorre dall'inizio del complesso QRS alla fine dell'onda T.

L'inizio del complesso QRS può essere determinato con precisione a causa dell'elevata ampiezza del complesso QRS, mentre la fine dell'onda T è spesso ambigua perché è graduale e facilmente oscurata da interferenze e rumore.

L’intervallo QT è un parametro importante per studiare il benessere del cuore fetale poiché intervalli QT troppo lunghi o troppo brevi vanno ad alterare in maniera consistente il corretto funzionamento del cuore.

L’intervallo QT stimato viene ricavato dai toni cardiaci S1 e S2 presenti nella fonocardiografia fetale. Partendo da questo è possibile calcolare il QT corretto, il parametro che viene usato per valutazioni di tipo clinico.

In questo studio, il valore del QT corretto (QTc) risulta essere di 483 ± 24 ms e di conseguenza, quello del QT stimato di 304 ± 15 ms.
Il valore del QT stimato (QT_est) e quello del QTc, , che si ottiene tramite la formula di Bazett, risultano essere superiori alla media dei valori di QTc e QT_est per il feto.

È fondamentale effettuare ricerche e approfondimenti in quest’ambito per diagnosticare preventivamente eventuali patologie e mettere in atto terapie efficaci per il feto.

INDICE

Introduzione……..I

1. Capitolo 1: Il feto: anatomia e fisiologia cardiaca fetale

1.1. Il passaggio da embrione a feto……1

1.2. Il sistema cardiovascolare fetale……..1

1.3. La circolazione fetale……..……4

1.4. Il battito cardiaco fetale……5

2. Capitolo 2: I segnali cardiaci fetali

2.1. L'elettrocardiografia fetale……..……6

2.1.1. L'elettrocardiografia fetale diretta…….…...…….7

2.1.2. L'elettrocardiografia fetale non invasiva……...7

2.1.3. I movimenti del feto……..9

2.1.4. Gli elettrodi: caratteristiche e configurazione……9

2.1.5. L'estrazione dell'elettrocardiogramma fetale……..12

2.1.6. L'elaborazione del segnale elettrocardiografico fetale……..…….…13

2.2. La fonografia fetale……15

2.2.1. I suoni del cuore……...15

2.2.2. Le fonti di rumore nella fonografia fetale……16

2.2.3. L'elaborazione del segnale fonocardiografico fetale…….…….....18

2.2.4. Il calcolo della frequenza cardiaca fetale dal fonografo ……..22

2.3. La magnetocardiografia fetale……...24

2.3.1. Il magnetocardiografo fetale……..……24

2.3.2. La magnetocardiografia fetale basata su magnetometri a pompaggio ottico…….…26

2.4. La cardiotocografia …….……..27

2.4.1. Il cardiotocografo e le tecniche di analisi……28

2.4.2. La cardiotocografia abbinata all'elettrocardiografia fetale.....30

2.4.3. L'analisi del tracciato cardiotocografico …….…..……30

2.5. L'ecocardiografia fetale…….……33

2.5.1. L'ecocardiografia a due dimensioni……34

2.5.2. L'ecocardiografia fetale a due dimensioni transvaginale.……34

2.5.3. L'ecocardiografia fetale a due dimensioni transaddominale……...35

2.5.4. L'ecocardiografia Doppler M-mode……...……35

2.5.5. L'ecocardiografia fetale a tre dimensioni……36

3. **Capitolo 3:** La stima dell'intervallo QT fetale
   3.1. Le anomalie dell'intervallo QT nel feto…….39
      3.1.1. La patologia dell'intervallo QT corto fetale…….39
      3.1.2. La patologia dell'intervallo QT lungo fetale……39
   3.2. La possibilità di prevedere la patologia dell'intervallo QT lungo fetale…….40
   3.3. La stima dell'intervallo QT fetale tramite segnale magnetocardiografico……..41
   3.4. La stima dell'intervallo QT fetale tramite segnale elettrocardiografico non invasivo……42
   3.5. La stima dell'intervallo QT fetale tramite segnale ecocardiografico……..44
4. **Capitolo 4:** La stima dell'intervallo QT elettrocardiografico fetale da toni fonocardiografici
   4.1. Database……45
   4.2. Metodo……..……46
   4.3. Risultati…….48
   4.4. Discussione……...……50

Conclusione ……...…….II
Bibliografia ……...….III

INTRODUZIONE

La gravidanza è una fase fisiologica in cui il corpo materno si trasforma per dare vita a un nuovo individuo. Sebbene sia un processo naturale, non è privo di complicazioni.
Per prevenirle, esistono una serie di cure che compongono l'assistenza prenatale offerta alla donna in gravidanza.

L'assistenza prenatale è una componente essenziale delle gravidanze per lo screening precoce delle anomalie e patologie prenatali.

Il monitoraggio del cuore e del Fetal Heart Rate (FHR), ossia del battito cardiaco, è uno strumento consolidato di sorveglianza fetale e offre importanti informazioni sulla salute del nascituro.

Lo studio dettagliato del modello FHR mostra che ci sono alcuni fattori idiopatici che possono convertire una gravidanza a basso rischio in una ad alto rischio.
Pertanto, tutte le gravidanze devono essere monitorate continuamente per identificare qualsiasi anomalia nel pattern FHR per il benessere fetale.

A questo scopo, vi sono diverse tecniche che consentono il monitoraggio e la diagnostica di eventuali patologie e che sono basate su varie tecnologie. Queste includono: l'elettrocardiografia fetale, la magnetocardiografia fetale, l'ecocardiografia fetale, la cardiotocografia fetale e la fonocardiografia fetale, su cui si presterà particolare attenzione.

Uno dei parametri importanti per il monitoraggio del benessere del cuore del feto è l'intervallo QT, il tratto dell' elettrocardiogramma che si estende dall'inizio del complesso QRS fino al termine dell'onda T, poiché può essere caratterizzato da diverse patologie come nel caso della sindrome del QT lungo.

Lo scopo di questa tesi è effettuare una stima dell'intervallo elettrocardiografico QT, partendo da toni fonocardiografici simulati.

Trovare e cercare di curare eventuali patologie nel corso della gravidanza, permette di limitare i danni per il feto e per la madre e combattere la malattia tramite una terapia efficiente.

CAPITOLO 1: Il feto: anatomia e fisiologia cardiaca fetale

1.1. Il passaggio da embrione a feto

Si definisce stadio fetale la fase a partire dalla fine dell'8ª settimana, dove sono presenti tutti gli apparati, l'individuo è lungo circa 3 cm ed è considerato un feto. Le sue ossa hanno appena cominciato a calcificarsi ed i muscoli scheletrici presentano contrazioni spontanee, che sono troppo deboli perché siano avvertite dalla madre. Il cuore, che ha cominciato a battere dalla quarta settimana, ora fa circolare il sangue. Il cuore ed il fegato sono molto grandi e formano la prominenza ventrale. La testa ha la lunghezza di quasi la metà del corpo.

I cambiamenti più importanti nel periodo fetale riguardano gli organi, che diventano funzionali, e l'aumento rapido di peso del feto, che assume un aspetto più umano. I feti a pieno termine sono lunghi circa 36 cm dal vertice della testa alla curva delle natiche in una posizione seduta (*lunghezza vertice-sacro*, crown-to rump length, CRL).

Durante lo stadio fetale gli arti crescono più rapidamente rispetto del tronco e raggiungono le loro proporzioni relative rispetto al tronco entro le 20 settimane. [1]

1.2. Il sistema cardiovascolare fetale

Il cuore umano è uno dei primi organi a formarsi e funzionare durante l'embriogenesi. Le prime tracce del cuore compaiono alla terza settimana ed entro la fine di questa, la diffusione passiva dell'ossigeno diventa insufficiente per supportare il metabolismo dell'embrione in via di sviluppo e quindi il cuore fetale diventa vitale per la distribuzione dell'ossigeno e dei nutrienti. Nella terza settimana, una regione del mesoderma all'estremità anteriore dell'embrione si condensa in un paio di cordoni cellulari longitudinali. Entro il giorno 19, questi cordoni diventano i tubi endocardici del cuore, cavi e paralleli. Quando l'embrione cresce e la regione della testa si piega, questi tubi sono spinti più vicino insieme, i tessuti che li dividono si rompono ed i tubi si fondono in un solo tubo cardiaco. Quando i tubi sono fusi, il mesoderma forma un miocardio primordiale, responsabile dell'inizio del battito cardiaco.

Con il piegamento continuo della regione della testa, il tubo cardiaco continua ad allungarsi e si segmenta in cinque spazi dilatati, alcuni dei quali corrispondono alle future cavità del cuore.

Nella direzione da rostrale a caudale queste sono il tronco arterioso (truncus arteriosus), il bulbo del cuore (bulbus cordis), il ventricolo, l'atrio e il seno venoso.

Due di questi, il ventricolo ed il bulbo del cuore crescono più rapidamente degli altri, facendo assumere al cuore una forma U e poi ad S, simile alla forma del cuore di un pesce.

Nel corso di questa formazione di un'ansa il bulbo del cuore si sposta caudalmente, il ventricolo si sposta a sinistra e l'atrio e il seno venoso si spostano rostralmente. Durante questo piegamento il cuore si protende nella cavità pericardica. La formazione dell'ansa si completa entro il 28° giorno e forma i precursori degli atrii e dei ventricoli adulti, che assumono i loro rapporti finali gli uni con gli altri. Il ventricolo primordiale che si vede il giorno 21 diventa il ventricolo sinistro del cuore adulto, mentre la parte inferiore diventa il ventricolo destro. La parte superiore del bulbo del cuore e del tronco arterioso sono ora chiamati insieme il cono-tronco. Questo passaggio dà presto origine all'aorta e al tronco polmonare.

La fase successiva dello sviluppo è la suddivisione del tubo cardiaco in cavità separate (due atri e due ventricoli) con la crescita dei setti interatriale ed interventricolare. Il setto interatriale inizia a formarsi alla fine della 4ª settimana ed è ben formato dal 33° giorno circa, eccetto per l'apertura del forame ovale (FO). Il FO e il dotto arterioso sono due strutture che deviano il sangue attorno ai polmoni, che non vengono usati fino alla nascita. Il FO è localizzato tra atrio destro e sinistro. Questo foro persiste fino a dopo la nascita.

Il dotto arterioso è un vaso sanguigno che connette l'aorta all'arteria polmonare.

Il seno venoso all'inizio è una cavità separata, ma viene rimodellato molto. In origine è diviso in un corno destro ed un corno sinistro alla sua estremità inferiore. Il corno destro si allarga e riceve il sangue sistemico dalla vena cava superiore e da quella inferiore. Alla fine, diventa parte dell'atrio destro. Il corno sinistro si riduce di volume. Parti dello stesso diventano il seno coronario, il nodo senoatriale (pacemaker) ed una parte del nodo atrioventricolare.

Il setto interventricolare comincia a formarsi sul pavimento del ventricolo alla fine della 4ª settimana ed aumenta in altezza, mentre i due ventricoli crescono ai suoi due lati. Il setto è completo alla fine della 7ª settimana. Nel frattempo, la parete interna della parete ventricolare assume una struttura con cavità a nido d'ape e si differenzia in trabecole carnee, muscoli papillari e corde tendinee.

Durante la 5ª settimana si forma un altro setto nel bulbo del cuore e nel tronco arterioso che divide questa via di deflusso in due nel senso della sua lunghezza. Le due metà diventano l'aorta ascendente ed il tronco dell'arteria polmonare.

L'inizio del primo battito cardiaco attraverso il tubo cardiaco primitivo inizia al 22º giorno di gestazione, seguito dalla circolazione sanguigna fetale attiva entro la fine della 4ª settimana.

L'inizio dello sviluppo precoce del cuore coinvolge diversi tipi di cellule progenitrici che derivano dal mesoderma, dal proepicardio e dalla cresta neurale.

Questo alla fine porta alla formazione del cuore a 4 camere entro la settimana gestazionale 7 attraverso il ciclo cardiaco e le complesse interazioni cellulari in utero.

La vita fetale intrauterina è sostenuta in un ambiente sicuro, isolato e ipossiemico che dipende dalla placenta materna per la nutrizione, la respirazione, l'eliminazione dei rifiuti e il metabolismo. Per facilitare la sopravvivenza nell'ambiente intrauterino ipossiemico, il feto possiede adattamenti cardiovascolari strutturali, fisiologici e funzionali che sono fondamentalmente diversi dal neonato.

Alla nascita, dopo la separazione dalla circolazione placentare, il sistema cardiovascolare neonatale assume la responsabilità dei processi vitali.

La transizione dalla vita intrauterina a quella extrauterina richiede cambiamenti biochimici, fisiologici e anatomici ben orchestrati e complessi in modo tempestivo per garantire la sopravvivenza neonatale.

Il sistema cardiovascolare fetale è adattato biochimicamente e strutturalmente per garantire che il sangue altamente ossigenato venga consegnato preferenzialmente dalla placenta al cervello e al cuore mentre viene deviato lontano dai polmoni. La combinazione di quanto segue contribuisce al mantenimento del sistema cardiovascolare fetale:

i) fattori biochimici, inclusi agenti vasoregolatori come le prostaglandine e l'endotelina-1

ii) adattamenti anatomici, come la presenza di quattro shunt: la placenta, il dotto venoso (DV), il dotto arterioso (DA) e il forame ovale (FO).

L'endotelina-1 svolge un ruolo chiave nella circolazione utero-placentarezione favorendo il mantenimento di un elevato PVR nella circolazione fetale. È stato anche osservato che l'espressione della prostaglandina vasocostrittrice F2α durante la gestazione precoce mantiene un'elevata PVR, mentre vi è un aumento delle prostaglandine vasodilatanti I2 ed E2 (PGI2 e PGE2, rispettivamente) più vicino al termine per favorire la transizione fetale-neonatale.[1-2]

1.3. La circolazione fetale

La circolazione sistemica fetale è alimentata dai ventricoli destro e sinistro in parallelo. Il ventricolo sinistro è prevalentemente dedicato alla circolazione coronarica e alla parte superiore del corpo, mentre il ventricolo destro è il principale distributore alla parte inferiore del corpo, alla placenta e ai polmoni.

Quando si utilizzano le misurazioni del diametro esterno-interno dei vasi, la gittata cardiaca combinata risulta essere di 210 ml/min a metà gestazione e di 1900 ml/min a 38 settimane. Quando si utilizzano i diametri interni, questi numeri sono inferiori.

L'output del ventricolo destro è leggermente maggiore di quello del ventricolo sinistro. È interessante notare che una transizione evolutiva nell'emodinamica fetale sembra verificarsi a 28-32 settimane quando il flusso sanguigno polmonare raggiunge il massimo con un cambiamento simultaneo della sensibilità all'ossigeno nel sistema vascolare polmonare.

I tre shunt (dotto venoso, dotto arterioso e forame ovale) sono assetti distributivi essenziali che rendono la circolazione fetale un sistema flessibile e adattivo per la vita intrauterina. Un concetto classico descrive il percorso del sangue ossigenato come la via sinistra che lascia la vena ombelicale attraverso il dotto venoso per raggiungere il forame ovale, il ventricolo sinistro e l'aorta, alimentando così le coronarie e circuiti cerebrali. Al contrario, una via destra dirige il sangue deossigenato dalle vene cave attraverso la valvola tricuspide, il tronco polmonare e il dotto arterioso per raggiungere l'aorta discendente, bypassando in gran parte il circuito polmonare (Fig.1).

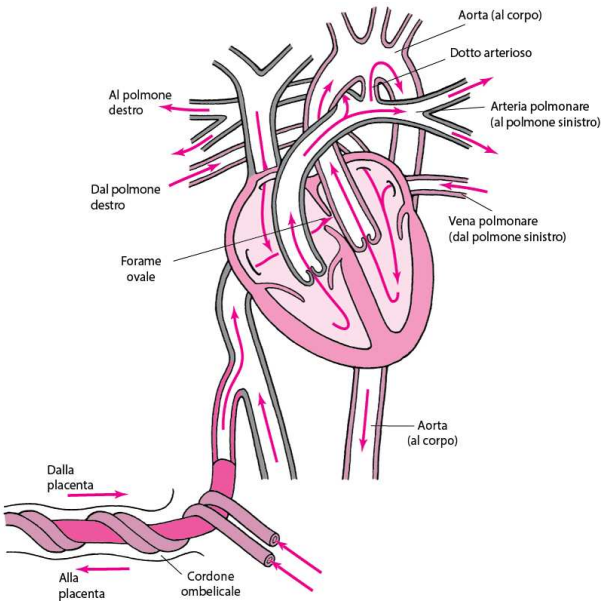


Figura 1: Circolazione fetale

La saturazione di ossigeno fornisce un quadro della distribuzione e della fusione dei flussi nella circolazione fetale centrale. È interessante notare che la differenza tra i ventricoli sinistro e destro è solo del 10% e aumenta al 12% durante l'ipossiemia. La piccola differenza tra i ventricoli sinistro e destro è dovuta all'abbondante volume di sangue ossigenato presentato al forame ovale. Oltre al flusso sanguigno del dotto venoso, il sangue ombelicale che passa attraverso il fegato ha avuto una modesta riduzione della saturazione e rappresenta un altro volume considerevole di sangue ossigenato che scorre più o meno nella stessa direzione del dotto.[3]

1.4. Il battito cardiaco fetale

La normale frequenza cardiaca fetale varia da 110 a 160 battiti al minuto (bpm), con il letto placentare che fornisce una bassa resistenza vascolare sistemica (SVR) e assorbe oltre il 40% della gittata cardiaca combinata da entrambi i ventricoli. L'aumento della resistenza vascolare polmonare (PVR) combinato con una bassa SVR determina lo shunt da destra a sinistra del sangue attraverso il FO e il dotto arterioso pervio (PDA), con il RV che rappresenta i due terzi della gittata cardiaca che perfonde la metà inferiore del corpo e la placenta. L'uscita del ventricolo sinistro è diretta verso le arterie coronarie e carotidee, irrorando la parete del muscolo cardiaco e il cervello. La quantità di sangue che entra nella circolazione polmonare varia durante la gravidanza, aumentando da poco più del 10% della gittata cardiaca combinata a metà gestazione a circa il 25% a 30 settimane di gestazione. La velocità di perfusione dei tessuti fetali è superiore a quella dell'adulto, con intervalli normali di 470-500 ml/kg/min.[2]

Il battito cardiaco fetale è udibile con un fonendoscopio a circa 20 settimane. [1]

CAPITOLO 2: I segnali cardiaci fetali

I segnali cardiaci fetali sono segnali biologici molto importanti per il monitoraggio del cuore del feto e del suo benessere. Questi segnali possono essere di vario tipo e di seguito si andranno a trattare i diversi tipi di segnali cardiaci fetali.

Le tecniche di monitoraggio fetale possono essere invasive o non invasive con valutazione intermittente o continua; queste tecniche comprendono la fonocardiografia fetale, l'ecocardiografia fetale (fECHO), la cardiotocografia (CTG), la magnetocardiografia fetale (fMCG) e l'elettrocardiografia fetale (FECG). [4]

2.1. L'elettrocardiografia fetale

L'fECG consente di interpretare l'attività elettrica del cuore ben oltre la semplice frequenza cardiaca e la variabilità della frequenza cardiaca.[4]

Dal punto di vista morfologico, feti e adulti presentano segnali elettrocardiografici (ECG) piuttosto simili e contenenti le stesse onde di base: l'onda P, associata alla depolarizzazione atriale; il complesso QRS, associato alla depolarizzazione ventricolare; e l'onda T, associata alla ripolarizzazione ventricolare. Tuttavia, la funzione meccanica del cuore fetale differisce da quella del cuore adulto per alcune differenze strutturali richieste da una diversa circolazione sanguigna nel periodo prenatale. È noto che, dopo la nascita, il ventricolo sinistro pompa il sangue nel corpo per fornire ossigeno mentre il ventricolo destro pompa il sangue nei polmoni per acquisire ossigeno. Nel feto l'ossigeno è fornito dalla placenta e quindi il sangue non viene pompato nei polmoni per questo scopo. Entrambi i ventricoli pompano il sangue in tutto il corpo (compresi i polmoni). In particolare, il ventricolo sinistro fornisce sangue al cuore stesso e al cervello, mentre quello destro a tutte le parti inferiori del corpo. La gittata cardiaca del ventricolo destro è maggiore di quella del ventricolo sinistro e questo produce un'abbondanza di muscolo cardiaco nella parte destra del cuore fetale.

Così, nel feto l'asse elettrico cardiaco punta verso il ventricolo destro, mentre nell'adulto punta verso il ventricolo sinistro (essendo il ventricolo con la massa maggiore).

Di conseguenza, il vettocardiogramma fetale (VCG; cioè il vettore che indica l'entità e la direzione delle forze elettriche generate dal cuore durante un ciclo completo) è orientato in modo diverso dal VCG dell'adulto e ciascuna rappresentazione dell'ECG fetale, essendo la proiezione del VCG fetale sul vettore di derivazione appropriato, differisce dalla corrispondente rappresentazione dell'ECG dell'adulto.[5]

L'fECG ,come l'ECG dell'adulto, visualizza le onde P, QRS e T corrispondenti agli eventi elettrici nel cuore durante ogni battito. L'onda P rappresenta la contrazione atriale, il complesso QRS la contrazione ventricolare e l'onda T la ripolarizzazione ventricolare.

2.1.1. L'elettrocardiografia fetale diretta

L'elettrocardiogramma fetale diretto (DECG) è un segnale elettrocardiografico che prevede l'uso dell'elettrodo sul cuoio capelluto fetale (FSE). Ciò comporta l'applicazione diretta di un elettrodo al cuoio capelluto fetale e richiede un'adeguata dilatazione cervicale nonché la rottura delle membrane amniotiche. Questo metodo fornisce una misurazione più affidabile della FHR. Genera un FHR identificando l'intervallo R-R (separazione tra un picco R e il successivo picco R) sul segnale FECG. Data la sua natura invasiva, può essere utilizzato solo durante il travaglio e non può essere applicato prima della nascita. Inoltre, esiste un piccolo rischio di lesioni al cuoio capelluto fetale e l'uso del FSE è relativamente controindicato nei neonati prematuri e controindicato nei feti con disturbi emorragici, casi di viremia materna (come epatite B/C/D/E così come virus dell'immunodeficienza umana) e corioamnionite.[7]

2.1.2. L'elettrocardiografia fetale non invasiva

Una forma alternativa di monitoraggio che sta recentemente guadagnando sempre maggiore attenzione comporta l'utilizzo dell'elettrocardiogramma fetale non invasivo (NIFECG). Questo viene effettuato utilizzando elettrodi di superficie sull'addome della donna incinta e ottenendo un segnale fECG. L'elettrocardiografia fetale non invasiva (NIFECG), ottenuta posizionando gli elettrodi sull'addome materno, è importante per salvaguardare la vita e la salute del nascituro.

La NIFECG promette di offrire una valutazione sia del ritmo FHR che della sua morfologia. Ulteriori informazioni come l'orientamento fetale e la valutazione dei movimenti possono essere raccolte anche dal segnale. Con questi progressi, NIFECG offre potenzialmente una qualità superiore delle informazioni FHR rispetto alle modalità di monitoraggio esistenti come FSE. NIFECG ha anche la capacità di ridurre la confusione tra il battito cardiaco materno (MHR) e il battito cardiaco fetale (FHR) e di monitorare le donne con un indice di massa corporea (BMI) elevato in modo più efficace. L'analisi dell'intervallo di tempo cardiaco (CTI) è un elemento fondamentale nel campo in evoluzione dell'analisi morfologica che sta attirando una quantità crescente di ricerca. I CTI si riferiscono specificamente alla durata dell'onda P, dell'intervallo PR, del complesso QRS e dell'intervallo QT. Tra il suo utilizzo nel rilevamento dell'ipossia, nuove indicazioni legate alla sua utilità includono lo

screening per i difetti cardiaci congeniti, la determinazione della frequenza cardiaca reale e la variabilità a breve termine, le aritmie fetali e anche la limitazione della crescita fetale.

Come con altre forme di monitoraggio, tuttavia, ci sono state alcune sfide tecnologiche legate al rilevamento della NIFECG. Principalmente, questo è stato correlato al basso rapporto segnale-rumore (SNR) del segnale fECG, a causa della sua bassa ampiezza elettrica (1/50 di quella del segnale ECG materno) e dell'ampio ECG materno (mECG) e del rumore di fondo. Inoltre, ci sono anche alcune limitazioni all'acquisizione del segnale. Ad esempio, tra la 27ª e la 32ª settimana di gestazione, l'acquisizione del segnale diventa più onerosa a causa dell'attenuazione causata dalla vernix caseosa che circonda il feto. Un'altra limitazione importante è la mancanza di riferimenti e database disponibili per il confronto del segnale NIFECG. Tuttavia, le recenti tecniche di elaborazione del segnale e i progressi nei processori di dati hanno consentito una migliore coerenza nell'acquisizione e nell'analisi del segnale.[7]

Nella figura 2 sono illustrati i segnali ottenuti nei due metodi:

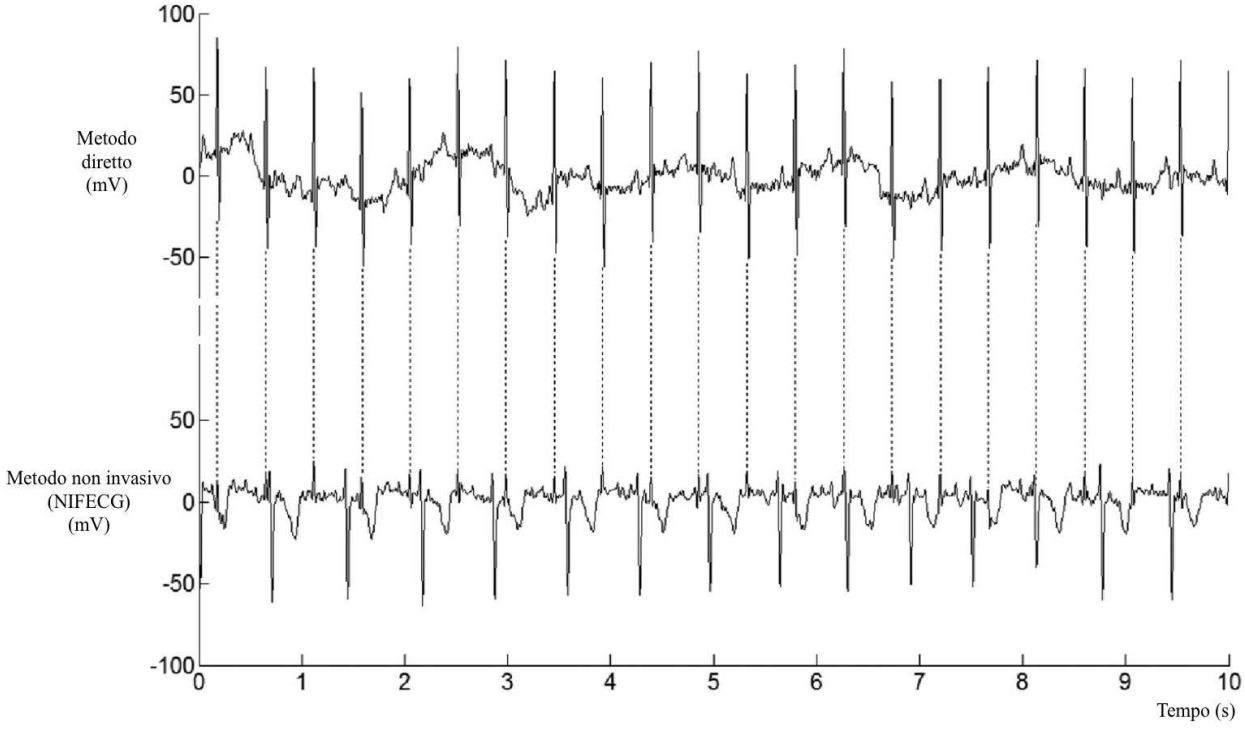


Figura 2: Registrazione fECG simultanea diretta del cuoio capelluto (pannello superiore) e registrazione addominale (pannello inferiore).[5]

2.1.3. I movimenti del feto

La percezione materna dei movimenti fetali è il metodo più antico e più comunemente utilizzato per valutare il benessere del feto a partire dalla 20ª settimana di gestazione.
All'inizio, i movimenti fetali sono stanchi e poco frequenti, ma nella seconda metà della gravidanza diventano più forti, più frequenti e sempre più legati agli schemi della frequenza cardiaca fetale e ai movimenti oculari fetali e identificano stati comportamentali fetali che sono indicatori di maturità e integrità del sistema nervoso fetale. Riduzioni gravi e prolungate dei movimenti fetali indicano sofferenza fetale, che spesso precede la morte del feto.

I movimenti fetali influenzano solo temporalmente la morfologia del fECG, mentre il distress fetale, che si associa a una prolungata diminuzione dei movimenti fetali, provoca variazioni prolungate del fECG, in particolare del segmento ST. Anomalie del tratto ST che persistono per più di 15 secondi sono state associate a stati fetali critici, mentre episodi più brevi ai movimenti fetali.[7]

2.1.4. Gli elettrodi: caratteristiche e configurazione

Il segnale fECG non invasivo si ottiene applicando elettrodi ECG standard sull'addome della donna incinta. L'area cutanea sotto l'elettrodo deve essere leggermente abrasa per rimuovere lo strato corneo più superficiale, cioè scarsamente conduttivo, e di solito viene applicato un gel elettrolitico trasparente contenente Cl^- per mantenere un buon contatto e ridurre l'impatto della pelle sull'impedenza rendendo conduttivo il suo strato esterno secco. In questo modo, l'impedenza di contatto tra il sensore e la pelle è ridotta al minimo e la qualità del segnale registrato è ottimizzata.

La morfologia del segnale fECG addominale non invasivo dipende non solo dal posizionamento degli elettrodi, ma anche dalla posizione del feto, che non è sempre esattamente prevedibile. Di conseguenza, la definizione di una configurazione ottimale dell'elettrodo non è rigorosamente possibile.
Tuttavia, sono state proposte diverse configurazioni nel tentativo di standardizzare le procedure di registrazione. Alcuni di loro si basano sulle posizioni più probabili del feto e considerano un basso numero di derivazioni (4-8) per ottimizzare la semplicità dell'applicazione. Altri cercano di coprire il maggior numero possibile di posizioni fetali e considerano un numero elevato di derivazioni (>8) per ottimizzare la fattibilità dell'acquisizione del segnale.[6]

A livello globale, le configurazioni degli elettrodi per le registrazioni fECG non invasive possono essere raggruppate in due classi: configurazioni addominali pure e configurazioni miste. Il secondo tipo di configurazione fornisce anche il tracciato ECG materno puro (mECG).
Di seguito vi sono le differenti configurazioni (Fig.3), ognuna delle quali accompagnata da spiegazione.

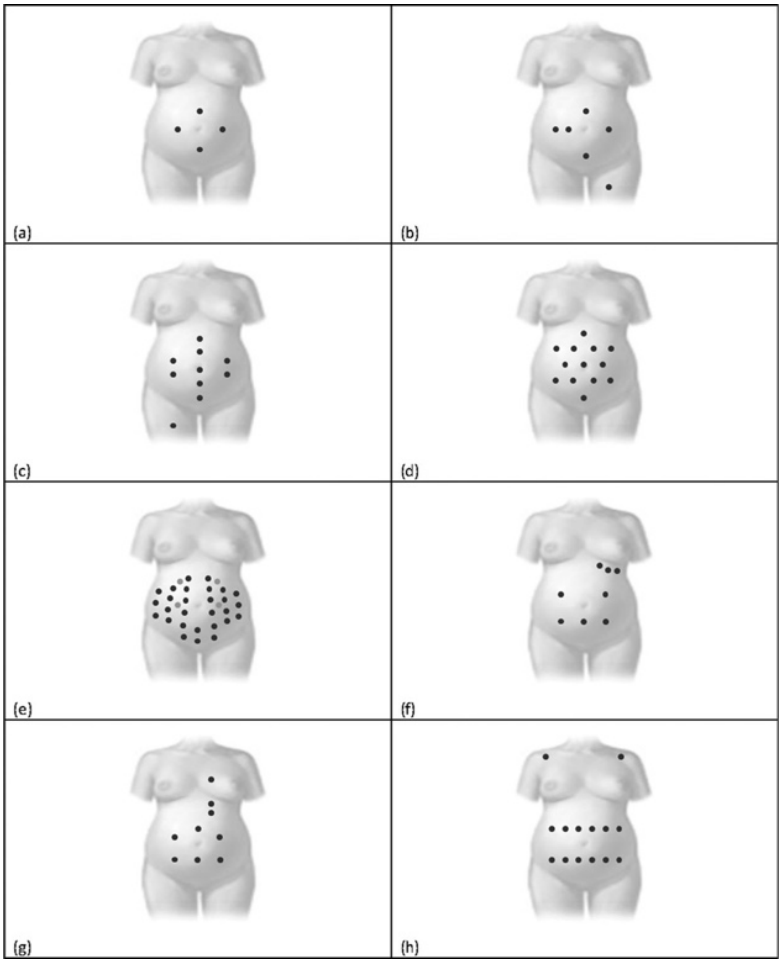


Figura 3: Configurazioni degli elettrodi per le registrazioni addominali. Le configurazioni addominali pure considerano (a) quattro, (b) sei, (c) dieci, (d) tredici e (e) trentadue elettrodi, rispettivamente. Invece le configurazioni miste considerano (f) otto, (g) nove e (h) quattordici elettrodi.[5]

Configurazioni di elettrodi addominali puri:

a) Configurazione con 4 elettrodi. Secondo questa configurazione, un elettrodo comune è localizzato sulla sinfisi pubica mentre gli altri tre sono posizionati a sinistra, sopra e a destra dell'ombelico (Fig. 3a).

b) Configurazione con 6 elettrodi. In questa configurazione, tre elettrodi sono allineati sull'ombelico (due a destra e uno a sinistra), uno è posto sopra l'ombelico, uno di riferimento sulla sinfisi pubica e uno di riferimento di modo comune, con segnale di terra attiva, sulla coscia sinistra (Fig. 3b) o sulla schiena.

c) Configurazione con 10 elettrodi. Questa configurazione22 considera 10 elettrodi, quattro allineati verticalmente al centro dell'addome materno (due sopra e due sotto l'ombelico), due coppie poste a destra e a sinistra della linea individuata dai quattro precedenti, quella di riferimento situata al centro dell'addome in prossimità dell'ombelico, e quella di terra situata sulla coscia destra (Fig. 3c).

d) Configurazione con 13 elettrodi. La configurazione dell'elettrodo a stella a sei punte (Fig. 3d) si ottiene posizionando 13 elettrodi addominali. La media di tutti i potenziali registrati rappresenta il riferimento comune.

e) Configurazione con 32 elettrodi. In questa configurazione, un set di 32 elettrodi addominali viene posizionato sulla base di punti di repere anatomici (l'ombelico, il processo xifoideo, la sinfisi pubica, l'ascella e la colonna vertebrale) per coprire l'addome materno, i fianchi e la schiena (Fig. 3e).

Configurazioni di elettrodi misti:

f) Configurazione mista con 8 elettrodi. Questa configurazione considera otto elettrodi, di cui cinque addominali attorno all'ombelico e tre toracici, sotto la mammella sinistra
(Fig. 3f).

g) Configurazione mista con 9 elettrodi. Questa configurazione include nove elettrodi, sei addominali situati intorno all'ombelico, e tre toracici allineati verticalmente in corrispondenza del cuore materno (uno sopra e due sotto il cuore; Fig. 3g).

h) Configurazione mista con 14 elettrodi. Questa configurazione prevede il posizionamento di 12 elettrodi in due linee orizzontali sull'addome materno, rispettivamente sotto e sopra l'ombelico, e un elettrodo su ciascuna spalla materna (Fig. 3h).

2.1.5. L'estrazione dell'elettrocardiogramma fetale

Da un punto di vista matematico, ogni derivazione di una registrazione addominale (aLead) è una somma di tre componenti: il fECG, l'ECG materno addominale (amECG) e il rumore (aNoise):

$$aLead = fECG + amECG + aNoise. \quad (1)$$

L'fECG rappresenta il segnale di interesse. È caratterizzato da una banda di frequenza compresa tra 0,5 e 100 Hz, anche se una larghezza di banda di 0,5-45 Hz risulta solitamente sufficiente per la maggior parte delle applicazioni pratiche.

L'ampiezza del complesso QRS fetale dipende fortemente dalla derivazione, dall'età gestazionale e dalla posizione del feto. Tipicamente, non supera i 60 μV. L'amECG è l'interferenza fisiologica dominante nell'aLead. È caratterizzato da una larghezza di banda di frequenza simile a quella che caratterizza il fECG, ma la sua ampiezza può essere fino a dieci volte superiore. Tipicamente, l'ampiezza dei complessi QRS materni raggiunge i 100-150 μV.

Possiamo dire che l'aNoise è una miscela di interferenze che possono o meno avere un'origine fisiologica. Il rumore fisiologico comprende l'elettromiogramma fetale e materno, l'elettroencefalogramma e la respirazione. Il rumore non fisiologico include il rumore della strumentazione, la scarsa schermatura dei cavi e il rumore dell'interfaccia elettrodo/pelle.

In prima approssimazione, aNoise può essere ulteriormente scomposto in rumore a bassa frequenza (lfNoise), rumore in banda (ibNoise) e rumore ad alta frequenza (hfNoise): il lfNoise, caratterizzato da una banda di frequenza compresa tra 0 e 0,5 Hz, include tipicamente derive della linea di base e deviazioni dovute alla respirazione; l'hfNoise comprende invece le interferenze che sono caratterizzate da componenti di frequenza ampie al di sopra dei 40 Hz (fino a poche centinaia di Hz) come l'interferenza di linea (50 o 60 Hz), l'elettroencefalogramma materno e fetale e l'elettromiogramma (fino a 200 Hz), e altre.[5]

Il prefiltraggio del segnale aLead viene solitamente eseguito linearmente applicando un filtro passabanda (0,5–45 Hz) per rimuovere rispettivamente lfNoise e hfNoise. Il segnale filtrato risultante (faLead) è quindi composto da fECG, amECG e ibNoise (eq.2):

$$faLead = fECG + amECG + ibNoise \quad (2)$$

Di solito ibNoise non può essere trascurato. In genere, al massimo una o pochissime derivazioni di una registrazione a più derivazioni mostrano un SNR sufficientemente buono (ovvero un livello di ibNoise sufficientemente basso) per un'estrazione fECG riuscita.

Le bande di frequenza di fECG e amECG sono fortemente sovrapposte in modo che il filtraggio lineare non possa essere applicato per la loro separazione. Piuttosto, le procedure di estrazione di fECG da faLead comportano la cancellazione dell'amECG, rappresentata matematicamente da una sottrazione anche se il processo può o meno comportare la stima dell'amECG (eq.3):

$$fECG = faLead - amECG \quad (3)$$

Molte tecniche sono state proposte per l'estrazione di fECG. Se si utilizzano configurazioni di elettrodi addominali puri, l'estrazione del fECG può avvenire direttamente da faLead mediante tecniche di decomposizione lineare o non lineare, tra le quali l'analisi delle componenti indipendenti (ICA) è la più comunemente utilizzata, o mediante sottrazione del modello. Se invece si utilizza la configurazione di elettrodi misti, il fECG può essere estratto utilizzando il filtraggio adattivo che, oltre a faLead, utilizza anche il mECG registrato dagli elettrodi situati nel torace o nella spalla della donna.[6]

2.1.6. L'elaborazione del segnale

Esistono diverse tecniche di elaborazione del segnale che portano a una corretta stima dell'ECG fetale. Ogni tecnica ha un approccio in cinque fasi come segue:

1) Pre-elaborazione
2) Stima della componente materna
3) Rimozione del componente materno
4) Stima delle serie temporali FHR e intervallo RR tra due complessi QRS
5) Post-elaborazione

La prima fase consiste generalmente nella pre-elaborazione delle forme d'onda grezze. In questa fase il rumore, gli artefatti, la deviazione della linea di base (ovvero le tendenze) e l'interferenza della linea elettrica vengono rimossi mediante l'uso di filtri, media o filtraggio mediano.

In alcuni casi, un insieme aumentato di canali si ottiene anche attraverso la manipolazione algebrica di quelli esistenti, ad esempio sottraendo coppie di segnali o invertendo singoli segnali, creando così un segnale differenziale. Nella seconda fase, si ottiene una stima del segnale materno utilizzando una forma di decomposizione, filtraggio, generazione di modelli o una combinazione di questi tre. Le due forme più comuni di decomposizione subspaziale utilizzate erano l'analisi dei componenti indipendenti (ICA) e la decomposizione del valore singolare (SVD).

Per gli approcci che hanno utilizzato un modello materno, il modello è solitamente stimato calcolando la media dei picchi QRS materni (MQRS) rilevati attraverso i canali e/o il tempo, con l'algoritmo di Pam Tompkins. Inoltre, è possibile utilizzare una misura stimata della qualità del segnale per ponderare i canali durante il processo di calcolo della media. In alcuni casi, il modello temporale viene ulteriormente scomposto in un insieme di parametri tramite l'adattamento della curva. Nella terza fase, la componente materna viene rimossa dalle forme d'onda attraverso una combinazione di una o più delle seguenti tecniche: ricostruzione subspaziale, sottrazione del modello materno (cancellazione del segnale), filtraggio e/o finestra temporale asincrona (gating temporale). La ricostruzione del sottospazio (tipicamente eseguita con ICA o SVD) viene eseguita impostando a zero i componenti dei sottospazi non fetali. La sottrazione del segnale utilizzando i modelli materni stimati può essere eseguita in modo statico o adattativo. I metodi adattivi tendono a tenere traccia delle modifiche nei parametri adattati alla curva o all'uso di filtri adattivi come i filtri Kalman e Least Mean Square (LMS). Dopo che la componente materna è stata attenuata nel terzo stadio, il quarto passo è stimare l’intervallo QRS fetale (fQRS).
La stima fQRS può essere eseguita attraverso il rilevamento della pendenza RS e della soglia di ampiezza R o la modifica di una qualsiasi delle tecniche esistenti di rilevamento del QRS per adulti. In alcuni algoritmi, la quarta fase è anche accompagnata dall'unione delle annotazioni QRS dai diversi canali e/o dai diversi algoritmi di rilevamento del QRS (ad esempio, utilizzando il voto mediano). Il quinto e ultimo passaggio consiste nel vincolare le serie temporali FHR e RR stimate mediante limiti fisiologici o statistici basati sull'euristica.[4]

2.2. La fonografia fetale

La fonocardiografia fetale (fPCG) è la registrazione dei suoni cardiaci fetali (FHS) mediante un piccolo sensore acustico posizionato sull'addome materno. Essendo fortemente contaminato dal rumore, l'elaborazione FPCG implica un filtraggio obbligatorio per rendere l'FPCG clinicamente utilizzabile.[8]

2.2.1. I suoni del cuore

L'auscultazione è il processo di ascolto dei segnali vibroacustici generati dall'azione meccanica degli organi umani. I suoni cardiaci fetali sono prodotti dall'azione muscolare, dall'azione valvolare, dal movimento del cuore e dal sangue che passa attraverso il cuore.[9]

Il segnale acustico acquisito viene trasdotto in un segnale elettrico, denominato fonocardiogramma fetale, che può essere analizzato visivamente o automaticamente. Le FHS sono onde vibroacustiche naturali non stazionarie prodotte dall'attività meccanica del cuore fetale durante un ciclo cardiaco. Nello specifico si tratta di brevi lampi di energia vibratoria causati da movimenti delle valvole cardiache a carattere acustico e di durata relativamente breve.

Ci sono due suoni principali per ogni ciclo cardiaco. Il primo suono (S1), che è il più lungo e forte, corrisponde alla chiusura asincrona delle valvole mitrale e tricuspide durante la fase di contrazione isovolumica della sistole. Sull'fPCG, il primo suono è rappresentato dalla forma d'onda S1, che è caratterizzata da un contenuto spettrale a bassa frequenza (20–40 Hz).

Il secondo suono (S2) corrisponde alla chiusura asincrona delle valvole aortica e polmonare durante la fase di rilassamento isovolumico della diastole; tipicamente è più breve e meno forte del primo suono a causa delle differenze anatomiche nei lembi valvolari (le valvole semilunari sono più allungate delle valvole atrioventricolari). Sulla fPCG, il secondo suono è rappresentato dalla forma d'onda S2 che è caratterizzata da un contenuto spettrale ad alta frequenza (50–70 Hz). L'intervallo di tempo tra due forme d'onda S1 consecutive (o tra due forme d'onda S2 consecutive) rappresenta il periodo cardiaco fetale da cui è possibile derivare FHR.

Rispetto ad altre tecniche di monitoraggio fetale, principalmente la popolare cardiotocografia e l'elettrocardiografia fetale indiretta, la fonocardiografia fetale è più adatta per il monitoraggio fetale continuo e a lungo termine, che è molto desiderabile per identificare e trattare tempestivamente possibili complicanze fetali durante la gravidanza. In effetti, la fonocardiografia fetale è non invasivo, completamente innocuo (in quanto non viene emessa energia), economico (per il suo basso costo), facile da gestire in qualsiasi ambiente (anche domestico), indipendente dall'utente e può essere eseguito in qualsiasi fase della gravidanza.

Diversamente, la cardiotocografia non può essere utilizzata per il monitoraggio fetale a lungo termine a causa del suo costo elevato e della complessità della strumentazione; l'elettrocardiografia fetale non invasiva, sebbene misurabile approssimativamente a partire dalla 20ª settimana di gestazione, diventa clinicamente più significativa e affidabile durante le ultime settimane di gestazione, quando lo strato di vernix caseosa che circonda e scherma elettricamente il feto si dissolve [16- 19]. Nonostante le sue potenzialità, l'ampia diffusione del monitoraggio fonocardiografico fetale continuo a lungo termine è ancora limitata dalle difficoltà nell'elaborazione automatica: fPCG è un segnale fortemente corrotto dal rumore e la progettazione di procedure automatiche per eliminarlo rimane molto impegnativa.[8]

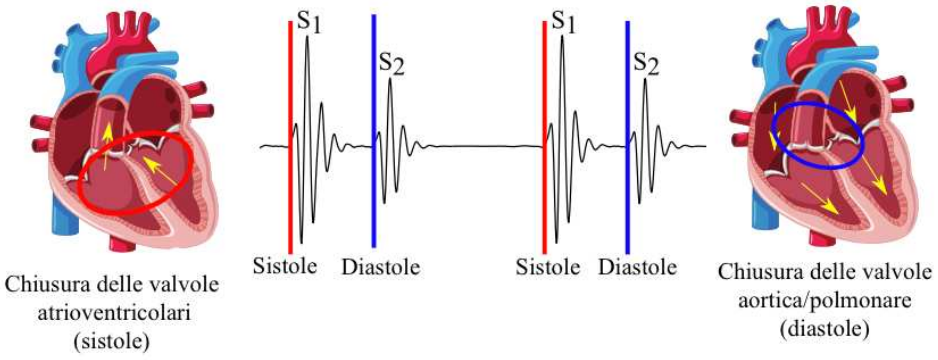


Figura 4: Il segnale fPCG relativo a sistole e diastole.[10]

2.2.2. Le fonti di rumore nella fonografia fetale

Vi sono diverse fonti di rumore che corrompono il segnale fPCG.

Le FHS si propagano dalla sorgente acustica interna (cioè il cuore fetale) al ricevitore acustico esterno (cioè il sensore) attraverso un percorso di trasmissione variabile nel tempo costituito da diversi strati (liquido amniotico, parete muscolare dell'utero, tessuto adiposo, ecc.), ciascuno con differenti proprietà di attenuazione, riflessione e rifrazione. Inoltre, i suoni generati da fonti fisiologiche e non fisiologiche situate nelle vicinanze possono interferire. Nel complesso, il rumore che interessa l'fPCG è classificato come rumore interno o rumore esterno.

Il rumore interno è un segnale acustico corrotto casuale generato principalmente dall'attività cardiaca materna (10-40 Hz), dalla respirazione materna, dalla digestione materna, dalla turbolenza del sangue placentare e dai movimenti fetali (0-25 Hz).

Invece, il rumore esterno è dovuto principalmente all'interferenza della linea elettrica (50/60 Hz), al rumore ambientale e al movimento del sensore durante l'acquisizione (tutto lo spettro).

Esempi di suoni generati dal sistema madre-feto sono:

- *Respirazione fetale* (fR) - sebbene i polmoni fetali siano funzionali solo dopo la nascita, producono movimenti respiratori. La respirazione fetale è un segnale periodico a bassa frequenza con una gamma di componenti della pressione inspiratoria ed espiratoria compresa tra 0,3 e 1,5 Hz.
- *Artefatti da movimento fetale* (fM) - derivano dal movimento degli arti o della testa del feto nell'intervallo di frequenza da 0 a 25 Hz. Questi artefatti includono singhiozzi o movimenti respiratori dei polmoni del feto.
- *Rumore acustico prodotto dal corpo materno* - artefatti respiratori materni, suoni digestivi materni, mHS, contrazioni uterine o movimento materno (mM).
- *Respirazione materna* (mR) - è un segnale a bassa frequenza generato dalla respirazione materna. Questo rumore copre la banda di frequenza da 0,2 a 0,5 Hz.
- *Suoni del cuore materno* (mHS) - sono suoni generati dall'attività del cuore materno.
- *Contrazione uterina* (CU) - è un tipo di interferenza che si verifica nel segnale fPCG percepito dall'addome (aPCG) ed è causata dalla contrazione dei muscoli uterini durante il travaglio ma anche prima. La frequenza, l'intensità e la durata delle CU sono fortemente correlate alla settimana di gravidanza. Generalmente si verificano 2-5 volte ogni 10 minuti e la loro durata varia da 15 a 70 s.[10]

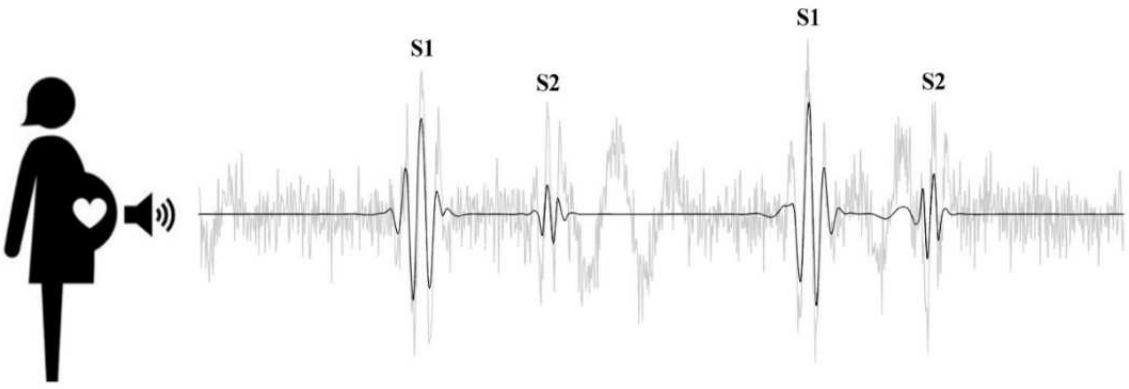


Figura 5: L'fPCG grezzo (in grigio), acquisito da un piccolo sensore acustico posizionato sull'addome materno, è fortemente corrotto dal rumore e deve essere filtrato per essere clinicamente utilizzabile. L'FPCG filtrato (in nero) è costituito principalmente da due forme d'onda: S1 e S2.[8]

Pertanto, fPCG è tipicamente caratterizzato da un basso rapporto segnale-rumore (SNR) e le bande di frequenza dei suoni del cuore materno e FHS si sovrappongono, rendendo il filtraggio fPCG molto impegnativo.

2.2.3. L'elaborazione del segnale fonocardiografico fetale

Poiché è fortemente contaminato dal rumore, l'elaborazione fPCG implica un filtraggio obbligatorio per renderlo clinicamente utilizzabile.

Gli approcci convenzionali basati sul filtraggio lineare passa-basso e passa-alto non sono efficienti a causa dell'esistenza di bande di frequenza in cui il segnale fPCG e componenti di rumore si sovrappongono. Diversamente, le procedure di filtraggio basate sulla trasformata Wavelet (WT) si sono dimostrate promettenti. Infatti, WT esegue un'analisi di correlazione; quindi, la sua uscita è massima quando il segnale FPCG in ingresso assomiglia di più alla Wavelet madre scelta. Inoltre, WT scompone le caratteristiche dei dati in diverse scale. Poiché il segnale fPCG ha la sua energia concentrata in pochi livelli WT, i pochi coefficienti WT correlati sono relativamente grandi rispetto ai numerosi coefficienti relativi al rumore, che è tipicamente distribuito su diversi livelli WT.

Il filtraggio WT include anche una procedura di soglia per rimuovere i bassi coefficienti relativi al rumore; infine, viene applicato il WT inverso per ottenere un fPCG filtrato.[8]

Un altro metodo è quello della sottrazione spettrale, usata per ripristinare lo spettro di grandezza di un segnale osservato in un rumore additivo attraverso la sottrazione di una stima dello spettro medio del rumore dal segnale rumoroso. Lo spettro del rumore viene solitamente stimato e aggiornato dai periodi in cui il segnale è assente ed è presente solo il rumore. L'ipotesi è che il rumore sia un processo stazionario e che lo spettro del rumore non cambi significativamente tra i periodi di aggiornamento. Un segnale fPCG contiene prevalentemente rumore non stazionario, quindi il denoising basato sulla sottrazione spettrale non fornisce un miglioramento significativo dell'SNR. Inoltre, con l'aumentare della varianza del rumore, le prestazioni della sottrazione spettrale degradano. In conclusione, il denoising basato sulla sottrazione spettrale è inefficace nel contesto di un segnale fPCG, a meno che non venga impiegata una migliore procedura di stima del rumore.

Altri metodi euristici per l'estrazione di parametri da segnali fPCG rumorosi come trasformate di Hilbert, valore assoluto, valore assoluto del segnale differenziato, selezione del picco basata su criteri di tempo e ampiezza, rilevamento del picco basato sulla trasformata di Haar, adattamento basato sul dominio del tempo il pattern matching non produce risultati efficienti in presenza di vari rumori variabili nel tempo.

Tuttavia, i metodi euristici possono essere impiegati per il rilevamento dell'inviluppo, la segmentazione wavelet e l'estrazione di altri parametri di un segnale FPCG senza rumore.

I filtri adattivi sono dispositivi autoprogettanti che forniscono una soluzione ottimale basata su un algoritmo ricorsivo. Possono essere utilizzati in ambienti stazionari, quasi stazionari e non stazionari. Quando si utilizza solo un filtro adattivo per la riduzione del rumore, le prestazioni sono piuttosto insoddisfacenti, poiché lascia dietro di sé molte altre interferenze di rumore.

In genere, la cancellazione del rumore non stazionario non può essere ottenuta mediante tecniche di soppressione che utilizzano una stima del modello di rumore statico a priori poiché questi metodi sono limitati al rumore stazionario o quasi stazionario. Inoltre, i suddetti metodi sono inefficienti a causa del fatto che i suoni cardiaci fetali subiscono trasformazioni multiple che molto probabilmente non sono lineari.

L'implementazione del filtraggio adattivo nel denoising fPCG era aspecifica e limitata. Tuttavia, le tecniche future dovrebbero concentrarsi sulla rimozione dei componenti acustici e di pressione materni per migliorare il segnale fPCG acquisito. Il filtraggio adattivo multistadio e multicanale che ha prodotto risultati promettenti nel denoising dell'ECG fetale può essere implementato per il potenziamento di fPCG. Un framework basato su Kalman proposto si concentra principalmente sull'isolamento degli artefatti materni dal segnale ECG fetale utilizzando un segnale ECG materno arbitrario come segnale di riferimento. Questa implementazione potrebbe anche essere estesa al segnale fPCG. Il denosing basato su filtri adattativi generali come Kalman estesi e filtri antiparticolato sono alcune promettenti direzioni di ricerca future per l'elaborazione del segnale basata su fPCG.

L'analisi delle componenti indipendenti (ICA) tenta di trovare un insieme di vettori indipendenti che risulterà in componenti indipendenti/principali dopo la proiezione. L'ICA risulta in una trasformazione biortogonale basata sulla curtosi e gli assi non sono necessariamente ortogonali.

Tipicamente, nella procedura di riduzione del rumore basata su ICA, viene prima calcolata la matrice di inclusione dei dati di input, solitamente la matrice di autocorrelazione. In secondo luogo, una matrice di miscelazione (insieme di indipendenti vettori) per la matrice di incorporamento è derivato. In terzo luogo, i dati di input vengono proiettati nello spazio dimensionale superiore moltiplicando la matrice di inclusione e la matrice di miscelazione risultando nella matrice ICA. Infine, per eliminare il rumore dal segnale, una particolare colonna nella matrice PCA o ICA viene impostata su zero e riproiettata nello spazio del segnale moltiplicando la matrice ICA eliminata dal rumore per l'inverso della matrice di miscelazione.

L'ICA richiede frequenti ricalcoli della matrice di missaggio a causa del rumore non stazionario.

Empirical Mode Decomposition (EMD) è un algoritmo per estrarre diverse componenti di frequenza istantanee di un dato segnale. EMD può essere utilizzato per la decomposizione del segnale non lineare e non stazionaria. L'EMD avvia l'estrazione dei componenti ad alta frequenza e si fa strada fino ai componenti a frequenza più bassa. L'EMD dipende principalmente dal numero di componenti di frequenza e dall'ampiezza di ciascun componente del segnale dato. In primo luogo, nel contesto dell'fPCG, l'attuazione dell'EMD è limitata. In secondo luogo, l'EMD non ha alcuna base teorica. In terzo luogo, se il segnale fPCG consisteva in MHS di ampiezza inferiore e FHS di ampiezza maggiore, l'EMD non riesce a estrarre la componente MHS. Infine, l'implementazione dell'EMD su un sistema in tempo reale è motivo di preoccupazione. In conclusione, EMD è un metodo che ha un potenziale per la decomposizione del segnale fPCG, ma è ancora un argomento di ricerca in corso.
Nella Tabella 1 viene effettuato un paragone tra le varie tecniche di signal processing che possono essere utilizzate, mettendo in evidenza la funzione, l'impatto SNR, le osservazioni e l'applicabilità all'fPCG.[11]

Riassunto delle tecniche di elaborazione del segnale fPCG

Metodo	Funzione	Impatto sul SNR	Osservazioni	Applicabilità alla fPCG
Filtri FIR/IIR	Eliminazione del rumore nel dominio della frequenza	Basso	・Fallimento nell'isolare le componenti del segnale fPCG ・Bassa complessità computazionale	Ottime perfromance come circuito elettrico
Metodi Euristici	Identificazione del FHS (suoni del cuore) dal segnale fPCG rumoroso	Basso	・Attenuazione degli artefatti ・Aumento del rumore periodico ・Bassa complessità computazionale	Classificazione del segnale fPCG senza rumore
Sottrazione spettrale	Eliminazione del ruore rimuovendo il background dal dominio della frequenza della fPCG	Basso	・Modello di rumore stazionario ・Basse performance con un'alta variazione di rumore ・Media complessità computazionale	Performance migliori dopo aver modificato la stima del modello del rumore
Filtro adattivo	Eliminazione del rumore del segnale fPCG rimuovendo il segnale MR (respirazione materna)	Medio	・Performance scarsa nell'eliminazione delle componenti dell'fPCG ・Media complessità computazionale	Performance migliori se il MHS è identificato e annullato usando canali multipli
Filtro di Kalman	Ipotesi di tracciare il FHS dal segnale fPCG rumoroso	Sconosciuto	・Ha bisogno di un modello accurato per il segnale di riferimento ・Alta complessità computazionale	Ha bisogno di valutazioni a seconda del fPCG Grande potenziale per tracciare il FHS dal segnale fPCG
Trasformazione Wavelet	Eliminare il rumore dal segnale fPCG e analizzare FHS	Medio	・Difficoltà nell'eliminare il rumore dei componenti con frequenza simile ・Alta complessità computazionale	Ottime performance nell'eliminazione del rumore per l'analisi del FHS
ICA	Estrazione del FHS dal segnale fPCG rumoroso	Alto	・Ha bisogno di post processing per l'automazione ・Alta complessità computazionale	Buone performance di estrazione del FHS dal segnale fPCG rumoroso
EMD	Ipotesi per l'eliminazione del rumore del fPCG	Sconosciuto	・Indefinite basi teoriche ・Incerta complessità computazionale	Ha bisogno di valutazioni a seconda del fPCG

Tabella 1: Riassunto delle tecniche di elaborazione del segnale fPCG.[11]

2.2.4. Il calcolo della frequenza cardiaca fetale dal segnale del fonografo

Il segnale fPCG segmentato (Figura 6) viene utilizzato per la determinazione della FHR istantanea corrispondente a ciascun ciclo cardiaco. Viene misurato l'intervallo di tempo tra i fronti di salita degli impulsi rettangolari. L'intervallo è rappresentato da T(j), dove j è il conteggio attuale dei battiti. FHR in battiti al minuto (bpm), corrispondente a ciascun numero di battiti j, viene calcolato utilizzando la formula eq.(4) :

$$FHR(bpm) = \frac{60}{T(j)} \tag{4}$$

La spiegazione dettagliata dell'algoritmo utilizzato per è la seguente:

(i) Il segnale fPCG segmentato viene fornito come input all'algoritmo, che è la serie di impulsi rettangolari costituiti da S1 e S2 identificati del segnale.

(ii) La forma d'onda nel dominio del tempo del segnale segmentato viene generata moltiplicando la serie di impulsi con la versione denoised del segnale fPCG.

(iii) Viene eseguito il rilevamento del fronte del segnale.

(iv) La differenza di tempo tra due fronti consecutivi di S1s (T) è misurato.

(v) Il valore di FHR è calcolato utilizzando la formula eq.(5) :

$$FHR = \frac{60}{T}(bpm) \tag{5}$$

(vi) Viene generato un tracciato FHR registrando i valori battito per battito di FHR.

Il tracciato FHR così ottenuto contiene molti artefatti causati dal movimento della madre e del feto o dallo spostamento del trasduttore. Questi artefatti sono sotto forma di valori errati di FHR.
Quindi, per rimuovere gli artefatti dalla traccia FHR, ogni valore di FHR viene controllato e corretto se necessario.
Un valore FHR che rientra nell'intervallo da 50 a 250 bpm è considerato un valore di dati valido. Se il valore FHR non rientra nell'intervallo specificato, i dati corrispondenti vengono considerati non validi e sostituiti dalla media corrente del valore FHR.

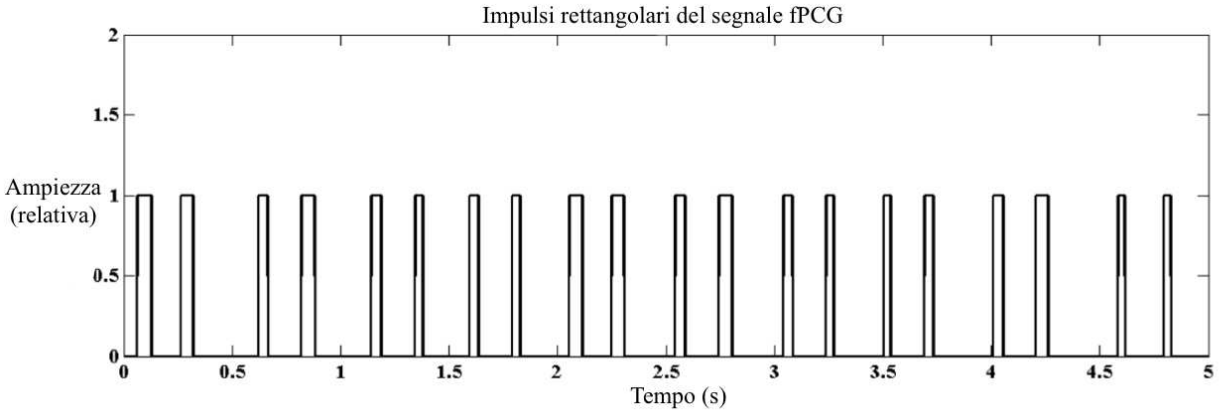


Figura 6: Il segnale fPCG segmentato.[9]

L'algoritmo per la rimozione degli artefatti dal tracciato FHR è descritto nei seguenti passaggi:

(i) Il valore battito per battito della frequenza cardiaca fetale è l'input per questo algoritmo.

(ii) Se il valore di FHR < 50, il valore corrente di FHR viene sostituito con il valore medio corrente di FHR, quindi viene eseguito il passaggio (iv), altrimenti passare al passaggio (iii).

(iii) Se il valore di FHR > 250, allora il valore corrente di FHR viene sostituito con il valore medio corrente di FHR e andare al passaggio (iv).

(iv) Il valore di FHR viene registrato e visualizzato.[9]

2.3. La magnetocardiografia fetale

La magnetocardiografia fetale (fMCG) consente la registrazione non invasiva dell'attività elettrica del cuore fetale misurando le variazioni del campo magnetico associato sopra l'addome materno. Nessun'altra tecnica, attualmente disponibile nella pratica clinica, consente di monitorare in modo affidabile l'elettrofisiologia cardiaca fetale, in particolare durante la seconda metà della gestazione. fMCG è preferibile all'elettrocardiogramma fetale transaddominale (NIFECG), perché è pressoché inalterato dalle proprietà isolanti della vernix caseosa, ed è stato dimostrato che fornisce, dopo un'adeguata post-elaborazione, una traccia coincidente con fECG misurato con elettrodi del cuoio capelluto durante il travaglio, consentendo identificazione precisa dell'inizio e dell'offset delle onde P, QRS e T e quindi consentire la quantificazione degli intervalli di tempo cardiaco fetale (fCTI). Per questo motivo, fMCG è stato utilizzato in diverse situazioni cliniche, come aritmie fetali, difetti cardiaci congeniti, feti con crescita limitata, ipertrofia cardiaca nei feti di madri diabetiche e ipossia fetale.[12]

L'fMCG consente il rilevamento in tempo reale delle aritmie fetali (frequenza cardiaca, variabilità della frequenza cardiaca e ritmo) e la loro classificazione. Durante la registrazione, è possibile ricostruire l'andamento temporale del ritmo cardiaco fetale.[13]

L'fMCG consente la registrazione non invasiva dell'attività cardiaca elettromagnetica fetale dal secondo trimestre in poi.

Inoltre, l'fMCG si è dimostrato utile per registrare e caratterizzare i cambiamenti nel modello conduttivo del cuore fetale.[14]

L'fMCG ha molte altre caratteristiche che gli consentono di definire meglio i disturbi del ritmo fetale. A differenza dell'ecocardiografia che viene memorizzata come brevi clip, l'fMCG consente registrazioni continue da battito a battito di tipo Holter nel tempo. Definisce inoltre sia la depolarizzazione che la ripolarizzazione.[15]

2.3.1. Il magnetocardiografo fetale

L'fMCG non emette campi magnetici o energia. Si tratta di una tecnica di registrazione passiva e sicura, analoga all'fECG, che utilizza i sensori SQUID (Superconducting Quantum Interference Device) ad altissima sensibilità. Questi sensori amplificano i segnali presenti in natura ed estremamente deboli, dell'ordine di 10^{-12} tesla, molto più piccoli dell'interferenza magnetica ambientale.

Il modo migliore per migliorare il rapporto segnale/rumore è utilizzare una stanza schermata magneticamente. Queste stanze sono costruite con una lega di nichel e costano oltre 350.000$.

Di conseguenza, questa promettente tecnologia è stata in gran parte confinata ai laboratori di fisica di tutto il mondo. I dispositivi superconduttori di interferenza quantistica sono rivelatori passivi che non emettono energia o campi magnetici. Ciascuno dei 7 sensori vettoriali ha consentito la valutazione delle componenti del campo magnetico X, Y e Z (21 canali totali). I tracciati magnetocardiografici fetali sono stati registrati utilizzando un protocollo standardizzato precedentemente pubblicato. Esiste una situazione Catch 22, in cui gli ospedali non riescono a investire in questa promettente tecnologia a causa dell'incapacità di recuperare il loro investimento attraverso le fatture, e i laboratori che indagano sul fMCG non possono soddisfare il requisito "multi-istituzionale" per stabilire un codice CPT. Pertanto, il vasto campo dell'elettrofisiologia fetale rimane attualmente nascosto.[12-13]

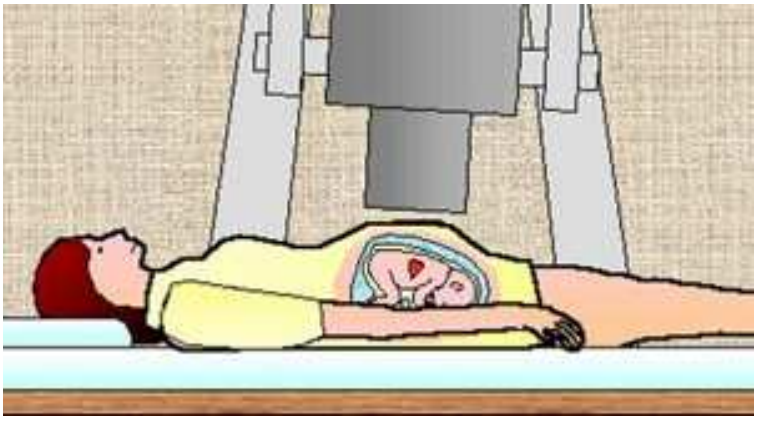


Figura 7: Il magnetocardiografo

2.3.2. La magnetocardiografia fetale basata su magnetometri a pompaggio ottico

La fMCG è una tecnica altamente efficace per la valutazione dei feti con aritmia potenzialmente letale, ma la sua diffusione è stata limitata dall'alto costo e dalla complessità della strumentazione Superconducting Quantum Interference Device (SQUID).

Gli SQUID richiedono criogenia complessa, consumano grandi quantità di elio liquido (una risorsa naturale scarsa) e devono operare all'interno di una grande e costosa camera schermata magneticamente (MSR). Fino a poco tempo fa, gli SQUID erano gli unici magnetometri con una sensibilità sufficiente per registrare l'fMCG. Questa situazione è cambiata, tuttavia, in seguito alla dimostrazione di un nuovo tipo di magnetometro a pompaggio ottico (OPM) in grado di raggiungere la sensibilità SQUID in un dispositivo a temperatura ambiente.). I magnetometri a pompaggio ottico (OPM) sono una nuova tecnologia promettente che può sostituire gli SQUID per molte applicazioni. Negli anni successivi, sono stati compiuti notevoli sforzi per rendere gli OPM piccoli e facili da usare. Sono ora disponibili OPM ad alte prestazioni che soddisfano questi criteri. Recentemente, è stato eseguito un confronto testa a testa tra OPM e SQUID in un MSR registrando dagli stessi soggetti durante la stessa sessione. Il rapporto segnale-rumore (SNR) era leggermente più alto per i dati SQUID; tuttavia, la qualità del segnale dei dati OPM era ancora sufficientemente elevata da consentire una diagnosi accurata dell'aritmia fetale.[17]

2.4. La cardiotocografia

La cardiotocografia (CTG) è una forma non invasiva di valutazione fetale che registra simultaneamente la frequenza cardiaca fetale (FHR), i movimenti fetali e i modelli di contrazione uterina.

La CTG è particolarmente utile nei casi ad alto rischio in cui la comparsa di pattern anormali della frequenza cardiaca fetale ha avuto un grande impatto sull'esito perinatale, nella modalità di parto e nel ricovero in terapia intensiva neonatale.[18]

La CTG prevede il posizionamento di due trasduttori sull'addome di una donna incinta; un trasduttore registra la frequenza cardiaca fetale mediante ultrasuoni, mentre l'altro monitora le contrazioni dell'utero, misurando la tensione della parete addominale materna, fornendo un'indicazione indiretta della pressione intrauterina. L'attuale tecnologia CTG è molto avanzata ed è una parte di routine dell'ostetricia moderna in tutti i paesi sviluppati. Uno degli svantaggi, tuttavia, della CTG è la sua elevata sensibilità ai diversi tipi di rumore generati dai movimenti materni, che richiedono frequenti riposizionamenti dei trasduttori ad ultrasuoni.

Inoltre, a causa dei potenziali effetti dannosi della radiazione ultrasonica prolungata sul feto (finora non ben compresi), la CTG non sembra adatta per il monitoraggio fetale continuo a lungo termine. Inoltre, la CTG non fornisce alcuna informazione sulla variabilità da battito a battito.[19]

L'applicazione di CTG è limitata, in quanto non è conclusiva per le aritmie fetali quando la frequenza cardiaca fetale è maggiore di 210 bpm e minore di 50 bpm, o nei feti ipossici. Inoltre, il monitoraggio continuo del CTG è stato associato ad un aumento dei tagli cesarei e dei parti vaginali strumentali.[9]

La CTG fornisce informazioni sulla frequenza cardiaca di base (di solito tra 110 e 160 bpm nel feto a termine), sulle accelerazioni (aumenti transitori della FHR) e sulle decelerazioni (diminuzioni transitorie della FHR). Alcuni aspetti del travaglio causano alterazioni naturali nei modelli FHR. Ad esempio, il modello FHR durante il sonno del bambino differisce dal modello FHR al risveglio. Gli stimoli esterni, come le contrazioni uterine e il movimento della madre, possono causare cambiamenti della frequenza cardiaca fetale, così come la somministrazione di oppiacei alla madre. Alcuni di questi cambiamenti sono sottili e possono essere rilevati solo dalla CTG continuo, come la variabilità della linea di base e la forma temporale delle decelerazioni. È necessario considerare se tali informazioni migliorano il rilevamento e gli esiti per i bambini che sono veramente compromessi e se ci sono svantaggi legati alla tecnologia per coloro che non sono compromessi.[20]

La CTG prenatale viene eseguito più comunemente nel terzo trimestre di gravidanza (dopo 28 settimane).

L'età gestazionale in cui inizia la CTG varia nella pratica e, almeno in parte, dipende dall'età minima di sopravvivenza nell'unità neonatale locale e, pertanto, in alcune istituzioni può essere utilizzata anche prima della 26ª settimana di gestazione.
La CTG prenatale può anche essere utilizzata in combinazione con altri metodi di valutazione fetale come le misurazioni Doppler a ultrasuoni e la misurazione del volume del liquido amniotico e come parte di un profilo biofisico formale (dove vengono valutati i movimenti fetali, il tono fetale e la respirazione fetale e il volume del liquore, con o senza valutazione della frequenza cardiaca fetale). La frequenza dei test varia ampiamente nella pratica, a seconda dell'indicazione per la CTG e dell'età gestazionale, e va da una volta alla settimana a tre volte al giorno.[21]

2.4.1. Il cardiotocografo e le tecniche di analisi

Il cardiotocografo è costituito da un trasduttore ad ultrasuoni Doppler per monitorare la frequenza cardiaca del bambino e da un trasduttore di pressione per monitorare le contrazioni uterine, entrambi collegati ad un dispositivo di registrazione. Questo è noto come cardiotocografia esterna (CTG esterno) e di solito viene eseguito continuamente durante il travaglio, sebbene a volte sia utilizzato in modo intermittente (CTG intermittente). Nella maggior parte delle unità, la CTG esterna richiede che la madre indossi una cintura sull'addome durante il monitoraggio, il che limita la sua mobilità. Un mezzo alternativo per monitorare la frequenza cardiaca del bambino con la macchina CTG consiste nell'attaccare un elettrodo direttamente alla parte in cui si presenta il bambino, di solito la testa. Questa forma di monitoraggio continuo è nota come CTG interno e richiede la rottura del sacco amniotico (spontaneo o artificiale) e un elettrodo del cuoio capelluto (clip) attaccato alla testa del bambino. Ciò limita anche la mobilità della donna.
Il termine monitoraggio fetale elettronico (EFM) è talvolta utilizzato come sinonimo di monitoraggio CTG, ma è considerato un termine meno preciso perché il monitoraggio CTG include anche il monitoraggio delle contrazioni della madre e anche altre forme di monitoraggio fetale potrebbero essere classificate come "elettroniche", come l'elettrocardiografo fetale o la pulsossimetria fetale.[16]
I moderni sistemi di cardiotocografia sono spesso collegati a una stazione di monitoraggio centralizzata e, pertanto, la CTG può essere visualizzata lontano dalle donne e registrata e conservata nel sistema informatico
Tuttavia, c'è la possibilità che ciò possa contribuire ulteriormente alla sensazione di alcune donne di un'atmosfera eccessivamente tecnica durante il travaglio e possa contribuire ad un aumento del tasso complessivo di tagli cesarei.

Dagli anni '90 sono stati sviluppati sistemi computerizzati di analisi della frequenza cardiaca fetale per consentire la valutazione automatizzata della CTG attraverso indici numerici con l'obiettivo di portare obiettività e affidabilità all'interpretazione della CTG. Si ritiene inoltre che il sistema computerizzato di analisi CTG possa essere in grado di estrarre più informazioni diagnostiche dal segnale della frequenza cardiaca fetale rispetto alla sola analisi visiva. La CTG computerizzata è stata studiata in una serie di situazioni cliniche, tra cui restrizione della crescita fetale, rottura pretermine delle membrane, gravidanza post-termine e gravidanze senza aumento dei fattori di rischio.[21]



Figura 8: La cardiotocografia

2.4.2. La cardiotocografia abbinata all'elettrocardiografia fetale diretta

Una volta introdotta, la CTG (diventata quasi universale per i parti in ospedale) avrebbe dovuto ridurre l'incidenza della morte del feto in travaglio e ridurre la paralisi cerebrale. Tuttavia, negli ultimi anni ci sono state alcune controversie sull'utilità della cardiotocografia nelle gravidanze a basso rischio e la relativa convinzione che l'eccessivo affidamento sul test abbia portato a un aumento delle diagnosi errate di sofferenza fetale e ad un aumento (e forse non necessario) dei parti cesarei.
In presenza di fattori di rischio in travaglio, quando le membrane corioamniotiche sono rotte e vi è una sufficiente dilatazione della cervice uterina da consentire l'inserimento di un elettrodo sul cuoio capelluto fetale, la cardiotocografia è stata talvolta abbinata all'elettrocardiografia fetale diretta (DECG) per migliorare l'identificazione dell'ipossia fetale. Tuttavia, i suoi limiti legati all'invasività e la necessità di disporre di una tecnica utilizzabile anche durante la gravidanza hanno portato all'introduzione del fECG non invasivo o indiretto, che consiste nella registrazione dell'attività elettrica del cuore fetale mediante elettrodi posizionati sull'addome materno.[5]

2.4.3. L'analisi del tracciato cardiotocografico

L'analisi CTG inizia con la valutazione delle caratteristiche CTG di base (linea di base, variabilità, accelerazioni, decelerazioni e contrazioni) seguita dalla classificazione CTG complessiva.

1) *Baseline*: questo è il livello medio dei segmenti FHR più orizzontali e meno oscillatori. È stimato in periodi di tempo di dieci minuti ed espresso in battiti al minuto (bpm). Il valore di riferimento può variare tra le successive sezioni di dieci minuti. Nei tracciati con segnali FHR instabili, può essere necessaria la revisione dei segmenti precedenti e/o la valutazione di periodi di tempo più lunghi per stimare la linea di base , in particolare durante la seconda fase del travaglio e per identificare lo stato comportamentale fetale di veglia attiva (Fig. 6) che può portare a una stima di riferimento erroneamente elevata.
   Linea di base normale: un valore compreso tra 110 e 160 bpm.
   I feti pretermine tendono ad avere valori verso l'estremità superiore di questo intervallo e i feti post-termine verso l'estremità inferiore. Alcuni esperti ritengono che i normali valori basali a termine siano compresi tra 110 e 150 bpm.

2) *Variabilità*: si riferisce alle oscillazioni del segnale FHR, valutate come ampiezza media della larghezza di banda del segnale in segmenti di 1 minuto.
   Variabilità normale: un'ampiezza della larghezza di banda di 5-25 bpm.

3) *Accelerazioni*: aumenti improvvisi (dall'inizio al picco in meno di 30 secondi) della frequenza cardiaca fetale al di sopra della linea di base, di ampiezza superiore a 15 bpm e di durata superiore a 15 secondi ma inferiore a 10 minuti. La maggior parte delle accelerazioni coincide con i movimenti fetali e sono un segno di un feto neurologicamente responsivo che non presenta ipossia/acidosi. Prima delle 32 settimane di gestazione, la loro ampiezza e frequenza possono essere inferiori (10 secondi e 10 bpm di ampiezza). Dopo 32-34 settimane, con l'instaurarsi di stati comportamentali fetali, raramente si verificano accelerazioni durante i periodi di sonno profondo, che possono durare fino a 50 minuti. L'assenza di accelerazioni in una CTG intrapartum altrimenti normale è di significato incerto, ma è improbabile che indichi ipossia/acidosi. Le accelerazioni che coincidono con le contrazioni uterine, specialmente nella seconda fase del travaglio, suggeriscono una possibile registrazione errata della frequenza cardiaca materna, poiché la FHR decelera più frequentemente con una contrazione, mentre la frequenza cardiaca materna tipicamente aumenta.

4) *Decelerazioni*: diminuzioni della frequenza cardiaca fetale (FCF) al di sotto della linea di base, di ampiezza superiore a 15 bpm e di durata superiore a 15 secondi.

5) *Andamento sinusoidale*: un segnale regolare, regolare, ondulato, simile a un'onda sinusoidale, con un'ampiezza di 5-15 bpm e una frequenza di 3-5 cicli al minuto.

6) *Andamento pseudosinusoidale*: un modello simile al modello sinusoidale, ma con un aspetto "a dente di sega" più frastagliato, piuttosto che la forma liscia dell'onda sinusoidale. La sua durata raramente supera i 30 minuti ed è caratterizzata da schemi normali prima e dopo. Questo schema è stato descritto dopo la somministrazione di analgesici alla madre e durante i periodi di suzione fetale e altri movimenti della bocca. A volte è difficile distinguere il modello pseudosinusoidale dal vero modello sinusoidale, lasciando la breve durata del primo come la variabile più importante per discriminare tra i due.

7) *Stati comportamentali fetali*: si riferisce a periodi di quiescenza fetale che riflettono il sonno profondo (nessun movimento degli occhi), alternati a periodi di sonno attivo (movimenti oculari rapidi) e veglia. Il verificarsi di diversi stati comportamentali è un segno distintivo della reattività neurologica fetale e dell'assenza di ipossia/acidosi. Il sonno profondo può durare fino a 50 minuti ed è associato a una linea di base stabile, accelerazioni molto rare e variabilità borderline.

8) *Contrazioni*: si tratta di aumenti graduali a forma di campana del segnale di attività uterina seguiti da diminuzioni approssimativamente simmetriche, con una durata totale di 45-120 secondi. Le contrazioni sono essenziali per la progressione del travaglio, ma comprimono i vasi che scorrono all'interno del miometrio e possono ridurre transitoriamente la perfusione placentare e/o causare compressione del cordone ombelicale. Con il tocodinamometro, solo la frequenza delle contrazioni può essere valutata in modo affidabile, ma anche l'aumento dell'intensità e della durata possono contribuire ai cambiamenti FHR.[22]

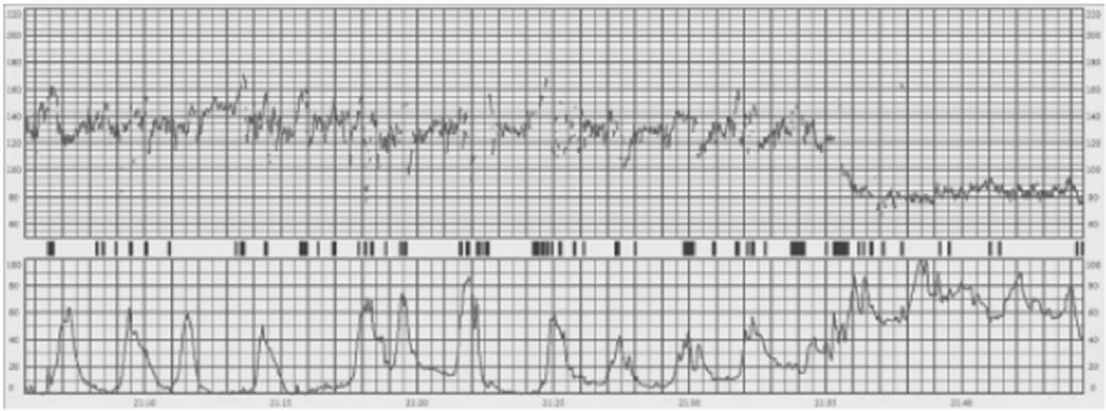


Figura 6: Esempio di un tracciato CTG [22]

2.5. L’ecocardiografia fetale

L'ecocardiografia fetale (fECHO) è la modalità principale per definire e valutare lo stato cardiaco fetale e richiede un'analisi dettagliata dell'anatomia cardiaca da numerose visualizzazioni e l'interrogazione Doppler delle strutture intracardiache, dei grossi vasi e dell'arteria ombelicale.

fECHO basata sui segnali ecografici è un approccio molto diffuso per il monitoraggio del benessere fetale.

fECHO utilizza onde sonore che "risuonano" delle strutture del cuore del feto per produrre un'immagine, o ecocardiogramma, dell'interno del cuore del feto, ed è utilizzato principalmente per la diagnosi di difetti cardiaci congeniti (20ª - 23ª settimana della gravidanza).[15]

fECHO comprende i piani ecografici anatomici fetali dell'addome superiore, la vista a 4 camere, la vista a 5 camere, la vista dell'asse corto, la trachea a 3 vasi e se necessari, piani longitudinali dell'arco aortico, dell'arco duttale e delle vene sistemiche.

Una migliore accuratezza diagnostica dell'ecocardiografia fetale è ottenuta mediante l'applicazione della scala dei grigi e dell'ecografia Doppler a colori per dimostrare il flusso sanguigno nelle camere cardiache e nei grossi vasi.

Mentre gli atrii, i ventricoli e le valvole atrioventricolari sono visualizzati simultaneamente nella vista a 4 camere, i grandi vasi sono valutati nei tratti di deflusso sinistro e destro, dimostrando così la loro origine, il loro corso e le loro relazioni spaziali.[9]

L'ecocardiografia M-Mode analizza il movimento delle strutture cardiache. Grazie agli importanti e recenti sviluppi della tecnica e dell'esperienza, principalmente di questa applicazione diagnostica degli ultrasuoni, siamo finora in grado di valutare il normale sviluppo cardiaco e la funzione cardiaca e di rilevare prenatalmente i difetti cardiaci congeniti (CHD) e l'aritmia fetale.[23]

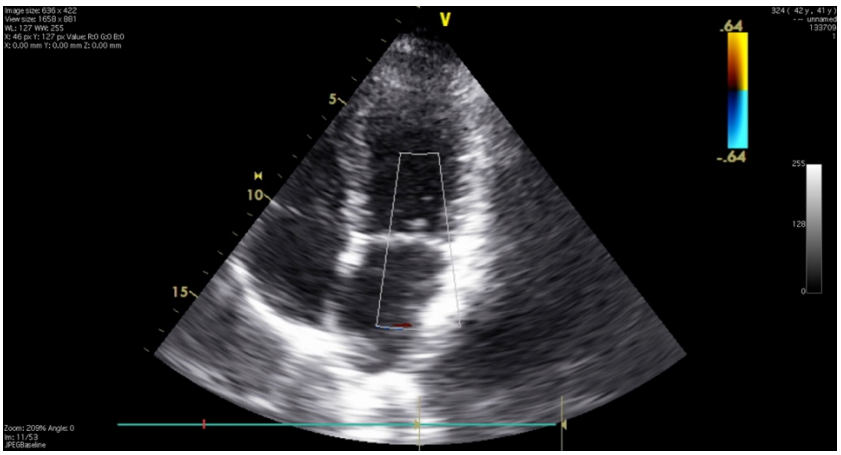


Figura 9: Immagine ecocardiografica

2.5.1. L’ecocardiografia a due dimensioni

Due modalità di imaging standard, l'ecocardiogramma transvaginale e transaddominale, sono attualmente utilizzate nello screening prenatale per i difetti congeniti cardiaci ed extracardiaci. I progressi nella tecnologia ecocardiografica consentono di eseguire ecocardiogrammi fetali diagnostici accurati da un approccio transaddominale già a 16-18 settimane di gestazione, sebbene immagini transaddominali ottimali vengano acquisite a circa 20 settimane di gestazione, quando il feto e l'utero sono più grandi e quindi fornire migliori finestre transaddominali. La posizione fetale, l'attività e le dimensioni, oltre all'obesità materna, possono anche compromettere l'acquisizione di immagini transaddominali nelle scansioni della gestazione precedente.[24]

2.5.2. L’ecocardiografia transvaginale

La recente introduzione di sonde transvaginali ad alta frequenza e ad alta risoluzione da 6,5 a 7,5 MHz consente di esaminare i cuori fetali durante il 1° e l'inizio del 2° trimestre di gravidanza, tra la 10ª e la 15ª settimana di gestazione. La vista transvaginale a 4 camere è ritenuta più utile per documentare un difetto cardiaco perché le camere ventricolare e atriale hanno dimensioni simili durante la gestazione. Così una discrepanza nelle dimensioni ventricolari o atriali o un grande difetto nel setto ventricolare indicava la presenza di un difetto cardiaco.

L'ecografia transvaginale può essere utilizzata anche prima nella gravidanza a 10-12 settimane di gestazione, quando il cuore misura solo 7-8 mm di lunghezza. Hanno concluso che i principali difetti cardiaci possono essere diagnosticati con precisione con l'ecografia transvaginale precoce. Difetti cardiaci minori non sono stati rilevati all'ecografia transvaginale precoce e sono stati documentati solo da un ecocardiogramma postnatale.

Con gli attuali trasduttori transvaginali, è stato notato che i feti più lunghi di 20 mm hanno immagini cardiache interpretabili.

I feti e gli embrioni più piccoli e meno maturi si sono rivelati difficili da valutare e molto probabilmente richiederanno un trasduttore a risoluzione più elevata.

La diagnosi precoce dei difetti congeniti cardiaci è un importante vantaggio dell'ecocardiografia fetale transvaginale poiché viene selezionata una popolazione di feti in cui è indicata l'amniocentesi per l'analisi del cariotipo.

L'approccio transvaginale presenta limitazioni nell'acquisizione di più piani di imaging del cuore fetale ed è influenzato anche dal feto.

Attualmente, quando un ecocardiogramma transvaginale precoce è considerato anormale, un ecocardiogramma fetale transaddominale è raccomandato per la conferma della diagnosi. Oggi, la maggior parte delle valutazioni transvaginali viene eseguita da ostetrici che hanno esperienza con questa modalità di imaging.
L'utilità dell'ecografia transvaginale per il cardiologo pediatrico è attualmente in fase di definizione, mentre l'accuratezza, i limiti e il ruolo dell'ecocardiogramma fetale transaddominale nella diagnosi di difetti cardiaci congeniti complessi sono stati ben stabiliti.[24]

2.5.3. L'ecocardiografia transaddominale

La maggior parte delle informazioni disponibili riguardanti la diagnosi prenatale di CHD si basa sui risultati di ecocardiogrammi fetali transaddominali eseguiti da pediatri cardiologi esperti. L'ecocardiografia fetale è una procedura che richiede tempo e che richiede molteplici visualizzazioni bidimensionali (2-D) del cuore fetale oltre a una dettagliata valutazione pulsata e color Doppler del cuore e dei grossi vasi. Sono stati ottenuti i risultati più accurati da esperti cardiologi pediatrici in grado di ricostruire mentalmente immagini fetali acquisite casualmente.
Circa il 20% dei feti con un fattore di rischio specifico che vengono sottoposti a un ecocardiogramma fetale transaddominale viene confermato per avere un difetto cardiaco.
C'è stata una notevole variabilità notata nella letteratura ostetrica per quanto riguarda la sensibilità nell'individuazione di difetti cardiaci congeniti durante lo screening degli ultrasuoni prenatali. Ciò è correlato alla popolazione di pazienti sottoposta a valutazione, al grado di rischio e alla profondità delle informazioni acquisite durante lo screening degli ultrasuoni. cuore su un'ecografia di screening prenatale. Molti ostetrici ora supportano lo schermo più esteso che valuta il deflusso tratti, con o senza l'aggiunta di analisi Doppler.[24]

2.5.4. L'ecocardiografia Doppler M-mode

L'ecocardiografia color Doppler M-mode, una registrazione simultanea della modalità M convenzionale e del Doppler codificato a colori dell'onda pulsata, facilita il rilevamento degli intervalli tra le contrazioni atriali e ventricolari mediante i movimenti della parete e le velocità del flusso. Il periodo tra due atriali e tra due eventi sistolici ventricolari all'ecocardiografia color Doppler M-mode possono stimare rispettivamente gli intervalli meccanici PP e RR. Gli intervalli PR e RP forniscono informazioni sulla sincronia AV e sul ritmo sottostante.

Le misurazioni quantitative ottenute dall'ecocardiografia color Doppler M-mode includono anche le velocità di propagazione del flusso degli afflussi del ventricolo sinistro e del ventricolo destro, rappresentando così le funzioni diastoliche dei ventricoli.

2.5.5. L'ecocardiografia a tre dimensioni

Recentemente, la valutazione ecocardiografica tridimensionale (3D) del feto è stata introdotta nella ricerca clinica e diversi centri hanno riportato la loro esperienza con l'imaging 3D del feto umano. Gli studi tridimensionali hanno consentito l'acquisizione e l'archiviazione organizzate di un gran numero di immagini computerizzate 2D in B-mode, ma la relativa debolezza dell'attività cardiaca elettrica fetale ha reso impraticabile il gating convenzionale delle immagini -D, il che ha portato al lento sviluppo dell'ecocardiografia fetale 3D. Tuttavia, l'attività simultanea in M-mode diretta in tempo reale del cuore fetale ha fornito un mezzo per controllare le immagini, consentendo in tal modo la sincronizzazione con il ciclo cardiaco. Il feto deve rimanere immobile da 15 a 30 secondi per acquisire una sequenza di scansione e per uno studio sono necessarie da 1 a 5 sequenze di scansione. Rispetto all'ecocardiografia fetale 2D, che può richiedere 30 minuti o più di tempo di imaging in presenza di un difetto cardiaco complesso, l'ecocardiografia 3D ha un tempo di acquisizione della scansione molto ridotto di circa 2-5 minuti e richiede anche capacità dell'operatore significativamente inferiore. Sfortunatamente, l'elaborazione computerizzata 3D offline è molto complicata e richiede molto tempo. Tuttavia, la capacità di ricostruire il set di dati 3D e di ottimizzare e riorientare le visualizzazioni consente la standardizzazione della presentazione dell'immagine fetale, simulando visualizzazioni 2D standard, oltre a consentire la visualizzazione del cuore fetale da qualsiasi prospettiva. L'ecocardiografia tridimensionale consentirà allo spettatore di sentirsi come se stesse tenendo tra le mani un modello 3D del cuore fetale.

Le modalità di visualizzazione interattiva del computer forniscono l'osservazione diretta della funzione cardiaca fetale e del movimento della valvola e consentono una migliore comprensione della relazione spaziale dell'anatomia cardiaca fetale rispetto a quanto possibile con l'imaging 2D.

L'ecocardiogramma fetale 3D presenta limitazioni simili a quelle riscontrate con lo studio fetale 2D. La posizione fetale, il piano di acquisizione dell'immagine e l'ombreggiatura delle ossa e degli arti fetali in tarda gestazione influiscono tutti direttamente sulla qualità delle immagini 3D. L'attività fetale e le dimensioni cardiache durante l'inizio della gestazione hanno reso impossibile la valutazione 3D del 1° trimestre. Tutti i ricercatori che ora utilizzano la tecnologia 3D concordano sul fatto che questa tecnica ha un potenziale maggiore per l'analisi affidabile dei volumi cardiaci fetali rispetto all'analisi 2D standard. Inoltre,

L'ecocardiografia 3D consente una valutazione più dettagliata della funzione cardiaca fetale dinamica e in futuro dovrebbe consentire un'analisi più precisa dei difetti cardiaci congeniti complessi.
Ci sono anche problemi tecnici con gli ecocardiogrammi fetali 3D. Alcuni dettagli dell'immagine vengono persi con i parametri di modifica del computer. Inoltre, i segmenti meno ecodensi del cuore fetale sono al di sotto dell'intensità di soglia adatta per il rendering di un'immagine 3D. Ciò si traduce in strutture sottili come il setto membranoso, le valvole atrioventricolari o i grandi vasi che diventano distorti o invisibili su un'immagine 3D. Anche l'attuale frequenza di campionamento da 8 a 12 fotogrammi/sec è significativamente inferiore a quella ottimale per la dinamica Imaging 3D del cuore fetale. Tuttavia, i chiari vantaggi degli ecocardiogrammi 3D sono il tempo di imaging ridotto e l'abilità necessaria per acquisire l'immagine. set di dati e la possibilità di visualizzare il set di dati dell'immagine da più viste. Man mano che la tecnologia diventa più raffinata e sofisticata, gli ecocardiogrammi fetali 3D diventeranno una modalità diagnostica, ma al momento rimangono uno strumento di indagine clinica.[24]

CAPITOLO 3: La stima dell'intervallo QT fetale

L'intervallo QT è definito come il tempo che intercorre dall'inizio del complesso QRS alla fine dell'onda T (Fig.10). Mentre l'inizio del complesso QRS può essere determinato con precisione a causa dell'elevata ampiezza e dell'inizio del complesso QRS; la fine dell'onda T è spesso ambigua perché è graduale e facilmente oscurata da interferenze e rumore. Sono stati proposti vari metodi per rilevare automaticamente la fine dell'onda T nell'ECG. Questi includono metodi basati sulla stima dell'ampiezza e della derivata prima della terminazione dell'onda T, l'area della forma d'onda T sotto una finestra scorrevole (sliding window), trasformazioni wavelet e modelli matematici dell'onda T. La rilevazione basata sulla valutazione della derivata prima sembra aver raggiunto la massima popolarità. Questo metodo presuppone che la derivata sia diversa da zero in presenza e zero in assenza dell'onda T. È stato applicato per rilevare automaticamente la fine dell'onda T e misurare l'intervallo QT di ciascun battito.[25]

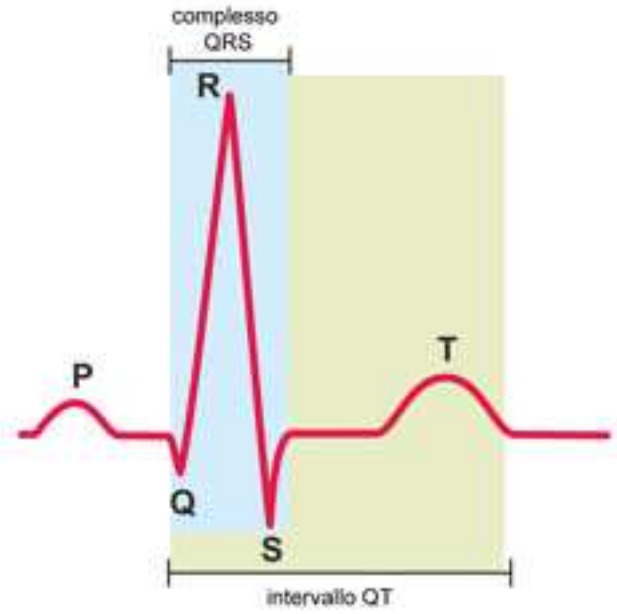


Figura 10: L'intervallo elettrocardiografico QT

3.1. Le anomalie dell’intervallo QT

3.1.1. La patologia dell’intervallo QT corto

La sindrome del QT corto (SQTS) è una malattia cardiaca caratterizzata da un restringimento dell’intervallo elettrocardiografico QT.

I pazienti con SQTS presentano morte improvvisa, sincope, palpitazione e fibrillazione atriale parossistica. Il reperto caratteristico dell'ECG è un intervallo QT breve (QTc≤330 ms), con onde T alte, simmetriche e con picco. La maggior parte dei pazienti presenta una potenziale fibrillazione ventricolare.[26]

3.1.2. La patologia dell’intervallo QT lungo

La sindrome del QT lungo (LQTS) è una malattia cardiaca ereditaria caratterizzata da un prolungamento dell'intervallo QT all'elettrocardiografia basale ed è associata ad un alto rischio di aritmie potenzialmente letali. Rappresenta il 15-17% delle bradicardie fetali con FHR minore di 110 bpm nei feti con una struttura cardiaca normale. È una delle principali cause di morte cardiaca improvvisa nei primi anni di vita ed è stata implicata in circa il 10% delle morti improvvise infantili e dei nati morti inspiegabili. Dall'identificazione, nel 1995 e nel 1996, dei primi 3 geni della LQTS (KNNQ1, KCNH2 e SCNSA) associati alle varianti della LQTS più frequentemente riscontrate (LQT1, LQT2 e LQT3), altri 7 geni (ANK2, KCNE1, KCNE2, KCNJ2, CACNA1c, CAV3 e SCN4B) sono stati confermati o sospettati di essere associati ad altre varianti LQTS (LQT4–LQT10). Si stima che la prevalenza della malattia sia vicina a 1 su 2.500 nati vivi. La LQTS rappresenta oltre il 10% delle cause della sindrome della morte improvvisa del lattante. Sebbene numerosi studi abbiano descritto reperti cardiaci prenatali di casi singoli o multipli di LQTS, alcuni pazienti con LQTS mostrano solo una FHR basale leggermente ridotta di 110-120 bpm in utero. Poiché alcuni feti affetti da LQTS muoiono in utero o durante il periodo neonatale e poiché esistono misure efficaci in grado di prevenire episodi potenzialmente letali, come la sincope e la tachicardia ventricolare, la diagnosi prenatale o il sospetto di LQTS possono essere utili per migliorare gli esiti di feti affetti da LQTS. [9-27-28].

Nella figura 11 è evidente la differenza tra un tracciato ECG di un soggetto sano e uno affetto da LQTS.

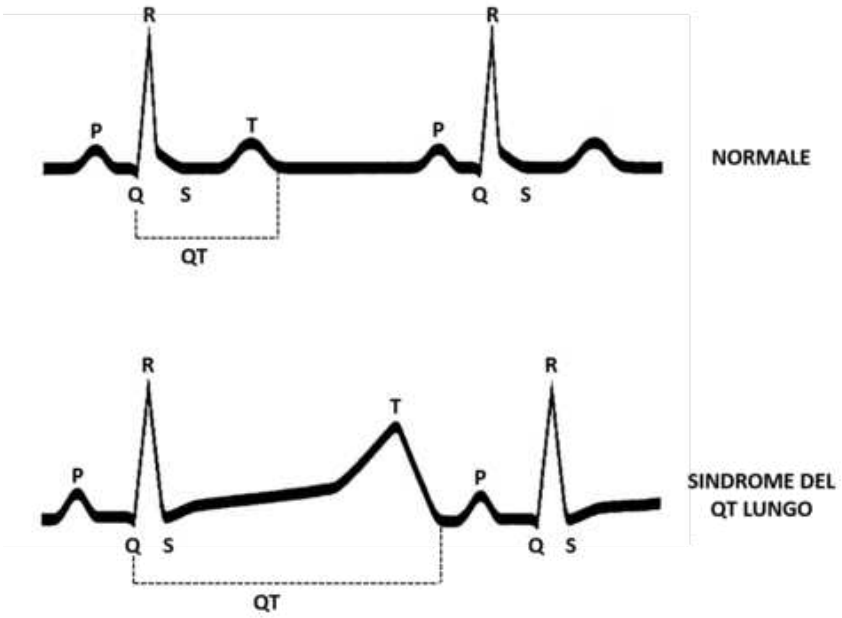


Figura 11: Tracciato normale e con LQTS a confronto

3.2. La possibilità di prevedere la patologia dell'intervallo QT lungo

I feti affetti da LQTS possono presentare bradicardia come risultato di blocco atrioventricolare (AVB), bradicardia sinusale o tachiaritmie. Almeno il 20-30% dei pazienti con LQTS nati a partire dalla metà degli anni '80 mostravano inizialmente segni suggestivi di malattie cardiache in utero. Tra i pazienti con LQTS per i quali erano disponibili risultati prenatali documentati, il 17-35% dei feti ha mostrato una FHR leggermente ridotta di 110-120 bpm in utero, e alcuni di questi feti hanno anche mostrato una ridotta variabilità della FHR al basale sugli fCTG. Tra i feti con un cuore normalmente strutturato, la LQTS rappresentava il 15-17% delle bradicardie fetali con FHR minore110 bpm e il 5,9-50% delle AVB fetali.

Più di due terzi dei pazienti con LQTS sono stati sospettati per la prima volta di avere una LQTS dopo la nascita. Non è noto se questi pazienti con LQTS, inizialmente sospettati di avere una LQTS dopo la nascita, abbiano effettivamente mostrato risultati significativi in utero, poiché fino ad oggi non sono stati condotti studi sistematici incentrati sui risultati prenatali dei pazienti con LQTS. Tuttavia, alcuni feti con LQTS presentavano effettivamente una FHR superiore a 120 bpm.

Un numero significativo di pazienti con LQTS ha mostrato una FHR leggermente ridotta di 110-120 bpm in utero, sebbene la maggior parte degli ostetrici attualmente consideri normale una FHR basale di 110-120 bpm. Pertanto, questi feti con una FHR basale di 110-120 bpm possono essere trascurati, anche se i feti sono affetti da LQTS. La CTG viene utilizzata di routine per monitorare il benessere fetale in molti paesi. Si ritiene che la bradicardia fetale persistente con FHR maggiore di 120 bpm si verifichi nel 3% di tutti i neonati a termine. Sebbene non sia stata verificata, si può ragionevolmente prevedere una prevalenza molto più elevata di LQTS tra i feti con una FHR leggermente ridotta di 110-120 bpm rispetto alla popolazione generale. Il sospetto di LQTS in feti con una FHR basale di 110-120 bpm, indipendentemente dalla presenza o assenza di una storia familiare, può aumentare la percentuale di pazienti con LQTS diagnosticata perinatamente. Poiché l'intervallo QT corretto è un predittore indipendente di eventi cardiaci tra i pazienti con LQTS e poiché la LQTS rappresenta oltre il 10% delle cause della sindrome della morte improvvisa del lattante, la diagnosi precoce e il trattamento della LQTS possono aiutare a prevenire eventi potenzialmente letali come tachicardia ventricolare, arresto o sincope in alcuni pazienti con LQTS. In particolare, si dovrebbe prestare attenzione ai feti con una FHR leggermente ridotta di 110-120 bpm nonché ai feti con bradicardia maggiore o uguale a 110 bpm, tachiaritmie o segni clinici di insufficienza cardiaca, come versamento pleurico e idrope. La fMCG è in grado di rilevare il prolungamento dell'intervallo QT così come sottili cambiamenti nella variabilità della frequenza cardiaca a breve termine, facilitando così la diagnosi prenatale di LQTS. Sospetti prenatali ed elettrocardiogrammi postnatali precoci e/o analisi genetiche possono aiutare a diagnosticare correttamente la LQTS. Tali sforzi potrebbero ridurre il numero di pazienti affetti dalla cosiddetta "sindrome della morte improvvisa del lattante".[27]

3.3. La stima dell'intervallo QT fetale tramite segnale magnetocardiografico

Negli ultimi decenni la nostra comprensione della sindrome del QT lungo (LQTS) ha fatto notevoli progressi; tuttavia, l'indagine sul LQTS nel feto è stata ostacolata dalla difficoltà di registrare l'fECG. Sebbene l'fECHO possa rilevare alcuni ritmi LQTS in utero, il monitoraggio elettrofisiologico è fondamentale. La fMCG è attualmente il metodo più accurato e completo per valutare il ritmo fetale. Negli ultimi anni, l'efficacia dell'fMCG per la diagnosi e la gestione di gravi aritmie fetali è stata ampiamente riconosciuta. La sua capacità di diagnosticare la LQTS in base al prolungamento dell'intervallo QT corretto per la frequenza cardiaca (QTc) e di rilevare ritmi LQTS indicativi di una malattia grave è stata dimostrata in numerosi rapporti.[28]

Tuttavia, la difficoltà di fare una diagnosi con l'fMCG può variare considerevolmente da caso a caso.

Generalmente, la diagnosi si basa sul prolungamento dell'intervallo QTc e sulla presenza di ritmi LQTS, in particolare i 3 ritmi LQTS caratteristici: orbita di punta, alternanza dell'onda T e blocco atrioventricolare funzionale di secondo grado (AV), (cioè blocco AV dovuto a un evidente prolungamento dell'intervallo QTc). Anche la bradicardia e la frequenza cardiaca fetale bassa per l'età gestazionale sono associate alla LQTS ma sono meno specifiche. La combinazione del prolungamento dell'intervallo QTc e del ritmo LQTS è altamente predittivo di LQTS; tuttavia, i casi isolati di prolungamento del QTc sono più difficili da valutare. Anche la storia familiare è una considerazione importante.

Oltre al prolungamento dell'intervallo QTc e all'alternanza dell'onda T, i feti affetti da LQTS spesso mostrano altre forme di ripolarizzazione anomala. La più comune è un'onda T con picco tardivo, che conferisce alla forma d'onda un aspetto distintivo. Tuttavia, a nostra conoscenza, non esiste un criterio oggettivo accettato per identificare le onde T con picco tardivo. Nel periodo postnatale, la discordanza QRS-T deriva da condizioni quali l'ischemia miocardica e la miocardite, ma può essere normale nelle derivazioni precordiali.[29]

3.4. La stima dell'intervallo QT fetale tramite segnale elettrocardiografico non invasivo

L'fECHO è lo strumento convenzionale per valutare il meccanismo di un ritmo cardiaco fetale anomalo, ma è limitata dalla valutazione delle sistoli meccaniche atriali e ventricolari piuttosto che della forma d'onda elettrica cardiaca. Non è in grado di valutare la morfologia della forma d'onda elettrica o le caratteristiche di ripolarizzazione. La fMCG è l'attuale gold standard per caratterizzare con precisione il ritmo cardiaco e la conduzione fetale ed è stata ben descritta nella diagnosi e nella gestione della LQTS congenita. Tuttavia, la necessità di attrezzature costose e altamente specializzate ha limitato geograficamente la sua applicazione clinica.

L'applicazione clinica dell'fECG è stata storicamente limitata dalle sfide tecniche nell'estrazione del segnale ECG fetale a bassa ampiezza dal rumore materno [14]. Una nuova tecnica di elaborazione del segnale di separazione cieca della sorgente ha mostrato un miglioramento del successo nell'isolare l'attività ECG fetale e nella misurazione degli intervalli elettrici cardiaci.

Questa serie di casi evidenzia l'uso di un dispositivo ECG fetale non invasivo a 12 derivazioni con separazione cieca della sorgente con tecnica di riferimento nella diagnosi e nella gestione della LQTS fetale. È stato dimostrato che una soglia di un intervallo QT corretto (QTc) maggiore o uguale a 490 ms mediante fMCG è correlata con LQTS postnatale geneticamente confermato.

Per effettuare il test, è stata usata la separazione cieca della sorgente. Nei casi di LQTS confermati all'ECG postnatale e ai test genetici, l' fECG è stato in grado di identificare un intervallo QT prolungato. Significativamente, uno di questi casi presentava una LQTS materna e l'fECG è stato in grado di isolare il segnale fetale con un QT prolungato dal tracciato materno con una LQTS. In quel caso è stato eseguito anche un fMCG i cui risultati suggestivi di LQTS erano simili a quelli osservati sul fECG. Il terzo caso di LQTS clinicamente sospettato sulla base dell'ecocardiogramma fetale presentava un intervallo QT normale sia su fECG che su fMCG con test ECG postnatale normali, rafforzando i noti limiti dell'ecocardiografia nel predire le anomalie elettrocardiografiche. Pertanto, nella nostra serie di tre casi, il fECG ha avuto un'elevata accuratezza diagnostica per la LQTS rispetto ai tradizionali test gold standard. Nei casi di LQTS confermati all'ECG postnatale e ai test genetici, il fECG è stato in grado di identificare un intervallo QT prolungato. Significativamente, uno di questi casi presentava una LQTS materna e il fECG è stato in grado di isolare il segnale fetale con un QT prolungato dal tracciato materno con una LQTS. In quel caso è stato eseguito anche un fMCG i cui risultati suggestivi di LQTS erano simili a quelli osservati sul fECG. Il terzo caso di LQTS clinicamente sospettato sulla base dell'ecocardiogramma fetale presentava un intervallo QT normale sia su fECG che su fMCG con test ECG postnatale normali, rafforzando i noti limiti dell'ecocardiografia nel predire le anomalie elettrocardiografiche. Pertanto, nella nostra serie di tre casi, il fECG ha avuto un'elevata accuratezza diagnostica per la LQTS rispetto ai tradizionali test gold standard.

La separazione cieca della sorgente con tecnica di riferimento può offrire un nuovo metodo non invasivo per l'fECG che sia portatile e in grado di essere acquisito in una sala visita standard del paziente e quindi più accessibile dal punto di vista clinico. Ciò è particolarmente utile nel sospetto di LQTS congenita in cui è essenziale una valutazione frequente della frequenza cardiaca e del ritmo fetale. Inoltre, i feti a rischio o con LQTS clinicamente sospetta dovrebbero forse essere sottoposti a screening più di una volta, poiché la letteratura sull'fMCG nella diagnosi di LQTS ha dimostrato che un intervallo QT prolungato potrebbe non essere evidente fino a una fase successiva della gestazione in seguito a test ripetuti. Inoltre, sono necessarie valutazioni ripetute nei feti con sospetta LQTS per monitorare aritmie maligne come il blocco atrioventricolare indotto dal QT lungo e la tachicardia ventricolare. Uno screening e un monitoraggio frequenti non sono altrettanto fattibili da parte dell'fMCG in cui i luoghi di pratica sono limitati. Inoltre, il tempo di acquisizione dell'fECG di soli 10 minuti ne facilita l'integrazione in una pratica clinica impegnativa. Pertanto, l'elevata accessibilità clinica del fECG ha il potenziale di alterare in modo significativo la cura clinica dei feti suscettibili alla LQTS.

Al momento, ci sono dati limitati sull'applicazione clinica dell'fECG e sono necessari ulteriori progressi nella tecnologia per un'acquisizione del segnale fECG più chiara in grado di filtrare con maggiore precisione il rumore materno e il vagabondaggio della linea di base. Inoltre, in questo momento, la post-elaborazione del fECG e le misurazioni degli intervalli di tempo cardiaci vengono effettuate come parte della ricerca clinica da parte di un team specializzato e non sono ampiamente disponibili per l'analisi indipendente. I primi risultati del fECG, inclusa questa serie di casi, sono promettenti; tuttavia, sono necessari ulteriori dati per comprenderne l'accuratezza diagnostica nelle aritmie fetali e nelle malattie del sistema di conduzione.[30]

3.5. La stima dell'intervallo QT fetale tramite segnale ecocardiografico

L'fECHO è un metodo non invasivo, economico e facilmente disponibile per valutare la funzione cardiaca fetale e diagnosticare la malattia cardiaca prenatale. Questa modalità di imaging ha dimostrato di essere uno strumento utile nella diagnosi precoce della LQTS congenita, nonché nel ridurre al minimo le complicanze prenatali. Marcatori specifici rilevati sulla valutazione dell'ecocardiogramma fetale possono indirizzare i medici verso la diagnosi di LQTS. Nei feti apparentemente sani, ma con sospetta LQTS, l'anatomia cardiaca è spesso normale; tuttavia, la conduzione meccanica può essere insolita e ciò può essere notato all'ecocardiografia. L'fECHO in M-mode rileva episodi transitori di tachicardia ventricolare con durate del ciclo variabili, frequenza atriale normale e dissociazione ventricoloatriale intermittente. Una fase di contrazione precoce rapida con una contrazione lenta durante la fase tardiva di ispessimento è stata precedentemente descritta in pazienti con LQTS. Inoltre, il tissue-Doppler è un metodo consolidato e affidabile per la valutazione della funzione cardiaca e può fornire prove chiave per la diagnosi di LQTS congenita poiché consente di analizzare il movimento della parete cardiaca e le velocità del miocardio. I risultati caratteristici per la diagnosi di LQTS congenita includono l'evidenza di un tempo di decelerazione della valvola mitrale ridotto, un tempo di rilassamento isovolumetrico ventricolare sinistro prolungato e una durata complessiva della contrazione miocardica prolungata. Gli studi hanno dimostrato che la durata della contrazione miocardica, se confrontata con un elettrocardiogramma fetale registrato simultaneamente, può essere altamente specifica per la LQTS poiché è fortemente correlata all'intervallo QT sull'elettrocardiogramma. Questi risultati dovrebbero indurre un monitoraggio molto attento dello sviluppo cardiaco fetale.

È importante riconoscere precocemente la LQTS in utero poiché la gestione prenatale delle aritmie fetali può ridurre al minimo il rischio di aritmie potenzialmente letali e di morte cardiaca improvvisa.[31]

Capitolo 4: La stima dell'intervallo QT elettrocardiografico fetale da toni fonocardiografici

L'intervallo QT riveste un ruolo molto importante nel monitoraggio del benessere del sistema cardiaco fetale. L'obiettivo della ricerca è quello di effettuare una stima dell'intervallo QT a partire dalla registrazione dei suoni cardiaci nei feti.

4.1. Database

Il database considerato è disponibile nel PhysioNet/PhysioBank come "Simulated Fetal PCGs database".[31]

Questo include 37 segnali fonocardiografici fetali simulati (dalla durata di 8 minuti) relativi a diversi stati fetali e condizioni di registrazione, generati utilizzando un software di simulazione. Il software di simulazione può simulare diverse condizioni fetali fisiologiche e patologiche e situazioni di registrazione modificando semplicemente alcuni parametri del sistema. Grazie a questa caratteristica, può essere utile come strumento didattico per gli studenti di medicina e altri, nonché per testare gli algoritmi di estrazione della frequenza cardiaca fetale dalle registrazioni fonocardiografiche.

Prima di sviluppare il software di simulazione, è stato condotto uno studio pilota di raccolta dati con lo scopo di identificare specificamente le caratteristiche delle forme d'onda dei suoni cardiaci fetali e materni, poiché la letteratura disponibile non è rigorosa in questo settore.

Le fPCG simulate sono state generate come una sequenza di fotogrammi, ognuno dei quali includeva wavelets S1 e S2 simulati, corrotti da rumore. Il rumore è una somma di diversi contributi che simulano le vibrazioni create dai suoni del cuore materno, dai suoni degli organi corporei materni (dovuti alla digestione materna, ai movimenti muscolari respiratori, alla turbolenza del sangue placentare), dai movimenti fetali, dall'ambiente circostante e dal rumore gaussiano bianco additivo. Sono stati simulati diversi livelli di rumore. In particolare, queste fPCG simulate sono caratterizzate da una gamma di valori SNR che si possono trovare tipicamente nelle registrazioni reali.[32]

Informazioni sulla registrazione:

- Segnali simulati con diversi valori di SNR da -26,7 dB a -4,4 dB.
- Il valore SNR è incluso nel nome del file
- Frequenza di campionamento: 1 kHz
- Risoluzione: 16 bit (formato 16)
- Guadagno: 1

PhysioNet, soprannome di Research Resource of Complex Physiologic Signals, è stato istituito nel 1999 sotto gli auspici del National Institutes of Health con la missione di condurre e incentivare la ricerca e l'istruzione biomedica. PhysioNet fornisce ai suoi ricercatori l'accesso gratuito a grandi raccolte di dati, fisiologici e clinici, e ai relativi software open source. Molti dei membri di PhysioNet sono attivamente coinvolti in un lavoro innovativo sull'analisi dei segnali fisiologici. In collaborazione con la conferenza annuale Computing in Cardiology, PhysioNet organizza anche una serie annuale di sfide che si basano sulla ricerca di possibili soluzioni per alcuni dei problemi ancora irrisolti nella scienza clinica e di base. Ad esempio, la classificazione automatizzata della patologia nelle registrazioni dei suoni cardiaci è stata eseguita per oltre 50 anni ma presenta ancora oggi delle sfide. I primi ricercatori a tentare la classificazione automatica della patologia tramite la tecnica PCG hanno utilizzato un metodo basato sulla soglia, motivato dalla necessità di identificare i bambini con cardiopatia reumatica.

4.2. Metodo

Per il calcolo della posizione dei primi toni è stato usato l'algoritmo "Advanced FPCG Delineator" (AdvFPCG-Delineator).

AdvFPCG-Delineator integra una procedura di filtraggio di tipo wavelet, finalizzata a ridurre il livello di rumore dei segnali FPCG, seguita dal calcolo dello scalogramma e dalle procedure di identificazione di S1 e S2.

S1 corrisponde alla chiusura asincrona delle valvole mitrale e tricuspide durante la fase di contrazione isovolumica della sistole, mentre S2 corrisponde alla chiusura asincrona delle valvole aortica e polmonare durante la fase di rilassamento isovolumico della diastole.

Secondo la procedura di filtraggio di tipo wavelet, ogni segnale FPCG è stato normalizzato in base alla sua ampiezza massima e ridimensionato in modo che la sua ampiezza potesse variare tra ±100. I segnali FPCG normalizzati sono stati pre-filtrati mediante l'applicazione di un filtro Butterworth bidirezionale passa-banda del 6° ordine con frequenze di taglio inferiori e superiori rispettivamente di 20 Hz e 120 Hz, prima di essere passati attraverso un filtro basato sulla trasformata wavelet, per un'ulteriore riduzione del rumore. Tale filtro consisteva in una combinazione della wavelet madre Coiflet del 4° ordine con una regola di soglia universale morbida, utilizzando 7 livelli di decomposizione. Secondo la struttura diadica standard della trasformata wavelet, al primo livello il segnale FPCG pre-filtrato è stato decomposto in coefficienti di approssimazione (cioè componenti FPCG a bassa frequenza) e coefficienti di dettaglio (cioè componenti FPCG ad alta frequenza); poi, a ogni livello, i coefficienti di approssimazione sono stati ulteriormente scomposti in coefficienti di

approssimazione e di dettaglio attraverso una cascata di filtri passa-basso e passa-alto seguiti da un down-sampling, mentre i coefficienti di dettaglio non sono stati ulteriormente scomposti.
Per il denoising del segnale FPCG, i coefficienti di dettaglio sono stati sogliati a ogni livello. Infine, i coefficienti di dettaglio di tutti i livelli di decomposizione e il coefficiente di approssimazione dell'ultimo livello sono stati sommati per ricostruire il segnale FPCG filtrato con la forma d'onda.
Lo scalogramma del segnale FPCG filtrato è stato ottenuto utilizzando la wavelet madre Coiflet di 4° ordine; i coefficienti wavelet continui sono stati calcolati utilizzando l'intervallo di scala convenzionale 1-100.
Infine, l'identificazione di S1 e S2 è stata eseguita sulla scala utilizzando le proprietà fisiologiche FPCG accettate.
In un primo momento, gli S1 sono stati identificati, uno dopo l'altro, con una procedura basata su una soglia temporale. Un S1, per essere fisiologicamente accettabile, doveva verificarsi ad almeno 300 ms dal precedente S1.
Successivamente, sono stati identificati gli S2. Anche l'identificazione degli S2 era basata su una soglia temporale. Un S2 doveva soddisfare le seguenti condizioni: c'è un solo S2 tra due S1 consecutivi; e S2 doveva cadere almeno 100 ms dopo il precedente S1 e al massimo 200 ms prima del successivo S1, in modo che l'intervallo S2S1 fosse più lungo dell'intervallo S1S2.[33]

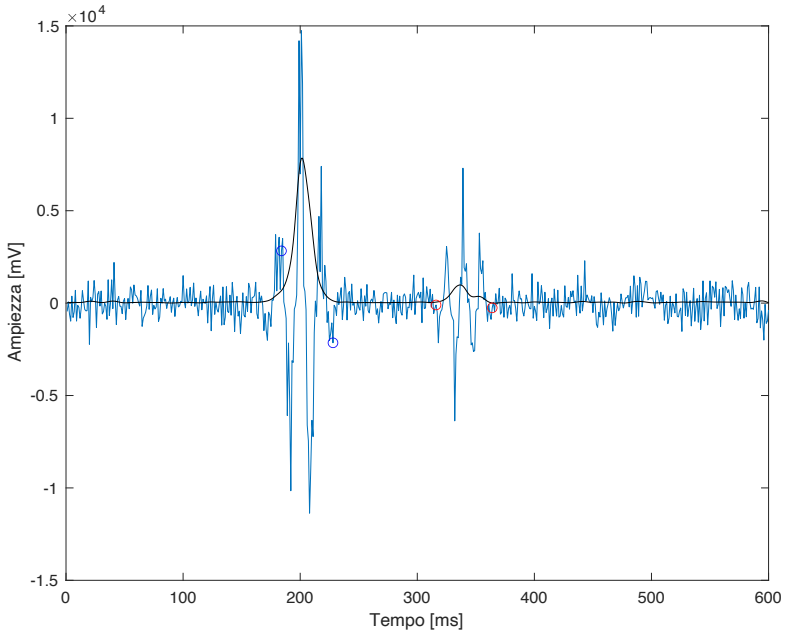


Figura 12: Identificazione S1 e S2 delineando S1_on e S1_off (in blu) e S2_on e S2_off (in rosso) su uno dei segnali simulati (fetalPCG_simulatedSNR-4_4dBm)

A questo punto si procede con il calcolo della stima dell'intervallo QT (QT_est), utilizzando un'espressione in cui i valori S1_on, l'istante di attivazione del primo suono cardiaco, S2_on, l'istante di attivazione del secondo suono cardiaco e L, la lunghezza media del battito cardiaco sono utilizzati come ingressi del modello.

La formula utilizzata per la stima dell'intervallo QT (QT_est) dai valori S1_on, S2_on e L, definiti sopra, è la seguente (eq.6):

$$QT = p1 * S1_{on} + p2 * S2_{on} + p3 * L + p4 * S1_{on} * S2_{on} + p5 \quad (6)$$

dove i coefficienti p_1, p_2 p_3 e sono adimensionali, il coefficiente p_4 è espresso in 1/ms mentre p_5 in ms. [33]

Una volta calcolato QT_est, per calcolare l'intervallo QT corretto (QTc) si applica la formula di Bazett (eq.7):

$$QTc = \frac{QT_est}{\sqrt{L}} \quad (7)$$

4.3. Risultati

I cinque coefficienti di regressione utilizzati nel calcolo del QT possiedono i seguenti valori numerici:

- p_1 = -3,2927
- p_2 = 0,8761
- p_3 = 0,0911
- p_4 = 5,3731 1/ms
- p_5 = 0,8249 ms

Nella tabella sottostante (Tab.2) vengono riportati i valori L, S1_on, S2_on, l'intervallo QT_est e l'intervallo QTc partendo dai valori dei toni cardiaci S1 e S2. Tutti i valori sono espressi in ms.

Segnale	L (ms)	S1_on (ms)	S2_on (ms)	QT_est (ms)	QTc (ms)
1 fetalPCG_simulatedSNR-4_4dBm	0,404	184,000	316,000	291,496	458,437
2 fetalPCG_simulatedSNR-6_6dBm	0,409	189,000	308,000	282,847	442,218
3 fetalPCG_simulatedSNR-8_1dBm	0,396	189,000	479,000	305,460	485,592
4 fetalPCG_simulatedSNR-10_2dBm	0,400	188,000	398,000	295,734	467,479
5 fetalPCG_simulatedSNR-11_3dBm	0,392	179,000	399,000	305,442	487,973
6 fetalPCG_simulatedSNR-14_8dBm	0,415	190,000	412,000	296,798	460,720
7 fetalPCG_simulatedSNR-15_1dBm	0,400	189,000	581,000	320,046	506,163
8 fetalPCG_simulatedSNR-15_4dBm	0,400	177,000	521,000	317,644	502,113
9 fetalPCG_simulatedSNR-15_7dBm	0,397	190,000	562,000	316,876	502,914
10 fetalPCG_simulatedSNR-16_4dBm	0,392	189,000	340,000	285,722	456,527
11 fetalPCG_simulatedSNR-16_7dB	0,382	190,000	359,000	286,156	462,747
12 fetalPCG_simulatedSNR-17_2dBm	0,401	190,000	412,000	295,510	466,718
13 fetalPCG_simulatedSNR-17_7dBm	0,396	187,000	316,000	285,950	454,405
14 fetalPCG_simulatedSNR-19_1dBm	0,383	190,000	479,000	303,611	490,398
15 fetalPCG_simulatedSNR-19_5dBm	0,401	189,000	427,000	298,680	471,724
16 fetalPCG_simulatedSNR-20_1dBm	0,392	189,000	409,000	295,331	471,881
17 fetalPCG_simulatedSNR-20dBm	0,400	180,000	364,000	301,864	477,230
18 fetalPCG_simulatedSNR-21_9dBm	0,396	182,000	354,000	297,792	473,222
19 fetalPCG_simulatedSNR-21dBm	0,389	189,000	364,000	288,782	463,253
20 fetalPCG_simulatedSNR-22_1dBm	0,384	188,000	216,000	269,827	435,659
21 fetalPCG_simulatedSNR-22_4dBm	0,400	190,000	592,000	321,496	508,267
22 fetalPCG_simulatedSNR-22_6dBm	0,403	190,000	558,000	316,840	499,099
23 fetalPCG_simulatedSNR-22_9dBm	0,380	189,000	592,000	319,799	518,646
24 fetalPCG_simulatedSNR-22dBm	0,394	189,000	532,000	312,682	498,206
25 fetalPCG_simulatedSNR-23_1dBm	0,401	190,000	592,000	321,546	508,028
26 fetalPCG_simulatedSNR-23_3dBm	0,393	190,000	593,000	320,987	512,090
27 fetalPCG_simulatedSNR-23_8dBm	0,402	190,000	529,000	312,546	492,948
28 fetalPCG_simulatedSNR-24_1dBm	0,390	190,000	501,000	307,392	492,284
29 fetalPCG_simulatedSNR-24_4dBm	0,403	188,000	571,000	319,179	502,723
30 fetalPCG_simulatedSNR-24_7dBm	0,402	191,000	591,000	321,429	506,832
31 fetalPCG_simulatedSNR-25_1dBm	0,402	189,000	452,000	302,305	476,559
32 fetalPCG_simulatedSNR-25_3dBm	0,394	190,000	593,000	321,074	511,578
33 fetalPCG_simulatedSNR-25_6dBm	0,402	188,000	339,000	288,026	454,049
34 fetalPCG_simulatedSNR-25_9dBm	0,397	189,000	200,000	266,712	423,139
35 fetalPCG_simulatedSNR-26_2dBm	0,394	190,000	593,000	321,090	511,539
36 fetalPCG_simulatedSNR-26_3dBm	0,397	190,000	557,000	316,152	501,765
37 fetalPCG_simulatedSNR-26_7dBm	0,397	191,000	555,000	315,524	500,958
Distribuzione dei valori	0,397 ± 0,007	188,162 ± 3,346	458,270 ± 115,519	303,955 ± 15,327	482,597 ± 24,364

Tabella 2: Valori di L, S1_on, S2_on, QT_est e QTc per tutti i segnali e le loro distribuzioni

4.4. Discussione

Il metodo descritto è stato usato per stimare l'intervallo QT stimato e quello corretto su 37 segnali simulati acquisiti dal database di PhysioNet/PhysioBank sotto il nome di "Simulated Fetal PCGs database".[31]

Tramite questo metodo è stato possibile stimare l'intervallo QT_est a partire dai toni fonocardiografici S1 e S2.

S1 corrisponde alla chiusura asincrona delle valvole mitrale e tricuspide durante la fase di contrazione isovolumica della sistole, mentre S2 corrisponde alla chiusura asincrona delle valvole aortica e polmonare durante la fase di rilassamento isovolumico della diastole.

Inizialmente è stato utilizzato l'algoritmo "Advanced FPCG Delineator" che effettua operazioni di filtraggio sui segnali grezzi (AdvFPCG-Delineator) e ricava le posizioni dei primi toni.
AdvFPCG-Delineator integra una procedura di filtraggio di tipo wavelet, finalizzata a ridurre il livello di rumore dei segnali FPCG, seguita dal calcolo dello scalogramma e dalle procedure di identificazione di S1 e S2. I segnali FPCG normalizzati sono stati pre-filtrati mediante l'applicazione di un filtro Butterworth bidirezionale passa-banda del 6° ordine con frequenze di taglio inferiori e superiori rispettivamente di 20 Hz e 120 Hz, prima di essere passati attraverso un filtro basato sulla trasformata wavelet, per un'ulteriore riduzione del rumore.

L'identificazione di S1 e S2 è stata eseguita sulla scala utilizzando le proprietà fisiologiche FPCG accettate.

In seguito, è stato usato l'algoritmo "Extract_S1S2" per calcolare l'istante di attivazione del primo suono cardiaco S1_on, l'istante di attivazione del secondo suono cardiaco S2_on e L la lunghezza media del battito cardiaco.

Poi, partendo dai valori ottenuti tramite l'algoritmo "Extract_S1S2" ed inserendoli in ingresso nella formula per il calcolo del QT stimato è stato possibile ottenere quest'ultimo.

Infine, tramite la formula di Bazett, a partire dal QT stimato (QT_est) si è calcolato il QT corretto (QTc), maggiormente usato in ambito clinico.

È stato possibile anche ottenere il grafico dei vari segnati simulati e su ognuno di essi evidenziare gli istanti di attivazione e disattivazione (S1_on, S1_off, S2_on e S2_off) dei due suoni fonocardiografici S1 e S2.

Dallo studio si ottiene che il valore ottenuto per la stima del QT (QT_est) è di 304 ± 15 ms.
Il valore ottenuto per il QT corretto (QTc) è di 483 ± 24 ms.

Paragonando il valore ottenuto con altri studi, come ad esempio lo studio apposito "Fetal QT Interval Estimation Using Sequential Hypothesis Testing".
Nell'articolo vengono applicati diversi test compositi sequenziali per rilevare la fine dell'onda T, ossia per decidere quando l'onda T è tornata alla linea di base. Il metodo utilizza il test del rapporto di verosimiglianza generalizzato insieme ad un modello spazio-temporale di basso rango che sfrutta la natura ripetitiva dei segnali cardiaci. Nelle simulazioni realistiche, il rilevatore ha dimostrato di essere accurato entro 10 ms (intervallo di previsione del 95%), anche con rapporti rumore-segnale fino a 6. Perciò il metodo si è rivelato efficace e pratico.

Dallo studio "Fetal QT Interval Estimation Using Sequential Hypothesis Testing", si ottiene che il valore medio dell'intervallo QT_est è di 263 ± 47 ms.

Dati i due valori (304 ± 15 ms contro 263 ± 47 ms) , si evince che i valori ottenuti nel corrente studio siano consistentemente più alti rispetto ai risultati presenti in letteratura.

Tuttavia, il metodo proposto può essere considerato molto utile per stimare l'intervallo QT e può essere migliorato per riuscire ad ottenere valori più vicini a quelli considerati medi.

CONCLUSIONE

Lo scopo principale di questa tesi è stato quello di ricavare l'intervallo QT elettrocardiografico, un parametro molto importante per valutare il ritmo cardiaco e di conseguenza il benessere del feto, a partire dai suoni cardiaci S1 e S2 estratti da registrazioni fonocardiografiche.

I valori ottenuti per la stima del QT (QT_est) e di conseguenza anche del QT corretto (QTc) risultano avere dei valori leggermente superiori ai valori medi dati dallo studio "Fetal QT Interval Estimation Using Sequential Hypothesis Testing".
Nello studio citato sopra, il valore del QT_est è di 263 ± 47 ms, mentre nella stima effettuata nello studio si ottiene 304 ± 15 ms.[24]

Anche se, attraverso lo studio effettuato, i risultati ottenuti risultano superiori rispetto a quelli presenti in letteratura, la stima del QT a partire da segnali fonocardiografici può risultare importante per valutare il ritmo cardiaco e diagnosticare eventuali patologie.

Per questo motivo potrebbe essere molto utile migliorare i vari algoritmi usati per ottenere risultati più promettenti, prestando particolare attenzione al filtraggio in quanto il segnale fonocardiografico è un segnale molto rumoroso.
Rispetto ad altre tecniche di monitoraggio fetale, principalmente la popolare cardiotocografia e l'elettrocardiografia fetale indiretta, la fonocardiografia fetale è più adatta per il monitoraggio fetale continuo e a lungo termine, che è molto desiderabile per identificare e trattare tempestivamente possibili complicanze fetali durante la gravidanza.
Infatti, la fonocardiografia fetale è non invasiva, completamente innocu (in quanto non viene emessa energia), economico (per il suo basso costo), facile da gestire in qualsiasi ambiente (anche domestico), indipendente dall'utente e può essere eseguito in qualsiasi fase della gravidanza.

Inoltre, è importante incentivare lo sviluppo di nuove tecniche di diagnosi e di monitoraggio puntando sull'efficienza, sulla non invasività e sul basso costo, in quanto le cardiopatie sono molto comuni nei neonati e sono responsabili di circa il 20% delle morti neonatali e fino al 50% delle morti per malformazioni congenite nell'infanzia.
In conclusione, lo sviluppo di nuove metodologie per l'affinamento del monitoraggio del benessere del sistema madre-feto e il miglioramento degli algoritmi esistenti potrebbe aiutare nella diagnosi e nel trattamento delle varie patologie cardiache.

BIBLIOGRAFIA

[1] Kenneth S.Saladin Anatomia umana, McGraw-Hill Education, 2017, Seconda edizione italiana sulla quinta americana a cura di Raffaele De Caro.

[2] Tan CMJ, Lewandowski AJ. The Transitional Heart: From Early Embryonic and Fetal Development to Neonatal Life. Fetal Diagn Ther. (2020);47(5):373-386.

[3] Kiserud T. Physiology of the fetal circulation. Semin Fetal Neonatal Med. (2005) Dec;10(6):493-503.

[4] Clifford GD, Silva I, Behar J, Moody GB. Non-invasive fetal ECG analysis. Physiol Meas. (2014) Aug;35(8):1521-36.

[5] Agostinelli A, Grillo M, Biagini A, Giuliani C, Burattini L, Fioretti S, Di Nardo F, Giannubilo SR, Ciavattini A, Burattini L. Noninvasive fetal electrocardiography: an overview of the signal electrophysiological meaning, recording procedures, and processing techniques. Ann Noninvasive Electrocardiol. (2015); 20:303-13.

[6] Neilson JP. Fetal electrocardiogram (ECG) for fetal monitoring during labour. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Dec 21;2015(12).

[7] Smith V, Arunthavanathan S, Nair A, Ansermet D, da Silva Costa F, Wallace EM. A systematic review of cardiac time intervals utilising non-invasive fetal electrocardiogram in normal fetuses. BMC Pregnancy Childbirth. 2018 Sep 12;18(1):370.

[8] Tomassini S, Strazza A, Sbrollini A, Marcantoni I, Morettini M, Fioretti S, Burattini L. Wavelet filtering of fetal phonocardiography: A comparative analysis. Math Biosci Eng. 2019 Jun 29;16(5):6034-6046.

[9] Vijay S. Chourasia, Anil Kumar Tiwari, Ranjan Gangopadhyay, A novel approach for phonocardiographic signals processing to make possible fetal heart rate evaluations,Digital Signal Processing,Volume 30,2014,Pages 165-183.

[10] Kahankova R, Mikolasova M, Jaros R, Barnova K, Ladrova M, Martinek R. A Review of Recent Advances and Future Developments in Fetal Phonocardiography. IEEE Rev Biomed Eng. 2023; 16:653-671.

[11]Prashanth Chetlur Adithya, Ravi Sankar, Wilfrido Alejandro Moreno, Stuart Hart,
Trends in fetal monitoring through phonocardiography: Challenges and future direct Biomedical Signal Processing and Control, Volume 33, 2017, Pages 289-305.

[12] Comani S, Liberati M, Mantini D, Merlino B, Alleva G, Gabriele E, Di Luzio S, Romani GL. Beat-to-beat estimate of fetal cardiac time intervals using magnetocardiography: longitudinal charts of normality ranges and individual trends. Acta Obstet Gynecol Scand. 2005 Dec;84(12):1175-80.

[13] Yuan SM. Fetal arrhythmias: Surveillance and management. Hellenic J Cardiol. 2019 Mar-Apr;60(2):72-81.

[14] Kähler C, Schleussner E, Grimm B, Schneider U, Haueisen J, Vogt L, Seewald HJ. Fetal magnetocardiography in the investigation of congenital heart defects. Early Hum Dev. 2002 Oct;69(1-2):65-75.

[15] Wacker-Gussmann A, Strasburger JF, Wakai RT. Contribution of Fetal Magnetocardiography to Diagnosis, Risk Assessment, and Treatment of Fetal Arrhythmia. J Am Heart Assoc. 2022 Aug 2;11(15).

[16] Ibrahim EA, Al Awar S, Balayah ZH, Hadjileontiadis LJ, Khandoker AH. A Comparative Study on Fetal Heart Rates Estimated from Fetal Phonography and Cardiotocography. Front Physiol. 2017 Oct 17;8:764.

[17] Alfirevic Z, Devane D, Gyte GM, Cuthbert A. Continuous cardiotocography (CTG) as a form of electronic fetal monitoring (EFM) for fetal assessment during labour. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Feb 3;2(2).

[18] Grivell RM, Alfirevic Z, Gyte GM, Devane D. Antenatal cardiotocography for fetal assessment. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Sep 12;2015(9):CD007863.

[19] Ayres-de-Campos D, Spong CY, Chandraharan E; FIGO Intrapartum Fetal Monitoring Expert Consensus Panel. FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Cardiotocography. Int J Gynaecol Obstet. 2015 Oct;131(1):13-24.

[20] Vijay S. Chourasia, Anil Kumar Tiwari, Ranjan Gangopadhyay, A novel approach for phonocardiographic signals processing to make possible fetal heart rate evaluations,Digital Signal Processing,Volume 30,2014,Pages 165-183.

[21] Kahankova R, Mikolasova M, Jaros R, Barnova K, Ladrova M, Martinek R. A Review of Recent Advances and Future Developments in Fetal Phonocardiography. IEEE Rev Biomed Eng. 2023;16:653-671.

[22] Chaubal NG, Chaubal J. Fetal echocardiography. Indian J Radiol Imaging. 2009 Feb;19(1):60-8.

[23] Gardiner HM. Advances in fetal echocardiography. Semin Fetal Neonatal Med. 2018 Apr;23(2):112-118.

[24] Yu S, Van Veen BD, Lutter WJ, Wakai RT. Fetal QT Interval Estimation Using Sequential Hypothesis Testing. IEEE Trans Biomed Eng. 2017 Nov;64(11):2704-2710.

[25] Ban JE. Neonatal arrhythmias: diagnosis, treatment, and clinical outcome. Korean J Pediatr. 2017 Nov;60(11):344-352.

[26] Ishikawa S, Yamada T, Kuwata T, Morikawa M, Yamada T, Matsubara S, Minakami H. Fetal presentation of long QT syndrome--evaluation of prenatal risk factors: a systematic review. Fetal Diagn Ther. 2013;33(1):1-7.

[27] Strand S, Strasburger JF, Cuneo BF, Wakai RT. Complex and Novel Arrhythmias Precede Stillbirth in Fetuses With De Novo Long QT Syndrome. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2020 May;13(5):e008082.

[28] Strand S, Strasburger JF, Lutter WJ, Wakai RT. Repolarization Predictors of Fetal Long QT Syndrome. Heart Rhythm O2. 2020 Aug;1(3):200-205.

[29] Sethi N, Funamoto K, Ingbar C, Mass P, Moak J, Wakai R, Strasburger J, Donofrio M, Khandoker A, Kimura Y, Krishnan A. Noninvasive Fetal Electrocardiography in the Diagnosis of Long QT Syndrome: A Case Series. Fetal Diagn Ther. 2020;47(9):711-716.

[30] Santi AD, Restrepo M. Congenital long QT syndrome: A challenging diagnosis by fetal echocardiography. Ann Pediatr Cardiol. 2022 Jan-Feb;15(1):64-66.

[31] M. Cesarelli, M. Ruffo, M. Romano, P. Bifulco, Simulation of foetal phonocardiographic recordings for testing of FHR extraction algorithms, Computer Methods and Programs in Biomedicine, Volume 17, Issue 3, 2012, Pages 513-523.

[32] Sbrollini Agnese, Morettini Micaela, Marcantoni, Ilaria, Burattini, Laura. (2020). Model-Based Estimation of Electrocardiographic QT Interval From Phonocardiographic Heart Sounds in Healthy Subjects.(2020).158.

[33] Selene Tomassini, Agnese Sbrollini, Annachiara Strazza, Reza Sameni, Ilaria Marcantoni, Micaela Morettini, Laura Burattini, AdvFPCG-Delineator: Advanced delineator for fetal phonocardiography, Biomedical Signal Processing and Control, Volume 61, 20