



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE  
FACOLTÀ DI INGEGNERIA

---

Corso di Laurea triennale in Ingegneria Biomedica

**Relazione tra area delle decelerazioni della  
frequenza cardiaca fetale e stato di salute alla  
nascita**

**Relationship between area of Fetal Heart Rate  
Variability deceleration and clinical outcomes at birth**

Relatore: Prof.ssa Laura Burattini

Tesi di Laurea di: Valeria Di Palma

Correlatore: Dott.ssa Agnese Sbröllini

Matricola: 1100023

Anno Accademico 2022/2023

## Abstract

L'ipossia fetale è una delle principali cause di mortalità perinatale e indica un insufficiente apporto di ossigeno ai tessuti del bambino nel grembo materno. Infatti, se non viene diagnosticata in tempo durante lo sviluppo fetale, questa condizione può comportare gravi danni al bambino e in casi più estremi la morte. In particolare, durante lo sviluppo fetale una delle conseguenze più gravi è lo sviluppo di lesioni cerebrali che provocano disabilità neurologiche.

Si parla di ipossia fetale perché si tratta di una malattia che interessa il feto, quando la tensione dell'ossigeno è inferiore ai livelli fisiologici e la richiesta di questo supera l'offerta disponibile. Tra gli esami in gravidanza più sviluppati ci sono le procedure ad ultrasuoni, in particolare l'ecografia Doppler che fornisce informazioni diagnostiche e prognosi per condizioni fetali specifiche, e la cardiotocografia. Quest'ultimo è un esame che ha l'obiettivo di registrare la frequenza cardiaca fetale e le contrazioni uterine. Viene usata per determinare il benessere fetale e l'ipossia tramite l'utilizzo di un trasduttore e pur essendo difficile da interpretare, evidenzia eventuali anomalie del battito cardiaco del feto. Questo esame può evincere la presenza di decelerazioni con particolari caratteristiche che potrebbero dipendere oppure no dagli indici fisiologici. Esse sono caratterizzate da tre punti: inizio, Nadir e fine; possono essere classificate in precoci, variabili e tardive.

A questo proposito, la domanda di questa ricerca sperimentale è la seguente: esiste una reale correlazione tra le aree delle decelerazioni cardiotocografiche e gli indici fisiologici? In particolar modo, gli indici fisiologici individuati sono stati il pH, il BE e l'Apgar 5.

Per rispondere alla domanda sono stati tenuti in considerazione i segnali FHR registrati dall'Università di Brno, in Repubblica Ceca, e gli istanti di inizio e fine di eventuali decelerazioni. Questi, infatti, sono diventati punto di partenza per questa analisi statistica. In particolare, nella seconda fase dell'elaborato, i dati sono stati analizzati secondo quattro metodologie che si differenziano tra loro per il calcolo dell'area per poi essere

confrontate con l'obiettivo di trarre delle conclusioni specifiche. L'area è stata calcolata come il prodotto tra la durata e l'ampiezza di ogni decelerazione oppure considerando quest'ultima come un insieme di punti sommando tutte le differenze del segnale tra l'inizio e la fine. Per ottenere un solo valore dell'area per ogni soggetto, è stato calcolato in un metodo il valore mediano e poi il valore massimo. Questi poi sono stati confrontati rispettivamente con gli indici fisiologici presi in considerazione. Specificatamente, il confronto è avvenuto tramite l'utilizzo di strumenti statistici come i diagrammi a dispersione e il calcolo del 25° e del 75° percentile, dei coefficienti della retta di regressione e dell'indice di correlazione.

Nell'ultima parte dell'elaborato vengono, invece, discussi i risultati della ricerca. La risposta principale fornita dalla ricerca effettuata mostra che i valori di correlazioni sono bassi. Nello specifico, l'indice fisiologico migliore risulta essere il BE, mentre il peggiore l'Apgar5. Il migliore indice di correlazione è -0,32 (correlazione negativa), ed è stato ottenuto con il metodo 1b mettendo in relazione il valore massimo dell'area delle decelerazioni di ogni soggetto con il BE. Mentre, il pH raggiunge il suo valore migliore nel metodo 2a con indice di correlazione -0,2. Infine, l'indice con valori di correlazione più bassi è l'Apgar 5, in tutti e quattro i metodi, con l'indice più basso di 0,03 nel metodo 1b e 2b e quello più alto -0,05 nel metodo 2a.

Infine, su questa base, si suggeriscono delle future linee di ricerca che potrebbero portare a delle conclusioni differenti da quelle finali di questa indagine. Infatti, potrebbero essere svolte differenti ricerche tenendo conto di alcuni fattori aggiuntivi, ad esempio selezionando i segnali secondo diverse caratteristiche oppure prediligendo alcuni tipi di decelerazioni e non tutte, come in questo caso.

# Indice

<b>Capitolo 1: La gravidanza .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Lo sviluppo fetale .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Il rischio materno-fetale .....</b>	<b>6</b>
<b>1.3 L'ipossia fetale .....</b>	<b>8</b>
<b>1.4 La sofferenza fetale e i valori legati ad essa.....</b>	<b>14</b>
<b>1.5 Esami in gravidanza .....</b>	<b>15</b>
<b>Capitolo 2: La cardiotocografia .....</b>	<b>22</b>
<b>2.1 Cos'è, a cosa serve e la sua esecuzione .....</b>	<b>22</b>
<b>2.2 Battito cardiaco del feto e le sue caratteristiche.....</b>	<b>28</b>
<b>Capitolo 3: Le decelerazioni cardiotocografiche legate all'ipossia .....</b>	<b>31</b>
<b>Capitolo 4: Analisi sperimentale .....</b>	<b>36</b>
<b>4.1 Database.....</b>	<b>36</b>
<b>4.2 Metodo .....</b>	<b>36</b>
<b>4.3 Risultati.....</b>	<b>39</b>
<b>Discussione .....</b>	<b>45</b>
<b>Conclusione .....</b>	<b>iii</b>
<b>Bibliografia.....</b>	<b>v</b>
<b>Appendice .....</b>	<b>x</b>

## **Introduzione**

La dottoressa Nicoletta Di Simone, ginecologa e ostetrica, nel 2015 afferma che circa il 10% delle gravidanze è considerato ad alto rischio. Uno di questi rischi è rappresentato dall'ipossia fetale. Ma come possiamo cercare di determinare lo stato di salute del feto alla nascita? La risposta nel tempo è cambiata. Infatti, nel passato l'attenzione veniva principalmente rivolta verso la madre; negli ultimi anni, invece, si è arrivata a comprendere anche l'importanza del benessere del feto e a concentrarsi su esso.

Dunque, ponendo l'attenzione verso il feto, obiettivo di questo elaborato è cercare una relazione tra l'area delle decelerazioni della frequenza cardiaca fetale, caratterizzante l'ipossia e i suoi indici corporei.

Lo sviluppo di tale argomento è frutto del mio interesse verso l'approccio ingegneristico e statistico nella medicina. Infatti, sin dall'inizio del mio percorso di studi ho compreso che la medicina ha bisogno del supporto dell'ingegneria per progettare e realizzare nuove tecnologie informatiche per la cura dei pazienti, come per il monitoraggio della variabilità del battito cardiaco fetale.

Il presente lavoro si articola in tre capitoli che seguono il seguente percorso di analisi. Inizialmente è stata fornita una panoramica dettagliata sullo sviluppo fetale durante la gravidanza. Dopo aver introdotto i principali rischi a cui il feto potrebbe incorrere, si è passati ai possibili esami medici a cui si può sottoporre la donna con lo scopo di controllare la salute fetale.

Successivamente, seguendo questo filo conduttore, l'attenzione è stata rivolta in particolar modo verso l'ipossia fetale. Infatti, in una seconda fase dell'elaborato, è stata descritta la cardiotocografia, un esame medico specifico che analizza la frequenza cardiaca fetale e le contrazioni durante il travaglio. In determinate casistiche, l'esame della cardiotocografia può evidenziare delle decelerazioni della frequenza cardiaca fetale.

Terminata l'analisi teorica sull'argomento è iniziata l'analisi del segnale cardiocografico. Infatti, lo studio di questa ricerca è stato perseguito tramite un approccio sperimentale. Partendo da un database contenente segnali cardiocografici, adeguatamente registrati e selezionati dall'Università di Brno, ho potuto calcolare l'area in due modi differenti.

In seguito, essi sono stati messi a confronto con lo scopo di comprendere quale dei due fosse più adeguato alla mia ricerca. Attraverso un'analisi statistica ho cercato la correlazione tra il singolo valore dell'area con i rispettivi indici fisiologici, quali il pH, il BE e Apgar 5.

In conclusione, lo studio ha permesso di rispondere ai quesiti posti, i cui risultati sono esposti dettagliatamente nella parte finale di questo elaborato.

# Capitolo 1: La gravidanza

## 1.1 Lo sviluppo fetale

Lo studio del comportamento umano si occupa della moltitudine dei movimenti generati spontaneamente. Infatti, vi è un'associazione tra le attività e lo sviluppo tra le strutture centrali e periferiche.

Il termine 'sensoriale' è stato usato la prima volta quando si discuteva del sistema nervoso centrale come un'unità funzionale. Il fisico William Preyer, insegnando all'Università di Jena in Germania, nel 1885 ha descritto l'attività motoria dell'embrione di pollo diversi giorni prima che la stimolazione sensoriale evocasse efficacemente i riflessi. Le sue osservazioni confermano quelle di Viktor Hamburger, il quale ha dimostrato che i movimenti si hanno anche in assenza dell'input da parte dei recettori sensoriali.

Una serie di esperimenti pionieristici ha stabilito che la motilità spontanea non riflessogena è la componente primaria del comportamento embrionale negli uccelli e nei mammiferi, compreso gli uomini. La motilità spontanea è caratterizzata da ritmicità che è inerente non solo all'alternanza di movimenti di locomozione e respirazione ma anche all'alternanza di brevi fasi di attività e altre più lunghe di inattività. Questo rappresenta il modello tipico di comportamento fetale.

I movimenti fetali sono parte integrante dello sviluppo, compreso quello scheletrico e neurale. Infatti, se l'attività neuromuscolare è silenziata farmacologicamente o causata da qualche problema a lungo termine viene determinata la morte in modo atipico.

Le future mamme avvertono il primo risveglio tra le quattordici e le ventidue settimane di gestazione, quando il feto si muove con forza sufficiente nel premere contro la parete addominale. Circa 2400 anni fa, Ippocrate sospettava che i movimenti fetali si stabilissero tra le due e le tre settimane prima che la madre potesse sentirli. Questo è stato confermato negli anni '70 con studi sonar da un ostetrico viennese Emil Reinold associando i movimenti vivaci al nuotare alternandoli con momenti di riposo. Con l'avvento di sonde ad ultrasuono, sono stati eseguiti degli studi con lo scopo di determinare l'età in cui emerge un preciso movimento. Van Dongen e Goudie osservarono la pulsazione cardiaca

nell'embrione con una lunghezza corona-groppo da 5 a 12 mm con l'inizio del movimento del cuore a 5-6 settimane di gestazione.

Entro le 8-10 settimane di gestazione, i movimenti iniziano a coinvolgere l'intero corpo. Possono essere vivaci, manifestandosi sotto forma di sussulti che vanno dagli arti al collo passando per il tronco, oppure più complessi prendendo il nome di movimenti generali. Le registrazioni ecografiche transvaginali hanno dimostrato che dalle nove settimane e mezzo di gestazione in poi, i movimenti generali variano velocità, ampiezza e direzione, ma anche la sequenza delle parti del corpo interessate.

Dalla dodicesima settimana in poi, l'estensione del braccio è spesso accompagnata dall'estensione delle dita, la mano tocca regolarmente la testa e il viso, mentre le contrazioni potrebbero comparire dopo la quattordicesima settimana. Successivamente, il feto manipola e stringe il cordone ombelicale e può provocare un aumento dell'attività vagale che causa la decelerazione della frequenza cardiaca tra 15 e 60 bpm.

Per quanto riguarda il diaframma, la sua formazione è completa alla decima settimana e fornisce il substrato anatomico per l'inizio del singhiozzo e i movimenti respiratori. Nonostante ciò, questi eventi possono essere già sentiti dopo la 8-9 settimana quando i motoneuroni sembrano possedere sufficienti contatti sinaptici. E' solo durante le ultime dieci settimane di gestazione che il singhiozzo diminuisce: ciò suggerisce che lo sviluppo del cervello può fungere da inibitore sullo stesso. Il diaframma ha un'azione importante, infatti, si sposta dolcemente in direzione caudale facendo muovere la parte anteriore del torace verso l'interno e la parete addominale verso l'esterno e viceversa, in alternanza.

I movimenti respiratori fetali possono essere osservati meglio dopo l'assunzione materna al mattino presto di glucosio, ma diminuiscono dopo il digiuno e in tarda serata.

Un adeguato spazio intratoracico e una quantità sufficiente di fluido amniotico fanno sì che ci sia una respirazione fetale necessaria ai movimenti naturali del feto. Al contrario, un'insufficienza o assenza dei movimenti provoca una decrescente proliferazione con conseguente morte delle cellule polmonari.

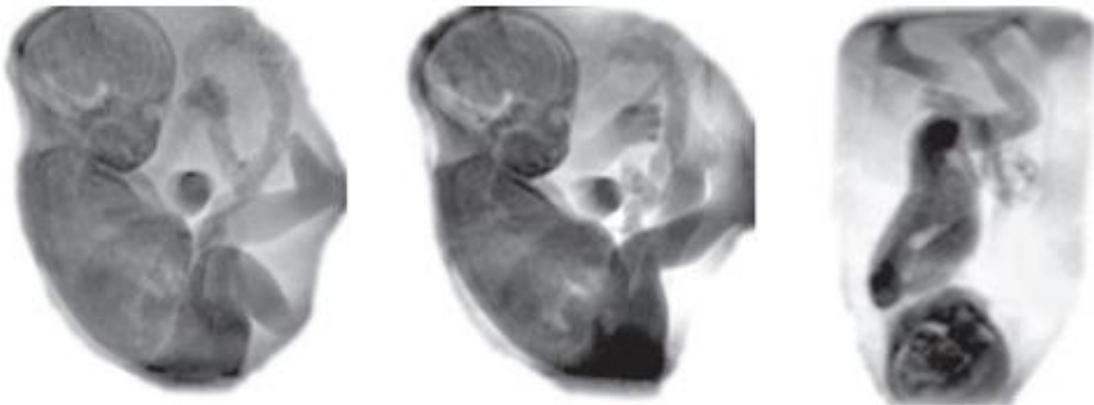
Anche le condizioni fisiopatologiche possono ridurre i movimenti respiratori fetali come fumo materno, abuso di alcol, iperventilazione, rottura pretermine della membrana e grave ipossia fetale.



A dodici settimane, invece, si introducono degli schemi motori che si stabiliscono e lo faranno per tutta la vita come lo sbadiglio e lo stiramento. Lo stiramento fetale è lento e caratterizzato da retroflessione della testa ed elevazione del braccio verso la rotazione esterna. Spesso, questo è accompagnato da una breve decelerazione della frequenza cardiaca fetale. Al contrario, lo sbadiglio fetale consiste in un'ampia apertura della mascella e in un movimento simultaneo verso il basso della lingua accompagnato dalla retroflessione della testa. Una volta aperta la mascella rimane così dai 9 ai 13 secondi, poi viene chiusa tornando alla posizione iniziale. I suoi scopi più probabili sono l'eccitazione e la comunicazione poiché aumenta la circolazione del fluido cerebrospinale.

Dalla quattordicesima settimana in poi, il feto ha delle aperture e chiusure regolari della mascella seguite da movimenti di deglutizione, il che significa che sta bevendo liquido amniotico. La deglutizione rappresenta una dei principali regolatori del liquido amniotico, il quale è un bio-fluido che riflette il benessere fetale durante il suo sviluppo.

Oltre ai movimenti appena descritti, un feto di circa dodici settimane mostra anche una flessione della testa e spesso avviene in concomitanza con il contatto mano-bocca (Fig. 1). Dalla ventesima settimana di gestazione, l'attività fetale mostra una variazione diurna con picchi in tarda serata.



*Figura 1 Lo sviluppo fetale*

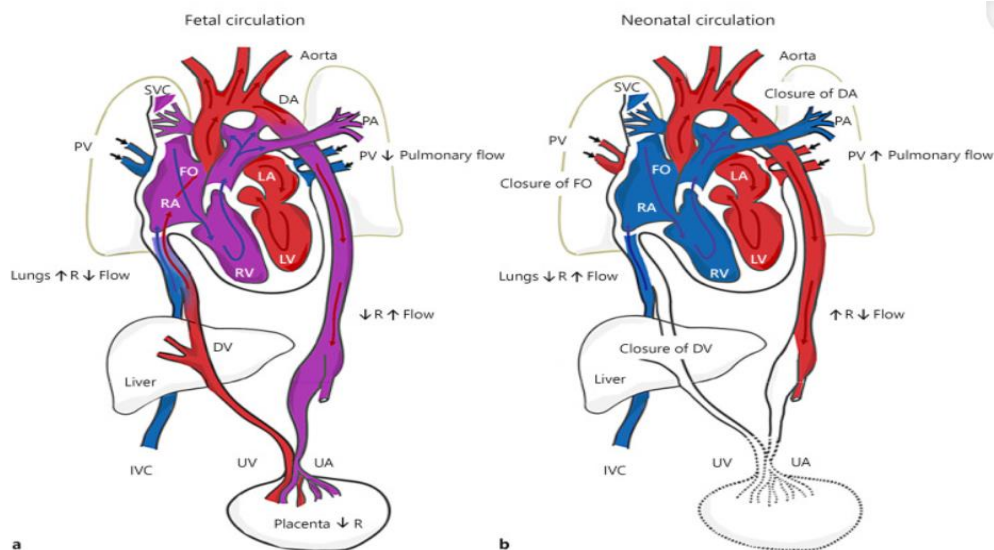
Nel 1982, Nijhuis e collaboratori descrissero quattro modelli di frequenza cardiaca fetale che coincidono con la presenza/assenza dei movimenti del corpo e degli occhi. Tali movimenti aumentano dalla trentesima settimana e riflettono l'integrità del sistema nervoso. Infatti, comportamenti diversi riflettono con alta percentuale qualche

disfunzione nello sviluppo, ad esempio varie anomalie congenite come diabete materno di tipo 1 assunzione materna di caffeina o alcol (1).

Il cuore umano è uno dei primi organi che si forma e svolge funzioni durante l'embriogenesi. Dalla terza settimana, la diffusione passiva di ossigeno diventa insufficiente per supportare il metabolismo e lo sviluppo embrionale. Lo sviluppo iniziale influenza le cellule progenitrici del mesoderma, pericardio e creste neurali (2).

Anche la formazione del cuore ha bisogno di segnali complessi e interazioni di cellule del miocardio, quindi per facilitare la sopravvivenza nell'ambiente intrauterino, il feto adatta delle strutture fisiologiche e funzionali che sono diverse nel neonato. Alla nascita, dopo la separazione dalla circolazione placentare, il sistema cardiovascolare neonatale assume la responsabilità dei processi vitali per la sopravvivenza. La transizione dalla circolazione fetale alla neonatale è considerata un periodo di intricati cambiamenti fisiologici, anatomici e biochimici nel sistema cardiovascolare. Infatti, vi sono 4 shunt: la placenta, il dotto venoso (DV), dotto arterioso (DA) e il forame ovale (FO) (Fig. 2). La placenta, quindi, non rappresenta solo la sorgente di nutrimento ma è un organo necessario per l'eliminazione di scorie per il feto mentre lo scambio di ossigeno, nutrienti e prodotti di scarto avviene nello spazio tra i villi. La placenta è un letto vascolare a bassa resistenza che promuove lo scambio materno-fetale di sangue deossigenato a bassa pressione. Nonostante, la bassa pressione parziale dell'ossigeno il suo apporto ai tessuti fetali rimane adeguato a causa dell'elevata gittata ventricolare combinata e dalla presenza di emoglobina fetale, che rispetto a quella adulta ha una maggiore affinità con l'ossigeno. I range normali della frequenza cardiaca fetale vanno tra i 110 e i 160 bpm (battiti per minuto), con il letto placentare a bassa resistenza che assorbe oltre il 40% della gittata cardiaca combinata da entrambi i ventricoli (3). Mentre, la quantità di sangue che entra nella circolazione polmonare varia durante la gravidanza crescendo dal 10% al 25% alla trentesima settimana. La velocità di perfusione dei tessuti fetali è superiore a quella dell'adulto con intervalli normali di 470-500 mL/kg/min misurati mediante ecografia Doppler. Il sistema cardiovascolare fetale si adatta a livello biochimico e strutturale per garantire che il sangue altamente ossigenato venga consegnato dalla placenta al cervello e al cuore mentre viene deviato lontano dai polmoni.

Durante lo sviluppo fetale, il sangue ossigenato e ricco di nutrienti proveniente dalla placenta arriva al feto attraverso la vena ombelicale. Circa la metà del sangue entra nella vena cava inferiore, il rimanente entra nella vena porta per fornire al fegato la giusta quantità di sostanze nutritive e ossigeno. Il sangue che entra nell'atrio destro bypassa il ventricolo destro poiché i polmoni ancora non sono funzionanti; quindi, entra nell'atrio sinistro attraverso il forame ovale. Mentre il sangue dalla vena cava superiore entra nell'atrio destro bypassa il ventricolo destro e va verso l'arteria polmonare. Il sangue parzialmente ossigenato nell'aorta ritorna alla placenta attraverso le arterie ombelicali accoppiate che originano dalle arterie iliache. Supponendo di essere in condizioni fisiologiche normali quando la respirazione polmonare inizia alla nascita, la pressione polmonare diminuisce provocando l'ingresso di sangue dal tronco principale dell'arteria polmonare principale nelle corrispettive arterie polmonari destra e sinistra. Il sangue quindi ossigenato dai polmoni e ritorna all'atrio sinistro attraverso la vena polmonare. Il forame ovale e il dotto arterioso sono chiusi, eliminando gli shunt fetali destro-sinistro. In questo modo la circolazione polmonare è separata da quella sistemica.



*Figura 2 Rappresenta lo schema della circolazione cardiovascolare normale di un feto sulla destra e di un neonato sulla sinistra.*

Con una transizione cardiopolmonare avvenuta con successo all'ambiente extrauterino, gli shunt fetali vengono funzionalmente modificati o eliminati.

A questo proposito ci sono esami a ultrasuoni e risonanza magnetica che aiutano a definire se ci sono pattern normali o non normali. Ciò non solo ha consentito una migliore comprensione di come si manifestano le malformazioni cardiache congenite ma anche eventuali complicazioni durante la gravidanza compresa la restrizione della crescita intrauterina, preclampsia e parto pretermine influenzando negativamente il rimodellamento cardiaco della prole.

## **1.2 Il rischio materno-fetale**

Durante la gravidanza possono incorrere dei rischi che possono essere di natura psicologica o fisica. Per oltre un decennio, la psichiatria e altre discipline hanno cercato dei sintomi e fattori correlati alla gravidanza, quali ansia, depressione e stress. Ad esempio, l'ansia, infatti, provoca una gestazione più breve e implicazioni negative per il neuro-sviluppo fetale del bambino. I sintomi tipici mostrano associazioni lineari con esiti come parto pretermine (PBT), basso peso alla nascita (LBW) o anomalie infantili. I casi più comunemente studiati sono PBT minore di trentasette settimane di gestazione e  $LBW < 2500g$ . La depressione in gravidanza può superare il 16% di donne sintomatiche e il 5% con depressione maggiore. Non esistono stime precise per l'ansia prenatale, né accordi sugli strumenti di screening appropriati. Sicuramente alcuni dei rischi sono legati all'età materna: ad esempio, le adolescenti, che rappresentano il 13% di tutte le gravidanze, hanno un'aumentata incidenza di travaglio pretermine e anemia che spesso portano al ritardo della crescita fetale. La causa è che spesso tendono a trascurare la cura prenatale riscontrando un tasso di infezioni a trasmissione più alto. Al contrario, nelle donne con età maggiore di 35 anni è maggiore la possibilità di avere complicazioni durante il travaglio come il distacco di placenta e la natimortalità.

Esistono numerose condizioni cliniche e malattie che possono influenzare la fisiologia transitoria e portare a complicazioni cardiovascolari a lungo termine, come cardiopatie congenite. Tra le complicazioni comuni che possono caratterizzare la gravidanza vi è la preclampsia la quale è correlata all'ipertensione, caratterizzata da disfunzione degli organi materni come insufficienza renale, disfunzione epatica e placentare. Essa, può avvenire dopo la ventesima settimana di gestazione, colpendo oltre l'8% delle gravidanze

in tutto il mondo (4). La preclampsia provoca l'ipossia utero-placentare in cui l'ossigenazione del sangue materno è normale, ma la circolazione utero-placentare risulta essere compromessa. L'esposizione ad un ambiente ipossico intrauterino è associata a modificazioni vascolari, metaboliche e cardiache della prole, tra cui l'ispessimento della parete aortica, la perdita della modulazione del vaso, la funzione ventricolare sinistra alterata e l'aumentata suscettibilità all'ischemia e alla sindrome metabolica.

Vi è anche la nascita pretermine delle trentasette settimane di gestazione, la quale rappresenta una delle principali cause di mortalità, sebbene i tassi di sopravvivenza abbiano continuato ad aumentare grazie ai progressi nell'assistenza prenatale e postnatale. I neonati prematuri hanno delle funzioni e strutture caratteristiche non mature, perché iniziano la vita extrauterina prima della maturazione della circolazione fetale, essi possono soffrire di displasia broncopolmonare.

D'altra parte vi sono variazioni genetiche materne, tra cui variazioni nella biogenesi mitocondriale (MB) e la fosforilazione ossidativa, le quali sono associate al distacco della placenta.

Tra i rischi che possono insorgere troviamo il polidramnios (eccesso di liquido amniotico) che può portare a un grave affanno materno e al travaglio pretermine e può essere causato da diabete materno non controllato o malformazioni fetali. Mentre l'oligoidramnios, ossia il deficit di liquido amniotico, spesso accompagna le malformazioni congenite del tratto urinario e il grave ritardo di crescita fetale. Questi rischi si sospettano se la grandezza dell'utero non corrisponde all'età gestazionale o possono essere scoperti incidentalmente con l'ecografia.

L'infezione gestazionale materna è un fattore di rischio ben caratterizzato per la prole che potrebbe portare allo sviluppo di disturbi mentali, tra cui schizofrenia, autismo e disturbo da deficit di attenzione. La risposta infiammatoria suscitata da infezioni parte dalla placenta e dal feto rappresentando il presunto meccanismo patogeno per le anomalie dello sviluppo del cervello del feto. Per esempio, il SARS-CoV-2 produce una risposta infiammatoria materna durante la gravidanza simile ai comuni virus respiratori. Attraverso degli studi è stato provato che colina, acido folico e vitamina sono nutrienti che possono mitigare gli effetti delle infezioni materne. Infatti, elevati valori di colina

hanno rivelato effetti positivi sullo sviluppo delle funzioni cerebrali in feti le cui madri sono affette da infezioni virali.

Non molto frequente, ma di rilievo è il diabete gestazionale mellito (GDM), ossia un'intolleranza al glucosio che si verifica o viene diagnosticata per la prima volta ed è presente nel 7% delle gravidanze e differisce da un paese all'altro (1). Il GDM comporta dei rischi alla madre e al feto e i fattori di rischio possono essere:

- precedente aborto, bambino grande per età gestazionale;
- BMI>27 prima della gravidanza;
- età > 35 anni;
- diabete di primo tipo.

Tra i fattori importanti per lo studio della quantità di glucosio si ha l'OGTT e il FBG. La Curva da Carico Orale di Glucosio (OGTT, Oral Glucose Tolerance Test) serve a misurare il glucosio nel sangue e identifica il diabete o pre-diabete; mentre l'FBG indica la glicemia dopo un digiuno di almeno 8 ore. Secondo uno studio randomizzato, le donne incinte con OGTT anormale ma normale glicemia a digiuno (FBG<95 mg/dl o 5,3 mmol/l) sono state considerate lievi GDM, e il trattamento non ha avuto conseguenze significative in termini di gravi complicanze come ipoglicemia o trauma parto. Sembra possibile alleviare e migliorare la situazione con misure semplici come dieta ed esercizio fisico. Nei casi in cui non è adeguato procedere in questo modo, dovrebbe essere pianificata una terapia insulinica a breve e a lungo termine oppure il paziente dovrebbe fare uso di farmaci antidiabetici orali. Come nei pazienti con diabete, peso corporeo, altezza, indice di massa corporea e il rapporto vita-fianchi (WHR) devono essere ottenuti prima del trattamento dei pazienti. Gli elementi principali della terapia includono educazione, terapia nutrizionale, esercizio fisico e cure mediche. Infatti, le calorie raccomandate per una dieta dovrebbero contenere 33-40% di carboidrati, 35-40% di grasso, 20% di proteine. Rispettando questo apporto calorico, è possibile trasformare il 75-80% delle donne con GDM in stato normoglicemico.

### **1.3 L'ipossia fetale**

L'ipossia fetale è una delle principali cause di morbilità e mortalità perinatale. Una delle conseguenze più gravi è lo sviluppo di lesioni cerebrali che provocano disabilità

neurologiche e disturbi cerebrali minori della paralisi cerebrale. L'ipossia si verifica quando la tensione dell'ossigeno è inferiore ai livelli fisiologici e la richiesta dell'ossigeno supera l'offerta disponibile. Quando l'ossigeno è scarso, la catena di trasporto degli elettroni è compromessa e i livelli di ATP (adenosintrifosfato) scendono in modo significativo creando disparità energetiche all'interno della cellula. Una delle risposte più importanti del feto all'ipossia è la redistribuzione del flusso sanguigno verso il cervello fetale; questo effetto è noto come "risparmio di cervello" (in inglese *brain sparing*). La redistribuzione può essere rilevata e quantificata mediante il rapporto Doppler cerebrale/ombelicale (C/U) calcolato secondo l'equazione:

$$C/U = CRI/URI \quad (1)$$

Quindi il C/U si può calcolare come il rapporto tra l'indice di resistenza cerebrale (CRI) e indice di resistenza ombelicale (URI). Il C/U tiene conto dell'insufficienza placentare responsabile dell'IUGR e dell'ipossia e della risposta cerebrale all'ipossia. Valori del rapporto C/U inferiori a 1 corrispondono ad una redistribuzione del flusso sanguigno fetale verso il cervello, in risposta ad una riduzione della pO<sub>2</sub> fetale (3). Il C/U non dipende dalla frequenza cardiaca al contrario degli indici di resistenza, perché è calcolato a partire da indici misurati sul feto alla stessa frequenza cardiaca. Anche in presenza di questo effetto, l'esito neurologico fetale dipende dal grado di privazione di ossigeno, cioè dalla durata dell'esposizione fetale all'ipossia. Per quantificare il deficit cumulativo e relativo di ossigeno nei feti esposti all'ipossia viene usato l'indice di ipossia (HI) che può essere calcolato sommando la riduzione giornaliera del rapporto C/U durante il periodo di osservazione. La diminuzione del rapporto C/U è proporzionale alla riduzione della pO<sub>2</sub> dal limite inferiore del range normale (deficit relativo di pO<sub>2</sub>).

L'insufficienza della placenta con conseguente riduzione dell'apporto nutritivo e di ossigeno del feto è una delle cause più importanti della restrizione della crescita intrauterina (IUGR) e di ipossia fetale. Essa è caratterizzata da gravi anomalie del sistema vascolare placentare e da un conseguente aumento della resistenza vascolare placentare, che può essere rilevata da indici Doppler come CRI e URI. L'ipossia fetale attiva delle risposte cardiovascolari, endocrine e metaboliche. Le risposte fetali cardiovascolari includono la modifica della frequenza cardiaca, l'aumento della pressione arteriosa e la redistribuzione della gittata cardiaca verso cervello, cuore e ghiandole surrenali. La

diminuzione della pO<sub>2</sub> (stato di ossigenazione del sangue) dilata i vasi cerebrali e miocardici per mantenere un apporto costante di ossigeno e substrati metabolici.

L'ipossia nei tessuti non riproduttivi, come identificato dalla misurazione diretta dei valori di pO<sub>2</sub>, suggeriscono una tensione dell'ossigeno tra 20 e 7 mmHg come ipossia fisiologica (5). Durante l'ipossia acuta indotta sugli agnelli fetali è stata trovata una buona correlazione tra i valori assoluti del C/U e i corrispondenti valori della pO<sub>2</sub> fetale. Negli studi in vivo, gli animali hanno valori tra 8-12% di ossigeno al fine di ridurre significativamente la pO<sub>2</sub> arteriosa a valori comparabili. Per confronto, il range del pO<sub>2</sub> arterioso fetale è tra 20-30 mmHg, suggerendo che l'ossigeno fetale normale è vicino all'ipossia fisiologica nei tessuti adulti. Ciò implica che lo sviluppo fetale esiste in uno stato di relativa ipossia e che i tessuti fetali hanno una soglia inferiore per raggiungere uno stato di insufficienza di ossigeno. Le variazioni di pO<sub>2</sub> materna e/o lo sviluppo o il metabolismo placentare anormali possono ridurre quello fetale e causare ipossia fetale. Sotto le condizioni di ipossia, il feto compensa alterando il flusso sanguigno fetale dai tessuti periferici agli organi vitali, utilizzando percorsi energetici anaerobici e inducendo geni dipendenti dall'ipossia necessari per la sopravvivenza in un ambiente a basso contenuto di ossigeno.

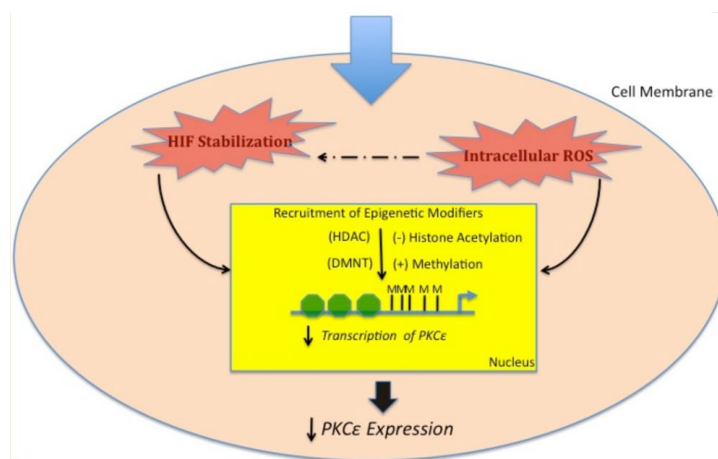


Figura 3 L'effetto dell'ipossia sullo sviluppo cardiaco fetale.

Un'adeguata esposizione all'ipossia normale assicura l'espressione dei geni dipendenti dall'ipossia necessari al rimodellamento del cuore fetale. Mentre l'esposizione ad una anormale ipossia può causare cardiomiopatie (Fig. 3)



L'insufficiente esposizione ad una normale ipossia riduce l'espressione dei geni chiave come HIF-1 (fattore inducibile di ipossia) e VEGF (fattore di crescita dell'endotelio vascolare), i quali sono collegati al rimodellamento del cuore fetale. Mentre l'esposizione cronica ad una anormale ipossia può portare alla programmazione di geni cardioprotettivi, che possono ridurre la capacità del cuore di adattarsi agli stress della vita futura. Una continua esposizione può influenzare negativamente lo sviluppo dei cardiomiociti fetali che può portare a cardiomiopatie tanto che molti studi si sono incentrati sul ruolo dell'ipossia nello sviluppo del cuore fetale.

Ci sono diverse tecniche per misurare la tensione dell'ossigeno direttamente o indirettamente in vivo. Impiantare in modo chirurgico i sensori sensibili all'ossigeno è un modo comunemente utilizzato negli animali più grandi, come le pecore gravide, per misurare la pO<sub>2</sub> fetale. In più, l'unica plasticità metabolica del cuore fetale gli consente di aumentare rapidamente la glicolisi in condizioni di privazione dell'ossigeno. Il passaggio dalla respirazione aerobica (che utilizza ossigeno) a quella anaerobica corrisponde all'aumento degli intermedi glicolitici, come il lattato, che sono stati utilizzati come indicatori della ridotta attività ossidativa mitocondriale in risposta all'insufficienza di ossigeno. L'ipossia stabilizza l'HIF che rappresenta un insieme di fattori di trascrizione che svolgono un ruolo centrale nell'adattamento cellulare all'insufficienza dell'ossigeno (6).

I cardiomiociti si originano da cellule cardiache progenitrici, quelli fetali hanno una differente struttura da quelli adulti. I cardiomiociti fetali hanno un diametro piccolo e sono normalmente mononucleati, mentre quelli adulti sono più grandi e tendono ad essere poliploidi, cioè due o più nuclei per cellula. Hanno miofibrille meno numerose e meno organizzate con un reticolo sarcoplasmatico poco sviluppato rispetto agli adulti. Anche se i cuori fetali mostrano una notevole capacità di sopravvivere e funzionare in condizioni di ossigeno insufficiente, l'ipossia fisiopatologica cronica è associata a numerose complicazioni che hanno effetti a breve e lungo termine.

Il feto in utero sperimenta diversi tipi di ipossia. Il primo tipo è l'ipossia ipossica, dove le donne sperimentano una PaO<sub>2</sub> inferiore ed elaboreranno una risposta ventilatoria riflessa che abbassa la tensione di CO<sub>2</sub> e aumenta il pH arterioso (7).

Il secondo tipo è l'ipossia asfissica. La compressione del cordone ombelicale o l'interruzione dell'afflusso di sangue arterioso alla circolazione uterina, che si verificano durante il travaglio, determinano sia l'ipossiemia arteriosa che l'ipercapnia (presenza di anidride carbonica nel sangue in misura superiore alla norma) (8).

Il terzo tipo è l'ipossia ischemica: l'interruzione della perfusione dei tessuti fetali, come nei periodi di ridotta gittata ventricolare combinata ad anomalie secondarie di bradicardia, provoca ipossia tissutale e ipercapnia (16).

Le forme più comuni di ipossia fetale sono l'ipossia ipossica, secondaria all'esposizione all'altitudine, e l'ipossia asfissica, forse più comune durante le contrazioni del travaglio. Questi tre tipi di ipossia possono verificarsi transitoriamente o cronicamente. Il feto in tarda gestazione risponde all'ipossia transitoria con uno schema complesso di piccoli aumenti e/o diminuzioni transitori della frequenza cardiaca fetale. L'occlusione del cordone ombelicale o l'occlusione dell'arteria uterina, che si traduce in ipossia ipercapnica, provoca una forte decelerazione della frequenza cardiaca. Questa decelerazione è stata utilizzata clinicamente come indicatore di ipossia fetale durante il travaglio e il parto e si pensa che sia mediato dai chemiocettori arteriosi nel seno carotideo e nell'arco aortico alla sensazione di ipossiemia arteriosa (9). I barocettori inviano segnali neurali afferenti al nucleo tractus solitarius nel tronco encefalico midollare, dove questi segnali afferenti sono integrati e avviano risposte omeostatiche cardiovascolari ed endocrine

Questi fattori sono conosciuti come cause della nascita prematura, la mortalità infantile e un aumento del rischio di sviluppare malattie cardiovascolari correlate. Una diminuzione di pO<sub>2</sub> arteriosa o un incompleto trasporto di ossigeno ai tessuti del feto inducono ipossia tissutale in utero con conseguenti cambiamenti significativi nello sviluppo fetale (10). Lo sviluppo cardiaco, nella maggior parte dei casi, è suscettibile allo stress ipossico a causa della maggior richiesta di ossigeno. Lo stress intrauterino attraverso l'ipossia induce non solo cambiamenti nella morfologia del cuore fetale, ma anche nella sua funzione. Negli esseri umani, i cambiamenti nella frequenza cardiaca sono stati a lungo osservati nei feti in risposta allo stress intrauterino (11). Gli studi compiuti sugli animali hanno confermato anche una disfunzione del miocardio in risposta all'ipossia.

Ampi studi clinici hanno rivelato un avverso sviluppo rischio cardiovascolare, metabolico e malattie neurocomportamentali. Queste osservazioni hanno portato a quella che è conosciuta come l'ipotesi delle origini fetali della malattia dell'adulto. L'ipossia fetale è una forma comune di stress prenatale che può verificarsi sotto una varietà di condizioni, tra cui il fumo materno e l'anemia materna. Essa può causare malformazioni dello sviluppo, in particolare nel cervello. Può portare a molteplici disturbi del neuro-sviluppo nella prole, come paralisi cerebrale, autismo e disfunzione cognitiva. A causa della natura prolungata dello sviluppo del cervello, la finestra temporale dell'esposizione all'ipossia fetale è un fattore critico che influenza le conseguenze ultime dell'ipossia fetale (5). I neuroni sono le cellule base e dominanti nel cervello insieme alle cellule gliali inclusa la microglia, astrociti e oligodendrociti. Una serie di eventi legati alla loro proliferazione, maturazione e plasticità durante il periodo perinatale è necessaria per la formazione di un maturo sistema nervoso. L'interazione delle cellule gliali con i neuroni è indispensabile per il mantenimento e lo sviluppo; infatti, prove crescenti suggeriscono che sull'ipossia prenatale influisce la densità sinaptica, la morfologia, il numero di neuroni, differenziazione e migrazione degli astrociti. L'ipossia fetale ha un effetto deleterio sullo sviluppo neurologico e caratterizza la progressione dei disturbi neurologici in età avanzata; induce anche una risposta infiammatoria tramite sovra-espressione di proteine pro-apoptotiche. E' noto che i neonati maschi hanno una risposta infiammatoria più grande agli insulti ischemici rispetto alle femmine e l'ipossia fetale è stata osservata perché ha un effetto di dimorfismo sessuale sui mitocondri delle cavie fetali. I meccanismi precisi che danno origine al dimorfismo sessuale e la loro precisa relazione con i risultati più generali sono sconosciuti.

Comprendere la natura delle risposte sessualmente dimorfiche ci aiuta a capire i meccanismi di azione precisi dell'ipossia fetale. Con lo scopo di ottenere informazioni sullo specifico tipo di cellula cerebrale, sono state analizzate le sequenze di RNA nei ratti neonati soggetti a ipossia fetale o normossia. Questo studio ha dimostrato che ha effetti unici sulla trascrizione neonatale attraverso più tipi di cellule cerebrali e alcune di queste alterazioni sono sessualmente dimorfiche. La diversità delle risposte specifiche delle cellule può sottostare la varietà degli esiti delle malattie che possono verificarsi dopo l'esposizione all'ipossia fetale.

L'ipossia fetale provoca malformazioni vitali, sistemiche e dello sviluppo del feto, in particolare nel cervello e aumenta il rischio di malattie in età avanzata.

#### **1.4 La sofferenza fetale e i valori legati ad essa**

Per sofferenza fetale si intende che il feto non è in salute nella fase precedente o successiva al travaglio. È possibile verificare se il feto non riceve ossigeno a sufficienza. La limitazione della crescita fetale (FGR) è una condizione in cui il feto è più piccolo di come dovrebbe essere in quella determinata settimana di gestazione. Fino a poco tempo fa non esistevano criteri per la diagnosi ma si può ottenere valutando la biometria fetale. Recentemente è stata aggiunta una definizione per la FGR tardiva, oltre le trentadue settimane di gestazione, utilizzando una procedura Delphi (12). Questa definizione utilizzava quattro parametri:

- peso fetale stimato < 10° percentile;
- circonferenza addominale < 10° percentile;
- incrocio di centili su grafici di crescita di più di due quartili;
- rapporto cerebro-placentare fetale < 5° percentile.

FGR è conosciuto come un fattore di rischio per la natimortalità (in inglese *stillbirth*). Il miglioramento dell'identificazione dei feti piccoli per età gestazionale (SGA, *small for gestational age*) potrebbe potenzialmente prevenire la natimortalità attraverso un'appropriata sorveglianza prenatale e un parto tempestivo (13).

Per decenni, la crescita fetale è stata valutata mediante misurazioni biometriche ad ultrasuoni, come la circonferenza della testa e la lunghezza del femore. È importante affermare che queste misurazioni danno informazioni solamente sullo sviluppo fetale ma non ci dicono nulla riguardo la nutrizione e la velocità dello sviluppo. La compromissione della velocità della crescita fetale, definita come decelerazione del tasso di crescita, misurata longitudinalmente da almeno due scansioni a tre settimane di distanza, può essere utilizzata come marcatore di FGR.

Legato alla sofferenza fetale sicuramente vi è il LBW (*low birth weight* al mattino presto) e dipende dalla quantità di iodio presente (14). Lo iodio è essenziale per la funzione della tiroide, sostenendo lo sviluppo sano del feto e del bambino. La rilevanza tra lo stato nutrizionale di iodio materno e gli esiti della gravidanza rimane controversa. Lo scopo

dello studio del “*Department of Endocrinology and Metabolism of the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University*” era quello di verificare se le concentrazioni di iodio urinario (UIC) /creatinina urinaria (UCr) fossero associate alla funzione tiroidea e agli esiti avversi della gravidanza. Sono stati prelevati campioni di siero materno nella seconda metà della gravidanza e successivamente, sono stati testati l’ormone stimolante della tiroide (TSH), la tiroxina libera (FT4), la triiodotironina (FT3), l’UIC e l’UCr. È stata possibile vedere la relazione tra UIC/UCr e l’incidenza del LBW attraverso un’applicazione di un’analisi di regressione logistica. Le donne sono state divise in tre gruppi in base al rapporto preso in considerazione:

- UIC/UCr < 106,96 ug/g;
- 106,96 ug/g <UIC/UCr < 259,08 ug/g;
- UIC/UCr > 259,08 ug/g.

Il livello di UIC/UCr ha avuto una correlazione negativa con FT4 con  $r = - 0.139$ ,  $p = 0.043$  ma una correlazione positiva con TSH con  $r = 0.096$ ,  $p = 0.162 > 0.05$ , con una differenza significativa di incidenza di LBW tra i tre gruppi ( $p = 0,007$ ). La curva della ROC (receiver operating characteristic) ha mostrato che l’area sotto la curva (AUC) per UIC/UCr che prevedeva l’incidenza di basso peso alla nascita era 0,687 con  $p = 0,013$ . UIC/UCr inferiori durante la gravidanza erano associati a FT4 più elevato e TSH più basso. La carenza di iodio durante la gravidanza è un fattore di rischio per il basso peso alla nascita. Quindi, si dovrebbe prestare più attenzione all’appropriato stato nutrizionale di iodio delle donne in gravidanza, che può prevenire la sofferenza proveniente da esiti avversi della gravidanza. Infatti, specifiche carenze di nutrienti o squilibri dietetici possono anche produrre effetti avversi sullo sviluppo neurologico, come ritardo del linguaggio, capacità cognitive ridotte e disturbi mentali e del neurosviluppo (15). Livelli più elevati di ormoni dello stress materno come il cortisolo e altri mediatori biologici durante la gestazione sono associati ad alterazioni e problemi comportamentali.

## **1.5 Esami in gravidanza**

Dall’inizio degli anni Cinquanta, l’uso degli ultrasuoni in ginecologia e ostetricia si è ampiamente diffuso. La tecnologia ad ultrasuoni ci ha portato da un’epoca in cui ci si

concentrava sulla madre a un'epoca odierna dove ci si concentra sul feto. Le valutazioni ecografiche possono avere conseguenze significative per la cura della gravidanza ottimizzando il tempo, la modalità e il luogo del parto e preparando il personale postnatale ad un problema fetale definito in fase prenatale. Il fattore principale nello sviluppo è stato il lavoro di un ostetrico, Ian Donald, ed un ingegnere, Tom Brown, al Queen Hospital di Glasgow, che hanno prodotto uno strumento a ultrasuoni chiamato Disonograph (16). Il primo programma di screening che offre un esame ecografico sistematico a una vasta popolazione in gravidanza è iniziato a Malmoe nel 1973, e mirava a rilevare i feti dei gemelli. Da allora, l'esame si è evoluto nel corso degli anni fino a includere una valutazione sistematica del contenuto intrauterino. Ci sono stati vari studi controllati che hanno riportato l'efficienza degli esami fetali di routine per il rilevamento di anomalie. La procedura "esame di routine" è stata significativa nel supportare il continuo sviluppo della medicina fetale. Sebbene il Doppler fetale sia uno strumento prezioso nella valutazione e gestione delle gravidanze ad alto rischio, non è il caso delle gravidanze a basso rischio dove mancano le prove del suo beneficio.

L'esame del sistema cardiovascolare fetale e della circolazione placentare mediante ecografia Doppler è un approccio centrale utilizzato per diverse applicazioni chiave nella medicina perinatale. L'ecografia Doppler viene utilizzata per lo screening di potenziali complicanze della gravidanza fornendo informazioni diagnostiche e prognosi per condizioni fetali specifiche e guida la gestione di alcune di queste. Ciò si ottiene esaminando i tipici modelli di forma d'onda del flusso sanguigno in diversi letti vascolari utilizzando più parametri correlati ad aspetti essenziali dell'omeostasi cardiovascolare. Sebbene le circolazioni fetale e placentare costituiscano un'unità continua, la variazione del sistema cardiovascolare può essere suddivisa in:

- Doppler arterioso;
- Doppler venoso;
- Doppler intracardiaco.

Si sceglie quello più opportuno in base alle condizioni materno-fetali in cui le valutazioni cardiovascolari fetali-placentari svolgono un ruolo essenziale nella diagnosi e nella gestione.

Nel Doppler arterioso, le caratteristiche della forma d'onda della velocità del flusso arterioso sono prodotte dall'espulsione in avanti del sangue dal cuore fetale, dalle proprietà elastiche dell'albero vascolare e dalle proprietà del sangue espulso. Le principali caratteristiche delle forme d'onda sono identiche per tutti i letti vascolari ad eccezione della circolazione coronarica dove il flusso predominante è in diastole e tutte le forme d'onda presentano le stesse caratteristiche principali (17).

Al contrario del profilo delle velocità del flusso arterioso, le forme d'onda venose dipendono dalle variazioni della pressione volumetrica negli atri durante tutto il ciclo cardiaco, comprese la sistole e la diastole, costituito da quattro fasi. Nel tipico profilo della forma d'onda della velocità del flusso venoso, l'inizio della sistole è contrassegnato dall'aumento del flusso in avanti fino al primo picco all'altezza della sistole, l'onda S.

Il Doppler cardiaco è usato principalmente per misurare le velocità intracardiache e gli intervalli di tempo impiegati per restituire una stimata funzione diastolica, un comportamento miocardico globale e una forza di eiezione cardiaca o performance sistolica. La prestazione diastolica viene valutata misurando le velocità di avanzamento attraverso la valvola atrioventricolare durante la diastole.

Monitorare il sistema cardiovascolare fetale è più utile in condizioni materno-fetali con manifestazioni cardiovascolari distinte. Queste includono la disfunzione placentare che porta alla restrizione della crescita fetale o complicazioni di gestazioni multiple monocoriali tra cui la sindrome da trasfusione gemellare-gemellare (TTTS) e la restrizione selettiva della crescita intrauterina (sIUGR), ma anche tipi di aritmie e applicazioni di screening.

L'aspetto del cervello e della colonna vertebrale cambia durante la gestazione. Per evitare errori diagnostici, è importante avere familiarità con le normali apparenze del SNC (sistema nervoso centrale) in diverse età gestazionali. La maggior parte degli sforzi per diagnosticare le anomalie neurali si concentra sulla gestazione intermedia. Gli esami di base vengono solitamente eseguiti alla ventesima settimana di gestazione. Alcune anomalie possono essere visibili nel primo e all'inizio del secondo trimestre. Anche se queste possono rappresentare la minoranza, di solito sono severe, quindi bisogna fare attenzione alla testa del feto e al cervello in età precoce. Il vantaggio di un neuroscan fetale precoce a 14-16 settimane è che le ossa sono sottili e il cervello può essere valutato

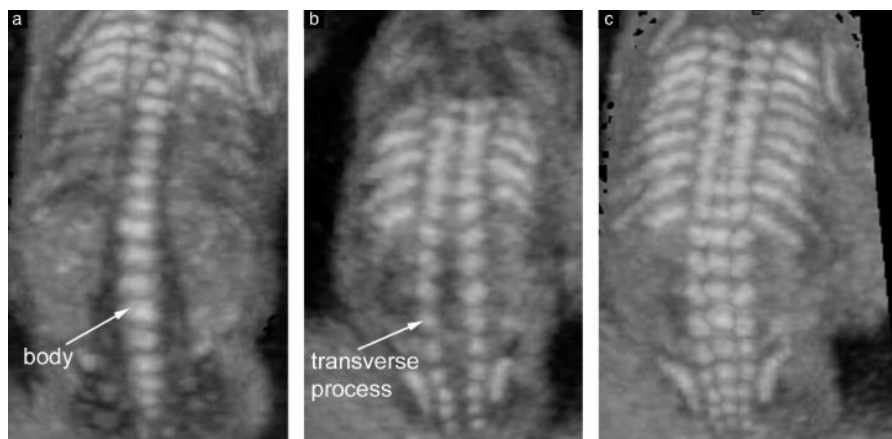
da quasi tutte le angolazioni. I trasduttori ad ultrasuoni ad alta frequenza aumentano la risoluzione spaziale ma diminuiscono la penetrazione del fascio del suono. La scelta di un trasduttore ottimale e la frequenza operata sono influenzate da fattori che riguardano i comportamenti materni, la posizione del feto e l'approccio utilizzato. La maggior parte degli esami di base viene eseguita con trasduttori transaddominali da 3 a 5 MHz. La neuro-sonografia fetale richiede spesso esami transvaginali che di solito sono eseguiti opportunamente con trasduttori tra 5 e 10 MHz (18). L'ecografia tridimensionale può facilitare l'esame del cervello fetale e della colonna vertebrale. L'esame viene per lo più eseguito con ecografia bidimensionale in scala di grigi. Negli studi neuro-sonografici, il Color e il power Doppler possono essere utilizzati, principalmente, per identificare i vasi cerebrali. La corretta regolazione della frequenza di ripetizione degli impulsi (le arterie cerebrali principali hanno velocità nel range tra 20-40 cm/s durante la vita intrauterina) e la persistenza del segnale migliora la visualizzazione dei piccoli vasi (19). La sonografia transaddominale è una tecnica di scelta per investigare il SNC fetale durante la fine del primo, secondo e terzo trimestre di gestazione nelle gravidanze a basso rischio. L'esame dovrebbe includere la valutazione della testa fetale e della colonna vertebrale. Due piani assiali consentono la visualizzazione delle strutture cerebrali rilevanti per valutare l'integrità anatomica del cervello (20). Questi piani sono comunemente riferiti al piano trans-ventricolare e il piano trans-cerebrale. Un terzo piano, detto piano trans-talamico, è frequentemente aggiunto, principalmente per scopi di biometria. Le strutture che dovrebbero essere notate nell'esame di routine includono i ventricoli laterali e il cervelletto. Anche la forma della testa e la struttura del cervello dovrebbero essere notate su queste visualizzazioni. I piani dimostrano la porzione anteriore e posteriore del ventricolo laterale. La porzione anteriore del ventricolo laterale appare come due strutture piene di liquido a forma di virgola. È stato definito un muro laterale e mediale separati da un cavum septi pellucidi (CSP), il quale si visualizza per identificare anomalie cerebrali. Tuttavia, è facilmente identificabile e alterata con molte lesioni come l'agenesia del corpo calloso, l'idrocefalia grave e la displasia setto-ottica (21). È possibile utilizzare una varietà di piani di scansione, anche a seconda della posizione del feto (22). Una valutazione sistematica del cervello di solito include la visualizzazione di quattro piani coronali e tre piani sagittali. Oltre alle strutture anatomiche, la neuro-sonografia fetale dovrebbe includere anche la valutazione delle convoluzioni del cervello fetale che



cambiano durante la gravidanza. In una gravidanza a basso rischio intorno alla metà della gravidanza, se il piano trans-ventricolare e il piano trans-cerebellare sono ottenuti in modo soddisfacente, le misurazioni della testa (circonferenza cranica in particolare) sono entro i limiti normali per l'età gestazionale e la lunghezza atriale è inferiore a 10,0 mm. Tutto questo escludendo molte malformazioni cerebrali, quindi il rischio di un'anomalia del SNC è estremamente basso e ulteriori esami non sono indicati.

Si possono ottenere immagini di vario tipo, ad esempio con ultrasuoni tridimensionali dello stesso volume sonografico utilizzando diverse angolazioni e spessori del raggio. In figura 4, in particolare, possiamo notare:

- (a) Un sottile fascio di ultrasuoni è orientato attraverso i corpi delle vertebre;
- (b) Lo stesso fascio di ultrasuoni è orientato più posteriormente per mostrare gli archi posteriori delle vertebre;
- (c) Viene utilizzato un fascio di ultrasuoni spessi per dimostrare simultaneamente i tre centri di ossificazione.



*Figura 4 Immagini con ultrasuoni 3D*

Alcuni studi su pazienti a basso rischio sottoposti a esami di base hanno riportato sensibilità superiori all'80% (23). Questi risultati probabilmente sovrastimano notevolmente il potenziale diagnostico della tecnica. Le indagini avevano un follow-up molto breve e includevano solo difetti aperti del tubo neurale, il cui riconoscimento era facilitato dallo screening sistematico con l'alfafetoproteina sierica materna. Le limitazioni diagnostiche dell'ecografia prenatale sono ben documentate e si verificano per una serie di motivi (24). Alcune anomalie, anche gravi, possono essere associate solo a reperti

impercettibili all'inizio della gestazione. Il cervello continua a svilupparsi nella seconda metà della gestazione e nel periodo neonatale, limitando il rilevamento di anomalie di proliferazione neuronale come tumori e malformazioni corticali. Le lesioni non sono dovute ad uno sviluppo embrionale difettoso ma rappresentano la conseguenza di insulti prenatali. Alcuni tipi di anomalie possono essere difficili o impossibili da diagnosticare in utero, in una proporzione che è ancora impossibile da determinare con precisione. La finestra temporale che va dalla undicesima alla tredicesima settimana offre una grande opportunità per valutare la datazione accurata e il rischio di aneuploidia fetale, cioè un'anomalia cromosomica caratterizzata da alterazioni del numero dei cromosomi. Lo screening combinato del primo trimestre è stato proposto e stabilito in diversi paesi come metodo accurato e riproducibile per selezionare una popolazione di feti ad alto rischio di feti anomalie cromosomiche (25). Ogni screening è basato su diversi parametri inclusa la nuchal translucency (NT), ottenuta mediante un'ecografia mirata eseguita a undici e tredici settimane. Una recente revisione sistematica ha mostrato un tasso stimato di rilevamento di anomalie strutturali fetali nel primo trimestre, compreso tra il 32% e il 61%, a seconda del tipo di anomalie e delle caratteristiche della popolazione. Diversi reperti ecografici sono stati descritti come potenziali marcatori di anomalie strutturali fetali. Ad esempio, un aumento del NT fetale è associato ad aneuploidie fetali o sindromi genetiche e anomalie strutturali, riportate in circa il 10% dei casi con NT > 99° percentile (26).

Il monitoraggio fetale elettronico continuo è stato sviluppato per un uso diffuso negli anni '70 come test di screening per l'ipossia/acidosi fetale durante il travaglio, in particolare per ridurre la paralisi cerebrale e la morte fetale (27). L'acidemia fetale ( $\text{pH} < 7,15$ ) viene diagnosticata in modo più accurato mediante prelievo arterioso del cordone ombelicale subito dopo il parto. Tuttavia, la prevalenza molto bassa di paralisi cerebrale e di morte fetale ha portato a un tasso di falsi positivi del 99,3% per il monitoraggio fetale elettronico continuo e un basso valore predittivo. Inoltre, è falsamente positivo per l'acidosi fetale con bassa sensibilità (57%) e specificità (69%). Il monitoraggio può essere esterno e interno: quello esterno include la presenza di due monitor (uno per le FHR e l'altro per le contrazioni), quello interno adatto per la cavità uterina.

Tra gli esami in gravidanza troviamo gli esami del sangue per identificare il gruppo sanguigno e il fattore RH; se la gestante è RH negativa e per le donne a rischio di

immunizzazione occorre ripetere l'esame tutti i mesi. L'esame delle transaminasi consente di indagare su enzimi che vengono sintetizzati dalle cellule epatiche e che risultano presenti nel sangue quando si ha a che fare con un danno al fegato. L'emocromo completo viene effettuato su un campione di sangue e ha lo scopo di verificare la concentrazione della componente corpuscolata, cioè cellule, piastrine, globuli bianchi e rossi. Tra i vari esami possibili in gravidanza si ha la cardiocografia e insieme a questo è importante valutare l'esito di un test che ha lo scopo di identificare i bambini la cui nascita è compromessa. Il test consiste nell'esecuzione del prelievo di sangue fetale e nella misurazione dei parametri dell'equilibrio acido-base (pH, eccesso/deficit di basi, ecc). Diversi altri metodi di monitoraggio fetale sono stati proposti, sia in aggiunta che in alternativa al CTG, come la pulsossimetria (Carbonne 1997), la spettroscopia nel vicino infrarosso (Mozurkewich 2000), l'ECG fetale (Neilson 2015), l'analisi del segmento ST nell'ECG fetale (Luttkus 2004) e il test di stimolazione fetale.

## Capitolo 2: La cardiocografia

### 2.1 Cos'è, a cosa serve e la sua esecuzione

La cardiocografia (CTG) è definita come la registrazione della frequenza cardiaca fetale (FHR - fetal heart rate) e delle contrazioni uterine (UC - uterine contractions) ed è ampiamente utilizzata durante il travaglio come strumento di screening usando un monitor fetale elettronico. È usata ampiamente come uno strumento nella pratica ostetrica per determinare il benessere fetale e per determinare l'ipossia fetale consentendo un intervento tempestivo prima che si verifichino danni permanenti al feto. La cardiocografia si definisce esterna quando si utilizza un trasduttore Doppler a ultrasuono per monitorare la frequenza cardiaca del bambino e un trasduttore di pressione per monitorare le contrazioni uterine della madre, con un dispositivo di registrazione. Altre volte si monitora in intermittenza ed è definito CTG intermittente. Nella maggior parte delle volte, il CTG esterno richiede che la madre indossi una cintura sull'addome durante il monitoraggio, il che limita la sua mobilità. Il segnale risultante richiede la modulazione del segnale e l'autocorrelazione per fornire registrazioni di qualità adeguata. Questo processo si traduce in un'approssimazione dei veri intervalli di frequenza cardiaca. Il monitoraggio FHR esterno è più proiettato alla perdita di segnale e a indicare involontariamente la frequenza cardiaca materna (Fig. 5) o artefatti come il doppio conteggio (Fig. 6) e la metà del conteggio, in particolare durante la seconda fase del travaglio. Potrebbe anche non registrare accuratamente le aritmie cardiache fetali.

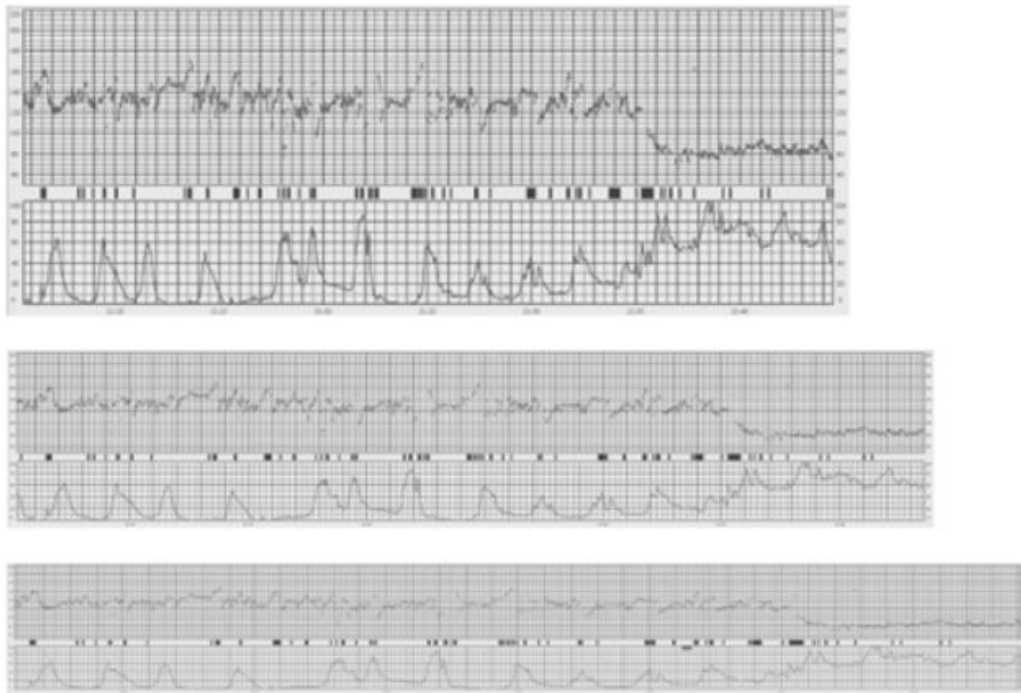


Figura 5 Rappresenta un completo ciclo cardiaco con varie caratteristiche



Figura 6 Doppio conteggio durante le decelerazioni. Monitoraggio fetale a 1 cm/min, 2 cm/min e 3cm/min

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. Questo monitoraggio continuo è detto CTG interno e richiede la rottura del sacco amniotico (spontaneo o artificiale) aumentando il rischio di trasmissione verticale delle infezioni e un elettrodo nel cuoio capelluto attaccato alla testa del bambino, limitando anche la madre. Questo valuta gli intervalli di tempo tra battiti successivi identificando le onde R sul complesso QRS dell'elettrocardiogramma fetale e quindi misura i cicli di depolarizzazione ventricolare. È più accurato ma più costoso perché richiede un elettrodo monouso e non può essere applicato prima della trentaduesima settimana. È molto importante che venga applicato in una zona precisa e che vengano evitate strutture fetali delicate come le suture e le fontanelle e che non sia utilizzato in pazienti con infezione da herpes genitale attiva, in quelli sieropositivi, in sospette malattie del sangue fetale.

È noto che l'interpretazione del segnale TG è soggetta a una significativa variabilità inter e tra osservatore (28). I vantaggi del monitoraggio CTG continuo sono ancora dibattuti e scarsamente confermati secondo diverse valutazioni che lo confrontano con metodi più semplici come l'auscultazione intermittente. Tra i possibili vantaggi della CTG abbiamo:

- parametri più misurabili relativi ai modelli FHR;
- il tracciato CTG fornisce una registrazione continua della FHR e dell'attività uterina. È una registrazione fisica che può essere esaminata in qualsiasi momento durante il travaglio o se necessario, successivamente.

Mentre tra gli svantaggi:

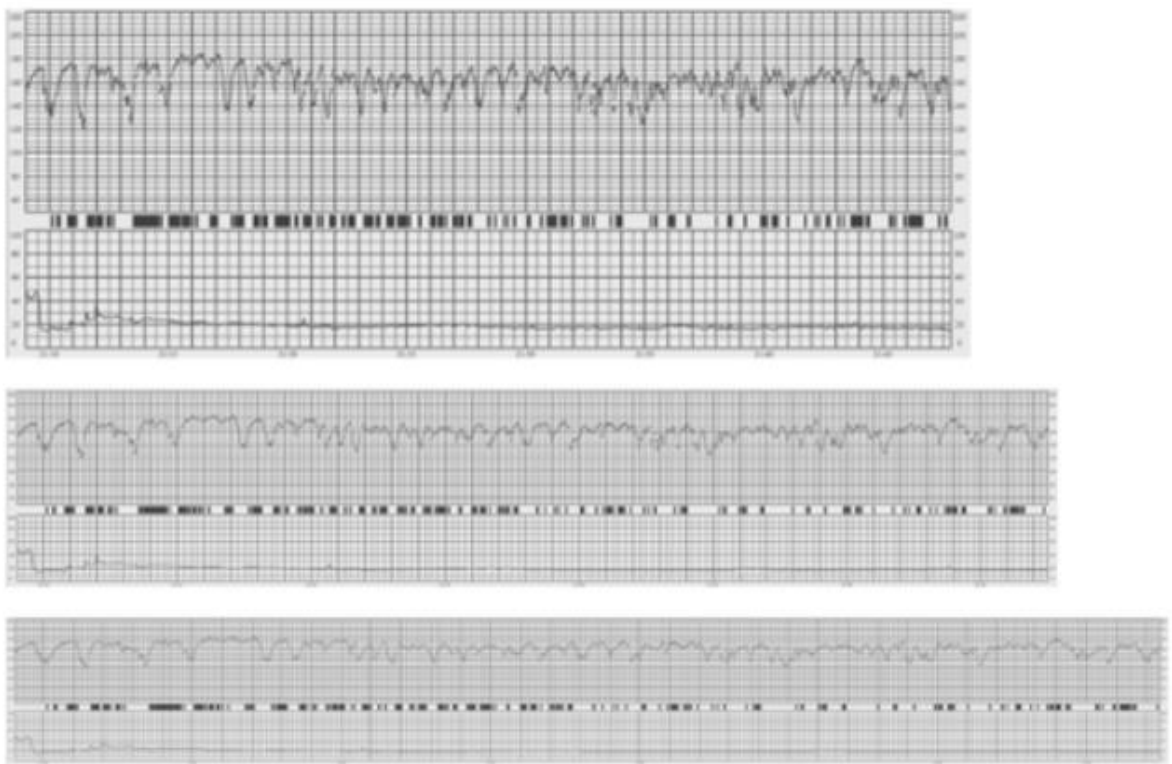
- la complessità dei modelli FHR rende difficile la standardizzazione;
- il CTG impedisce la mobilità e limita l'uso di massaggi, posizioni diverse o immersione in acqua utilizzata per migliorare il comfort e il controllo durante il travaglio. (29)

Ci sono delle guide che si basano sulle seguenti caratteristiche standard calcolate sui segnali CTG:

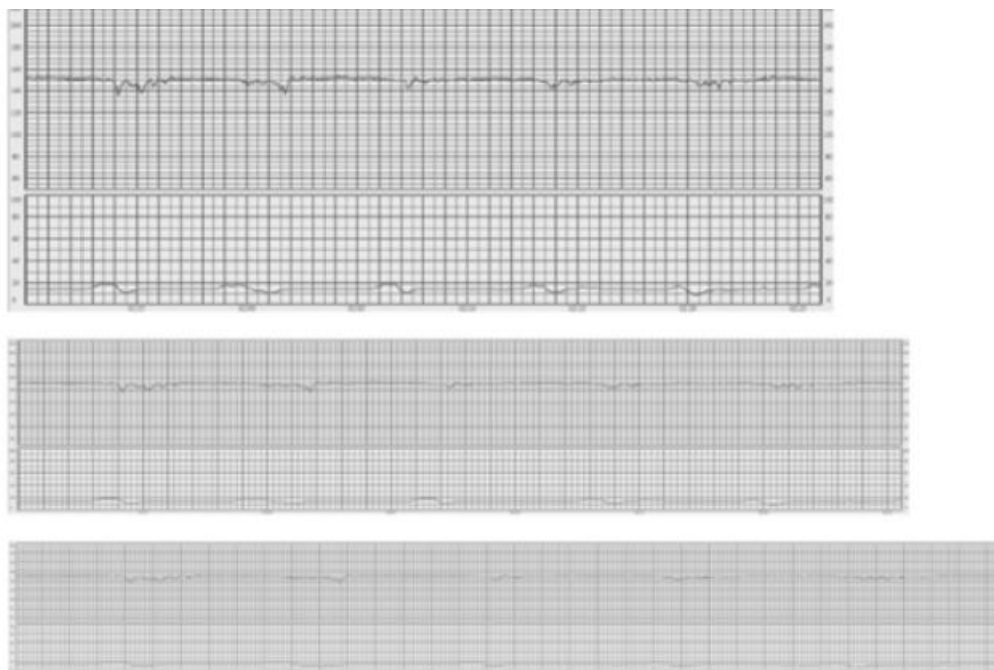
- linea di base FHR, che rappresenta il livello medio del segnale valutato in periodi di tempo di 10 minuti e quando il segnale è più stabile. Nei tracciati più instabili può

essere necessaria la revisione dei segmenti precedenti e/o la valutazione di periodi di tempo più lunghi per stimare la linea di base (30); (Fig. 7)

- la variabilità di FHR, definita come l'ampiezza media del segnale in segmenti di 1 minuto, valori normali sono 5-25 bpm; (Fig. 8)
- l'accelerazione e la decelerazione, che sono i periodi quando il segnale aumenta di oltre 15 bpm sopra la linea di base per più di 15 secondi;
- contrazioni, definite come aumenti del segnale UC seguiti da una diminuzione simmetrica, con una durata compresa tra 45 e 120 s.



*Figura 7 Doppio conteggio durante le decelerazioni. Monitoraggio fetale a 1 cm/min, 2 cm/min e 3cm/min*



*Figura 8 La variabilità è ridotta. Monitoraggio esterno della frequenza cardiaca fetale a 1 cm/min, 2 cm/min, 3 cm/min*

Le linee guida definiscono una tabella che consente la classificazione di ogni tracciato CTG in tre classi (normale, sospetto o patologico) dal valore di tali caratteristiche standard. Ad esempio, valori basali FHR troppo alti o troppo bassi corrispondenti rispettivamente a tachicardia e bradicardia, un'eccessiva frequenza delle contrazioni (tachisistole), ampie decelerazioni che durano più di 3 minuti o un andamento sinusoidale della FHR, sono associati a un esito sospetto o patologico.

Il principale punto di forza di queste linee guida è che sono abbastanza semplici da fornire ai professionisti regole comuni per interpretare i segnali CTG nella pratica clinica durante il travaglio, ma ci sono delle limitazioni. In primo luogo, mancano diverse caratteristiche che sono note per essere collegate all'ipossia fetale. Ad esempio, i fattori clinici materni e fetali come l'età gestazionale, il peso stimato del feto o l'anamnesi della madre vengono utilizzati da professionisti esperti nell'interpretazione dei segnali CTG, ma non sono integrati nelle linee guida. In secondo luogo, diversi studi in cui i professionisti valutano gli stessi segnali CTG hanno dimostrato che l'interpretazione visiva del CTG è soggetta ad una variabilità significativa tra i professionisti (31). Le valutazioni su larga scala dell'efficacia dell'attuale pratica di monitoraggio CTG, basata sull'interpretazione visiva, per rilevare e prevenire l'ipossia fetale, non hanno ancora chiaramente dimostrato che



funzioni meglio di altri approcci più semplici come l'auscultazione intermittente. Tali valutazioni sottolineano i punti deboli dell'interpretazione visiva dei segnali CTG e sottolineano la necessità di ricerche future per valutare se l'interpretazione computerizzata di CTG basata su algoritmi più recenti porti a migliori risultati neonatali e materni.

Per essere utilizzato nella pratica clinica, un sistema computerizzato deve essere appropriato e considerato attendibile dai professionisti. Un utile sistema di previsione dell'ipossia fetale non deve solo fornire una previsione accurata del rischio di ipossia fetale ma deve produrre indicatori interpretabili che rendano comprensibile la previsione. La disponibilità di database più grandi e di strumenti di analisi dei dati più efficienti come ML (machine learning) e DL (deep learning), ha portato ad un'ondata di articoli di ricerca che introducono sistemi di analisi CTG computerizzati con un'accuratezza molto elevata. Infatti, l'applicazione ML e DL è di grande utilizzo per l'analisi computerizzata di elettrocardiogrammi o elettroencefalogrammi ha fornito ai ricercatori nuovi strumenti statistici per assistere l'analisi CTG. La metodologia di valutazione deve analizzare l'intera integrazione del sistema informatico nel reparto travaglio, e non solo il software che restituisce un rischio di ipossia fetale. L'RCT (esperimento casuale controllato), per esempio, è stato applicato a diversi sistemi di analisi CTG computerizzati con risultati contrastanti (32). Tuttavia, data la bassa incidenza di morbilità neonatale (circa lo 0,1%), l'esecuzione di tali RCT richiede un numero molto elevato di pazienti, come diverse decine di migliaia rendendoli costosi e dispendiosi in termini di tempo. Una specifica importante dei sistemi basati sui dati è la definizione di un esito patologico. L'obiettivo finale di questi sistemi è ridurre il numero di esiti neonatali avversi e in qualche modo sono legati al pH del sangue fetale o Apgar a 1 o 5 minuti. Il legame tra l'acidemia fetale o un Apgar basso e un esito neonatale avverso è stato studiato da Bligard. La maggior parte degli studi definisce un risultato patologico come un pH inferiore a 7,05 o 7,15 con un Apgar a 1 o 5 minuti (33).

La specificazione dell'esito ottimizzato dal sistema ha un impatto chiave sulle sue prestazioni. Per questo, dovrebbero essere condotti studi per allineare la comunità sulla definizione di esiti patologici (34). Quando l'interpretazione CTG è particolarmente difficile, per rilevare l'ipossia fetale durante il travaglio, si utilizzano tecnologie invasive come il prelievo di sangue del cuoio capelluto fetale e STAN. Questi metodi invasivi non

sono privi di rischi per il feto, quindi, lo scopo è migliorare i sistemi computerizzati di analisi CTG (35). L'obiettivo della CTG è prevenire esiti devastanti, come la morte perinatale e il danno cerebrale ipossico, il quale fornisce un importante contributo alla disabilità più avanti nella vita. Con questa idea, il CTG intrapartum è stato introdotto nella pratica clinica di routine, ma sono state sollevate preoccupazioni riguardo la sua efficacia e sicurezza. Nel 2017 una revisione sistematica Cochrane (36) ha dimostrato che il CTG continuo durante il travaglio è associato a una ridotta incidenza di convulsioni neonatali, senza influire sulla paralisi cerebrale e sulla morte perinatale, ma portando inevitabilmente a un aumento dell'incidenza nel parto operatorio.

Negli ultimi anni sono stati costruiti sistemi che consentono alle donne di monitorare FHR e UC (contrazioni uterine) a casa e diversi studi dimostrano che la loro qualità è vicina a quella della cardiocografia ad alta qualità utilizzati negli ospedali (36). Uno studio qualitativo condotto da Van den Heuvel ha concluso che il tele-monitoraggio domiciliare dei parametri fetali potrebbe essere di grande utilità per le gravidanze ad alto rischio (37). Poiché il monitoraggio remoto del CTG può essere eseguito senza la presenza di un medico, l'integrazione dell'analisi computerizzata del CTG nel processo è molto utile.

## **2.2 Battito cardiaco del feto e le sue caratteristiche**

L'estrazione dell'elettrocardiogramma fetale non invasivo è un dilemma per processare il segnale. Ci sono alcuni metodi per risolvere il problema e possono essere:

- metodi multi-canale;
- singolo canale usando un filtro basato sul ricampionamento dell'intervallo RR;
- metodi fusi.

Tra i tre metodi, quello a singolo canale è sempre utilizzato per sottrarre la componente dell'elettrocardiogramma materno (mECG) dalla registrazione dell'ECG addominale misto (aECG). Il ricampionamento dell'intervallo R-R è necessario a causa della periodicità e della variabilità (HRV) del segnale mECG assumendo l'ipotesi che le lunghezze delle varie onde in ciascun ciclo cardiaco siano proporzionali alla lunghezza dell'intervallo R-R. I metodi Linear Template (LP) sono metodi di stima mECG semplici, efficaci e ampiamente utilizzati. Nei metodi LP, i complessi d'onda nel ciclo cardiaco in oggetto vengono stimati sommando i complessi d'onda pesati dai cicli cardiaci adiacenti,

a seconda del rilevamento del picco di ciascun complesso QRS per diversi cicli cardiaci. Si presume che, quando l'intervallo del battito cardiaco è variabile nel tempo, la lunghezza dall'inizio dell'onda P alla fine dell'onda T è stabile; quindi, non viene eseguita alcuna fase di ricampionamento negli attuali metodi LP. In conclusione, non si sa quale metodo sia il più corretto. In *Rajendra Acharya U, Suri JS. Heart rate variability: a review, 2004* si dice che la lunghezza dall'inizio dell'onda P al picco R è debolmente dipendente dalla frequenza cardiaca, mentre in letteratura come *Leif S, Pablo L. Bioelectrical Signal Processing in Cardiac and Neurological Applications. 2005*, si pensa che l'onda T sia fortemente dipendente dalla frequenza cardiaca. Ps è il punto d'inizio dell'onda P e Te indica la fine dell'onda T. Ogni ciclo cardiaco inizia con il punto Ps includendo l'onda P, il complesso QRS, l'onda T e la fine di Ps. Si definisce, inoltre, il periodo da Ps a Te come intervallo del battito cardiaco e il periodo da Te al prossimo Ps come periodo diastolico.

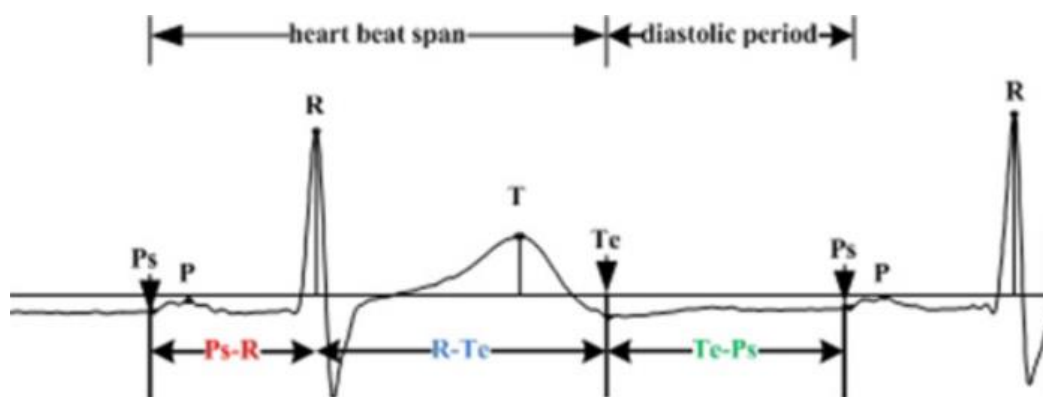


Figura 9 Rappresenta un completo ciclo cardiaco con varie caratteristiche

Quando l'intervallo istantaneo del battito cardiaco cambia con ritmo sinusale, l'intervallo del battito cardiaco rimane invariato, mentre la lunghezza del periodo diastolico fluttua con l'intervallo del battito cardiaco.

Una cardiocografia continua è una forma di monitoraggio fetale elettronico per la valutazione fetale durante il travaglio. Il monitoraggio dei battiti cardiaci dei bambini viene utilizzato per controllare il benessere durante il travaglio. L'ascolto e la registrazione del battito cardiaco del bambino hanno lo scopo di identificare i bambini che stanno andando a corto di ossigeno, i quali potrebbero beneficiare in un momento successivo di un parto precoce con taglio cesareo o parto vaginale strumentale. Il battito cardiaco di un bambino e le contrazioni uterine della madre possono essere monitorate e registrate su un tracciato cartaceo noto come cardiocografo. Esso viene fatto utilizzando

uno speciale dispositivo a forma di tromba o un dispositivo Doppler portatile per monitorare il bambino e un trasduttore di pressione per la madre, entrambi collegati a un dispositivo di registrazione. Il battito cardiaco può anche essere controllato continuamente utilizzando una macchina CTG. Il CTG continuo produce una registrazione cartacea della frequenza cardiaca del bambino e delle contrazioni del travaglio della madre. Sebbene il CTG continuo fornisca una registrazione scritta, le madri non possono muoversi liberamente durante il travaglio, cambiare posizione facilmente o utilizzare una vasca da parto per favorire il comfort e il controllo durante il travaglio. Il CTG continuo è stato associato a un aumento di parti cesarei e strumentali, entrambi fattori di rischio per le madri. Sia l'auscultazione intermittente che il CTG forniscono informazioni sulla frequenza cardiaca di base (di solito tra 110 e 160 bpm nel feto), accelerazioni (aumenti transitori della FHR) e decelerazioni (diminuzioni transitorie della FHR). Alcuni aspetti del travaglio causano alterazioni naturali nei modelli FHR. Gli stimoli esterni come le contrazioni uterine e il movimento della madre possono causare cambiamenti del FHR. Alcuni di questi cambiamenti sono sottili e possono essere rilevati solo dal CTG continuo, come la variabilità della linea di base e la forma temporale delle decelerazioni. Il riconoscimento del pattern FHR, inclusa la relazione tra contrazioni uterine e decelerazioni FHR, è fondamentale per l'uso del monitoraggio CTG continuo.

Sono stati sviluppati algoritmi per valutare e registrare ciò che è normale, il che richiede un'attenzione più attenta, e ciò che è considerato anormale, il che richiede il parto immediato del bambino. Tuttavia, i tracciati sono spesso interpretati in modo diverso e si può parlare di variazione inter-osservatore che avviene tra osservatori diversi o variazione intra-osservatore, in cui l'osservatore interpreta la stessa osservazione in modi diversi. Tale variazione nell'interpretazione può comportare interventi inappropriati o false rassicurazioni e mancanza di un intervento appropriato. Questo si può evitare o tantomeno ridurre attraverso la CTG continua in quanto, dato che il parametro FHR di interesse è la FHR basale, è probabile che entrambe le variazioni siano minori dell'auscultazione intermittente perché la variabilità, la valutazione e la classificazione richiedono interpretazione.

## Capitolo 3: Le decelerazioni cardiocografiche legate all'ipossia

Storicamente le decelerazioni della frequenza cardiaca fetale (FHR) sono state classificate in base agli studi pionieristici di Hon e Caldeyro-Barcia in “precoci”, “tardive” e “variabili” in base alla loro relazione con le contrazioni uterine. Recentemente, questo è stato messo in discussione. Si pensava che le decelerazioni precoci derivassero dalla compressione della testa, quelle variabili che fossero collegate alla compressione del cordone ombelicale e le tardive legate all'ipossia. (38)

L'accurata identificazione e classificazione della decelerazione è importante per la salute fetale e la classificazione generale del CTG. Ogni decelerazione è identificata da tre punti:

- l'inizio dove la frequenza cardiaca fetale attraversa la linea di base;
- il Nadir;
- la fine.

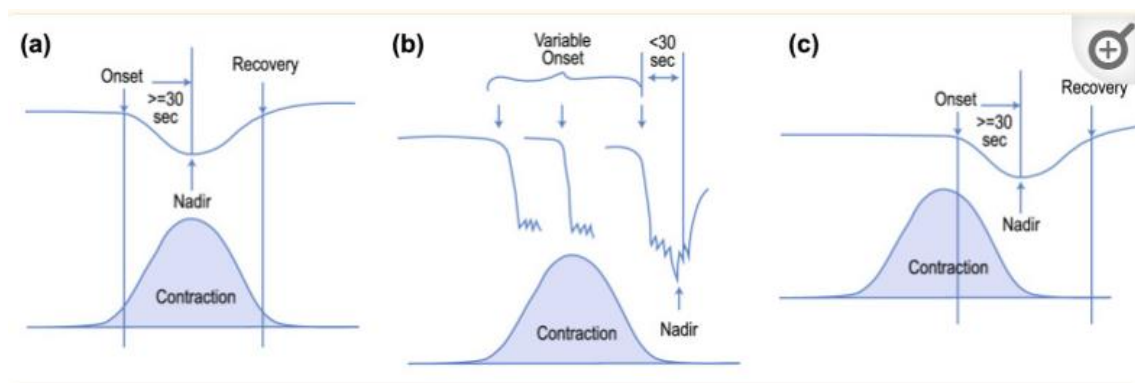


Figura 10 (a) rappresenta le decelerazioni precoci, il picco della contrazione coincide con il Nadir (punto più basso della decelerazione), (b) le variabili: il Nadir può verificarsi durante la contrazione, (c) rappresenta la tardiva il nadir coincide con la fine della contrazione

Le precoci erano considerate benigne, in quanto sono causate da un riflesso non ipossico. Nel 1959, Chung e Hon sperimentalmente hanno provato a riprodurle facendo delle compressioni alla testa. Hanno ripetutamente applicato pressione al cranio fetale con il dito in sei pazienti con una dilatazione cervicale di almeno 8 cm e senza precedenti decelerazioni su CTG, riscontrando una risposta variabile della frequenza cardiaca fetale agli esami vaginali e all'applicazione della pressione (solo in 12 studi è stata osservata una caduta di frequenza cardiaca fetale inferiore a 100bpm). Si supponeva che il calo

della frequenza cardiaca fetale fosse causato da un riflesso neurale innescato dall'aumento della pressione intracranica durante il travaglio. Nel 1989, Harris e collaboratori non hanno osservato decelerazioni fetali quando la pressione intracranica è stata artificialmente aumentata nelle pecore fetali (39). Essi hanno dimostrato che il feto poteva mantenere la sua perfusione cerebrale nonostante l'elevazione della pressione intracranica ottenuta con l'infusione di liquido cerebrospinale artificiale. Inoltre, si è osservato che la caduta si verificava esclusivamente quando la pressione intracranica aumentava al di sopra della pressione arteriosa media. Questa scoperta è stata replicata in altri esperimenti con un baro-riflesso intracranico fetale (uno dei meccanismi omeostatici del corpo che aiuta a mantenere la pressione sanguigna a livelli pressoché costanti), che fornisce una difesa contro gli aumenti della pressione cranica. Quindi, solo una compressione della testa sufficientemente grave da determinare una profonda ipoperfusione cerebrale può innescare una decelerazione FHR. Nel 1992, ci sono stati altri esperimenti di Harris e la pressione intracranica è stata aumentata al di sopra della pressione media in 45s e poi ridotta al valore basale in 45s con periodi di recupero di 3,5 minuti che separavano le variazioni. I feti animali hanno risposto agli stimoli con risposte cardiovascolari molto piccole, suggerendo che il baro-riflesso intracranico è attenuato quando stimolato brevemente e bruscamente. Le risposte fetali sono state aumentate con la stimolazione ripetuta, probabilmente a causa del progressivo accumulo di fattori umorali. Gli esperimenti hanno dimostrato che i periodi di compressione della testa, come durante un tipico parto spontaneo, non compromettevano in modo critico la perfusione cerebrale e pertanto non erano associati a decelerazioni della frequenza cardiaca fetale. Se si verificassero decelerazioni, la risposta cardiovascolare verrebbe stimolata da una grave ipoperfusione cerebrale a causa di aumenti estremi della pressione intracranica. Queste decelerazioni non sono davvero benigne.

Si ritiene che le decelerazioni variabili, invece, siano il risultato della compressione del midollo.

Quando si verifica la compressione del cordone ombelicale, l'ipovolemia (quando si ha una diminuzione del volume di sangue che circola nell'organismo) risultante dalla compressione della vena ombelicale porta a un ridotto ritorno venoso al cuore fetale, che a sua volta porta all'attivazione del riflesso vagale dando origine alla decelerazione fetale. L'imprevedibilità della compressione midollare, che dipende dalla posizione del feto in

utero, darebbe luogo ad una decelerazione che ha un rapporto variabile con la contrazione e che potrebbe essere eliminata cambiando la posizione della madre. Ci sono stati vari esperimenti negli anni riproducendo decelerazioni variabili occludendo il cordone ombelicale di un feto di capra nel 1947, poi nel 1983, con una compressione prolungata del cordone in nove agnelli fetali in utero. Sono state misurate la pressione aortica media, la frequenza cardiaca e il flusso sanguigno ombelicale attraverso diversi intervalli e cateteri posizionati nei feti. Sono state rilevate risposte FHR simili a decelerazioni variabili quando il flusso sanguigno ombelicale era ridotto di almeno il 50%, mentre la bradicardia è stata osservata con occlusione completa del cordone. Il lavoro di Lee e Hon su 11 dei feti umani sottoposti a parto cesareo aveva già dimostrato che le decelerazioni che si verificano dopo l'occlusione parziale e completa del cordone ombelicale erano associate con aumento, diminuzione o nessun cambiamento della pressione sanguigna, quindi il meccanismo mediato dal baro-riflesso non ha spiegato in modo esaustivo e convincente il rallentamento della frequenza cardiaca fetale. Si è arrivata alla dimostrazione che le decelerazioni variabili originano dall'ipossia causata dalla riduzione del 50% della perfusione intervillosa.

Le decelerazioni tardive sono considerate le uniche diminuzioni della frequenza cardiaca fetale risultanti dall'insufficienza utero-placentare. Sono state spiegate come risultanti dal metabolismo anaerobico a causa di un alterato scambio gassoso che causa ipossia, ipercapnia e acidosi (40). Precedenti esperimenti su animali e umani hanno dimostrato che la vagotomia interrompeva momentaneamente la fase iniziale della decelerazione fetale causata dall'ipossia ma il calo della frequenza cardiaca fetale riappariva se l'ipossia persisteva. Originariamente, si verificavano prima del travaglio ed erano accompagnate da tachicardia basale, bassa variabilità e accelerazioni assenti. Sono semplicemente decelerazioni variabili che sono in ritardo nel tempo. Si potrebbe ipotizzare che l'intervallo di tempo tra la contrazione e la decelerazione possa corrispondere al tempo necessario per alterare l'ossigenazione fetale sufficientemente da innescare la decelerazione e poi recuperare.

I recenti progressi nella conoscenza della fisiologia fetale hanno dimostrato che l'asfissia alla nascita è rara perché la tolleranza fetale all'ipossia è straordinariamente alta. Nel caso di un pattern CTG indeterminato, la gravità dello stress ipossico è discutibile dal pattern

delle decelerazioni (il peggiore quando è più profondo e più lungo) e dal pattern delle contrazioni (il più pericoloso quando si verificano frequentemente e più a lungo).

La frase “Monte Everest in utero” descrive perfettamente la capacità del feto di sopravvivere in un ambiente ipossico. Quindi il feto utilizza diverse strategie per la sua ossigenazione. Per prima cosa, l'emoglobina ha una maggior affinità per l'ossigeno rispetto al fenotipo adulto. In secondo luogo, gli shunt nella circolazione fetale, come nel dotto venoso, il forame ovale e il dotto arterioso, assicurano un adeguato apporto di sangue ossigenato agli organi che sono fondamentali per la sopravvivenza (41). Inoltre, il feto ha un'alta riserva anaerobica nel miocardio. L'efficienza di queste capacità basali è aumentata durante lo stress ipossico acuto da diversi meccanismi come consumare ancora meno ossigeno, estrarre ancora più ossigeno dall'emoglobina e fare un uso migliore del limitato apporto di sangue ossigenato.

Negli ultimi anni l'area di decelerazione ha ricevuto una crescente attenzione come potenziale fattore predittivo di ipossia fetale durante il parto. In diversi studi, l'area è stata stimata manualmente con una forma triangolare, ma potrebbe introdurre distorsioni. Si vuole, quindi, identificare l'associazione tra le caratteristiche variabili di decelerazione come l'area, la durata e la profondità di circa 30 e 60 minuti e acidemia fetale intrapartum misurata come concentrazione di lattato al prelievo di sangue del cuoio capelluto fetale (FBS) in connessione con le decelerazioni. Lo studio portato avanti dal General Maternity Hospital Foundation and the Units of Research, Education and Development, Regions of Jämtland Härjedalen and Stockholm quindi (42) include tutte le decelerazioni presenti e suggerisce un'area di decelerazione cumulativa di 30 minuti, tempo migliore durante il travaglio. Il tipo di decelerazione più frequente è quello variabile. In una linea-guida svedese, la durata di una decelerazione variabile  $> 0 =$  di un minuto è considerata complicata e quindi richiede maggior attenzione. Al contrario, le tardive ci sono quando l'esposizione del feto alla placenta è insufficiente. Di notevole importanza è l'AUC, cioè l'area sotto la curva per valutare il valore diagnostico dell'area di decelerazione variabile, durata e profondità per determinare l'acidemia e la non acidemia. L'AUC è determinata da un calcolo basato sulla sensibilità e 1 di specificità di un test diagnostico.

Le decelerazioni sono difficili da interpretare. Nonostante i recenti progressi nella fisiologia fetale, i sistemi di classificazione CTG attualmente più utilizzati in tutto il



mondo si basano su una terminologia obsoleta, in particolare per quanto riguarda le decelerazioni fetali. Quindi si inizia a considerare le decelerazioni fetali come una risposta fetale allo stress ipossico, che nel caso del travaglio normale si verifica in modo intermittente e breve.

## Capitolo 4: Analisi sperimentale

### 4.1 Database

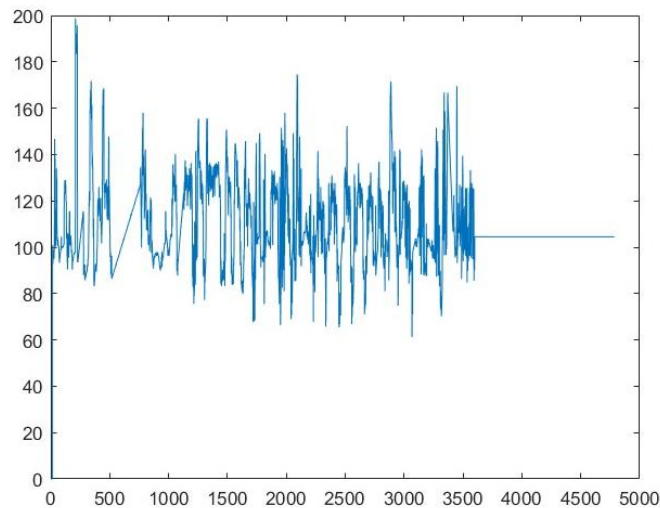
Lo studio è stato fatto su una collezione di 552 segnali cardiotocografici (CTG) selezionati tra 9164 registrazioni da “University Hospital in Brno (UHB)” in Repubblica Ceca tra il 2010 e il 2012. Ogni registrazione lunga 90 minuti include una serie temporale della frequenza cardiaca fetale, un segnale di contrazione uterina e dettagli clinici materni, del parto e del feto, a una frequenza di campionamento di 4 Hz. L’insieme dei dati rispettava alcuni criteri per renderlo il più omogeneo possibile:

- gravidanza singola;
- gestazione > 36 settimane;
- assenza di difetto di sviluppo noto a priori;
- durata del travaglio  $\leq 30$  minuti;
- la qualità del segnale FHR (fetal heart rate) > 50% in ogni 30 minuti della finestra temporale;
- analisi disponibili dei parametri biochimici del campione di sangue arterioso ombelicale.

Di ogni decelerazione è noto l’istante temporale di inizio e fine e la relativa classificazione indicando con 1 Early, 2 Variable, 3 Late e 4 Prolonged. Inoltre, sono noti i dati anamnestici per ogni soggetto quindi gli indici soggetti dello studio, cioè il pH, il BE e l’Apgar 5.

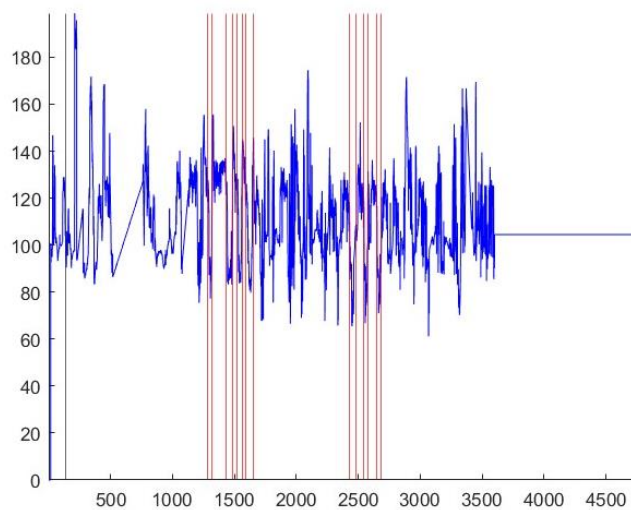
### 4.2 Metodo

Lavorando su Matlab, inizialmente abbiamo lavorato su un solo soggetto filtrando il segnale di un soggetto per valutarne le caratteristiche (Fig.4.1).



*Figura 11 L'immagine raffigura il segnale FHR corretto*

Dopo aver caricato con un ciclo interno gli istanti temporali dell'inizio e fine delle decelerazioni, sono state plottate su un grafico le decelerazioni (Fig.12).



*Figura 12 Raffigura il segnale FHR con le dovute decelerazioni*

È stata creata una tabella contenente i dati anamnestici, cioè gli indici di cui si è voluto studiare la correlazione quindi il pH, il BE e Apgar 5.

Ottenuto ciò, è stato creato un ciclo for esterno così che ogni segnale FHR di un soggetto diverso venisse caricato e su ognuno venissero calcolati alcuni parametri di ciascuna decelerazione:

- l'ampiezza come differenza tra massimo e minimo misurata in battiti per minuto (bpm);

- la durata, con unità di misura i secondi (s), calcolata come rapporto tra la differenza degli istanti temporali e la frequenza di campionamento  $f_c$  di 4 Hz;
- l'area, con unità di misura s bpm.

Sono stati utilizzati due metodi per calcolare l'area di ciascuna decelerazione.

In un primo momento (metodo 1), è stata calcolata come prodotto tra la durata e l'ampiezza di ciascuna decelerazione, ottenendo quindi una tabella contenente i singoli soggetti con le eventuali decelerazioni e di ognuna la durata, l'ampiezza, l'area e la classificazione.

In un secondo momento (metodo 2), l'area è stata calcolata considerando la decelerazione come un insieme di punti, sommando tutte le differenze del segnale tra l'inizio e la fine di ciascuna decelerazione ottenendo tanti valori di area per soggetto quante sono le sue decelerazioni.

Successivamente, la tabella finale è stata trasferita su Excel e lì c'è stato uno studio statistico usando, però, un solo valore dell'area per ciascun soggetto: prima il valore mediano (metodo a) e poi il valore massimo (metodo b). Ottenuto quindi, un solo valore per ogni soggetto, è stata studiata la correlazione calcolando il 25° e il 75° percentile degli indici e dell'area, il coefficiente di correlazione e i coefficienti della retta di regressione.

Il coefficiente di correlazione misura l'intensità e la direzione dell'associazione lineare tra le due variabili e si calcola come il rapporto tra la covarianza delle due variabili e il prodotto tra le due deviazioni standard, considerato il fattore di normalizzazione. Il percentile è il minimo valore sotto al quale ricade una data percentuale degli altri elementi sotto osservazione. La regressione è il metodo utilizzato per prevedere il valore di una variabile numerica in base a quello di un'altra variabile numerica, quindi prevede la previsione di variabili.

### 4.3 Risultati

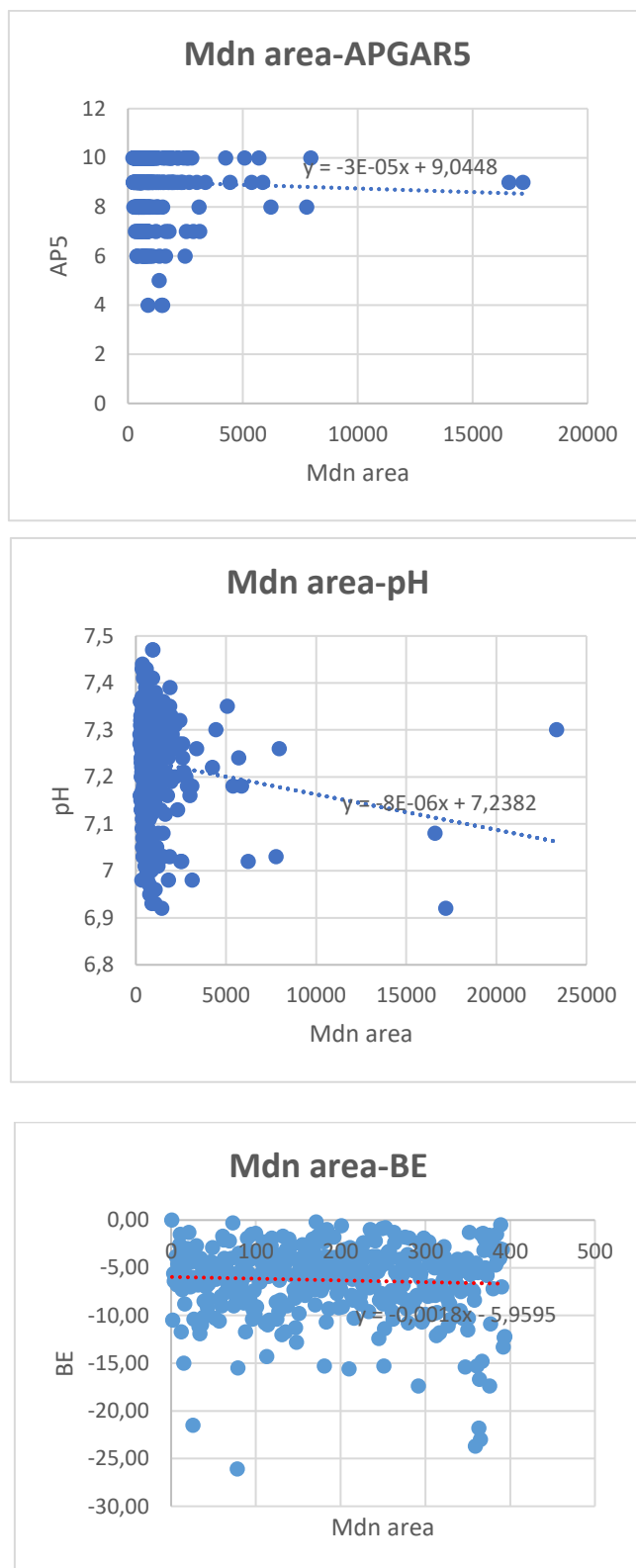


Figura 13 Le tre tabelle riportate rappresentano i diagrammi a dispersione del metodo 1a

I risultati ottenuti sono stati raffigurati in tabelle, inserendo i diagrammi a dispersione ottenuti attraverso i vari metodi descritti. Nell'asse x ci sono i rispettivi valori delle aree calcolate precedentemente e nell'asse y, ci sono i vari indici indicati nella tabella come GD (gold standard). Nel dettaglio possiamo notare che dal metodo 1.a, si ottengono dei diagrammi a dispersione un po' diversi tra loro. Tra l'area e il pH si ha un accumulo di punti nelle aree minori e degli outliers nelle aree maggiori; tra l'area e il BE i valori si concentrano tra -1 e -15, mentre tra l'area e l'APGAR 5 tra 4 e 10(Fig. 13).

I risultati sono stati riassunti in una tabella e sono rappresentati dal valore mediano e il 25° e il 75° percentile dell'area e dell'indice (GS),  $r_o$  che rappresenta l'indice di correlazione, m e q che sono gli indici della retta di correlazione (Tab. 1).

<b>Metodo 1°</b>					
<b>CONFRONTO</b>	<b>AREA</b>	<b>GS</b>	<b><math>r_o</math></b>	<b>m</b>	<b>q</b>
<b>Mdn Area-pH</b>	635,63 [477,48; 966,46]	7,24 [7,18; 7,3]	-0,14	-0,00008	7,24
<b>MdnArea-BE</b>	635,63 [477,48; 966,46]	(-5,60) [-11,7; -5]	-0,27	-0,0013	-5,95
<b>Mdn Area-AP5</b>	635,63 [477,48; 966,46]	9 [9; 10]	-0,038	-0,0005	9,05

*Tabella 1 Tabella riassuntiva del metodo 1a*

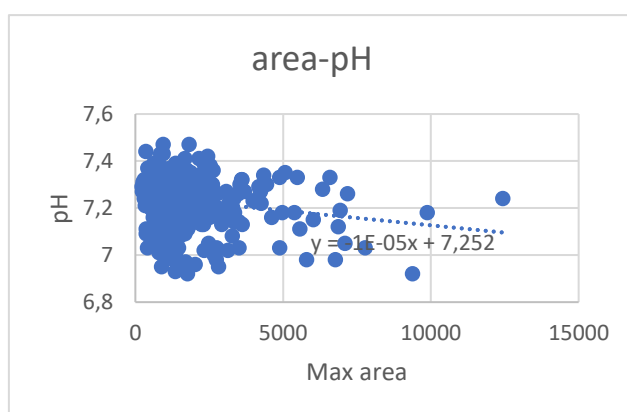
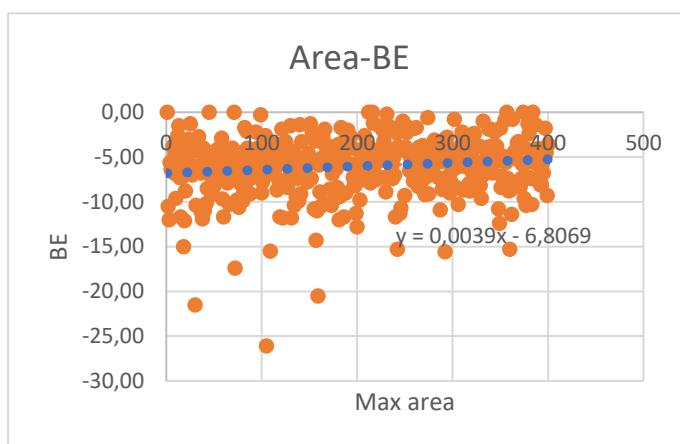
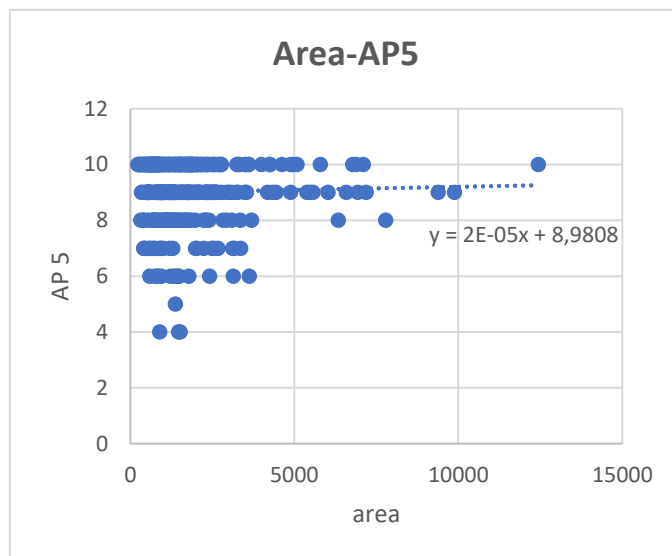


Figura 14 Le tre tabelle riportate rappresentano i diagrammi a dispersione ottenuti con metodo 1b

I risultati del metodo 1b (valore massimo) sono molto simili a quelli del metodo 1a (valore mediano). (Tab. 1 e Tab.2)

Ma possiamo notare dei valori più alti di percentile nel metodo 1b per quanto riguarda l'area e valori uguali per il pH (Tab. 3).

<b>Metodo 1b</b>					
<b>CONFRONTO</b>	<b>AREA</b>	<b>GS</b>	<b>ro</b>	<b>m</b>	<b>q</b>
<b>Max Area-Ph</b>	1335 [828,77;2105,94]	7,24 [7,18; 7,3]	-0,18	-0,0005	7,25
<b>Max area-BE</b>	1335 [828,77;2105,94]	(-10,3) [-11,7; -5]	-0,32	-0,004	-6,81
<b>Max area-AP5</b>	1335[828,77;2105,94]	9 [9; 10]	0,03	0,0002	8,98

*Tabella 2 Tabella ottenuta con il metodo 1b*

<b>Metodo 2°</b>					
<b>CONFRONTO</b>	<b>AREA</b>	<b>GS</b>	<b>ro</b>	<b>m</b>	<b>q</b>
<b>Mdn area-pH</b>	5216 [3816,25; 7469,69]	(-5,6) [-8,03; -4]	-0,19	-0,0006	7,24
<b>Mdn area-BE</b>	5216 [3816,25;7469,69]	9 [9;10]	-0,26	-0,002	-5,97
<b>Mdn area-AP5</b>	5216 [3816,25;7469,69]	7,24 [7,18; 7,3]	-0,05	-0,0003	9,04

*Tabella 3 Tabella ottenuta con metodo 2a*

Ora vediamo i risultati ottenuti usando il secondo metodo. In Fig. 15 il pH ha una linea più inclinata, mentre gli altri diagrammi sono molto simili ai precedenti con correlazione negativa.



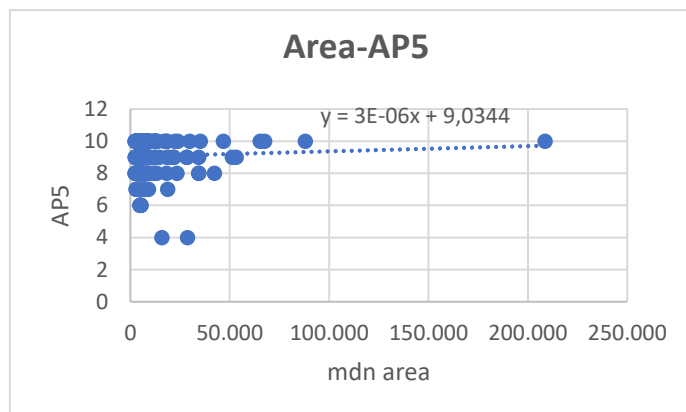
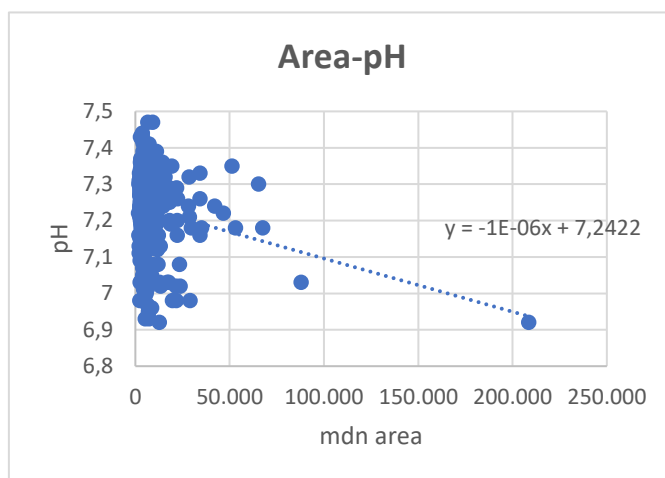
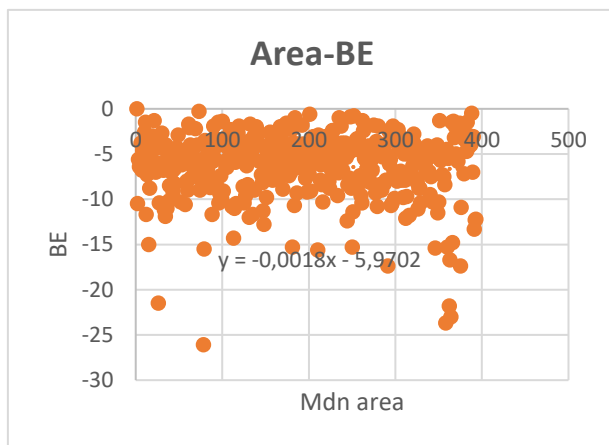


Figura 15 Le tre tabelle riportate rappresentano i diagrammi a dispersione ottenuti con metodo 2a

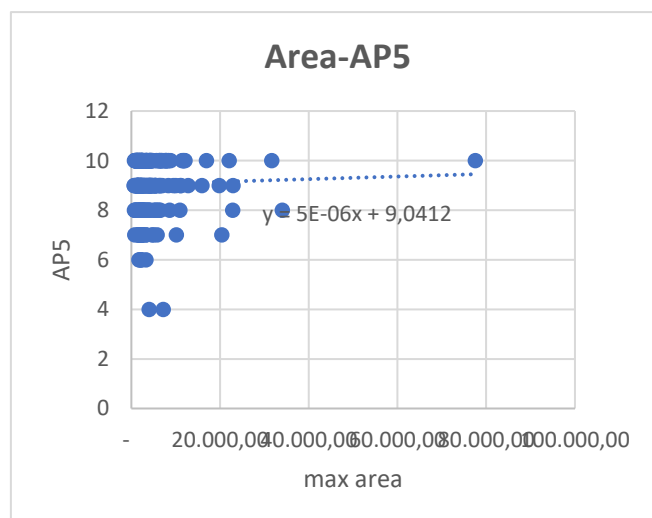
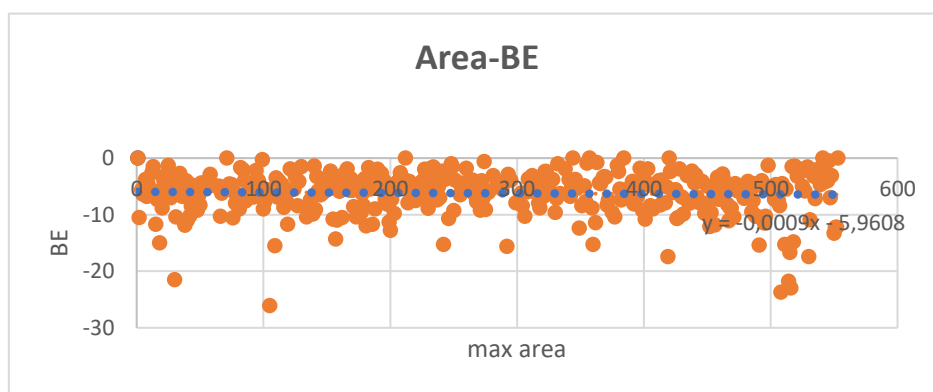
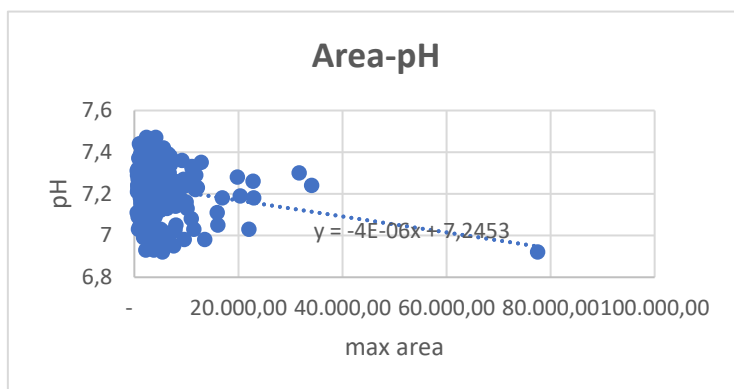


Figura 16 Le tre figure riportate sopra rappresentano i diagrammi a dispersione ottenuti con metodo 2b

Come prima notiamo che ci sono valori più alti dell'area, mentre gli altri sono molto simili. (Tab.4)

<b>Metodo 2b</b>					
<b>CONFRONTO</b>	<b>AREA</b>	<b>GS</b>	<b>ro</b>	<b>m</b>	<b>q</b>
<b>Max area-pH</b>	2525,44 [1645,22; 4361,31]	7,24 [7,18;7,3]	-0,2	-0,0004	7,25
<b>Max area-BE</b>	2525,44 [1645,22; 4361,31]	(-5,6) [-8,03; -4]	-0,26	0,002	-5,95
<b>Max area-AP5</b>	2525,44 [1645,22; 4361,31]	9 [9; 10]	0,03	0,0005	9,04

*Tabella 4 Tabella ottenuta con metodo 2 b*

#### 4.4 Discussione

I 552 segnali della frequenza cardiaca fetale e i valori fisiologici di interesse quali pH, BE e Apgar 5, sono stati registrati dalla “University Hospital in Brno (UHB)” in Repubblica Ceca tra il 2010 e il 2012. Inoltre, sono stati selezionati considerando alcuni criteri come gravidanza singola, il periodo di gestazione, la durata del travaglio e la qualità del segnale FHR. Lo studio dei segnali è proseguito attraverso il calcolo dell'area delle eventuali decelerazioni che interessavano il soggetto in vari metodi; nel primo caso calcolando il prodotto tra durata e ampiezza e considerando, prima il valore mediano (1a) e poi il valore massimo (1b). Mentre, nel secondo caso considerando la decelerazione come un insieme di punti, sommando tutte le differenze del segnale tra l'inizio e la fine di ciascuna, considerando il valore mediano (2a) e il valore massimo (2b). Successivamente vi è stato uno studio statistico cercando una correlazione tra l'area ottenuta da ogni metodo e i rispettivi indici.

Si può concludere che i valori di correlazione, quali 25° e 75° percentile, indice di correlazione e coefficienti della retta di regressione, sono bassi. Il valore migliore di indice di correlazione è -0,32 (correlazione negativa), ed è stato ottenuto con il metodo 1b, il valore più basso è 0,26 ottenuto sia nel metodo 2a che nel metodo 2b.

Si ottengono risultati diversi da quelli che ci si aspetterebbero in letteratura. L'indice che correla meglio, infatti è il BE e non il pH che raggiunge il suo valore migliore nel metodo 2a con indice di correlazione -0,2. Mentre, l'indice con valori di correlazione più bassi è l'Apgar 5, in tutti e quattro i metodi, con l'indice più basso di 0,03 nel metodo 1b e 2b e quello più alto -0,05 nel metodo 2a.

Quindi, il valore massimo del coefficiente di correlazione è stato calcolato nel metodo 1b, in cui l'area è stata calcolata come prodotto tra durata e ampiezza ed è stato considerato il valore massimo delle decelerazioni per ciascun soggetto. Il valore minimo, invece, nel metodo 1a, considerando il valore mediano.

## Conclusione

In questo elaborato si è cercato di studiare una possibile correlazione tra gli indici fisiologici del feto e l'area delle decelerazioni cardiocografiche caratterizzanti l'ipossia fetale.

Il punto di partenza è stata una ricerca di carattere prettamente teorica su argomenti quali la gravidanza effettuando una panoramica generale sullo sviluppo e sui rischi materno-fetali e gli esami che possono essere svolti per controllare la salute del feto. Infatti, è stato possibile evidenziare che durante la gravidanza possono incorrere dei rischi di natura psicologica o fisica che possono ridurre i movimenti respiratori fetali come fumo materno, abuso di alcol, iperventilazione, rottura pretermine della membrana e grave ipossia fetale legata all'insufficienza dell'ossigeno che provoca malformazioni vitali, sistemiche e dello sviluppo del feto, in particolare nel cervello e aumenta il rischio di malattie in età avanzata. Per identificare eventuali anomalie, gli esami più utilizzati sono quelli ad ultrasuoni.

Il passo successivo è rappresentato da un'analisi dettagliata riguardo l'esame della cardiocografia. Esso, infatti, è utile per la segnalazione di eventuali decelerazioni della frequenza cardiaca fetale.

La base della mia ricerca sperimentale è stata l'analisi dei segnali cardiocografici presenti nel database elaborato dall'Università di Brno. Individuate le caratteristiche, sono stati elaborati diversi metodi per calcolare l'area. Dalle ricerche effettuate su ogni singolo soggetto è emerso che i metodi utilizzati presentano indici di correlazione molto bassi; il metodo che sembra avere risultati migliori ma comunque non molto attendibili è quello 1b, ottenuto calcolando l'area come prodotto tra durata e ampiezza e considerando il valore massimo delle decelerazioni per ciascun soggetto.

Come è già stato evidenziato durante la stesura di questa tesi, nessuno dei metodi analizzati risulta essere perfettamente adeguato alla mia ricerca. Nonostante i risultati finali, si potrebbero valutare database di altri gruppi di ricerca selezionando segnali con diverse specifiche, ad esempio con finestre temporali con una qualità maggiore del 50%.

Inoltre, si potrebbe fare uno studio considerando determinati tipi di decelerazioni scegliendoli tra: Early, Variable, Late e Prolonged; mentre, in questo studio non c'è stata una differenziazione.

In conclusione, a seguito della scoperta di nuove tecnologie e nuovi studi sull'argomento potrebbero esserci diversi cambiamenti e magari miglioramenti per quanto riguarda il monitoraggio fetale, anche se si tratta di un processo lento che richiede tempo per raggiungere dei risultati attendibili.

## Bibliografia

1. Hasdemir P, Terzi H. Recent advances in the diagnosis and management of gestational diabetes. *Turk J Obstet Gynecolog* (2014); 3:181-5.
2. Tan C, Lewandowski J. The Transitional Heart: From Early Embryonic and Fetal Development to Neonatal Life. *Fetal Diagnosis Therapy* (2020); 47:373-386.
3. von Steinburg S, Boulesteix AL, Lederer C, Grunow S, Schiermeier S, Hatzmann W. What is the “normal” fetal heart rate?. *PeerJ* (2013); 1:e82.
4. Salihagić-Kadić A, Medić M, Jugović D, Kos M, Latin V, Jukić M, Arbeille P. Fetal cerebrovascular response to chronic hypoxia—implications for the prevention of brain damage. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine* (2006); 19: 387-396.
5. Kremisky I, Ma Q, Li B., Dasgupta C, Chen X, Ali S, Angeloni S, Wang C, Zhan L. Fetal hypoxia results in sex- and cell type-specific alterations in neonatal transcription in rat oligodendrocyte precursor cells, microglia, neurons, and oligodendrocytes. *Cell % Bioscience* (2023); 13: 58.
6. Gross MW, Karbach U, Groebe K, Franko AJ, Mueller-Klieser W, Calibration of misonidazole labeling by simultaneous measurement of oxygen tension and labeling density in multicellular spheroids. *International journal of cancer* (1995); 61: 567–573.
7. Moore LG, McCullough RE, Weil JV. Increased HVR in pregnancy: relationship to hormonal and metabolic changes. *Journal of applied physiology* (1985) 62: 158–163.
8. Wood C, Keller-Wood M, Am J. Current paradigms and new perspectives on fetal hypoxia: implications for fetal brain development in late gestation. *American journal of physiology* (2019); 317: R1-R13.
9. Itskovitz J, Goetzman BW, Rudolph AM, The mechanism of late deceleration of the heart rate and its relationship to oxygenation in normoxemic and chronically hypoxemic fetal lambs. *American journal of obstetrics and gynecology* (1982); 142: 66–73.
10. Blackburn ST, *Maternal, Fetal & Neonatal Physiology: A Clinical Perspective* (2007)

11. Thornburg KL. Fetal response to intrauterine stress. Ciba Foundation symposium (1991); 156:17–29.
12. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B. Consensus definition for placental fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* (2016); 48: 333-9.
13. Gardosi J, Madurasinghe V, Williams M. Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population-based study. *BMJ (Clinical research ed.)* (2013); 24: 346:f108.
14. Zhang L, Yi H, Tang Y, Sun L, Yuan Q. Biological Trace Element Research. *Cell Death Discover* (2023); 9: 343.
15. Roth C, Magnus P, Schjøberg S, Stoltenberg C, Surén P. Folic acid supplements in pregnancy and severe language delay in children. *JAMA* (2011); 306: 1566–1573.
16. Sturla H Eik-Nes, The 18-week fetal examination and detection of anomalies ,Prenatal diagnosis. *Prenatal Diagnosis* (2010); 30: 624-630.
17. Van Bergen AH, Davis N. Prospective echocardiographic evaluation of atrioventricular conduction in fetuses with maternal Sjögren’s antibodies. *American journal of obstetrics and gynecology* (2004); 191: 1014-1018.
18. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A. Transvaginal fetal neurosonography: standardization of the planes and sections by anatomic landmarks. *Ultrasound in obstetrics & gynecology* (1996); 8: 42–47.
19. van den Wijngaard JA, Groenenberg IA, Wladimiroff JW, Hop WC. Cerebral Doppler ultrasound of the human fetus. *British journal of obstetrics and gynecology* (1989); 96: 845-849.
20. Filly RA, Cardoza JD, Goldstein RB, Barkovich AJ. Detection of fetal central nervous system anomalies: a practical level of effort for a routine sonogram. *Radiology* (1989); 172: 403 – 408.



21. Malinger G, Lev D, Kidron D, Heredia F, Hershkovitz R, Lerman-Sagie T. Differential diagnosis in fetuses with absent septum pellucidum. *Ultrasound in obstetrics & gynecology* (2005); 25:42 – 49.
22. Timor-Tritsch IE, Monteagudo, Transvaginal fetal neurosonography: standardization of the planes and sections by anatomic landmarks. *Ultrasound in obstetrics & gynecology* (1996); 8: 42–47. (1996); 8:42 – 47.
23. Crane JP, LeFevre ML, Winborn RC, Evans JK, Ewigman BG, Bain RP, Frigoletto FD, McNellis D. A randomized trial of prenatal ultrasonographic screening: impact on the detection, management, and outcome of anomalous fetuses. *American journal of obstetrics and gynecology* (1994); 171:392 – 399.
24. Malinger G, Lerman-Sagie T, Watemberg N, Rotmensch S, Lev D, Glezerman M. A normal second-trimester ultrasound does not exclude intracranial structural pathology. *Ultrasound Obstetrics & gynecology* (2002); 20: 51 – 56.
25. Pandya, PP, Altman, DG, Brizot, ML, Pettersen, H, Nicolaides, KH. Repeatability of measurement of fetal nuchal translucency thickness. *Ultrasound Obstetrics & gynecology* (1995); 5:334 – 337.
26. Souka, AP, von Kaisenberg, CS, Hyett, JA, Sonek, JD, Nicolaides, KH. Increased nuchal translucency with normal karyotype. *American journal of Obstetrics & gynecology* (2005); 1005 – 1021.
27. Alfrevic Z, Gyte GM, Cuthbert A, et al. Continuous cardiotocography (CTG) as a form of electronic fetal monitoring (EFM) for fetal assessment during labour. *Cochrane Database Syst Rev* (2017).
28. Blackwell SC, Grobman WA, Antoniewicz L, Hutchinson M, Gyamfi BC. Interobserver and intraobserver reliability of the NICHD 3-tier fetal heart rate interpretation system. *American journal of Obstetrics & gynecology* (2011); 205: 378. e1-5.
29. The University of Liverpool, Department of Women's and Children's Health. Continuous cardiotocography (CTG) as a form of electronic fetal monitoring (EFM) for fetal assessment during labour (2017)

30. Ayres-de Campos D., Bernardes J, Markal K, Nickelsen C. Can the reproducibility of fetal heart rate baseline. *European journal of obstetrics, gynecology and reproductive biology* (2004); 112: 49-54.
31. Hruban L, Spilka J, Chudáček V, et al. Agreement on intrapartum cardiotocogram recordings between expert obstetricians. *Journal of evaluation in clinical practice* (2015); 21:694-702.
32. INFANT Collaborative Group. Computerised interpretation of fetal heart rate during labour (INFANT): a randomised controlled trial. *Randomized Controlled Trial* (2017); 389:1719-1729.
33. Hon EH. The electronic evaluation of the fetal heart rate. *American journal of Obstetrics & gynecology* (1958); 75: 1215-1230.
34. Chandrachan E. Should national guidelines continue to recommend fetal scalp blood sampling during labor? *The journal of Maternal Fetal Neonatal Med* (2016); 29:3682-3685.
35. Al Wattar BH, Honess E, Bunnewell S, et al. Effectiveness of intrapartum fetal surveillance to improve maternal and neonatal outcomes: a systematic review and network meta-analysis. *CMAJ: Canadian Medical Association journal* (2021); 193: E468-E477.
36. Mhajna M, Schwartz N, Levit-Rosen L, et al. Wireless remote solution for home fetal and maternal heart rate monitoring. *American journal of Obstetrics & gynecology MFM* (2020); 2:100-101.
37. van den Heuvel JFM, Teunis CJ, Franx A, Crombag NMTH, Bekker MN. Home-based telemonitoring versus hospital admission in high-risk pregnancies: a qualitative study on women's experiences. *BMC Pregnancy Childbirth* (2020); 20:7.
38. Xodo S, Ambrogio P. Is It Time to Redefine Fetal Decelerations in Cardiotocography? *Journal of personalized medicine* (2022); 12: 1552.
39. Harris AP, Koehler RC, Gleason CA, Jones MD, Traystman RJ. Cerebral and peripheral circulatory responses to intracranial hypertension in fetal sheep. *Circulation research* (1989); 64: 991–1000.

40. Bax M, Nelson KB. Birth asphyxia: A statement. World Federation of Neurology Group (1993); 35: 1022–1024.
41. Kiserud T, Acharya G. The fetal circulation. *Prenatal Diagnosis* (2004); 24: 1049–1059.
42. Giannubilo R, Buscicchio G, Gentilucci L, Palla GP, Tranquilli AL. Deceleration area of fetal heart rate trace and fetal acidemia at delivery: a case-control study. *Journal of maternal-fetal & neonatal medicine* (2007); 20:141-144.

# Appendice

- Figura 1. Lo sviluppo fetale
- Figura 2. Rappresenta lo schema della circolazione cardiovascolare normale di un feto sulla destra e di un neonato sulla sinistra.
- Figura 3. L'effetto dell'ipossia sullo sviluppo cardiaco fetale.
- Figura 4. Immagini con ultrasuoni 3D
- Figura 5. Rappresenta un completo ciclo cardiaco con varie caratteristiche
- Figura 6. Doppio conteggio durante le decelerazioni. Monitoraggio fetale a 1 cm/min, 2 cm/min e 3cm/min
- Figura 7. Doppio conteggio durante le decelerazioni. Monitoraggio fetale a 1 cm/min, 2 cm/min e 3cm/min
- Figura 8. La variabilità è ridotta. Monitoraggio esterno della frequenza cardiaca fetale a 1 cm/min, 2 cm/min, 3 cm/min
- Figura 9. Rappresenta un completo ciclo cardiaco con varie caratteristiche
- Figura 10. (a) rappresenta le decelerazioni precoci, il picco della contrazione coincide con il Nadir (punto più basso della decelerazione), (b) le variabili: il Nadir può verificarsi durante la contrazione, (c) rappresenta la tardiva il nadir coincide con la fine della contrazione
- Figura 11. L'immagine raffigura il segnale FHR corretto
- Figura 12. Raffigura il segnale FHR con le dovute decelerazioni
- Figura 13. Le tre figure riportate rappresentano i diagrammi a dispersione del metodo 1a
- Figura 14. Le tre figure riportate rappresentano i diagrammi a dispersione ottenuti con metodo 1b
- Figura 15. Le tre figure riportate rappresentano i diagrammi a dispersione ottenuti con metodo 2a
- Figura 16. Le tre figure riportate sopra rappresentano i diagrammi a dispersione ottenuti con metodo 2b
- Tabella 1. Tabella riassuntiva del metodo 1a
- Tabella 5. Tabella ottenuta con il metodo 1b
- Tabella 6. Tabella ottenuta con metodo 2a
- Tabella 7. Tabella ottenuta con metodo 2b

# Ringraziamenti

Ringrazio la professoressa Laura Burattini per avermi fatto avvicinare ad argomenti molto interessanti nell'ambito dell'ingegneria biomedica. Un sincero grazie va alla mia correlatrice, la dottoressa Agnese Sbroolini per avermi supportata e aiutata con costanza e passione durante la stesura.

Se sono arrivata fin qui è grazie al supporto e alla fiducia delle persone che mi sono state accanto, in primis la mia famiglia. Un profondo ringraziamento va ai miei genitori e a zietto che mi hanno sostenuto con le loro chiamate e abbracci virtuali, che mi hanno permesso di fare tante esperienze nel quale ho conosciuto persone importanti che sono entrate a far parte della mia vita.

Un ringraziamento speciale va alla mia sorellona per avermi supportato e aver creduto sempre in me e per avermi spronato nei momenti di difficoltà, della serie “io ho scritto due tesi” (e poi diciamo che il tuo regalo mi ha dato un'ultima spinta per raggiungere questo traguardo ahahahaha).E ricorda, sei un esempio per me quindi hai un ruolo importantee e comunque vada, sempre mano nella mano e fiera di te. Sei e rimarrai la mia fonte di ispirazione.

Ma il mio percorso universitario non sarebbe stato così entusiasmante se non avessi incontrato persone importanti durante il cammino.

Un grazie alle “bulle selettive” che hanno alleggerito il peso delle lezioni e degli esami. Già mi mancate durante le lezioni della magistrale :(

Infine, un ringraziamento speciale ma non meno importante va alle mie coinquiline che tra scleri, risate e uscite hanno reso due anni speciali e significativi. Raga vi voglio bene e ricorderò ogni momento passato con voi e non vedo l'ora di viverne altri perché passare del tempo con voi mi rende felice.