



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI INGEGNERIA

Corso di Laurea Triennale in Ingegneria Biomedica

Tesi di Laurea Sperimentale

**VALUTAZIONI ELETTROCARDIOGRAFICHE
RELATIVE AL SISTEMA MADRE/FETO DA
ACQUISIZIONI ADDOMINALI**

**ELECTROCARDIOGRAPHIC EVALUATIONS
RELATING TO MOTHER/FETUS SYSTEM FROM
ABDOMINAL ACQUISITIONS**

Relatore:
Prof.ssa Laura Burattini

Candidata:
Francesca Vassallo

Correlatore:
Dott.ssa Agnese Sbrollini

Anno Accademico 2020/2021

VALUTAZIONI ELETTROCARDIOGRAFICHE RELATIVE AL SISTEMA MADRE/FETO DA ACQUISIZIONI ADDOMINALI

Abstract

Il monitoraggio e la diagnosi delle anomalie cardiache fetali rappresentano un capitolo importante della medicina moderna. Non solo, ma tutto questo risulta essere estremamente utile per il management della gravidanza e per le scelte che riguardano la programmazione, le modalità e il luogo del parto. La valutazione di procedure atte a monitorare accuratamente l'attività cardiaca fetale ha occupato un ruolo di primo piano nella ricerca biomedica per la sua importanza nella salvaguardia della vita e della salute del nascituro. In questo lavoro sono stati enumerati i metodi di monitoraggio del cuore fetale basati su approcci diretti e indiretti, per poi catalizzare l'attenzione sui vantaggi e gli svantaggi dell'elettrocardiografia fetale ottenuta da acquisizioni addominali. L'accoppiamento beat-by-beat del cuore materno e del cuore fetale è stato segnalato come evidente durante i nove mesi di gestazione. Pertanto, sono state effettuate 23 acquisizioni ECG addominali da cui è stato estratto il segnale elettrocardiografico materno attraverso un algoritmo (Segmented-Beat Modulation Method) di denoising e segmentazione del battito cardiaco, a partire dalla sola conoscenza della posizione dei picchi R della donna. I segmenti, di lunghezza variabile, vengono poi modulati in modo tale che abbiano tutti la stessa lunghezza. Si ottiene, quindi, il template di un singolo battito come la media di tutti i battiti modulati e, grazie all'operazione di media, viene ridotto drasticamente il rumore. Se l'algoritmo viene applicato ricorsivamente, è possibile estrarre per sottrazione anche il tracciato fetale dal segnale originale. Sebbene lo studio sia ancora preliminare, i primi risultati mostrano la possibilità di valutare simultaneamente sia lo stato di salute della madre che quello del feto. In tal senso, i nostri risultati sono un primo approccio per la valutazione combinata della gravidanza e della visione di essa come un unico sistema madre/feto. Studi futuri valideranno in modo approfondito questa evidenza.

INDICE

INTRODUZIONE	I
CAPITOLO 1: LA GRAVIDANZA	1
1.1 Anatomia e fisiologia della gravidanza.....	1
1.2 Le modificazioni materne.....	5
<i>1.2.1 Sangue.....</i>	<i>5</i>
<i>1.2.2 Apparato Cardiocircolatorio.....</i>	<i>5</i>
<i>1.2.3 Apparato respiratorio.....</i>	<i>6</i>
<i>1.2.4 Apparato urinario.....</i>	<i>6</i>
<i>1.2.5 Metabolismo.....</i>	<i>6</i>
<i>1.2.6 Sistema immunitario.....</i>	<i>7</i>
<i>1.2.7 Sistema endocrino.....</i>	<i>8</i>
1.3 Lo sviluppo prenatale umano.....	8
<i>1.3.1 Circolazione fetale.....</i>	<i>12</i>
<i>1.3.2 Circolazione post-natale.....</i>	<i>13</i>
1.4 Parametri di crescita.....	14
CAPITOLO 2: I RISCHI ASSOCIATI ALLA GRAVIDANZA	18
2.1 Rischi materni.....	18
2.2 Rischi fetali.....	23
CAPITOLO 3: IL MONITORAGGIO DELLA GRAVIDANZA	36
3.1 Metodi invasivi.....	36
3.2 Metodi non invasivi.....	39
3.3 Monitoraggio cardiaco fetale.....	43

**CAPITOLO 4: ESTRAZIONE DEL SEGNALE ECG
MATERNO DA REGISTRAZIONI
ELETTROCARDIOGRAFICHE**

ADDOMINALI	53
4.1 Database.....	53
4.2 Estrazione del segnale ECG tramite SBMM.....	56
4.3 Estrazione delle caratteristiche.....	59
4.4 Risultati.....	59
4.5 Discussione dei risultati.....	67
CONCLUSIONI	III
BIBLIOGRAFIA	V
RINGRAZIAMENTI	X

INTRODUZIONE

Da diversi anni si osserva, durante la gravidanza, un aumento dell'incidenza di aritmie, ipossia, sofferenza fetale, ridotta crescita del feto in ambiente uterino e, nei casi più gravi, di natimortalità. Non è ancora completamente chiaro perché esista un'augmentata incidenza di questo genere di complicanze (in particolare delle aritmie) durante il periodo di gestazione. È noto che la gravidanza comporti una serie di modificazioni fisiologiche, emodinamiche, ormonali e funzionali che necessitano di un maggior afflusso di sangue. L'aumento del volume di sangue (dal 40 al 50%) si traduce, pertanto, in un incremento della portata cardiaca (fino al 50%) nelle donne gravide. Queste modifiche accrescono il lavoro cardiocircolatorio e, sebbene una donna sana sia in grado di far fronte a queste richieste senza difficoltà, donne gravide che hanno una situazione cardiovascolare compromessa o patologie cardiache possono non esserlo. Tutto questo può mettere a rischio lo stato di salute della mamma e del bambino, per questo motivo nel campo biomedico esiste un interesse sempre crescente verso l'attività elettrica del cuore fetale. Lo screening e la diagnosi delle anomalie fetali rappresentano un capitolo fondamentale della medicina moderna. Il monitoraggio cardiaco è un mezzo molto importante a livello clinico e diagnostico, poiché permette di determinare con molta precisione sia la frequenza che la variabilità cardiaca del feto. Numerose sono le tecniche e diversi gli strumenti che possono essere utilizzati a tal fine: il gold standard nella pratica ostetrica per la rilevazione della frequenza cardiaca fetale risiede nell'applicazione di un elettrodo direttamente sullo scalpo del bambino. Tuttavia, la sua invasività ne permette l'utilizzo solo negli ultimi stadi della gravidanza e potrebbe mettere il feto in pericolo (infezioni e/o complicazioni durante il travaglio, etc.). Tra i metodi non invasivi c'è l'elettrocardiografia fetale (ECGf), ottenuta applicando degli elettrodi ECG standard sull'addome materno. La morfologia dell'elettrocardiogramma fetale, unita all'analisi dei valori della frequenza e della variabilità cardiaca, consente di valutare lo stato di salute del sistema madre/feto durante tutte le fasi della gravidanza. Una delle più grandi limitazioni dell'ECGf, però, è che l'ampiezza del complesso QRS fetale (QRSf) non supera quasi mai i 20 μ V e dipende fortemente dall'indice di massa corporea materno, oltre che dalle numerose interferenze di natura fisiologica e non fisiologica di cui è affetto il segnale.

Lo scopo di questo lavoro è proprio quello di fornire una descrizione accurata dei parametri utili per la valutazione clinica del feto, delle procedure di registrazione dell'ECGf, delle limitazioni e delle tecniche di estrazione del segnale materno e/o fetale dalle registrazioni addominali. Per dimostrare che è possibile ottenere risultati clinici accurati e capaci di riprodurre la variabilità dell'ECG in modo robusto anche in maniera indiretta, sono state effettuate delle registrazioni addominali da cui è stato estratto un dataset contenente i parametri vitali cardiaci di una donna incinta, nonché il suo tracciato ECG.

CAPITOLO 1

LA GRAVIDANZA

1.1 ANATOMIA E FISIOLOGIA DELLA GRAVIDANZA

La gravidanza è una condizione fisiologica della donna che porta alla procreazione di un nuovo individuo. Inizia con il concepimento e termina con il parto, cioè con l'espulsione del feto (e annessi) dall'organismo materno. Il periodo gestazionale viene diviso in settimane e ha una durata media di 280 giorni, corrispondenti a 40 settimane o a 9 mesi solari.^[1]

Tra gli organi coinvolti in questa condizione fisiologica c'è innanzitutto l'utero, deputato ad accogliere la cellula uovo fecondata, garantendone lo sviluppo durante i 9 mesi della gravidanza. Si tratta di un organo estremamente dinamico, infatti per assolvere alle proprie funzioni va incontro a cicliche modificazioni, non solo negli adattamenti di forma e struttura, ma anche nelle cellule e nei tessuti che lo compongono. Dal punto di vista anatomico, l'utero è posto al centro della piccola pelvi ed ha la forma di una pera rovesciata, con la parte più allargata (corpo) in alto e quella più ristretta (collo o cervice) verso il basso. La cervice uterina secerne del muco che protegge anche gli organi genitali più interni dalle infezioni ascendenti. Durante la gravidanza, il collo dell'utero funziona anche da supporto meccanico per impedire l'uscita prematura del feto favorita dalla forza di gravità, infatti solo al momento del parto la cervice si rilassa per lasciare uscire il feto. La struttura dell'utero è quella tipica degli organi cavi, dunque è costituito da una successione di tonache (endometrio, miometrio e perimetrio) che circoscrivono un lume.

- L'endometrio (tonaca mucosa) è lo strato più superficiale dell'utero ed è rivolto verso la cavità interna. È ricco di ghiandole ed è soggetto a variazioni periodiche durante il ciclo mestruale.
- Il miometrio (tonaca muscolare) è lo strato intermedio, costituito da tessuto muscolare liscio che, durante la gravidanza, permette all'utero di dilatarsi fino a 100 volte rispetto al volume iniziale e che, al momento del parto, si contrae per favorire la nascita del neonato. Le fibre muscolari che costituiscono lo spessore dell'utero sono disposte in due strati, quelle più interne decorrono nel senso della loro lunghezza, mentre quelle esterne sono disposte in modo circolare.

Il miometrio è responsabile della capacità dell'utero di contrarsi, benefica in gravidanza. La contrazione, infatti, vivacizza la circolazione del sangue, massaggia il feto e prepara l'utero al lavoro del parto naturale. In seguito a un segnale chimico, proveniente probabilmente dal polmone del feto, i tessuti uterini diventano molto sensibili ai due ormoni responsabili delle contrazioni: la prostaglandina, che ammorbidisce il collo dell'utero, e l'ossitocina, che determina l'attività contrattile vera e propria. Dopo la contrazione le fibre muscolari si accorciano, il feto viene spinto verso il basso e il collo dell'utero viene stirato lateralmente. Il risultato della somma di questi meccanismi è la lenta e graduale apertura della cervice uterina.^[2]

- Il perimetrio (tonaca sierosa) è lo strato più interno, costituito da un foglietto peritoneale che riveste l'utero, seppur non completamente.

Oltre all'utero, durante i 9 mesi della sua esistenza intrauterina, il feto è totalmente dipendente dalla placenta, un organo extracorporeo transitorio molto importante, che lo sostiene e lo protegge.^[3] La placenta collega il feto in sviluppo alla parete uterina e permette, in particolare, di:

- effettuare gli scambi metabolici tra madre e feto, l'assorbimento dei nutrienti, la regolazione termica e l'eliminazione dei rifiuti attraverso il sangue materno;
- rimodellare le arterie spirali uterine per stabilire la circolazione materna e garantire una perfusione ottimale;
- combattere un'eventuale infezione interna, grazie alle interazioni immunitarie coinvolte;
- produrre gli ormoni che supportano la gravidanza.

La placenta ha la stessa composizione genetica del feto e si presenta come un organo approssimativamente discoide, attaccato direttamente alla parete dell'utero attraverso il cordone ombelicale. È costituita da una duplice superficie: una materna, detta decidua basale, che si sviluppa a partire dallo strato funzionale dell'endometrio (sotto l'influenza degli ormoni progesterone e luteinizzante), e una fetale, detta corion, che si sviluppa dalle stesse cellule del feto. La superficie interna del corion è rivestita a sua volta dall'amnios, un annesso embrionale a forma di sacco che protegge e avvolge il feto fino all'inserzione sull'ombelico.

La cavità delimitata dall'amnios è piena di liquido amniotico, che consente libertà di movimento al feto durante gli ultimi stadi della gravidanza, riducendo, allo stesso tempo, il rischio di danni e traumi nel caso di eventuali urti contro l'addome materno. Nel liquido amniotico vi è anche una parte solida (circa 1%), costituita da urea, sali inorganici, una piccola quantità di proteine, tracce di zuccheri, ormoni, un accumulo di cellule derivate dall'epitelio fetale e, soprattutto, preziosissime cellule staminali. Esso ha quindi una funzione meccanica, come visto, ma ha anche una funzione immunologica e biochimica. Tra parte materna e parte fetale della placenta si interfaccia una cavità, lo spazio intervillare, in cui si proietta una serie di alberi villosi fetali riccamente ramificati. Ogni albero nasce da un villo attaccato alla superficie profonda del corion e si ramifica ripetutamente per creare un lobulo di circa 1-3 cm di diametro. Il centro di ogni lobulo si trova sull'apertura di un'arteria spirale materna attraverso cui viene rilasciato il sangue della donna.^[3] Questa disposizione diminuisce la distanza spaziale tra sangue materno e sangue fetale, e ne aumenta gli scambi (**Fig. 1.1.1**).

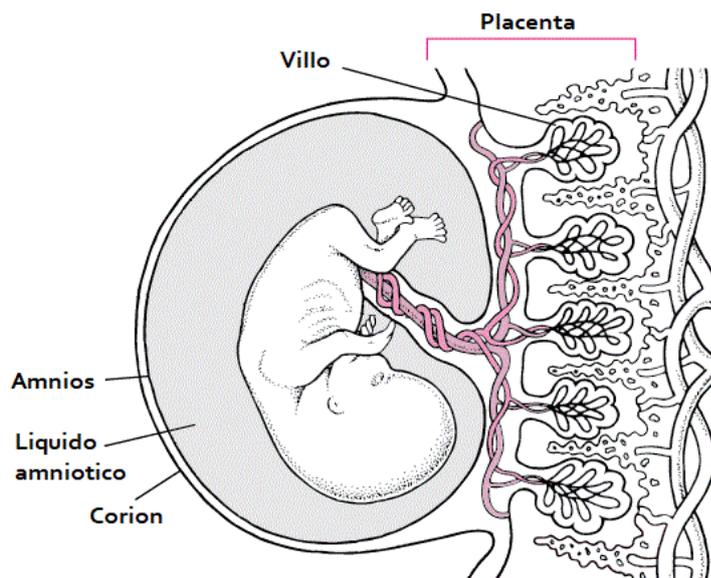


Fig. 1.1.1
*Struttura placentare e
disposizione degli annessi fetali*

Lo scambio metabolico tra la madre e il feto attraverso la membrana placentare può verificarsi secondo tre processi principali: diffusione, meccanismi di trasporto mediati, endocitosi/esocitosi.^[3]

1) La velocità di diffusione di una molecola scarica (j_m) è determinata dalla legge di Fick:

$$j_m = -D_m \cdot \frac{A}{d} \cdot \nabla C_m \quad (1)$$

quindi è direttamente proporzionale alla superficie di scambio (A), alla diffusività della molecola in questione (D_m) e al suo gradiente di concentrazione (∇C_m), mentre è inversamente proporzionale alla distanza di diffusione tra le circolazioni (d), e quindi allo spessore della membrana. Data l'importanza dei parametri strutturali per lo scambio diffusionale (ed in particolare lo scambio di ossigeno), non è irragionevole presumere che essi siano i principali motori dell'architettura placentare. La placenta è strutturalmente adatta a svolgere questa funzione, infatti il meccanismo di scambio è facilitato dalla ramificazione dei villi e dalla creazione della membrana vasculo-sinciziale che amplia notevolmente, nell'ultimo trimestre, le possibilità di lavoro già presenti nei primi due trimestri.^[3] I villi seguono uno schema di ramificazione e capillarizzazione che prevede un regolare sviluppo nei casi di tensione d'ossigeno regolare. Laddove vi sia una riduzione della tensione d'ossigeno in sede pre-placentare o placentare, i villi saranno abnormemente ramificati con un aumento della quota capillare.^[4]

2) Per favorire lo scambio di molecole idrofile o cariche, nella membrana plasmatica possono essere inserite delle proteine trasportatrici (enzimi), che consentono lo scambio lungo un gradiente di concentrazione a una velocità maggiore rispetto alla semplice diffusione. Uno dei principali vantaggi di questo meccanismo è che in condizioni avverse il tasso di scambio può essere modulato, alterando il numero di proteine inserite nella membrana plasmatica. Quindi, se l'area della superficie per lo scambio è ridotta o la madre è sottoposta a denutrizione, l'espressione placentare dei trasportatori di un certo amminoacido aumenta, migliorandone il flusso. Un esempio è rappresentato dai trasportatori GLUT che catalizzano il trasporto del glucosio nel feto.

3) L'endocitosi è il processo che permette di portare macromolecole all'interno della placenta, attraverso la formazione di invaginazioni che attorniano la sostanza, formando una vescicola che le permette di spostarsi più in profondità. L'esocitosi rappresenta il processo opposto all'endocitosi, che porta cioè all'espulsione di molecole dalla placenta.

Durante il primo trimestre, un certo numero di proteine di origine materna, come gli anticorpi, si accumulano nel liquido amniotico, per poi attraversare la placenta mediante questi meccanismi. Non tutti gli anticorpi della madre riescono però a passare la barriera placentare, per cui quando il bambino nasce, per circa tre mesi, sarà immune solo ad alcune delle malattie a cui è già immune la madre. L'azione di filtro della placenta si esplica principalmente nei confronti dei parassiti del sangue, che sono di dimensioni maggiori, ma è meno efficace contro virus e batteri.

1.2 LE MODIFICAZIONI MATERNE

La presenza del feto nell'utero comporta nella donna incinta una serie di modificazioni anatomiche e funzionali, di cui la maggior parte regredisce dopo il parto. Le variazioni più evidenti avvengono a livello dell'apparato genitale, tuttavia i fenomeni gravidici interessano su larga scala tutti gli organi e gli apparati materni. È possibile notare, infatti, alterazioni cardiovascolari, nelle vie respiratorie, cambiamenti metabolici ed endocrini per soddisfare le nuove necessità fisiologiche.

1.2.1 SANGUE

Il volume plasmatico e la massa cellulare sanguigna aumentano per fornire la maggior quantità di ossigeno possibile, richiesta dai tessuti fetali e placentari. L'aumento del volume plasmatico è maggiore di quello delle cellule ematiche e ciò determina una diminuzione della parte corpuscolata e dell'emoglobina. La donna ha una lieve anemia per effetto della riduzione della concentrazione del ferro nel sangue. Nel plasma si verificano modificazioni a carico dei fattori della coagulazione che possono facilitare l'insorgenza di trombosi venose, cioè la formazione di coaguli all'interno delle vene.^[1]

1.2.2 APPARATO CARDIOCIRCOLATORIO

Il cuore è sottoposto ad un lavoro maggiore a causa delle elevate richieste di ossigeno, che deve essere distribuito non solo agli organi della madre, ma anche al feto attraverso la placenta. Aumentano, perciò, la frequenza cardiaca, la gittata sistolica (la quantità di sangue espulsa dal cuore a ogni sistole) e, di conseguenza, la gittata cardiaca (quantità di sangue pompata dal cuore in un minuto), che raggiunge il suo massimo intorno al 7°- 8° mese di gravidanza. Come conseguenza di questa aumentata attività si può avere una modica ipertrofia, soprattutto a carico del ventricolo sinistro.

La pressione arteriosa non subisce normalmente modificazioni rilevanti, mentre si può verificare un rallentamento della circolazione venosa a livello degli arti inferiori, che può portare alla comparsa di varici e di trombosi venose.^[1] La stasi venosa è legata alla compressione dell'utero gravido sulle vene iliache, che ostacola il deflusso del sangue dagli arti inferiori e, in parte, alla diminuzione del tono venoso.

1.2.3 APPARATO RESPIRATORIO

La respirazione è resa più difficile, perché l'aumento del volume dell'utero spinge il diaframma verso l'alto. La frequenza degli atti respiratori aumenta in rapporto al maggior consumo di ossigeno, infatti negli ultimi mesi di gravidanza possono presentarsi fenomeni di dispnea, soprattutto sotto sforzo (per esempio, nel salire le scale). Inoltre, i chemorecettori si sensibilizzano ai cambiamenti della concentrazione della CO₂. Questo permette uno scambio facilitato di anidride carbonica da parte del feto verso il sangue materno e dell'ossigeno verso il sangue fetale.

1.2.4 APPARATO URINARIO

L'alto livello di progesterone determina spesso una riduzione della motilità delle vie urinarie e la stasi urinaria, che favorisce l'insorgenza di infezioni della vescica. I reni sono sottoposti ad un maggiore lavoro a causa di un aumento del flusso ematico del 30% circa.^[1]

1.2.5 METABOLISMO

Aumentano i processi anabolici, il peso della donna cresce progressivamente di circa 1 kg al mese fino al termine della gravidanza e non di rado si osservano cambiamenti nei gusti alimentari (nota è la comparsa di improvvise "voglie" di cibi particolari).^[1] Questi cambiamenti sono dovuti, in parte, alle nuove strutture (feto e annessi) e, in parte, alla ritenzione idrica e all'aumento dei depositi adiposi. Alcuni studi suggeriscono che l'accumulo di fluidi in gravidanza incida sul peso neonatale. Infatti, i lipidi accumulati nei primi due trimestri di gravidanza vengono poi utilizzati nel terzo trimestre per la produzione di energia a livello dell'organismo materno. Questo permette al feto di risparmiare glucosio e amminoacidi. La glicemia della donna incinta tende a elevarsi per l'incremento degli ormoni a effetto antagonista dell'insulina (HPL, ormone lattogeno placentare), probabilmente dovuto all'aumento di acidi grassi liberi circolanti. Questo effetto "diabetogeno" può favorire la comparsa del diabete nelle donne predisposte geneticamente.

1.2.6 SISTEMA IMMUNITARIO

I meccanismi alla base delle modificazioni della risposta immunitaria sono sia di tipo locale (interfaccia materno-fetale) che periferico. Il sistema immunitario va incontro ad una rimodulazione, che varia a seconda dell'epoca gestazionale. All'inizio della gravidanza, l'endometrio subisce numerose modifiche a livello della matrice extra-cellulare e del pattern di espressione di sostanze immunomodulatrici. Ne deriva una consistente modificazione del traffico cellulare locale e della distribuzione delle popolazioni cellulari con predominanza di cellule natural killer (NK), linfociti T, e macrofagi. Nel primo trimestre di gravidanza, i natural killer uterini (uNK), costituiscono il 70% della popolazione linfocitaria a livello locale, raggiungendo il massimo picco entro il 3° mese di gestazione. Il profilo delle cellule uNK è diverso rispetto a quello delle cellule NK periferiche, la loro funzione è complessa poiché rivestono un ruolo importante nella protezione contro le infezioni e, al tempo stesso, intervengono nei complessi meccanismi di regolazione che presiedono alle prime fasi di impianto fetale ed ai fenomeni di placentazione. Un altro sottogruppo di cellule presenti nella decidua materna, con un ruolo rilevante nella risposta immunitaria gravidica, è rappresentato dai linfociti T (Th1 e Th2). In particolare, le cellule Th1 sono implicate nelle reazioni cellulo-mediate, nella resistenza alle infezioni da patogeni intracellulari e nelle reazioni di citotossicità e di ipersensibilità ritardata. Invece, le cellule Th2 sono maggiormente coinvolte nella produzione anticorpale e nella resistenza alle infezioni da patogeni extra-cellulari. Inoltre, i diversi pattern secretori hanno un ruolo importante nell'impianto fetale, nel mantenimento della gravidanza e nel travaglio. Alle modificazioni locali descritte, corrispondono modificazioni del sistema immunitario materno a livello periferico. La rilevanza di tali modificazioni è documentata anche dall'effetto della gravidanza su alcune patologie autoimmuni, come l'artrite reumatoide, la sclerosi multipla, che tendono a migliorare, e dal lupus eritematoso sistemico, che tende ad aggravarsi. A livello periferico, il numero totale dei linfociti materni rimane sostanzialmente stabile per tutta la durata della gravidanza, con una diminuzione relativa dei natural killer. Sebbene lo shift Th1/Th2 sia decisamente più consistente a livello dell'interfaccia materno-fetale, esistono evidenze crescenti che tale polarizzazione caratterizzi anche le cellule del sangue periferico della madre. Il pattern secretorio Th2 potrebbe essere responsabile dell'alterata risposta alle infezioni virali respiratorie, spiegando la loro maggiore gravità in gravidanza.

Ogni perturbazione del delicato equilibrio tra le varie popolazioni cellulari immunocompetenti, sia a livello periferico che deciduale, unitamente al difettoso funzionamento di uno o più dei molteplici meccanismi che presiedono alle strategie di protezione del feto nei confronti del sistema immunitario materno a livello placentare, rappresentano altrettante potenziali cause di uno sfavorevole esito gestazionale.^[5]

1.2.7 SISTEMA ENDOCRINO

Si ha un aumento del volume e della funzionalità di quasi tutte le ghiandole endocrine: ipofisi, tiroide, paratiroidi e surreni. Importante è il supplemento di iodio in gravidanza, infatti per il feto la presenza degli ormoni tiroidei è fondamentale nello sviluppo del sistema nervoso, in quanto una carenza di iodio potrebbe configurare una sindrome da deficit congenito. Non solo, ma sembra che il calcio necessario allo sviluppo fetale e alla lattazione venga captato dalle ossa materne. La mineralizzazione fetale necessita di circa 30 g di calcio durante il primo trimestre. Sebbene questo sia solo il 3% del calcio totale presente nelle ossa materne, è importante la supplementazione di calcio nella madre, resa possibile grazie alla regolazione del paratormone. Le ghiandole surrenali aumentano la secrezione di cortisone e aldosterone, il primo importante per innalzare il volume plasmatico materno, il secondo ha il compito di modulare la formazione della placenta.

1.3 LO SVILUPPO PRENATALE UMANO

Lo sviluppo umano ha inizio con la fecondazione, ovvero con l'atto mediante il quale lo spermatozoo penetra nella cellula uovo. La penetrazione dello spermatozoo porta, come diretta conseguenza, all'attivazione dell'ovocita, cioè al completamento della seconda divisione meiotica del gamete femminile, dando così origine allo zigote. Dopo la fecondazione, lo zigote va incontro ad un intenso processo di segmentazione attraverso cui si suddivide in molte cellule più piccole, dette blastomeri, adatte ad essere le prime unità di costruzione per il futuro organismo. La segmentazione ha un significato ben preciso, non va assolutamente intesa come un'alternanza di semplici divisioni mitotiche. Il suo obiettivo è quello di portare l'ovocita ad uno stadio pluricellulare in cui è fondamentale che i blastomeri assumano i parametri dimensionali tipici delle cellule embrionali. Tre giorni dopo, la segmentazione porta alla formazione della morula, un aggregato tondeggianti e poco compatto di 16 blastomeri, pronto ad installarsi nella cavità uterina.

Fino a questo stadio i blastomeri possono essere considerati cellule staminali totipotenti, cioè cellule indifferenziate in grado di originare tutti i tessuti embrionali e tutte le strutture extra-embryonali. Un nuovo stadio dello sviluppo embrionale è dato dalla blastocisti, che inizia quando all'interno della massa di cellule che costituisce la morula si forma una cavità piena di liquido, detta blastocele. Il liquido diffonde negli spazi intercellulari interni, che si allargano sempre di più e infine si fondono insieme. Nella blastocisti si distinguono uno strato periferico di cellule, il trofoblasto, che non partecipa direttamente alla formazione dell'embrione ma assicura i suoi rapporti con la parete uterina, e un accumulo cellulare interno, detto embrioblasto, da cui si svilupperà l'embrione (**Fig. 1.3.1**). Il settimo giorno la blastocisti si appiattisce per favorire l'attacco alla parete uterina, dopodiché alcune cellule del trofoblasto si specializzano in due popolazioni cellulari distinte e iniziano ad insinuarsi tra le cellule epiteliali uterine. Il primo strato, più esterno, è detto ipoblasto, il più interno invece è detto epiblasto e andrà a costituire la cavità amniotica. Al quattordicesimo giorno la blastocisti è ormai totalmente inclusa nell'endometrio (**Fig. 1.3.2**).

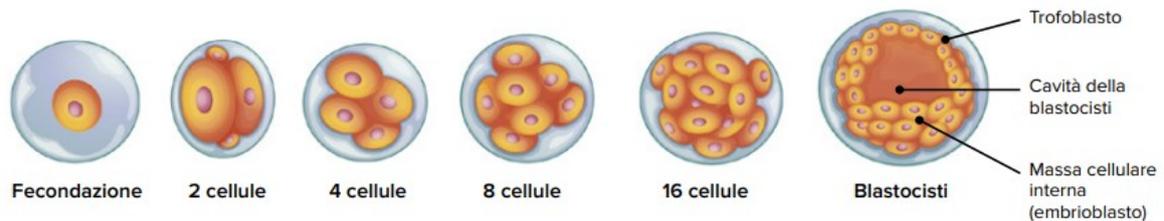


Fig. 1.3.1
*Stadi delle divisioni cellulari
dalla fecondazione alla blastocisti*

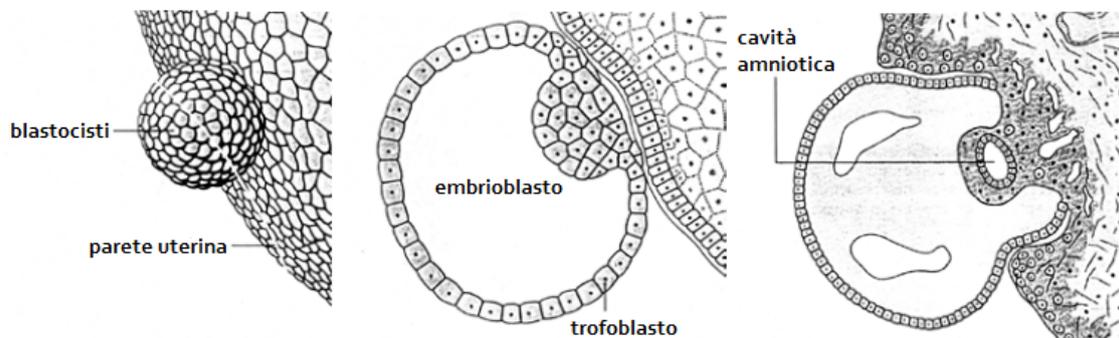


Fig. 1.3.2
*Impianto della blastocisti nell'utero con
successiva formazione della cavità amniotica.*

Dal quindicesimo giorno in poi inizia la fase di gastrulazione, durante la quale la calotta di cellule interne si introflette entro la cavità della blastula, che di conseguenza tende a sparire, mentre le cellule che formano la porzione superiore dell'embrione tendono a scorrere su quelle che si sono invaginate. L'embrione a questo punto acquista la forma di sacco, in cui si riconoscono un'estremità cefalica e una caudale, ed è pronto per avviarsi all'organogenesi grazie alla formazione dei tre foglietti germinativi, l'endoderma, il mesoderma e l'ectoderma, dai quali deriveranno poi tutti i tessuti, gli organi e gli apparati dell'organismo umano (**Tabella 1**). Verso la fine della terza settimana si ha lo sviluppo di un sistema cardiovascolare primitivo, dal momento che l'embrione non è più in grado di far fronte alle proprie necessità nutrizionali solo mediante diffusione. L'intero sistema cardiovascolare (cuore, vasi sanguigni e cellule del sangue) origina dal mesoderma. Si formano i primi vasi sanguigni e il primo abbozzo di cuore, costituito da due tubi endoteliali che si collegano ai vasi dell'embrione e ai vasi delle membrane extraembrionali. Dopodiché i due tubi si uniscono in un unico tubo leggermente arcuato, circondato da un mantello miocardico e, dalla quarta alla settima settimana, il cuore inizia a dividersi nella tipica struttura a quattro camere. Le cellule cardiache progenitrici si trovano nell'epiblasto, mentre le cellule destinate a formare i segmenti craniali del cuore migrano per prime e le cellule che formeranno le porzioni più caudali, rispettivamente il ventricolo destro, il ventricolo sinistro e il seno venoso, migrano in ordine sequenziale. Sono inoltre visibili alcuni speciali fasci di cellule muscolari con le miofibrille irregolarmente distribuite. Questi fasci costituiscono le fibre di Purkinje e formano il sistema di conduzione del cuore. In questa fase dello sviluppo, il cuore dell'embrione compie 110 bpm. Durante il secondo mese si differenziano gli abbozzi di tutti gli organi, alla sesta settimana dello sviluppo embrionale si assiste alla chiusura del cosiddetto tubo neurale, ossia la struttura da cui si svilupperanno il cervello e il midollo spinale; cominciano a formarsi esofago, stomaco, pancreas, fegato, reni, milza e intestino, si sviluppano i muscoli, gli abbozzi delle mani e dei piedi, compaiono le dita e i genitali assumono morfologia maschile o femminile. Con l'allungamento degli abbozzi degli arti, il tessuto muscolare si separa nelle componenti flessoria ed estensoria. Inizialmente i muscoli degli arti presentano una disposizione segmentale, in seguito si fondono e vengono così costituiti da tessuto muscolare. Prosegue la crescita degli apparati sensoriali e di tutte le parti del nuovo organismo, il quale assume sempre più una forma umana.

Infatti, alla settima e all’ottava settimana cominciano a delinearsi i contorni della testa e i dettagli del viso (bocca, retina oculare, naso e narici), mentre ai lati della testa si generano gli abbozzi delle future orecchie.

Il periodo che va dal terzo mese alla fine della vita intrauterina è definito periodo fetale e l’organismo in via di sviluppo è detto feto. Questa fase è caratterizzata soprattutto da fenomeni di accrescimento, definizione e perfezionamento dei diversi organi e tessuti. La crescita in lunghezza è particolarmente accentuata durante il terzo, quarto e quinto mese, mentre l’aumento di peso è maggiormente marcato durante gli ultimi due mesi di gestazione. Tra l’undicesima e la dodicesima settimana, si assiste a una crescita del corpo tale per cui quest’ultimo non è più molto più piccolo della testa, la quale comunque continua a ingrandirsi e definirsi. Alla tredicesima settimana, il feto comincia a bere e, conseguentemente, a produrre urina: ciò che beve ed espelle è il liquido amniotico che lo circonda. Nel frattempo, le sue ossa – specialmente quelle del cranio e le cosiddette ossa lunghe – cominciano a indurirsi e la pelle – ancora estremamente sottile – si prepara ad addensarsi. Il feto è considerato formato tra le settimane 36 e 40, quando è sufficientemente sviluppato per la vita al di fuori dell’utero.

ECTODERMA Foglietto esterno	MESODERMA Foglietto intermedio	ENDODERMA Foglietto interno
Cute e annessi cutanei	Derma della pelle	Tubo gastroenterico
Sistema nervoso	Apparato cartilagineo	Rivestimento di fegato e pancreas
Ipofisi	Apparato muscolare	Adenoipofisi
Ghiandole salivari	Sistema circolatorio	Apparato respiratorio
Smalto dentario	Apparato uro-genitale	Tiroide
Cristallino e cornea	Tessuti connettivi	Paratiroide
Orecchio esterno	Reni	Tonsille
Cavità nasale	Ossa (tranne le facciali)	Timo
Ossa facciali	Corteccia surrenale	Uretere e vescica
Muscoli della testa	Articolazioni	Condotti uditivi interni

Tabella 1
Derivazione dei diversi organi dai foglietti embrionali

1.3.1 CIRCOLAZIONE FETALE

Sebbene il sistema cardiocircolatorio si formi relativamente presto durante l'accrescimento embrionale, il cuore e i vasi sanguigni continuano a svilupparsi più in complessità nel periodo fetale. Un sistema circolatorio funzionale è una necessità biologica molto importante, poiché i tessuti dei mammiferi non possono far crescere troppi strati cellulari senza un apporto di sangue attivo. La circolazione prenatale del sangue è diversa dalla circolazione postnatale, questo perché i polmoni diventano funzionanti solo dopo la nascita. Perciò, quando è nell'utero della mamma, il feto riceve nutrimento e ossigeno dal sangue che circola attraverso il cordone ombelicale e la placenta. In particolare, il cordone ombelicale contiene tre vasi sanguigni:

- una grande vena, che trasporta il sangue ricco di ossigeno e sostanze nutritive dalla placenta al feto;
- due arterie più piccole, che riportano alla placenta il sangue povero di ossigeno e ricco di prodotti di scarto generati dal feto.

In pratica il feto, attraverso la vena ombelicale, riceve dalla madre le sostanze che gli servono per sopravvivere e svilupparsi, come se mangiasse e respirasse, e restituisce alla madre, attraverso le due arterie ombelicali, le sostanze di scarto. Il suo sangue, però, non è quello della madre, si tratta di due circuiti sanguigni separati. Infatti, quasi tutto il sangue fetale è una miscela di sangue ossigenato e deossigenato. Le arterie ombelicali originano dalle arterie iliache interne del feto e percorrono tutto il cordone ombelicale, fino a raggiungere i villi coriali, a livello dei quali avviene lo scambio gassoso. Dai villi ha origine la vena ombelicale, che decorre lungo il cordone e si rigetta nella vena porta. Per evitare la circolazione portale epatica, il sangue confluisce all'interno del dotto venoso di Aranzio tramite il quale raggiunge la vena cava inferiore del feto, bypassando il fegato. Da qui il sangue ricco di ossigeno risale all'atrio destro del cuore e viene pompato in parte nel ventricolo destro, in parte nell'atrio sinistro grazie al forame ovale, un'apertura simile a una valvola del setto interatriale, evitando così la circolazione polmonare. Una seconda deviazione è data dal dotto di Botallo, che permette la comunicazione tra il tronco polmonare e l'aorta. Dal ventricolo destro, il sangue va nel tronco polmonare, si riversa nell'aorta grazie al dotto di Botallo e si dirige verso l'encefalo tramite le carotidi (**Fig. 1.3.3**).

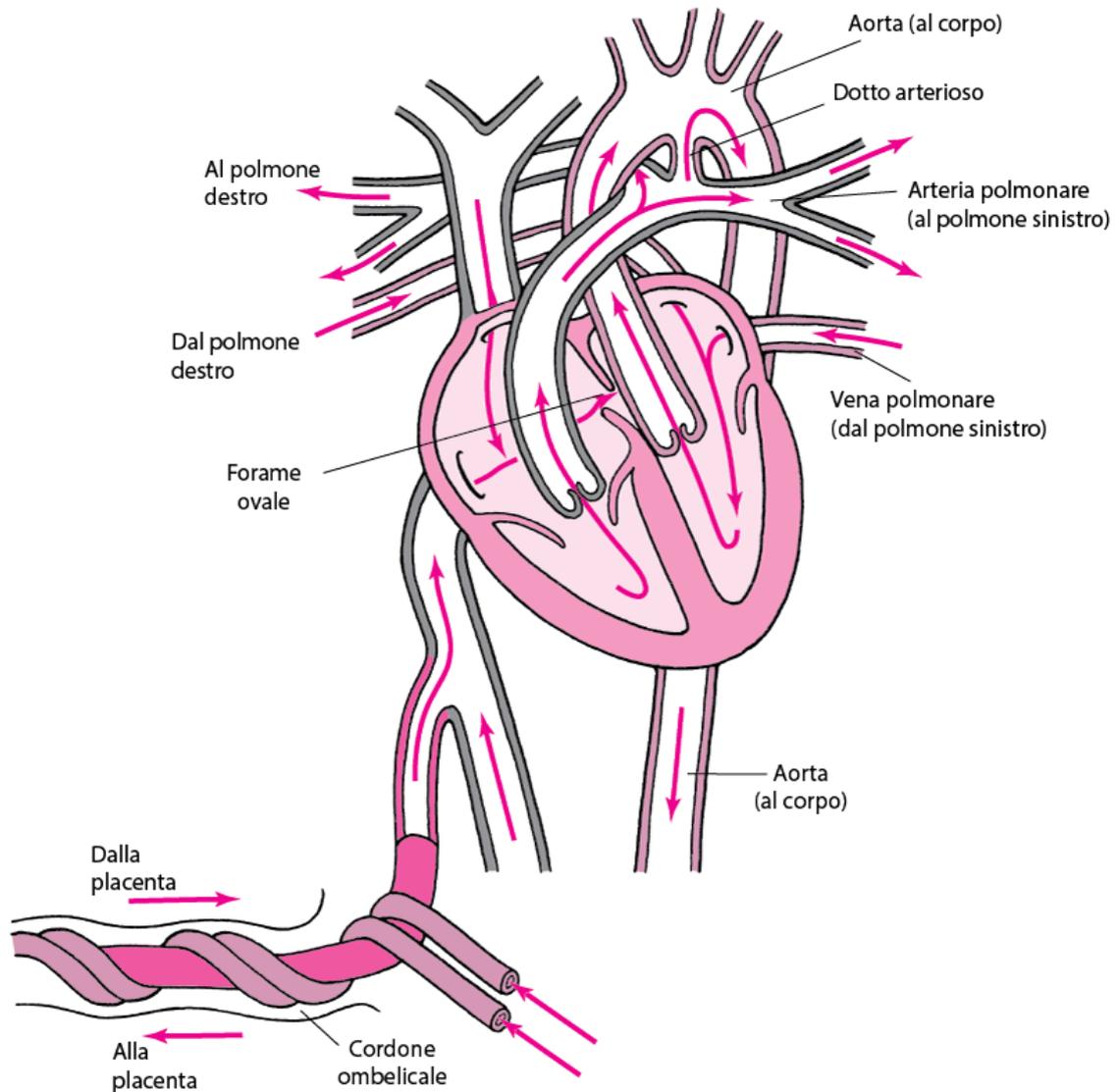


Fig. 1.3.3
Circolazione del cuore fetale

1.3.2 CIRCOLAZIONE POST-NATALE

Alla nascita, con il taglio del cordone ombelicale e con il primo respiro, il sistema circolatorio cambia improvvisamente. Le modificazioni delle resistenze vascolari fanno sì che la pressione dell'atrio di sinistra diventi superiore a quella dell'atrio di destra, spingendo il sangue ad entrare nelle arterie polmonari e non a fluire attraverso il forame ovale nell'atrio sinistro. Inoltre, quando il sangue cessa di passare attraverso i vasi ombelicali, questi si obliterano degenerando in legamenti fibrosi e il modello di circolazione diviene quello dell'adulto.

Nello specifico, il sangue in circolo nei polmoni viaggia attraverso le vene polmonari verso l'atrio sinistro, producendo un aumento di pressione che fa chiudere il forame ovale, andando a formare la fossa ovale e completando la separazione tra circolazione polmonare e sistemica. Il dotto arterioso normalmente si chiude entro uno o due giorni dalla nascita, lasciando il legamento arterioso, mentre la vena ombelicale e il dotto venoso di solito si chiudono due o cinque giorni dopo la nascita, lasciando rispettivamente il legamento rotondo e il legamento venoso.

1.4 PARAMETRI DI CRESCITA

Numerosi studi hanno evidenziato come l'ambiente intrauterino incida fortemente sullo sviluppo del feto e influenzi a lungo termine la salute e la qualità della vita del nascituro.^[6] Meccanismi di adattamento a condizioni sfavorevoli in utero producono alterazioni permanenti sul metabolismo fetale che possono avere ripercussioni negative non solo nel periodo perinatale, ma anche durante l'infanzia e nel corso dell'età adulta. Per riferirsi a questa particolare condizione, nella pratica clinica sono utilizzati due espressioni che hanno lo stesso significato, ovvero il ritardo di crescita fetale (in inglese Fetal Growth Restriction, FGR) e ritardo di crescita intrauterino (in inglese Intra-Uterine Growth Restriction, IUGR). Una limitata crescita fetale dipende, principalmente, da quattro variabili:

- fattori genetici dei genitori;
- patologie materne;
- anomalie utero-placentari;
- inquinamento ambientale (sia in casa che fuori).

Oltre alle patologie materne, possono aumentare i rischi di crescita fetale limitata anche l'età della donna, infertilità ed abitudini alimentari non corrette. A questi si aggiungono un breve intervallo tra due gravidanze successive, una precedente gravidanza con limitazione della crescita fetale e fattori psicologici dovuti alla mancata programmazione della gravidanza, stress o depressione. I fattori che agiscono all'inizio della gravidanza, anche nei primissimi giorni e nelle prime settimane, non sono in genere gli stessi che agiscono successivamente, per esempio dopo il terzo trimestre. Al momento del concepimento e nelle prime fasi dello sviluppo embrionale, i fattori principali che possono determinare una crescita fetale limitata sono le anomalie genetiche e l'esposizione a particolari agenti infettivi.

Dopo il primo trimestre, prevalgono invece (nell'80-90% dei casi) le cause che provocano un cattivo funzionamento placentare ed una riduzione della quantità di ossigeno e di sostanze nutritive che passano dalla madre al feto attraverso la placenta stessa. Tale riduzione diventa particolarmente importante man mano che la gravidanza va avanti e può rendere evidente una limitazione della crescita del feto solo nell'ultimo trimestre di gravidanza. Feti con restrizione di crescita, quando non riconosciuti, sono gravati da un'aumentata mortalità e morbilità neonatale. Per evitare che ciò si verifichi, può essere necessario far nascere subito il bambino, considerando tuttavia la sua età gestazionale. Da una parte bisogna evitare di far nascere il bambino troppo presto, aggiungendo al ritardo di crescita i problemi della prematurità, dall'altra bisogna cercare di non mantenere troppo a lungo un feto piccolo in un ambiente intrauterino che non è più in grado di ossigenarlo e nutrirlo sufficientemente. La scelta del parto dipenderà, quindi, dall'epoca gestazionale, dalla gravità del ritardo di crescita e dal grado di compenso fetale. Dopo la nascita e nelle prime settimane di vita, il neonato con crescita fetale limitata potrebbe essere affetto da: depressione cardiorespiratoria, difficoltà a mantenere la normale temperatura corporea, ipoglicemia, problemi respiratori acuti e patologie gastrointestinali. Successivamente, possono evidenziarsi problematiche e anomalie neuroevolutive, che vanno da piccole difficoltà comportamentali e di apprendimento, a patologie gravi come la paralisi cerebrale. Infine, a causa delle alterazioni metaboliche che si verificano già prima della nascita, è più elevata la probabilità che il bambino con questa condizione sviluppi malattie cardiovascolari, ipertensione e diabete una volta raggiunta l'età adulta. Tuttavia, è difficile stabilire quando un feto non cresce o non è cresciuto secondo la norma. Nonostante i progressi della tecnologia in ambito medico, la diagnosi della IUGR durante la gravidanza è possibile ma non semplice, poiché le modalità di crescita possono variare enormemente da un feto all'altro e perché i fattori materni che normalmente influiscono sull'accrescimento fetale possono essere anch'essi molto diversi. Le cause che determinano una crescita fetale limitata sono molteplici, possono essere presenti anche contemporaneamente ed essere diverse a seconda dell'epoca di gestazione. È necessario quindi monitorare tutti i parametri a disposizione: stima del peso e della lunghezza, quantità di liquido amniotico, flussimetria fetale, epoca gestazionale e maturità polmonare. Durante la gravidanza, l'accertamento sui rallentamenti della crescita fetale richiede almeno due misurazioni attraverso l'esame ecografico.

L'ecografia, al momento, è l'unica metodica che abbia dimostrato una reale efficacia nel riconoscere il ritardo di crescita intrauterino con una sensibilità che va dal 62 al 83%. I parametri stimati sono la distanza biparietale (BPD), la lunghezza cefalo-rachidiana (CRL), la circonferenza cranica (CC), la circonferenza addominale (CA), la lunghezza del femore (FL) e la lunghezza dell'omero (HL). Tra il primo e il secondo trimestre di gravidanza, con una prima indagine ecografica si valutano principalmente la CRL e la DBP (ovvero la distanza tra le due orecchie del feto), che consentono di stimare l'età gestazionale del nascituro con un errore di precisione dell'ordine di pochi giorni in eccesso o in difetto (**Fig. 1.4.1**). Ovviamente risulta fondamentale la conoscenza della corretta epoca gestazionale per poterne dare un'accurata interpretazione. La seconda ecografia non viene mai utilizzata per datare la gravidanza, ma serve piuttosto per valutare l'adeguatezza della crescita fetale in base a dei valori standardizzati, riferiti alla lunghezza del femore, alla circonferenza cranica e a quella addominale. In particolare, il rapporto tra circonferenza cranica e circonferenza addominale (CC/CA) serve a definire lo sviluppo armonico del feto, a distinguere i difetti di crescita in simmetrici e asimmetrici e costituisce, inoltre, uno dei parametri nella valutazione delle patologie malformative a carico dell'estremo cefalico (microcefalia, idrocefalia, etc.).^[7] In più, si ritiene che la crescita patologica influisca sulle dimensioni epatiche e quindi, tra tutte le misure fetali, sulla circonferenza addominale. Le misure del femore e dell'omero informano, invece, sulla crescita delle ossa lunghe e sulle varie forme di nanismo.

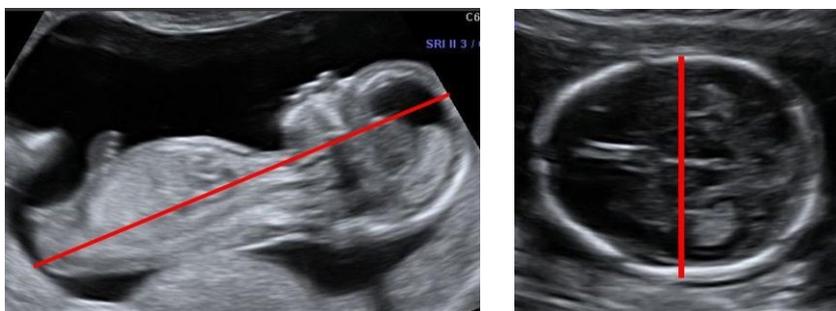


Fig. 1.4.1

*Stima dei parametri ecografici per la datazione della gravidanza:
CRL (a sinistra), CC (a destra)*

Il peso fetale è calcolato a partire dai parametri biometrici prima elencati.

Si tratta, dunque, di un valore derivato e stimato che rispecchia un'ampia variabilità.

Il suo incremento presenta un andamento sigmoidale (**Fig. 1.4.2**):

- crescita lenta fino alla 16° s.g. (10 gr/settimana);
- crescita accelerata fino alla 27° s.g. (85 gr/settimana);
- crescita massima fino alla 36° s.g. (200 gr/settimana);
- crescita decelerata fino al parto (70 gr/settimana).

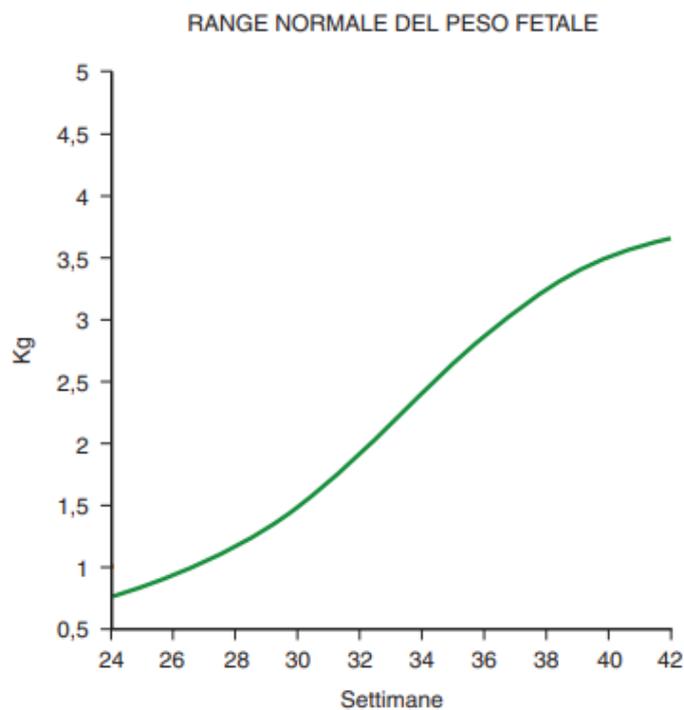


Fig. 1.4.2
*Andamento del peso fetale (Kg)
in funzione del numero di settimane*

CAPITOLO 2

I RISCHI ASSOCIATI ALLA GRAVIDANZA

2.1 RISCHI MATERNI

La maggior parte delle gravidanze è a basso rischio e progredisce normalmente. Tuttavia, alle numerose variazioni fisiologiche possono associarsi anche eventuali patologie che possono compromettere la salute – e in alcuni casi la sopravvivenza – della madre, del feto o di entrambi. Non esiste una definizione formale o universalmente accettata di “gravidanza ad alto rischio”. Generalmente, con questa espressione ci si riferisce a probabilità superiori, rispetto alla media, che si presentino complicanze durante il periodo di gestazione, il travaglio o il parto.

Eventuali rischi materni dipendono principalmente da:

- caratteristiche antropometriche (età, peso, altezza);
- condizioni di salute della donna;
- problematiche derivate da gravidanze pregresse che tendono a ripresentarsi, nello stesso modo, anche nelle gravidanze successive (precedenti feti morti in utero, anomalie congenite, disordini genetici);

Per quanto riguarda i rischi correlati all'età, è noto che le madri adolescenti tra i 15 e i 19 anni abbiano una probabilità più elevata, rispetto alle madri adulte, di sviluppare patologie sia di natura medica che ostetrica, e di partorire feti con deficit nutrizionali. Infatti, va tenuto presente che tutte le adolescenti sono ancora in fase di sviluppo, perciò questa condizione determina una tendenza ad avere figli piccoli per l'età gestazionale. Se durante la gravidanza la madre ha un aumento di peso insufficiente (< 7 kg), l'incidenza che il neonato sia piccolo è del 30%. Inoltre, è stata esaminata l'associazione trasversale dell'altezza materna con la taglia del feto alla nascita. Le adolescenti, essendo più basse delle donne adulte, possono avere riserve di proteine ed energia ridotte, dimensioni degli organi riproduttivi più piccole, una sproporzione pelvica e uno spazio limitato per lo sviluppo fetale,^[8] che rappresenta la principale causa del ritardo di crescita intrauterino.

Infine, le madri adolescenti sono gravate da un maggiore rischio di mortalità. Le cause più comuni di mortalità materna in gravidanza precoce sono: interruzione volontaria di gravidanza, emorragia post-partum (responsabile di oltre un quarto dei decessi), sepsi (una grave risposta generalizzata in seguito ad un'infezione), gravidanza ectopica ed embolia polmonare. Dall'altra parte, anche l'età materna avanzata può influire negativamente sul decorso della gravidanza, determinando una maggiore incidenza di complicazioni a carico del feto. L'avanzare dell'età è una condizione da sempre associata, in medicina, al concetto di alto rischio ostetrico. Sicuramente l'indice di fertilità diminuisce con l'età della donna, a causa non solo della sua capacità di concepire, ma anche per l'insorgenza di anomalie cromosomiche, che possono tradursi in aborti spontanei o nella nascita di bambini con patologie congenite di varia gravità.^[9] In effetti, intorno ai 35 anni si può osservare un certo grado di senescenza a carico dei follicoli ovarici e della produzione di inibina, che piano piano comincia a diminuire. Questo andamento della secrezione dell'ormone si riflette in una diminuzione della fertilità. Tale condizione, dovuta anche ad una crescente refrattarietà alla stimolazione dell'ovaio, diventa sempre più evidente verso i 40 anni. Inoltre, in età materna avanzata si osserva un minor adattamento dell'organismo ad un'eventuale gravidanza, tant'è che il rischio di malformazioni fetali passa dall'1% nelle donne di 35 anni al 2,5% nelle donne di 40.^[10] Un altro elemento che interagisce con l'età materna e ne modula l'importanza come fattore di rischio è sicuramente il grado di parità della donna. Quest'ultimo è l'elemento più influente per definire quello che a tutti gli effetti è il vero gruppo ad alto rischio nell'ambito delle donne gravide di età avanzata: le nullipare. Sembra, infatti, che la pluriparità abbia un effetto relativamente protettivo nei confronti delle complicazioni ostetriche, mentre, al contrario, la nulliparità si associa ad un rischio più alto di preeclampsia (un aumento della pressione sanguigna durante la gravidanza). Diversi studi evidenziano come in donne nullipare, a termine della gravidanza, sia presente un incremento di parti distocici, con elevata frequenza di travaglio prolungato (> 12 h) e necessità di taglio cesareo intrapartum. Si pensa che tale risultato possa essere dovuto ad una diminuita contrattilità uterina e ad un'alterata compliance dei vasi sanguigni nelle donne over 35. L'invecchiamento della donna porta, infatti, a lesioni sclerotiche nelle arterie del miometrio e ad una successiva obliterazione del lume dei vasi.

Tutto ciò determina una condizione di deficit del microcircolo, che può ridurre la diffusione di ossigeno e diminuire il pH intracellulare, creando così una situazione di aumentata resistenza vascolare.

Oltre che dall'età, un cattivo esito gestazionale può essere causato anche dal peso pregravidico della donna, soprattutto se è in sovrappeso oppure obesa. È noto che l'obesità in gravidanza è associata all'alto rischio di partorire feti grandi per l'età gestazionale. Numerosi studi, che utilizzano misurazioni più dettagliate della crescita fetale, mostrano che ad un indice di massa corporea (BMI) pregravidico elevato è associato un notevole incremento ponderale fetale a partire dal secondo trimestre in poi. Infatti, è stato dimostrato che l'obesità materna accelera fortemente gli scambi metabolici tra il feto e la placenta, causando disfunzioni cardiovascolari nel bambino, scarsa vascolarizzazione placentare nella madre, infiammazioni e alterazioni nell'attività dei trasportatori mitocondriali all'interno della placenta. È inoltre plausibile che bambini nati da madri obese possano essere affetti da iperinsulinemia e ipoglicemia nel periodo neonatale oppure essere in sovrappeso e sviluppare anch'essi obesità durante l'infanzia.^[11] Non solo, ma rispetto alle donne con un BMI normale, madri obese corrono il rischio, notevolmente aumentato, di contrarre il diabete gestazionale e di incorrere in complicanze ostetriche ipertensive, cardiovascolari, neurologiche e cognitive. Ulteriori problemi sono connessi alle difficoltà incontrate durante il travaglio e il parto, con la necessità di ricorrere a tagli cesarei o a parti operativi. Aumentano anche i rischi anestesilogici, sia per una maggiore tendenza all'ipossiemia, sia per i problemi tecnici legati alla somministrazione degli anestetici. È quindi fondamentale, nel momento in cui la donna decida di ricercare una gravidanza, che la stessa raggiunga un BMI normopeso o che, in casi di obesità importanti, riesca a diminuire il proprio BMI prima dell'instaurarsi di una gestazione.

L'adattamento materno in relazione alle modificazioni fisiologiche locali può rappresentare un rischio per la donna se quest'ultima presenta delle patologie o dei disturbi preesistenti.

Si è visto come, tendenzialmente, tali modifiche accrescano il lavoro cardiocircolatorio e influenzino l'incremento del flusso sanguigno, ossia della quantità di sangue che passa nell'unità di tempo.

Sebbene una donna sana sia in grado di far fronte a queste richieste senza difficoltà, le donne gravide che hanno una situazione cardiovascolare compromessa possono non esserlo. Questi fenomeni possono causare una certa tendenza all'anemia, in quanto il ferro introdotto dalla gestante è in gran parte assorbito dal feto. Si ipotizza che l'anemia fisiologica della gravidanza serva allo scopo di migliorare la perfusione placentare, riducendo la viscosità del sangue materno per facilitare la consegna di ossigeno e nutrienti al feto ed espandendo la massa degli eritrociti. Con questo criterio, l'anemia fisiologica della gravidanza non è in realtà anemia: un aumento del 15-25% della massa eritrocita si verifica in gravidanza, ma è nascosto dall'incremento del volume del plasma. Si considera che, generalmente, una normale gravidanza richieda un trasferimento di 500-800 mg di ferro materno e si stima che la domanda di ferro assorbito da parte del feto aumenti da 0,8 mg/giorno (in gravidanza precoce) a 7,5 mg/giorno (in gravidanza tardiva), con un requisito medio durante tutto il corso della gravidanza di 4,4 mg/giorno. Per far fronte alle aumentate richieste di ferro la madre può essere costretta a sopperire a tale mancanza mediante un'alimentazione specifica. Donne incinte che utilizzano l'integrazione di ferro hanno un aumento maggiore della massa eritrocita rispetto alle donne che non utilizzano ferro supplementare, mentre le donne con depositi di ferro compromesso all'inizio della gravidanza avranno un aumento limitato della massa eritrocita.^[12]

Durante la gestazione è molto comune un incremento dell'attività ectopica sia atriale che ventricolare. Questa ectopia è generalmente benigna e ben tollerata, ma può scatenare nuove aritmie in donne con tachiaritmie già diagnosticate in precedenza. Le aritmie possono essere il primo segno di cardiopatie oppure possono rappresentare la prima manifestazione di una grave patologia cardiovascolare che si sviluppa durante i mesi della gravidanza.^[13] La gravidanza può peggiorare le patologie cardiache o renderle sintomatiche. Il rischio di morte (per la donna o il feto) aumenta solo in caso di grave cardiopatia prima della gravidanza, tuttavia, a seconda del tipo e della gravità del disturbo cardiaco, si possono sviluppare complicanze gravi, come l'accumulo di liquido nei polmoni, frequenza cardiaca anomala e ictus.^[14] Inoltre, le donne con difetti cardiaci congeniti hanno maggiori probabilità di partorire figli con difetti congeniti simili, rilevabili attraverso l'ecografia prima della nascita.

Non solo, ma le donne che soffrono di ipertensione non controllata in gravidanza possono manifestare o peggiorare disturbi renali pregressi. In caso di malattia renale, i parametri funzionali dei reni e la pressione sanguigna devono essere tenuti sotto stretta osservazione, così come l'accrescimento fetale. Questo perché la presenza di un disturbo renale cronico prima della gravidanza aumenta il rischio che il feto non cresca quanto previsto o può impedire alla donna di portare la gravidanza a termine.^[15] Particolare attenzione deve essere prestata anche alle infezioni del tratto urinario, abbastanza frequenti durante il periodo della gravidanza a causa dei vari cambiamenti immunologici che rendono la donna suscettibile ad eventuali malattie infettive. Nello specifico, l'incremento dei livelli di progesterone determina il rilassamento della muscolatura di vescica e uretere (il canale che porta l'urina dai reni alla vescica) con il conseguente ristagno del flusso urinario, mentre il progressivo accrescimento dell'utero provoca la compressione della vescica, alterandone la funzione. A ciò si aggiungono anche l'aumento della quantità di glucosio e di amminoacidi nell'urina. L'insieme di queste situazioni tende a facilitare la proliferazione di microrganismi nell'urina, a causa dei batteri provenienti dai vasi sanguigni o da quelli linfatici e, molto più frequentemente, dall'ambiente vaginale o rettale. Se le infezioni non vengono opportunamente trattate con cure antibiotiche, saranno prevalentemente a carico della salute materna, con la possibilità di coinvolgere anche i reni¹ o di compromettere l'andamento della gravidanza. Infatti, le infezioni delle vie urinarie aumentano il rischio di rottura prematura delle membrane contenenti il feto e di travaglio pretermine. Quest'ultima opzione verrà valutata dal medico e discussa con la paziente prendendo in considerazione l'idea di anticipare, ovviamente se in epoca gestazionale compatibile, il parto. Nei casi di elevata resistenza batterica, invece, potrebbe essere necessario far ricorso anche ad antibiotici con potenziali effetti tossici sul feto. Per questo motivo viene prescritta, nel primo trimestre di gravidanza, un'urinocoltura per monitorare la proliferazione della popolazione batterica.

¹ *pielonefrite*, infezione e infiammazione del tessuto renale e della pelvi renale (la cavità formata dall'espansione dell'estremità superiore dell'uretere, il tubo che convoglia l'urina alla vescica). L'infezione è di solito batterica. Il tipo più comune di disordine renale, pielonefrite può essere cronica o acuta. – Britannica, T. Editors of Encyclopaedia. "Pyelonephritis." Encyclopedia Britannica, 14 gennaio 2018.
< <https://www.britannica.com/science/pyelonephritis> >

2.2 RISCHI FETALI

Come già anticipato precedentemente, numerosi possono essere i fenomeni patologici e i rischi che interessano la salute del feto e che implicano la condizione di “gravidenza ad alto rischio”. Il momento più delicato e significativo per il corretto decorso della gravidanza risiede nelle prime settimane dopo il concepimento. È proprio in questo periodo, infatti, che avvengono importanti processi fisiologici e metabolici che determineranno poi il regolare sviluppo e il giusto funzionamento degli organi fetali. Tendenzialmente, l’insorgenza di rischi fetali può dipendere dall’esposizione materna a fattori correlati allo stile di vita che si conduce. I più importanti sono:

- il fumo (anche quando a fumare non è la madre ma le persone che le stanno attorno), l’abuso di alcol, l’uso di droghe e l’assunzione di farmaci dannosi (in particolare fenitoina, antagonisti dell’acido folico, streptomina, tetracicline, talidomide e warfarin) che possono indurre aborti spontanei, crescita fetale limitata e difetti genetici congeniti (es. spina bifida);
- il consumo di carni crude o poco cotte, pesce affumicato o ad alto contenuto di mercurio, frutta e verdura lavata male, che espone la donna a contrarre malattie parassitarie o tossinfezioni alimentari (es. toxoplasmosi, listeriosi, brucellosi, salmonella, etc.) e causare nel feto evidenti lesioni cerebrali (idrocefalia, microcefalia, calcificazioni, necrosi zonale) od oculari (corioretinite o cecità).

Si sottolinea, quindi, quanto l’ambiente prenatale sia cruciale durante i periodi di sviluppo cerebrale e cognitivo, evidenziando la necessità di una nutrizione ottimale da parte del feto.^[16] Ed è in questi casi che bisogna prestare massima attenzione ad eventuali anomalie nella placenta che possono danneggiare in modo permanente la normale crescita fetale ed indagare sull’entità fisiopatologica delle cause placentari di perdite fetali e morti perinatali. I modelli di associazione tra le anomalie placentari, la crescita fetale e i nati morti forniscono informazioni sul meccanismo della funzione placentare compromessa. Si è ipotizzato che la combinazione di alcune anomalie placentari e aberrazioni di crescita fetale possa comportare un aumento del rischio di nati morti.^[17]

È possibile classificare i difetti placentari in sottogruppi:^[18]

- patologie del letto placentare;
- disordini morfologici realizzatisi nel corso dello sviluppo della placenta stessa;
- alterazioni parenchimali a carico dei villi e/o dello spazio intervillare;
- problemi di localizzazione e aderenza uterina;
- complicanze a carico del cordone ombelicale.

Le descrizioni generali delle anomalie esaminate sono riportate di seguito nella **Tabella 2**.^[17]

Anomalie Placentari	Descrizione
Arteria ombelicale singola	Questa è una condizione in cui nel cordone ombelicale è presente una singola arteria invece delle solite due.
Inserzione velamentosa del cordone ombelicale	Normalmente, il cordone ombelicale si inserisce nella placenta in modo tale che i vasi sanguigni fetali siano protetti. In caso di inserzione velamentosa, il cordone ombelicale si inserisce nelle membrane amnio-coriali e i vasi sanguigni fetali viaggiano direttamente al loro interno anziché entrare prima nel disco placentare. In questo modo i vasi sanguigni perdono la protezione fornita dalla gelatina di Wharton e sono più suscettibili a lesioni.
Inserzione forcata del cordone ombelicale	In caso di inserzione forcata, i vasi sanguigni ombelicali perdono la propria sostanza di Wharton per poi entrare separatamente nel disco placentare.
Inserzione circumvallata della placenta	Nell'inserimento circumvallato, le membrane sono ripiegate al margine per formare una distinta cresta rialzata, diminuendo la superficie di scambio della placenta. Ciò comporta un accumulo di fibrina e coaguli di sangue ai bordi.

(continua)

Inserzione circummarginata della placenta	Questa condizione è simile all'inserzione circumvallata, ma l'anello marginale delle membrane è piano e non ha una cresta.
Immaturità dei villi distali	L'immaturità villosa distale è un fenotipo placentare caratterizzato da: villi terminali allargati con stroma eccessivo, trofoblasto villosa ipercellulare, scarsità della membrana vasculo-sinciziale e un rapporto di peso feto-placentare diminuito.
Ipoplasia dei villi distali	L'ipoplasia villosa consiste in una diminuzione del numero e del diametro dei villi distali. L'estensione dell'ipoplasia villosa terminale è stimata come la percentuale di parenchima villosa occupata da lobuli con villi distali centrolobulari che sono troppo pochi e troppo piccoli per l'età gestazionale.
Corioamnionite acuta	La corioamnionite è un'infezione delle membrane fetali a causa di infezione.
Funisite necrotizzante	La funisite è un processo infiammatorio caratterizzato dall'infiltrazione dei neutrofili nella gelatina di Wharton, con conseguente invasione della cavità amniotica. Questa invasione microbica può degenerare in un'invasione fetale, in quanto i batteri possono penetrare nel feto attraverso il tratto respiratorio, il tratto gastrointestinale, la pelle e l'orecchio. In più, se i microrganismi raggiungono la circolazione fetale possono determinare una risposta infiammatoria sistemica, creando accumuli di cellule intorno alla parete vascolare, calcificazioni o trombosi dei vasi sanguigni cordonali.
Arterite ombelicale acuta	Infezione acuta/infezione di una o entrambe le arterie ombelicali.
Flebite ombelicale acuta	Infezione acuta/infezione della vena ombelicale.

(continua)

Vasculite corionica acuta	Infezione acuta/infiemmazione dei vasi sanguigni fetali nella placca corionica.
Alterazioni vascolari corioniche	Questi cambiamenti possono essere causati dalla prolungata presenza di meconio all'interno della cavità amniotica e della placca corionica. La degenerazione consiste in gran parte in un'omogeneizzazione della parete muscolare.
Villite acuta	Coinvolgimento dei villi coriali da parte di cellule infiammatorie acute. Va dalla raccolta di cellule occasionali alla formazione di micro ascessi. Gli agenti patogeni sono spesso batteri della listeriosi.
Villite corionica	Coinvolgimento dei villi coriali da parte di cellule infiammatorie croniche. Può coinvolgere anche le cellule del plasma.
Ematoma retroplacentare	Anomalo versamento di sangue che può verificarsi, durante la gravidanza, tra la placenta e la parete uterina. Un ematoma retroplacentare è in genere una conseguenza dell'ipertensione arteriosa e delle sue complicanze, ma può anche essere causato da un trauma addominale. A causa dell'entità dell'emorragia e delle anomalie della coagulazione che vi sono spesso associate, anche la vita della madre è a rischio.
Infarto placentare	Gli infarti placentari consistono nella morte di tessuto villosa per deficit della circolazione materna negli spazi intervillari. Si presentano macroscopicamente come aree dense e biancastre distribuite casualmente, e sono piuttosto comuni ai margini della placenta a termine di gestazione, dove è normale una minore irrorazione.

(continua)

Trombosi intervillare	I trombi intervillari sono comuni lesioni parenchimali. Si tratta di coaguli localizzati nello spazio intervillare. Si sviluppano frequentemente nella circolazione materna a causa della preeclampsia e di una predisposizione materna alla trombofilia. Alcuni trombi intervillari possono verificarsi in seguito a delle perdite dai capillari fetali con conseguente emorragia fetale.
Villi non vascolarizzati	Perdita di capillari villosi e blanda ialinizzazione dello stroma villosa.
Edema placentare (idrope fetale)	Il tessuto villosa è diffusamente pieno di pozze di liquido extracellulare. L'idrope fetale è una condizione caratterizzata da un accumulo eccessivo di questo liquido nei tessuti sottocutanei o nelle cavità sierose del feto.
Placenta previa	Condizione che si verifica quando la placenta si viene anatomicamente ad impiantare in prossimità della cervice uterina e quindi nella parte inferiore dell'utero piuttosto che in quella superiore. All'inizio della gravidanza non crea molti problemi, ma nell'ultimo trimestre può essere causa di emorragie gravi. Questo perché la crescita dell'utero e le prime contrazioni possono creare scollamenti a livello placentare e determinare una rottura dei vasi sanguigni che tengono unita la placenta all'utero.
Placenta accreta	La placenta accreta è una placenta abnormemente adesa alla parete uterina. In questa condizione, i villi placentari non sono contenuti nelle cellule uterine deciduali, come normalmente avviene, ma si estendono al miometrio. La placenta accreta può causare parto prematuro, associato a complicazioni della prematurità che possono includere leucomalacia periventricolare cistica, emorragie intracraniche e altre lesioni.

Tabella 2

Enumerazione e descrizione delle anomalie placentari

Parallelamente al sistema nervoso, nella fase del concepimento una valutazione molto attenta deve essere rivolta anche allo sviluppo del cuore e dei vasi ad esso connessi. L'incidenza annuale di cardiopatie congenite si aggira intorno all'otto per mille e il loro range di gravità è molto variabile. Alcuni difetti cardiaci sono di lieve entità, non determinano alcun problema di salute e consentono al nascituro una vita normale; spesso si risolvono spontaneamente nei primi mesi di vita oppure possono essere facilmente gestiti con cure farmacologiche. Altri, invece, possono assumere forme estremamente complesse e richiedere interventi chirurgici tempestivi nelle prime ore dopo la nascita. Quindi, in base alla gravità, i difetti cardiaci possono comportare una formazione anomala delle pareti del cuore, delle valvole cardiache, dei vasi sanguigni oppure compromettere l'intera architettura cardiaca. Nel momento in cui vengono riscontrate nel feto malformazioni severe con prognosi incerta (e/o in concomitanza con anomalie cromosomiche) viene permesso alla donna incinta di ricorrere all'aborto entro la 24[°] settimana di gestazione. In caso di difetti cardiaci, il normale afflusso di sangue nei polmoni e nell'intero organismo risulta alterato a causa di shunt, deviazioni o blocchi del flusso ematico.

In particolare, si osservano:^[19]

- Problemi che fanno passare troppo sangue nei polmoni. Questi difetti impongono al sangue ricco di ossigeno – che dovrebbe essere in viaggio verso il corpo – di ricircolare attraverso i polmoni, causando così un aumento della pressione e stress polmonare;
- Problemi che fanno passare troppo poco sangue attraverso i polmoni. Questi difetti consentono al sangue non ossigenato di viaggiare verso il corpo, che non riceve quindi la quantità di ossigeno necessaria. Un bambino affetto da questo tipo di problemi cardiaci può essere cianotico e avere una colorazione bluastra.
- Problemi che fanno circolare troppo poco sangue nel corpo. Questi difetti sono il risultato di camere cardiache sottosviluppate o di blocchi nei vasi sanguigni che impediscono alla giusta quantità di sangue di viaggiare verso il corpo per soddisfare le sue esigenze.

Tra le varie forme, uno dei difetti cardiaci più frequenti (circa il 20% dei casi) è il difetto del setto interventricolare (in inglese Ventricular Septal Defect, VSD). In questa condizione, si verifica un'apertura nel setto interventricolare che permette la comunicazione tra i due ventricoli.

A causa di questa apertura, il sangue dal ventricolo sinistro, essendo sottoposto a pressioni maggiori, scorre nel ventricolo destro (**Fig. 2.2.1**). A questo punto, la pressione tra i due ventricoli si uniforma, creando uno shunt sinistro-destro. Supponendo non vi sia alcuna stenosi polmonare, nel tempo un ampio shunt provoca un volume extra di sangue da pompare nei polmoni dal ventricolo destro, ipertensione arteriosa polmonare, elevata resistenza vascolare dell'arteria polmonare, sovraccarico pressorio ventricolare destro e ipertrofia ventricolare destra. Infine, l'aumentata resistenza vascolare polmonare causa l'inversione della direzione dello shunt (dal ventricolo destro al sinistro), portando quindi ad uno shunt bidirezionale.^[20] In questo modo, il sangue non ossigenato entra nella circolazione sistemica, causando i sintomi dell'ipossia.

In maniera del tutto analoga si può verificare un difetto del setto interatriale (circa il 10% dei casi), spesso di natura sporadica, altre volte come conseguenza di una mutazione genetica. Il difetto interatriale (in inglese Atrial Septal Defect, ASD) consiste nella presenza di un'apertura nella parete che separa gli atri del cuore. In particolare, il setto interatriale separa il sangue venoso, che ritorna nell'atrio destro, dal sangue arterioso che ritorna nell'atrio sinistro dai polmoni (**Fig. 2.2.2**).

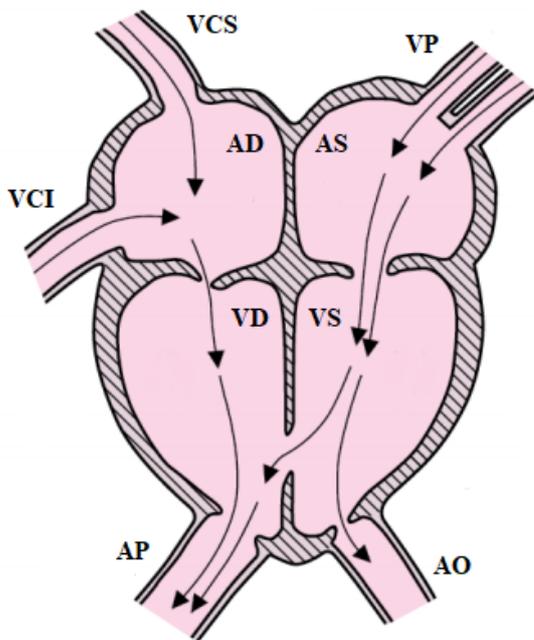


Fig. 2.2.1
*Shunt sinistro-destro
del difetto interventricolare*

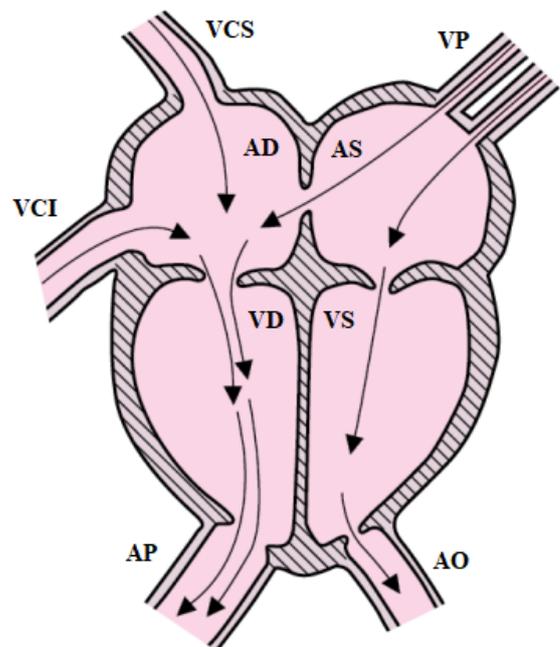


Fig. 2.2.2
*Shunt sinistro-destro
del difetto interatriale*

Alcuni difetti del setto interatriale si chiudono spontaneamente durante i primi anni di vita. Difetti persistenti, di entità moderata-grave, provocano uno shunt sinistro-destro, portando ad un sovraccarico del volume atriale e ventricolare destro. Se non riparati, questi grandi shunt possono portare a ipertensione arteriosa polmonare, elevata resistenza vascolare polmonare e ipertrofia ventricolare destra.^[21]

Un altro difetto cardiaco frequente (8% dei casi) è la mancata chiusura del dotto arterioso di Botallo alla nascita. È ormai noto che, nella circolazione fetale, la miscela di sangue artero-venoso contenuta nell'arteria polmonare viene eiettata direttamente nell'aorta tramite il dotto arterioso di Botallo, per poi raggiungere gli organi periferici. Una piccola parte di sangue misto raggiungerà lo stesso i polmoni, ma questo non comporterà nessuna modifica, in quanto durante la vita fetale non sono i polmoni a procurare l'ossigeno necessario, bensì la placenta. Alla nascita, il neonato non ha più bisogno di tutte le connessioni tra la circolazione sistemica (proveniente dall'aorta) e quella polmonare (proveniente dall'arteria polmonare), dato che è ormai capace di procurarsi ossigeno da solo, mediante la respirazione. Con la riorganizzazione della circolazione, il dotto di Botallo dovrebbe automaticamente chiudersi tra le prime 12 ore di vita o entro le prime 12 settimane dopo la nascita. A permettere la chiusura di tale dotto è l'alta pressione dell'ossigeno che il neonato riceve con i primi vagiti per mezzo della respirazione polmonare. La situazione diventa patologica quando la chiusura non si verifica e la manifestazione clinica di tale difetto dipende dalla grandezza del dotto pervio e dall'età gestazionale al momento del parto. Nei neonati con un grande dotto arterioso pervio si può verificare uno shunt sinistro-destro significativo tra l'aorta e l'arteria polmonare (**Fig. 2.2.3**), causando problemi respiratori, ipossia o insufficienza cardiaca. Allo stesso tempo, una maggiore quantità di sangue raggiungerà i polmoni e questo determinerà un maggior apporto di liquidi provocando una condizione detta di "iperafflusso polmonare" che, se non trattata, potrebbe sfociare in edema polmonare. Inoltre, i segni di insufficienza cardiaca si presentano più precocemente nei bambini prematuri e possono essere più gravi, poiché un grande shunt duttale spesso aggrava considerevolmente la gravità della malattia polmonare della prematurità.^[22]

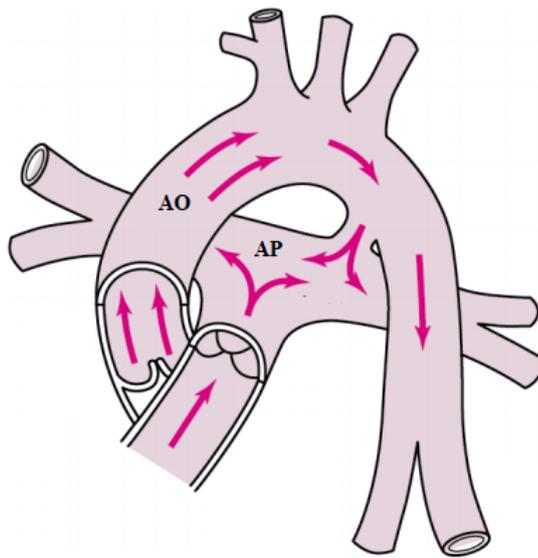


Fig. 2.2.3
*Andamento del flusso sanguigno
 nel dotto arterioso di Botallo*

Ci sono poi anomalie che includono contemporaneamente il difetto del setto interatriale, il difetto del setto interventricolare e una malformazione delle valvole mitrali o tricuspidi. Si tratta del canale atrio-ventricolare (in inglese Atrio-Ventricular Canal, AVC) che rappresenta circa il 5-7% delle cardiopatie congenite. Questo difetto deriva da un mancato sviluppo dei cuscinetti endocardici ed è tipico dei neonati affetti da sindrome di Down. Il canale atrio-ventricolare consiste in uno shunt sinistro-destro che si verifica sia a livello atriale che ventricolare (**Fig. 2.2.4**), al quale spesso si affianca la fusione delle valvole mitrali e tricuspidi in un'unica valvola avente 5 cuspidi (3 di derivazione tricuspidalica e 2 mitraliche). Queste anomalie portano all'aumento di volume di tutte e quattro le camere, causando segni di evidente insufficienza cardiaca già dalla quarta settimana di vita, dispnea e angina pectoris. Tra le forme più complesse di anomalie cardiache congenite (2-3% dei casi) si riportano il ventricolo destro a doppia uscita (in inglese Double Outlet Right Ventricle, DORV) e il tronco arterioso persistente. Nel primo caso, si ha che l'aorta e l'arteria polmonare sono entrambe collegate al ventricolo destro. Spesso le cardiopatie associate al DORV sono la stenosi polmonare, l'ipoplasia del ventricolo e lo straddling delle valvole atrio-ventricolari.

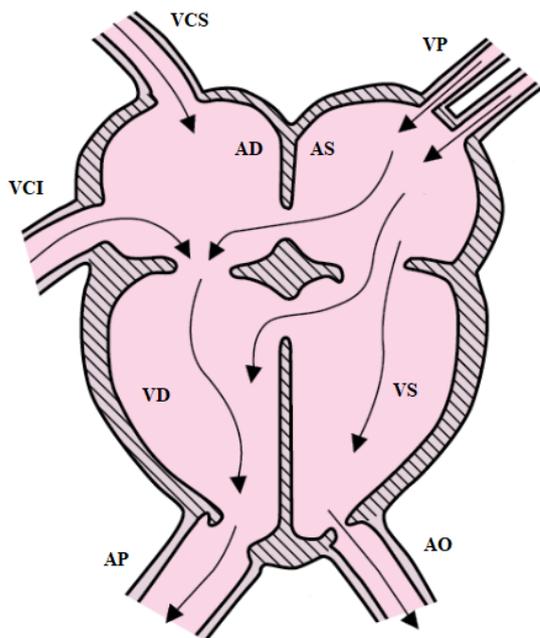


Fig. 2.2.4
Difetto del canale atrio-ventricolare

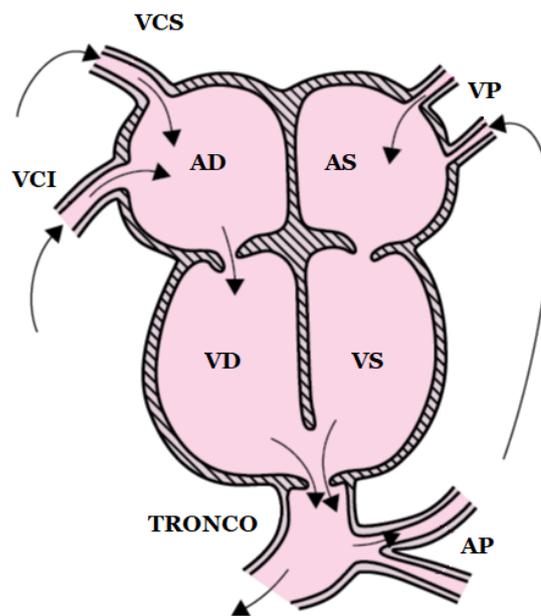


Fig. 2.2.5
Anatomia del tronco arterioso persistente

Il tronco arterioso persistente, invece, si verifica quando, durante lo sviluppo fetale, l'aorta e l'arteria polmonare non si dividono, dando vita ad un unico grande vaso che esce dal cuore (**Fig. 2.2.5**). In questo modo, il sangue ossigenato si mescola con quello non ossigenato ed entra in circolo in tutto l'organismo e nei polmoni.

Sebbene la conformazione di patologie cardiache nel bambino venga resa nota solamente alla nascita, capita molto spesso che eventuali anomalie del sistema cardiocircolatorio siano del tutto asintomatiche. L'unica manifestazione di una grave malattia cardiovascolare può essere l'auscultazione dei soffi cardiaci. Per definizione, i soffi sono dei rumori – di durata superiore rispetto ai normali toni cardiaci – generati dai moti vorticosi del flusso ematico attraverso orifizi patologici e dalle vibrazioni di strutture valvolari insufficienti o vasi dilatati. Tuttavia, per una completa diagnosi prenatale di cardiopatie congenite bisogna considerare, tra i fattori di rischio, anche la presenza di aritmie. Le aritmie si verificano a livello del sistema di conduzione del cuore e consistono in alterazioni che compromettono sia la generazione sia la trasmissione dell'impulso elettrico cardiaco. Può capitare, infatti, che l'impulso venga generato da sedi diverse dal nodo del seno (ad es. da una cellula pacemaker latente dominante), che nasca con una frequenza diversa da quella normale oppure che venga trasmesso in modo irregolare.

Le cause di tali anomalie sono spesso attribuibili ad infiammazioni, stress cardiaco, disturbi elettrolitici nel nodo senoatriale e mutazioni genetiche. La ristretta sorveglianza delle aritmie fetali può facilitare la comprensione dei meccanismi che ne stanno alla base e fornire un quadro teorico per la diagnosi e il trattamento. Alcune sono relativamente rare, infatti solo nel 10% dei casi può capitare che il feto presenti gravi aritmie correndo il rischio di morbilità o addirittura mortalità. Clinicamente, è possibile distinguere tre tipi di aritmie fetali: contrazioni premature, tachiaritmie e bradiaritmie. Le contrazioni premature (atriali e ventricolari) sono le aritmie fetali più comuni. Con questo tipo di aritmia, anziché nel nodo senoatriale, le contrazioni hanno origine negli atri o nei ventricoli. Le contrazioni atriali, se non condotte ai ventricoli, spesso si alternano con i normali battiti sinusali e costituiscono il cosiddetto “ritmo ectopico atriale bloccato”. Quelle ventricolari fetali, invece, possono verificarsi nei casi di cardiomiopatia, tumori cardiaci fetali, sindrome del QT lungo e squilibri elettrolitici. Generalmente, le contrazioni premature sono considerate aritmie benigne che possono risolversi spontaneamente poco prima o poco dopo del parto, per cui non è richiesto nessun trattamento in particolare.^[23] Diversamente, le tachiaritmie e le bradiaritmie sono dei disturbi caratterizzati da un’assoluta irregolarità dei battiti, che si susseguono ad intervalli continuamente variabili in cui il ritmo cardiaco è aumentato (nel caso delle tachiaritmie) o rallentato (nel caso delle bradiaritmie). La variabilità della frequenza cardiaca rappresenta un importante parametro da tenere sotto controllo durante il travaglio. Infatti, il monitoraggio delle reazioni cardiache fetali agli stimoli esterni fornisce l’opportunità di identificare ipossia o sofferenza fetale. Se si individua un’anomalia significativa nella frequenza cardiaca, è possibile intervenire somministrando ossigeno alla donna oppure aumentando la quantità di liquidi per via endovenosa. Dall’altro lato, l’assenza o la riduzione della variabilità cardiaca, sebbene non diagnostichi una condizione di distress fetale, non la può escludere, nemmeno in assenza di altri parametri anormali della frequenza di base. Gli stimoli del travaglio e le pressioni del parto possono arrecare anche danni fisici al neonato.

Un parto difficile, con il rischio di lesioni o traumi a carico del bambino, può verificarsi in caso di:

- feti macrosomi (> 4 kg);
- posizione anomala in utero (**Fig. 2.2.6**);
- età gestazionale, perché i feti nati prima della 37° settimana di gestazione presentano una maggiore fragilità fisica;
- sproporzione pelvica materna, perché la grandezza e la forma della pelvi materna possono non essere adatte ad un parto vaginale;
- utilizzo del forcipe o della ventosa per facilitare l'estrazione del feto.

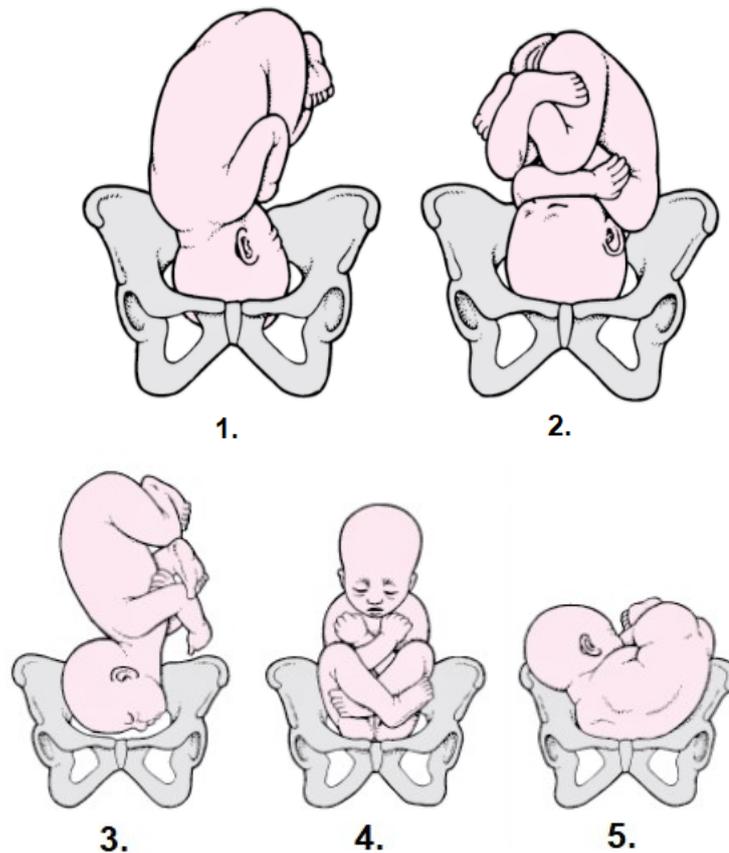


Fig. 2.2.6

Posizioni fetali al momento del parto

- 1. CEFALICA** (normale) **2. FRONTALE** (anomala)
3. FACCIALE (anomala) **4. PODALICA** (anomala) **5. DI SPALLA** (anomala)

Le lesioni e le deformazioni extracraniche sono i traumi più comuni, considerando che, nella maggior parte dei casi, è la testa ad entrare per prima nel canale del parto. Con il termine “deformazione” ci si riferisce al normale cambiamento della forma della testa del bambino alla nascita. Dato che le ossa del cranio fetale non sono rigidamente fissate, la testa si allunga mentre viene spinta attraverso il canale del parto, consentendo al feto di attraversarlo più facilmente. La deformazione non ha effetti sul cervello, non causa problemi né richiede trattamento, dal momento che la forma della testa diventa gradualmente più tondeggianta nell’arco dei giorni successivi alla nascita.^[24] L’uso di strumenti chirurgici può, invece, determinare graffi e abrasioni del cuoio capelluto o emorragie cerebrali di entità più o meno grave nei bambini estratti con ventosa. Lesioni più evidenti possono essere causate anche da tumefazioni tissutali, come nel caso del cefaloematoma, oppure da lacerazioni di alcuni nervi (facciali e non) che possono sfociare in paralisi permanenti. In particolare, il cefaloematoma consiste in un rigonfiamento molle al tatto, dovuto ad un accumulo di sangue sotto il periostio. Il trattamento del cefaloematoma non è necessario, poiché il sangue dovrebbe riassorbirsi spontaneamente nel giro di poche settimane. Se così non fosse, di tanto in tanto, l’ematoma calcifica in una massa ossea e se è molto grande può causare ittero neonatale. Iperbilirubinemia e grossi accumuli di liquidi nei tessuti, se associati ad una grave anemia, possono rappresentare i sintomi dell’eritroblastosi fetale, meglio conosciuta come malattia emolitica del neonato (MEN). La MEN è una condizione patologica nella quale i globuli rossi del bambino vengono degradati o distrutti dagli anticorpi materni a causa di un’incompatibilità del fattore Rh. Quando un neonato possiede sangue a Rh positivo e la madre è Rh negativa, il sistema immunitario della madre può riconoscere i globuli rossi del feto come “estranei” e produrre anticorpi contro il fattore Rh su di essi presente. Prima del parto, gli anticorpi materni possono passare al sangue del feto attraverso la placenta ed attaccare gli eritrociti.^[25] La rapida degradazione dei globuli rossi ha inizio quando il feto è ancora nell’utero e continua dopo il parto, quindi, per fare fronte all’anemia, il midollo osseo del feto immette in circolo i precursori immaturi degli eritrociti, cioè gli eritroblasti. Dopo la nascita, le complicanze della MEN possono essere molto gravi, soprattutto a livello neurologico, a seguito dell’accumulo eccessivo di bilirubina che, ad alte dosi, risulta essere tossica per i centri nervosi causando danni cerebrali permanenti.

CAPITOLO 3

IL MONITORAGGIO DELLA GRAVIDANZA

L'insorgenza di un evento patologico durante lo sviluppo fetale può provocare lesioni organiche, anomalie funzionali (transitorie o permanenti) e malformazioni congenite che, nel peggiore dei casi, conducono all'aborto. La diagnosi prenatale ha lo scopo di monitorare, mediante l'utilizzo di indagini strumentali e di laboratorio, lo stato di salute e di benessere fetale durante il corso della gravidanza e di consentire, quando possibile, l'instaurarsi di una cura farmacologica o chirurgica prima della nascita. L'avvento delle nuove tecnologie nell'ambito della diagnostica prenatale ha portato ad un ampliamento delle possibilità d'analisi e di screening per condizioni patologiche di origine genetica e non-genetica.^[26] A tal proposito, le tecniche di diagnosi e monitoraggio prenatale si suddividono in invasive e non invasive. Le prime prevedono il prelievo di materiale biologico fetale per l'esecuzione di analisi diagnostiche perlopiù genetiche e infettivologiche, le seconde, invece, vengono utilizzate a scopo preventivo.

2.1 METODI INVASIVI

Le donne in gravidanza con più di 35 anni o con una storia familiare di malattie ereditarie possono essere sottoposte ad un esame chiamato amniocentesi. Si tratta di una metodica diffusasi negli anni '60-'70 del Novecento che consiste nel prelievo transaddominale del liquido amniotico dalla cavità uterina. Le principali finalità dell'amniocentesi sono di tipo citogenetiche, considerando che il liquido amniotico contiene in sospensione cellule fetali di cui può essere studiato l'assetto cromosomico o il DNA. Infatti, l'amniocentesi permette di ottenere una completa valutazione del cariotipo fetale² al fine di identificare o di escludere direttamente la presenza di eventuali anomalie cromosomiche (aneuploidia, traslocazioni, duplicazioni e delezioni) o genetiche (fibrosi cistica, ritardo mentale da X-fragile, sordità congenita, distrofia muscolare e SMA). Se effettuata dopo la 25° settimana di gestazione, l'analisi del liquido amniotico può essere utile anche per analizzare la presenza di malattie infettive, problemi di metabolismo e di sviluppo fetale.

² assetto cromosomico del feto

Non solo, ma mediante l'amniocentesi è possibile prelevare e conservare le preziosissime cellule staminali contenute nel liquido amniotico. Con il passare degli anni, i progressi scientifici hanno permesso di migliorare la procedura grazie all'introduzione del prelievo eco-monitorato, cioè degli ultrasuoni, per guidare l'ago durante il prelievo e per tenere sotto controllo costante il feto. In più, con l'introduzione del monitoraggio ecografico continuo, sono stati fatti enormi passi in avanti in termini di riduzione del rischio e successo della procedura. L'amniocentesi, infatti, essendo un esame invasivo, può principalmente comportare il rischio di aborto spontaneo (0.1-1%) e altri rischi per la madre e il feto che, seppur possibili, sono di fatto estremamente rari. La complicanza più temibile risulta comunque la rottura traumatica delle membrane con la conseguente possibilità di mettere in contatto, dal punto di vista antigenico, il compartimento materno con quello fetale e causare l'insorgenza di conseguenti complicanze infettive. Bisogna ribadire, tuttavia, che la rottura traumatica delle membrane accade in donne che sono già portatrici di un'infezione. Di fatti, il trauma provocato dall'amniocentesi determinerebbe una riacutizzazione locale del processo infettivo che, a sua volta, causerebbe una degradazione proteica delle membrane, impedendo il corretto svolgimento della gravidanza. In caso di anamnesi positiva per malattie genetiche, la diagnosi molecolare dell'amniocentesi tradizionale si basa principalmente sulla ricerca della Trisomia 21 (Sindrome di Down), della Trisomia 18 (Sindrome di Edwards) e della Trisomia 13 (Sindrome di Patau).

Un'altra tecnica diagnostica invasiva è la villocentesi, che consiste nell'asportazione, per via transaddominale o vagino-cervicale, di una piccola quantità di tessuto coriale direttamente dalla placenta. Il prelievo dei villi coriali trova la sua ratio diagnostica nella considerazione del fatto che il trofoblasto ed il feto originano dal medesimo tessuto. Di conseguenza, i cromosomi dei villi sono gli stessi contenuti nelle cellule fetali e il loro studio permette di valutare la normalità dell'assetto cromosomico fetale. Inoltre, su richiesta, la villocentesi consente anche di stabilire con assoluta certezza la paternità del feto. Nella villocentesi transaddominale, dopo aver identificato il punto più idoneo, il campione coriale viene aspirato attraverso un ago che penetra la parete addominale ed uterina, fino a raggiungere il trofoblasto. Invece, nella villocentesi vagino-cervicale, il materiale coriale viene aspirato per mezzo di un catetere flessibile o una pinza, passando direttamente attraverso il collo dell'utero. In entrambi i casi la procedura viene sempre eseguita sotto stretto controllo ecografico.

La decisione tra le due modalità operative può comunque variare in base all'età gestazionale, alla quantità di liquido amniotico, alla posizione del feto e alla sede uterina su cui si è impiantata la placenta. I rischi correlati a questa procedura diagnostica sono pressoché simili a quelli dell'amniocentesi, anche se il rischio di aborto aumenta quando l'esame viene eseguito per via transcervicale (2-3%).

Qualora le informazioni ottenute attraverso l'amniocentesi, l'asportazione del tessuto villare o un esame ecografico siano insufficienti per eseguire una completa indagine cromosomica fetale, è possibile sottoporre la gestante ad un'ulteriore procedura chiamata cordocentesi o funicolocentesi. Questa tecnica invasiva rappresenta un rapido mezzo per valutare lo stato di salute del feto attraverso l'analisi del sangue fetale, prelevato direttamente dal cordone ombelicale sotto stretto controllo ecografico. La via d'accesso migliore varia a seconda dell'inserzione della placenta: se è fundica o anteriore il prelievo sarà effettuato direttamente sul funicolo (prelievo transplacentare), se è posteriore o laterale l'ago dovrà necessariamente attraversare la cavità amniotica (prelievo transamniotico), implicando tuttavia una maggiore invasività. Indipendentemente dalla sede placentare, l'asportazione del sangue fetale si effettua preferibilmente sulla vena ombelicale. Dopo l'estrazione dell'ago è necessario valutare l'eventuale presenza di immediato sanguinamento dalla sede del prelievo, la formazione di un eventuale ematoma del cordone (che può comprimere i vasi) e l'instaurarsi della bradicardia fetale anche grave se il quantitativo di sangue estratto supera i 3-4 ml. Entro due settimane circa dall'esecuzione della procedura, la percentuale di aborto si aggira intorno al 2%. Rispetto alle altre tecniche prenatali invasive, la funicolocentesi presenta una serie di limitazioni che ne restringono notevolmente il campo d'impiego (**Tabella 3**). In generale, comunque, questo esame permette l'esecuzione di analisi utili per la diagnosi prenatale nel 97% dei casi al primo tentativo e rappresenta un prezioso strumento per apportare terapie intravascolari al feto qualora ce ne fosse bisogno. Ad esempio, la funicolocentesi può essere utile per scoprire il fattore Rh del bambino cosicché, in caso di incompatibilità materno-fetale, la donna possa intraprendere una sieroprofilassi e immunizzarsi con anticorpi anti-D.

	AMNIOCENTESI	VILLOCENTESI	FUNICOLOCENTESI
<i>Epoca Gestazionale</i>	15°-17° settimana	10°-12° settimana	18°-20° settimana
<i>Regime Ospedaliero</i>	ambulatoriale	ambulatoriale	day hospital
<i>Tessuto Analizzato</i>	liquido amniotico	trofoblasto	sangue fetale
<i>Indicazioni Principali</i>	<ul style="list-style-type: none"> • cariotipo fetale • analisi DNA • analisi infettivologiche • maturità polmonare fetale • anomalie del tubo neurale 	<ul style="list-style-type: none"> • cariotipo fetale • analisi DNA • analisi enzimatiche • paternità 	<ul style="list-style-type: none"> • cariotipo fetale • analisi DNA • analisi agenti infettivi • terapie mediche • studio parametri ematologici e sierologici fetali
<i>Tempi di Risposta</i>	2-3 settimane	2-3 settimane 4 gg per esito parziale	2-3 giorni
<i>Rischio Aborto</i>	0.1-1%	2-3%	2%

Tabella 3
Caratteristiche riassuntive delle tecniche invasive di diagnosi prenatale

3.2 METODI NON INVASIVI

Un'analisi basata unicamente sull'età materna permette di identificare solo una porzione di feti affetti da patologie genetiche, in quanto un'ampia parte dei casi si verifica anche nelle donne di età inferiore ai 35 anni (circa il 30% di tutti i feti a seconda dell'età media della popolazione). Per ridurre l'occorrenza degli esami invasivi e aumentare il tasso di rilevazione per le anomalie cromosomiche fetali tra le donne di giovane età, verso la fine degli anni '80 del Novecento si è pensato di ricorrere ai test di screening. Per definizione, i test di screening sono esami non invasivi, condotti a tappeto su una fascia più o meno ampia della popolazione al fine di individuare i casi che hanno una maggiore probabilità di sviluppare una determinata malattia. Questi esami si basano su valutazioni statistiche e, pertanto, non forniscono una diagnosi certa, ma solamente un calcolo del rischio individuale.

Se il punteggio di rischio è superiore ad un determinato valore di cut-off, è considerato un risultato “positivo” o “ad alto rischio”, indicando alla donna che occorre prendere in considerazione l’idea di sottoporsi ad un esame invasivo che le permetterà di avere una diagnosi più accurata sulle patologie per le quali è risultata positiva allo screening. Il vantaggio di un test di screening è di essere innocuo per la madre e il feto, mentre lo svantaggio è quello di poter risultare falsamente alterato (falsi positivi) o falsamente rassicurante (falsi negativi).^[26] I falsi positivi indicano una situazione in cui il test di screening risulta essere “ad alto rischio”, ma la condizione patologica non viene confermata dal test diagnostico. Tuttavia, la sensibilità (veri positivi) e la specificità (veri negativi) relativamente alle sindromi di Down, Edwards e Patau sono molto elevate. Infatti, diversi studi di validazione hanno evidenziato, per queste Trisomie, una specificità maggiore del 99% ed una sensibilità compresa tra il 92 e il 99%. Le strategie di screening attualmente disponibili sono il bi-test (o test combinato), il tri-test e il test prenatale non invasivo (in inglese Non-Invasive Prenatal Test, NIPT).

Il bi-test o test combinato viene in genere eseguito tra l’11° e la 13° settimana di gestazione, e si basa sulla combinazione dell’età materna con dati ecografici e biochimici, quali la translucenza nucale e i livelli plasmatici di β -hCG (subunità beta dell’ormone gonadotropina corionica) e di PAPP-A (proteina plasmatica A associata alla gravidanza), ottenuti da un prelievo di sangue materno. La misurazione della translucenza nucale consiste nel determinare, attraverso un’ecografia, lo spessore dei tessuti molli nella regione posteriore del collo fetale (**Fig. 3.2.1**). Un aumento dello spessore della translucenza nucale è indice di una probabile anomalia cromosomica o malformazioni maggiori, la cui presenza sarà confermata solamente dopo l’esecuzione di una procedura diagnostica invasiva. Il test combinato ha la capacità di identificare l’85-90% dei feti affetti da aneuploidia con circa il 5% di falsi positivi.

Il tri-test si esegue tra la 15° e la 18° settimana di gestazione e si basa sulle concentrazioni di tre markers biochimici presenti nel sangue materno. Si procede con il dosaggio di alcuni prodotti del metabolismo fetale, ovvero l’alfafetoproteina (AFP), l’estriolo non coniugato (uE3) e la gonadotropina corionica (hCG). Se, per esempio, l’alfafetoproteina e l’estriolo diminuiscono del 25-30% si può ipotizzare la Sindrome di Down, se invece aumentano si può pensare a difetti del tubo neurale o della parete addominale.



Fig. 3.2.1
*Esempio della misurazione ecografica della
 translucenza nucale normale (sinistra)
 e aumentata (destra)*

Invece, in caso di gravidanze aggravate da anomalie cromosomiche, la gonadotropina corionica aumenta, raggiungendo valori circa due volte superiori alla norma.

Il NIPT, noto anche come test del “DNA senza cellule” (in inglese cell-free fetal DNA, cffDNA), consiste nella rilevazione della quantità di DNA fetale nel sangue materno. Il cffDNA è costituito da brevi frammenti (< 150 bp), che derivano da una porzione di cellule trofoblastiche appartenenti allo strato più esterno della placenta e che vengono rilasciati nella circolazione della donna a partire dalla 10^a settimana di gestazione. Attualmente, il NIPT risulta essere il test di screening più efficace per il riconoscimento delle aneuploidie principali (**Tabella 4**). Nonostante ciò, non può essere considerato un test diagnostico, in quanto la valutazione del rischio si basa solamente sulla presenza della quantità in eccesso o in difetto del cffDNA rispetto a valori di riferimento e non sulla valutazione diretta del DNA fetale. Infatti, per frazioni fetali molto basse (< 4%) le anomalie cromosomiche potrebbero essere non rilevabili e quindi produrre risultati errati o non interpretabili. In questi casi, è consigliabile la possibilità di sottoporsi ad un test invasivo per avere una diagnosi certa. Una bassa frazione fetale potrebbe essere rilevata anche nelle donne affette da obesità: in questo caso il tasso di fallimento è del 20% nelle donne con BMI > 25 e del 50% nelle donne con BMI > 35. Quindi, nelle donne obese, il NIPT potrebbe non essere il miglior test di screening. Un altro limite dello screening del cffDNA risiede nel fatto che questo tipo di test, oltre a studiare le anomalie cromosomiche più frequenti, non rilascia ulteriori informazioni genetiche sul feto né rileva microduplicazioni o microdelezioni.

Infatti, il NIPT non è attualmente in grado di rilevare disturbi a singolo gene come la sindrome dell’X-fragile, la fibrosi cistica o anomalie non genetiche come difetti del tubo neurale o anomalie cardiache congenite.^[27]

ANEUPLOIDIA	TASSO DI SENSIBILITÀ (%)	FALSI POSITIVI (%)
Trisomia 21	99,2	0,09
Trisomia 18	96,3	0,13
Trisomia 13	91	0,13
Monosomia X	90,3	0,23
XXX, XXY, XYY	93	0,14

Tabella 4
Performance del NIPT in base all’aneuploidia

Anche se non direttamente correlate al cuore fetale, aberrazioni cromosomiche o genetiche – associate a quadri sindromici – possono denotare anomalie nell’attività e nella struttura cardiaca del feto come effetto collaterale. Nel corso della differenziazione cardiomiocitica, entrano in gioco diversi geni che svolgono un ruolo molto importante nell’indurre i cardiomiociti a differenziarsi in miocardio di lavoro o in un sistema di conduzione funzionante.^[28] Infatti, sono stati identificati numerosi fattori di trascrizione ritenuti necessari per lo sviluppo e la manutenzione funzionale di cardiomiociti maturi. Le indicazioni dello screening genetico possono includere, in particolare, aritmie cardiache ereditarie con anomalie strutturali letali, bradicardia, fibrillazione atriale e sindrome del QT corto o QT lungo nei portatori di mutazione.^[29] Tuttavia, per analisi più accurate bisogna disporre del DNA genomico fetale, estratto necessariamente dalle cellule del liquido amniotico mediante tecniche invasive.

3.3 MONITORAGGIO CARDIACO FETALE

Il monitoraggio del cuore fetale nel corso della gravidanza è di fondamentale importanza clinica, specialmente nei casi di sospetta aritmia, insufficienza cardiaca, cardiopatia e ipossia. Tutto questo risulta essere estremamente utile per il management della gravidanza e per le scelte che riguardano la programmazione, le modalità e il luogo del parto. La valutazione di procedure adatte a monitorare accuratamente l'attività cardiaca fetale ha occupato un ruolo di primo piano nella ricerca biomedica per la sua importanza nella salvaguardia della vita e della salute del nascituro.^[30]

I principali test clinici attualmente esistenti sono:

- ecocardiografia fetale;
- magnetocardiografia fetale (MCGf);
- cardiotocografia (CTG);
- elettrocardiografia fetale (ECGf).

L'ecocardiografia è una tecnica non invasiva che ha come finalità il controllo accurato e sequenziale dell'anatomia cardiaca, grazie all'utilizzo di sonde ad alta frequenza. Si tratta, in particolare, di un'ecografia specifica del cuore fetale, che comprende i piani anatomici fetali dell'addome superiore, la vista a 4 camere, la trachea a 3 vasi e, se necessario, i piani longitudinali dell'arco aortico, duttale e delle vene sistemiche.^[31] Ci sono diverse modalità di imaging per valutare le anomalie cardiache fetali nell'ecocardiografia, dalla classica analisi bidimensionale all'innovativa tecnica STIC (dall'inglese Spatial and Temporal Image Corelation), che prevede l'utilizzo di un trasduttore a matrice elettronica, permettendo di acquisire immagini in 3D/4D a velocità e risoluzione ottimizzate. In tale sonda, l'immagine tridimensionale o quadridimensionale è prodotta da un motore meccanico che spezza il fascio degli ultrasuoni, generando più piani 2D impilati insieme. La STIC ha aggiunto diversi vantaggi all'ecocardiografia fetale, tra cui la possibilità di visualizzare le immagini acquisite in Doppler (2D) sia in rilievo che a colori (in questo caso si parla di color-Doppler) e la capacità di calcolare con precisione il volume delle camere cardiache durante la sistole e la diastole.^[32]

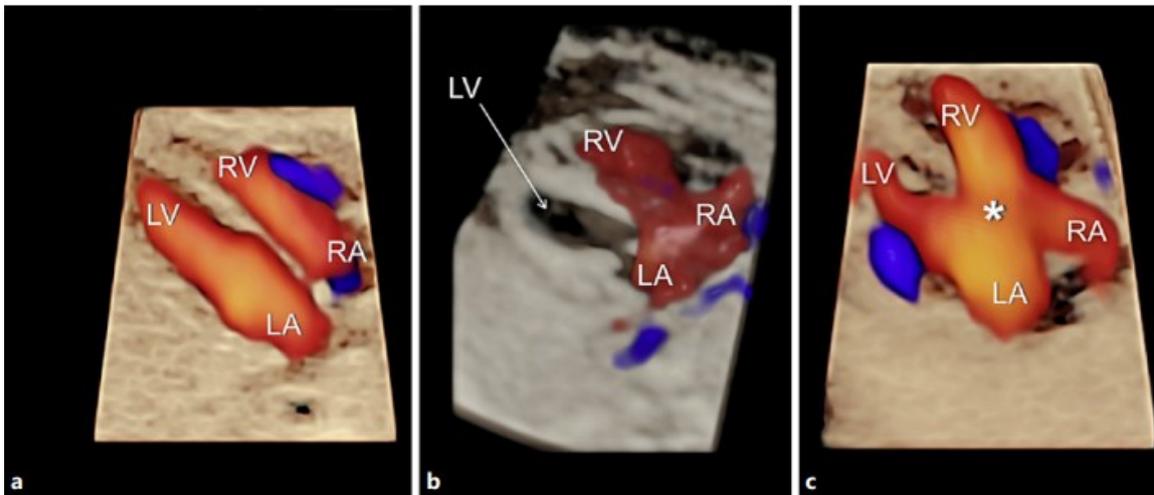


Fig. 3.3.1

Acquisizione del volume cardiaco in color-Doppler tramite tecnica STIC con vista a 4 camere in:
a. feto normale, **b.** feto con sindrome del cuore sinistro ipoplastico, **c.** feto con un difetto del setto AV
 In **b.** la freccia indica il ventricolo sinistro con flusso di sangue assente attraverso la valvola mitrale.
 In **c.** l'asterisco è posto nel punto in cui è presente il difetto.

RA = atrio destro, RV = ventricolo destro, LA = atrio sinistro, LV = ventricolo sinistro

Il poter visualizzare le varie strutture anatomiche su tre piani contemporaneamente consente una migliore comprensione dei rapporti topografici tra le camere cardiache e fornisce informazioni più precise sul flusso sanguigno, integrando l'immagine classica in scala di grigi con il colore rosso per i flussi in avvicinamento alla sonda e blu per quelli in allontanamento (**Fig. 3.3.1**).

Nonostante i progressi, l'ecocardiografia fetale presenta numerosi limiti di seguito enfatizzati:^[33]

- il software d'analisi si basa sull'ipotesi che le strutture di interesse siano presenti nella loro solita posizione anatomica, quindi cambiamenti nella posizione del feto all'interno dell'utero possono rendere difficile l'immediata rilevazione di anomalie cardiache congenite, considerando anche la complessa anatomia del cuore fetale e le sue piccole dimensioni;
- la dipendenza da un operatore e dalla qualità del set di dati comporta una mancanza di standardizzazione, coerenza e riproducibilità dei risultati;

- l'epoca ideale per eseguire il test ecocardiografico è tra la 18° e la 22° settimana di gestazione, perciò misurazioni effettuate nel primo e/o nel terzo trimestre possono non portare a risultati soddisfacenti, soprattutto nei casi in cui il difetto è evolutivo;
- eventuali alterazioni nelle modifiche della circolazione fetale (difetto interatriale, pervietà del dotto arterioso, etc.) che si verificano al momento della nascita non possono ovviamente essere diagnosticate con un'ecocardiografia fetale, poiché molte strutture sono fisiologicamente presenti in utero nel corso della gravidanza.

Un'altra tecnica non invasiva è la magnetocardiografia, che registra i campi magnetici generati dall'attività elettrica del cuore fetale, fornendo segnali elettrofisiologici di alta qualità che permettono di valutare il ritmo e la conduzione dell'impulso cardiaco fetale, grazie alla misura diretta del complesso QRS e dell'intervallo QT. Recenti studi che utilizzano la MCGf hanno dimostrato l'efficacia della misurazione dell'intervallo QT corretto (QTc) per la diagnosi in utero della sindrome del QT lungo.^[34] Sebbene con l'ecocardiografia si riescano a dedurre gli intervalli cardiaci dall'attività meccanica del cuore, tali intervalli sono imprecisi e non riflettono sempre l'effettiva attività elettrica sottostante. Inoltre, l'ecocardiografia non è in grado di valutare la ripolarizzazione.^[35] Tuttavia, negli ultimi anni l'efficacia della magnetocardiografia fetale è stata ampiamente riconosciuta solo per la diagnosi e la prognosi di feti con gravi aritmie, mentre la conduzione nei feti sani non è stata ancora caratterizzata in modo completo e mostra tuttora numerose discrepanze in letteratura. Questo perché la MCGf rappresenta di per sé un test laborioso che richiede apparecchiature speciali e una schermatura magnetica molto costosa, da cui deriva l'impossibilità di effettuare monitoraggi a lungo termine.

Per rilevazioni prolungate, in ambito perinatale si ricorre alla cardiocografia (CTG), una pratica ostetrica che consiste nella registrazione elettronica simultanea della frequenza cardiaca fetale (FCF) e delle contrazioni uterine. L'esame è non invasivo e si esegue, tendenzialmente, durante il travaglio e il parto, applicando sull'addome materno due trasduttori: un doppler ad ultrasuoni e un tocografo. Il primo viene poggiato sull'addome della donna in base alla posizione del bambino, il secondo viene posto a livello del fondo dell'utero e ne acquisisce le contrazioni.

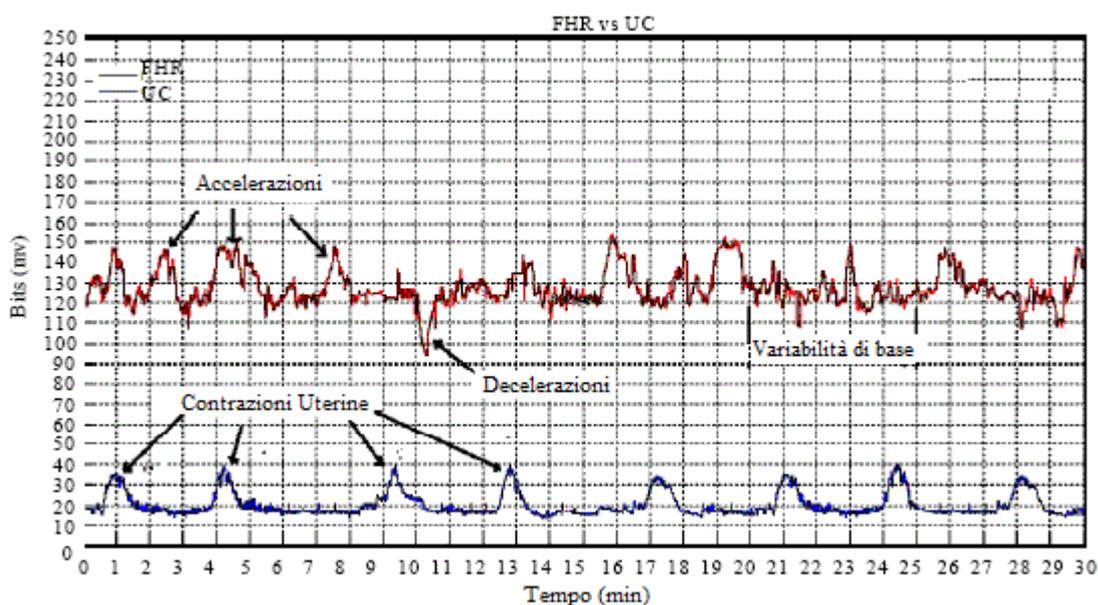


Fig. 3.3.2
Esemplare di tracciato CTG a scopo illustrativo

Le caratteristiche della FCF che si valutano con la cardiocotografia sono: la linea di base, la variabilità o ampiezza (differenza tra frequenza massima e minima in un minuto), le accelerazioni e le decelerazioni (**Fig. 3.3.2**).

I valori “normali” accettati a termine della gestazione sono riportati come segue:

1. frequenza di base da 110 a 160 bpm;
2. variabilità della linea basale da 5 a 25 bpm;
3. presenza di due o più accelerazioni della frequenza cardiaca fetale superiori a 15 bpm, sostenute per almeno 15 secondi in un periodo di 20 minuti;
4. assenza di decelerazioni.

Ovviamente occorre tener conto della correlazione tra la frequenza, la durata, l'intensità e il tono delle contrazioni uterine con la frequenza cardiaca fetale. Si ritiene che l'ipossia fetale si traduca in specifici adattamenti fisiopatologici nel feto che, a loro volta, possono causare cambiamenti nel modello dei parametri sopraelencati.^[36] Ad esempio, la tachicardia è la prima risposta di compenso all'ipossia graduale o indotta da anemia fetale. Invece, quando il feto è sottoposto ad ipossia grave, prolungata o insorta rapidamente a causa di condizioni severe (distacco di placenta, prolasso di funicolo, rottura d'utero), andrà subito incontro a bradicardia.

La gravità di tali condizioni è legata alla loro durata, all'entità e all'assenza di variabilità nel tracciato. La variabilità della frequenza cardiaca è l'espressione dell'irregolarità del ritmo cardiaco del feto ed è determinata dall'azione del sistema nervoso autonomo sui centri cardioregolatori come conseguenza alle diverse situazioni e alle necessità energetiche del feto. Durante il travaglio è normale una variabilità al di sotto di 5 bpm se dura meno di 40 minuti, se dura più di 90 minuti è indice di patologia cardiotocografica importante. Se è maggiore di 5 bpm vuol dire che il feto è ben ossigenato e quindi a bassissimo rischio di asfissia. Le accelerazioni sono correlate ad un aumento di consumo energetico visto che, aumentando la frequenza cardiaca, aumenta anche l'ossigeno a disposizione. Possono essere la conseguenza di movimenti fetali o di contrazioni uterine dovute a stimoli tattili, sonori o luminosi e la loro presenza rassicura sullo stato di benessere del feto. A volte possono essere eccessive (maggiori di 50 bpm) in condizioni di stress, ma di solito sono transitorie; se assenti possono indicare uno stato di quiete o sonno fetale. Al contrario, le decelerazioni sono rappresentate da un rallentamento della frequenza cardiaca fetale di almeno 15 bpm per almeno 15 secondi e possono essere uniformi, variabili o prolungate. Possono essere legate a stimolazioni vagali – e non avere significato patologico – oppure correlate ad una grave ipossiemia a causa di una diminuzione del trasferimento transplacentare, eccessiva attività uterina o condizioni che provocano la riduzione del flusso nello spazio intervillare, dando vita ad esiti neonatali sfavorevoli. La situazione clinica è tanto più grave quanto maggiore è il tempo che intercorre tra la fine della contrazione e la decelerazione. Tuttavia, il quadro clinico può essere differente a seconda della presenza o meno di una variabilità normale.^[37] La CTG può essere considerata un test di screening, poiché non può diagnosticare l'instaurarsi di un evento acuto o patologico, ma lo può identificare se vengono riscontrate anomalie durante la registrazione del battito cardiaco fetale. È quindi importante considerare anche i potenziali limiti di questa valutazione, ad esempio dei falsi risultati positivi o negativi e un'interpretazione inappropriata legata alla soggettività del medico con la conseguente falsa rassicurazione del benessere fetale per la madre. Si tratta, infatti, di una tecnica ad elevata sensibilità, capace cioè di fornire risultati relativamente accurati nei feti ipossici, ma presenta bassa specificità. Questo ha causato un aumento della frequenza degli interventi ostetrici e del numero di parti cesarei non necessari.

A causa di queste incertezze sull'interpretazione e sul valore clinico dei dati, la CTG non è in grado di fornire un'analisi sul grado di stress ipossico, in quanto tracciati patologici possono non essere riconosciuti come diagnostici, tuttavia è utilissima per identificare una situazione di normalità fetale.^[38] In definitiva, una cardiotocografia rassicurante antepartum stabilisce che i sistemi neurologico e cardiovascolare fetali sono sufficientemente intatti e in grado di reagire per proteggere il feto da eventuali insulti intrapartum. L'acquisizione della FCF può essere altresì ottenuta in modo invasivo e diretto, applicando sullo scalpo del feto un elettrodo che ne registra l'elettrocardiogramma. Questa tecnica è considerata il gold standard, tuttavia la sua invasività ne consente l'applicabilità solamente quando si raggiunge la rottura delle membrane corioamniotiche e una sufficiente dilatazione della cervice uterina. Da qui è nata la necessità di una metodica alternativa che fosse sensibile, specifica e poco invasiva, in modo tale da poter essere utilizzata anche durante il corso della gravidanza. Ciò ha portato all'introduzione dell'elettrocardiografia fetale indiretta, che consiste nella registrazione dell'attività elettrica del cuore fetale mediante un array di elettrodi posizionati sull'addome materno. La morfologia dell'ECGf fornisce una serie di informazioni cliniche rilevanti per l'identificazione di aritmie congenite e ipossia durante il travaglio, ma offre anche valutazioni non necessariamente correlate alla funzione miocardica del cuore fetale, come la condizione dello IUGR e la presenza di movimenti fetali. In particolare, nell'elettrocardiogramma fetale, la durata dell'onda P e del complesso QRS è determinata sia dalla dimensione del muscolo cardiaco che dalla velocità di conduzione dei potenziali d'azione. Ipotizzando che quest'ultima sia costante, ogni onda ha una durata che dipende dalla dimensione delle camere cardiache corrispondenti. Per cui, mentre il cuore cresce proporzionalmente al feto, sia la durata dell'onda P che la durata del complesso QRS possono essere utilizzate per stimare la dimensione del cuore fetale e, di conseguenza, per valutare la presenza di ritardo di crescita intrauterino.^[30] I movimenti fetali, invece, riflettono variazioni temporanee e morfologiche del segmento ST, che corrisponde alla fase di ripolarizzazione ventricolare. Con lo studio della variabilità del segmento ST aumenta, quindi, la possibilità di individuare i feti a rischio di danno ipossico, con conseguente diminuzione dei neonati affetti da encefalopatia.

Infatti, come per l'elettrocardiografia nell'adulto:

- un segmento ST normale indica un'adeguata ossigenazione tissutale e un metabolismo aerobico del miocardio fetale;
- un sopralivellamento del segmento ST riflette una situazione in cui il feto utilizza i propri meccanismi di difesa in risposta ad una carenza di ossigeno;
- un sottoslivellamento del segmento ST evidenzia una condizione di insufficienza miocardica e di ipossia, conseguente all'incapacità del feto di compensare tale situazione; questo fenomeno si può verificare sia nelle fasi iniziali dell'ipossia, quando devono ancora attivarsi tutti i meccanismi di compenso, che in caso di ipossia prolungata in cui tutte le risorse fetali si sono esaurite.

Anomalie persistenti per più di 15 secondi possono essere, quindi, ricondotte a stati di criticità o addirittura di morte in utero, mentre episodi più brevi sono associati al movimento fetale.^[39] Non solo, ma la morfologia dell'ECG fetale addominale può variare anche a seconda delle caratteristiche degli elettrodi e della posizione del feto.^[40] Di conseguenza, non è possibile definire una valida configurazione standardizzata. La standardizzazione degli elettrodi nei test elettrocardiografici fetali non è così cruciale come nei test toracici. Nelle registrazioni addominali, infatti, gli elettrodi sono situati sulla superficie del corpo della madre e la stessa configurazione può fornire tracciamenti morfologicamente diversi al variare della posizione fetale. Convenzionalmente, le configurazioni degli elettrodi per le registrazioni non invasive dell'ECGf possono essere raggruppate in due classi: configurazioni addominali pure e configurazioni miste (**Fig. 3.3.3**).^[30]

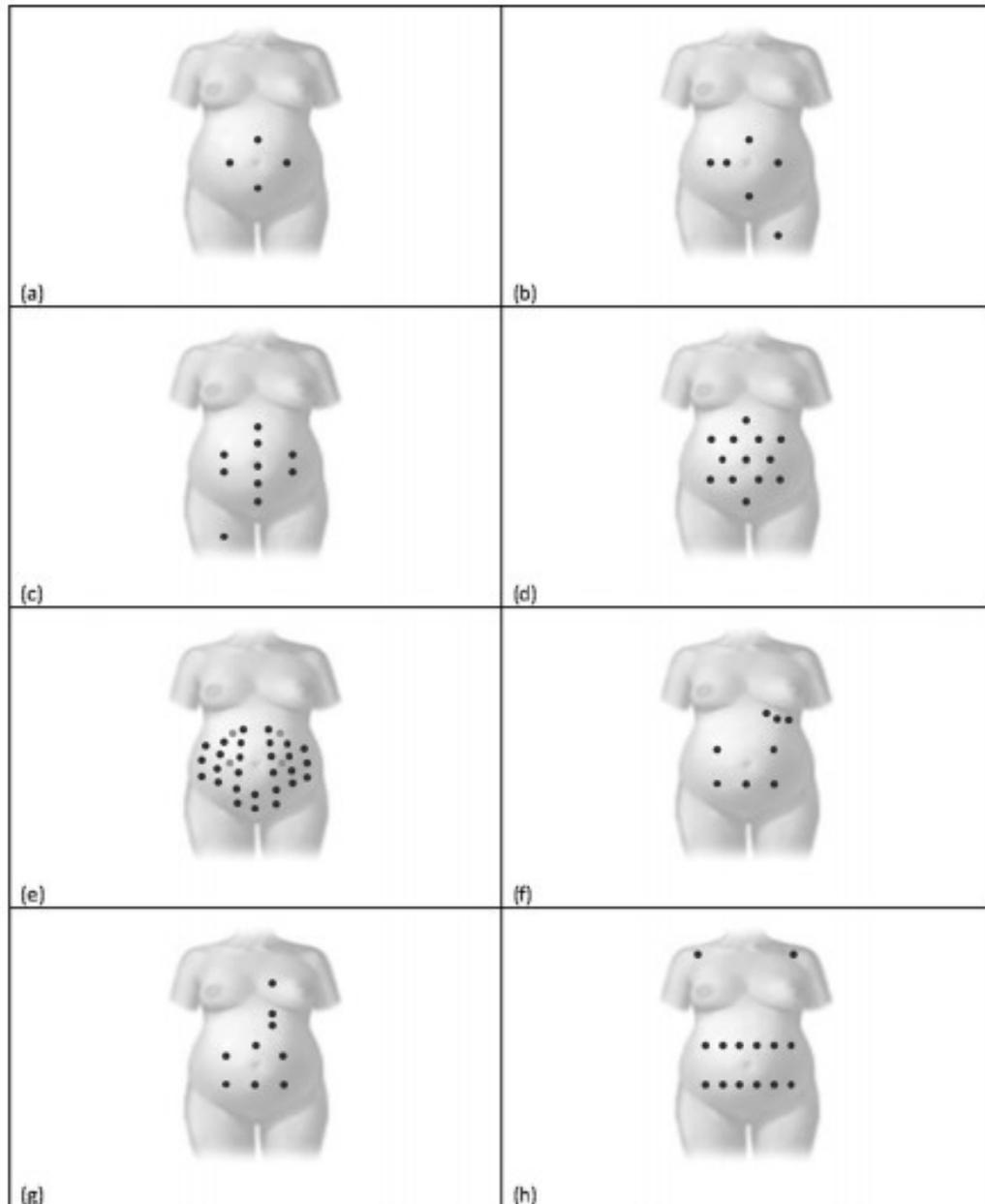


Fig. 3.3.3

Configurazioni di elettrodi per registrazioni addominali.

Le configurazioni addominali pure considerano (a) quattro, (b) sei, (c) dieci, (d) tredici e (e) trentadue elettrodi. Invece le configurazioni miste considerano (f) otto, (g) nove e (h) quattordici elettrodi.

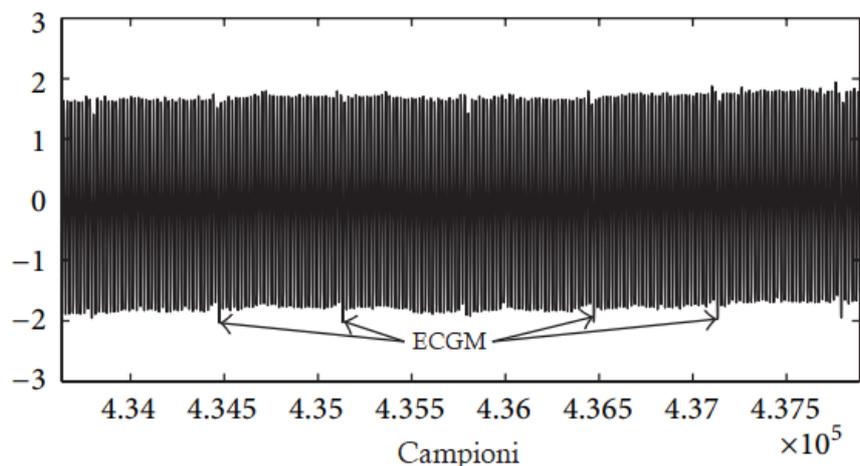


Fig. 3.3.4

Esempio di segnale ECG addominale affetto da rumore a scopo illustrativo

Sebbene numerosi studi abbiano dimostrato la rilevanza clinica dell'ECGf, tale metodo non ha raggiunto un'affidabilità tale da poter essere utilizzato nella pratica quotidiana, poiché, sfortunatamente, presenta delle limitazioni che rendono difficoltosa la rilevazione del segnale. Uno dei problemi maggiori è il basso rapporto segnale-rumore (in inglese Signal to Noise Ratio, SNR), che rende scarsa la qualità del segnale. Ciò è dovuto principalmente al fatto che il segnale elettrocardiografico fetale è generato da una piccola sorgente (cuore del feto) e deve propagarsi attraverso diversi mezzi attenuanti per raggiungere la superficie del ventre materno, a causa della presenza di membrane poco conduttrici e di vernix caseosa (che scherma quasi elettricamente il feto).^[41] Una corretta propagazione del segnale dipende anche dall'habitus del corpo materno, infatti nelle donne con un alto indice di massa corporea è difficile ottenere un'alta qualità dei dati.^[42] Inoltre, da un punto di vista matematico, bisogna considerare che l'ECG fetale rappresenta la debole componente di un insieme di segnali che possono avere origine fisiologica (ECG materno, elettromiogramma sia materno che fetale, elettroencefalogramma e respirazione) o essere generati da un rumore di fondo dovuto alle caratteristiche intrinseche della strumentazione. Le armoniche delle sorgenti di disturbo possono raggiungere ampiezze molto più grandi del segnale di interesse, rendendo la sua analisi quasi impossibile (**Fig. 3.3.4**). Per effettuare uno studio attendibile sulla configurazione dell'ECGf, è necessaria un'elaborazione volta principalmente ad ottenere un incremento dell'SNR, filtrando i dati senza eliminare le frequenze intrinseche del segnale.^[43]

L'estrazione automatica dell'ECG fetale include di solito due fasi principali: il prefiltraggio del segnale e la cancellazione dell'ECGm. L'estrazione automatica dell'ECG fetale include di solito due fasi principali: il prefiltraggio del segnale e la cancellazione dell'ECGm. Il prefiltraggio si esegue applicando un filtro passa-banda per rimuovere il rumore alle basse e alle alte frequenze. La cancellazione dell'attività cardiaca materna, invece, dipende dalla configurazione scelta per l'applicazione degli elettrodi. Se si utilizzano le configurazioni addominali pure, l'estrazione dell'ECGf si ottiene dal segnale precedentemente filtrato attraverso tecniche di decomposizione lineari o non lineari. Invece, se si utilizza una configurazione mista, l'ECGf può essere estratto utilizzando un filtro adattivo anche per l'ECGm, registrato dagli elettrodi situati sul torace o sulla spalla della donna.^[30]

CAPITOLO 4

ESTRAZIONE DEL SEGNALE ECG MATERNO DA REGISTRAZIONI ELETTROCARDIOGRAFICHE ADDOMINALI

4.1 DATABASE

Una donna di 36 anni incinta si è sottoposta al monitoraggio elettrocardiografico della sua seconda gravidanza. Sono state effettuate 23 acquisizioni del segnale ECG addominale (ECGa), in particolare dalla 16° alla 39° settimana di gestazione. L'acquisizione della 25° settimana è stata scartata per problemi tecnici di registrazione. Il soggetto era in posizione supina e rilassata. Una volta partita la registrazione, con un cronometro è stato registrato il segnale per almeno 10 minuti. I segnali sono stati acquisiti senza filtri, con una frequenza di campionamento di 1000 Hz e poi sono stati ricampionati a 500 Hz. L'esperienza, comprensiva delle registrazioni elettrocardiografiche, si è svolta presso il "Cardiovascular Bioengineering Lab" nel Dipartimento di Ingegneria dell'Informazione dell'Università Politecnica delle Marche (sede di Ancona).

I segnali elettrocardiografici sono stati ottenuti applicando nove elettrodi standard in cloruro d'argento sull'addome della donna incinta nella configurazione riportata in **Fig. 4.1.1**. Gli elettrodi rappresentano delle interfacce tra il soggetto e lo strumento di misura che hanno il principale compito di prelevare la corrente ionica generata nel corpo umano, trasdurla in corrente elettronica (cioè in un flusso di elettroni) e trasferirla al misuratore. L'obiettivo è quello di costruire una pila elettrolitica e generare la seguente reazione di ossido-riduzione:



Quando gli ioni Ag^{+} e Cl^{-} si incontrano sulla pelle, si forma $AgCl$ con il rilascio di un elettrone. Di conseguenza, le correnti ioniche presenti all'interno del corpo vengono trasformate in un flusso di elettroni e quindi in una corrente elettronica. Per mantenere una buona aderenza ed evitare variazioni brusche di corrente, è stata leggermente abrasa l'area della pelle a contatto con gli elettrodi. In questo modo, è stato possibile rimuovere lo strato corneo superficiale (scarsamente conduttivo) e ridurre al minimo l'impedenza di contatto tra il sensore e la pelle, ottimizzando, pertanto, la qualità del segnale registrato.

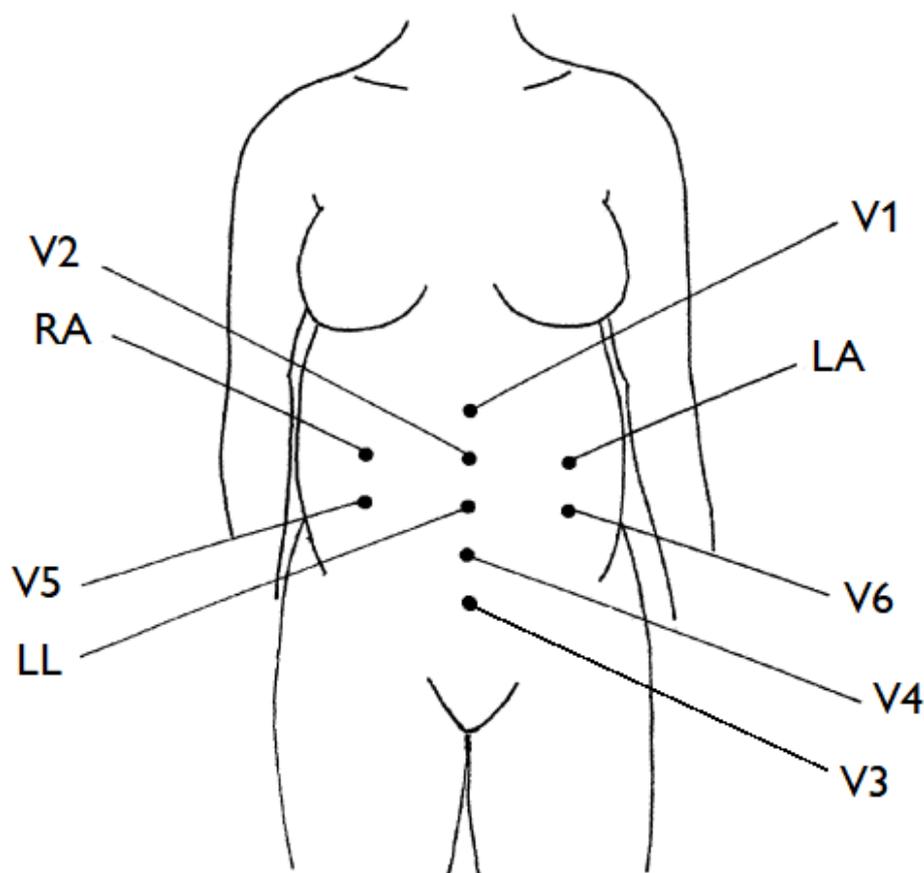


Fig. 4.1.1
*Configurazione degli elettrodi
 utilizzata durante le acquisizioni*

Il segnale ECG che è stato rilevato rappresenta il pattern totale dei segnali elettrici – sviluppati sia dal cuore materno che fetale – integrati su tutto il periodo cardiaco. L'estendersi dei singoli segnali locali lungo le varie direzioni di propagazione viene esternamente rilevato come presenza di campi elettrici che affiorano sulla superficie dell'addome materno (anche se sono rilevabili in tutto il corpo) con le loro linee di campo. Tali linee variano la loro posizione nel tempo a seconda dei processi di depolarizzazione e ripolarizzazione delle cellule cardiache. Ne deriva che la mappa dei luoghi in cui si trovano le cariche (sia positive che negative) cambia nel tempo. È noto che l'effetto globale di un certo numero di cariche elettriche presenti in un punto è equivalente a quello di una singola carica – la cui valenza è la stessa di quella totale di tutte le cariche – posta in quello stesso punto.

Allora è possibile rappresentare istante per istante tutte le cariche positive come un'unica carica positiva – di valore pari alla somma di quelle esistenti – che si trova in un certo punto all'interno del cuore e tutte le cariche negative come una singola carica negativa, posta in un altro punto. Si possono, quindi, immaginare le due cariche come un dipolo elettrico, sul cui asse giace il vettore che rappresenta il potenziale elettrico del dipolo nello spazio, equivalente al vettore cardiaco \vec{H} che il cuore materno e il cuore fetale generano separatamente nella loro complessità. Tale vettore cambia continuamente posizione nello spazio, dato che le cariche positive e negative si distribuiscono in maniera più o meno differente, e risulta essere l'espressione di tutte le attività cardiache le cui proiezioni su determinati piani definiscono proprio l'ECG (**Fig. 4.1.2**).

Le derivazioni elettrocardiografiche acquisite sono:

- I, II, III (derivazioni fondamentali);
- V1-V6 (derivazioni precordiali);
- aVR, aVL, aVF (derivazioni aumentate).

Nelle derivazioni fondamentali e aumentate il vettore cardiaco viene proiettato sul piano frontale, mentre in quelle precordiali viene proiettato sul piano trasversale.

I segnali ECGa acquisiti consistono in 23 matrici Nx12, dove N (righe) equivale al numero di campioni e 12 (colonne) sono le derivazioni elettrocardiografiche.

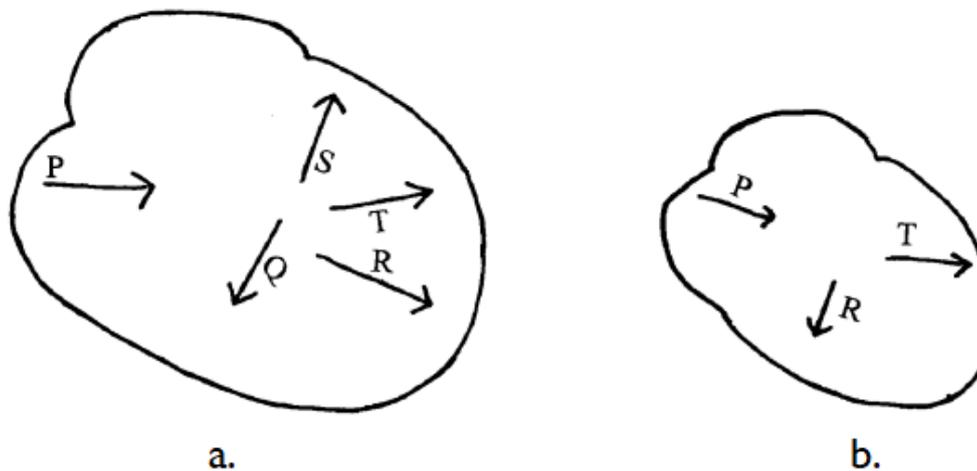


Fig. 4.1.2

a. Modello del cuore materno

b. Modello del cuore fetale

La figura mostra come anche nel cuore fetale la direzione dei vettori dovuti alla depolarizzazione degli atri (onda P) e alla ripolarizzazione dei ventricoli (onda T) puntino più o meno nella stessa direzione e come, a differenza del cuore materno, il picco R sia perpendicolare a questi due.

4.2 ESTRAZIONE DEL SEGNALE ECG MATERNO TRAMITE SBMM

L'esperimento si propone di valutare lo stato di salute del sistema madre-feto attraverso il monitoraggio non invasivo dell'attività elettrica cardiaca tramite l'elettrocardiografia addominale (ECGa). È noto che, in condizioni reali, l'ECG è un segnale pseudo-periodico, poiché nessun battito cardiaco è perfettamente identico ad un altro. Questa variabilità è dovuta principalmente al sistema nervoso autonomo che controlla l'attività del cuore al fine di adattarla alle condizioni fisiologiche ed emotive del soggetto.^[44] Non solo, ma un'ulteriore causa della variabilità dell'ECG è dovuta al rumore, che può avere o meno origine fisiologica. Per quanto riguarda i dati acquisiti durante le registrazioni in laboratorio, le principali fonti di rumore sono:

- oscillazione della linea di base, causata dalla respirazione della donna;
- rumore muscolare materno, dovuto alla contrazione casuale e/o involontaria dei muscoli materni (ad es. contrazioni uterine);
- elettroencefalografia fetale;
- rumore di linea a 50 Hz.

Dal punto di vista matematico, ogni tracciato ECGa è dato dalla sommatoria di tre componenti:

$$ECGa = ECGf + ECGm + Rumore \quad (3)$$

È possibile, pertanto, operare una decomposizione del rumore in: rumore a bassa frequenza, rumore ad alta frequenza e rumore di banda. Il rumore a bassa frequenza è caratterizzato da una frequenza compresa tra 0 e 0.5 Hz, in cui non ci si aspetta cadano componenti elettrocardiografiche (sia fetali che materne). Il rumore ad alta frequenza include interferenze caratterizzate da componenti di frequenza superiori a 40 Hz, dove, analogamente, non ricadono componenti elettrocardiografiche significative (sia fetali che materne). Invece, il rumore di banda ha componenti in frequenza che si sovrappongono a quelle elettrocardiografiche (cioè tra 0.5 e 40 Hz).^[45] Prima di eseguire l'estrazione del segnale ECG materno, ECGa è stato pre-filtrato tramite l'applicazione di un filtro Butterworth del 6° ordine con frequenze di taglio di 0.5 Hz e 40 Hz. Il prefiltraggio ha permesso, tuttavia, di eliminare esclusivamente le basse e le alte frequenze.

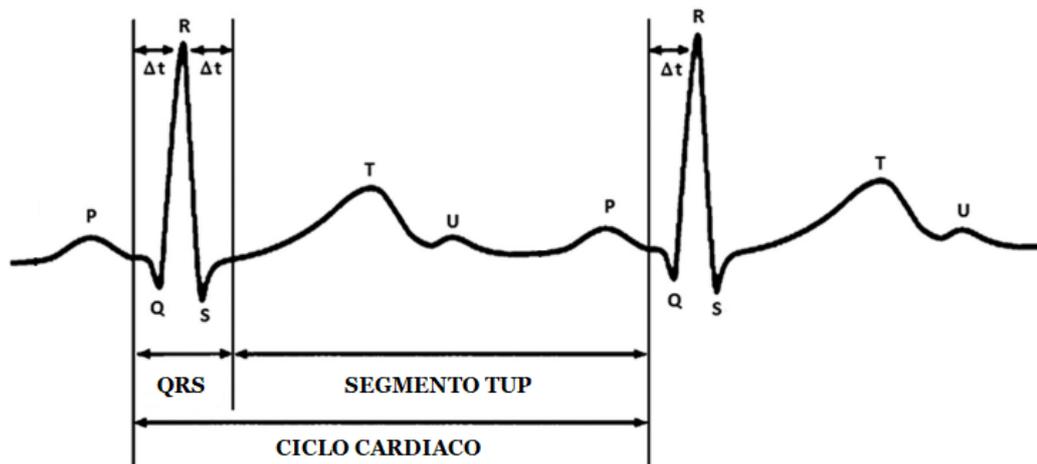


Fig. 4.2.1

Tipica forma d'onda di un ECG in cui è identificabile il battito cardiaco suddiviso nei segmenti QRS e TUP. Il complesso QRS è identificato da $\pm \Delta t$ ms nell'intorno del picco R, mentre il segmento TUP lo si considera nell'intervallo che va Δt ms dopo il picco R e Δt ms prima del picco R successivo.

Se troppo presenti, le componenti di banda possono impedire una corretta analisi dell'ECG, a meno che non venga applicata un'ulteriore elaborazione. Essendo l'ECGm la componente di ampiezza più alta all'interno di ECGa, i picchi R materni sono stati ottenuti dall'algoritmo di Pan-Tompkins. In una generica situazione in cui il segnale ECG è corrotto da rumore, ma i picchi R sono ancora rilevabili, vengono spesso utilizzate delle tecniche d'analisi basate su modelli che stimano il battito cardiaco dalla registrazione rumorosa. In particolare, per questo esperimento è stato utilizzato il Segmented-Beat Modulation Method (SBMM), uno strumento d'analisi che lavora sotto l'ipotesi di conoscere le posizioni dei picchi R. Essenzialmente, tale tecnica identifica i singoli battiti cardiaci attraverso i picchi R, li modula per ridurre il rumore e li concatena per ottenere un tracciato ECG pulito che stima quello di interesse. L'SBMM lavora sotto l'ipotesi di poter suddividere ogni ciclo cardiaco in due parti, il complesso QRS e il segmento TUP (**Fig. 4.2.1**). Più precisamente, si assume che il QRS e il TUP siano rispettivamente indipendente e proporzionale all'intervallo RR precedente sia in termini di ampiezza che di durata. La durata dei segmenti QRS è la stessa per tutti i cicli cardiaci, mentre la durata dei segmenti TUP varia da ciclo a ciclo. Una volta identificati i picchi R e dopo aver calcolato l'intervallo RR medio, SBMM permette la modulazione e la demodulazione lineare dei segmenti TUP (tramite allungamento o compressione), garantendo l'adattamento di ogni ciclo stimato alla sua durata originale.

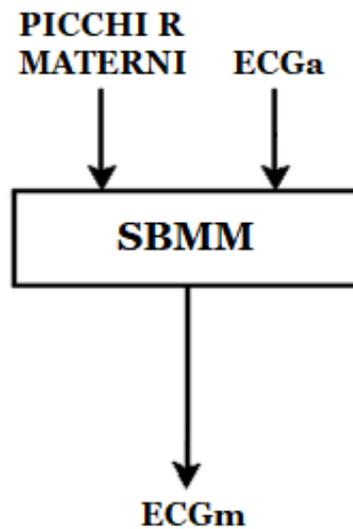


Fig. 4.2.2
Schema a blocchi della procedura di estrazione di ECG_m da ECG_a tramite SBMM.

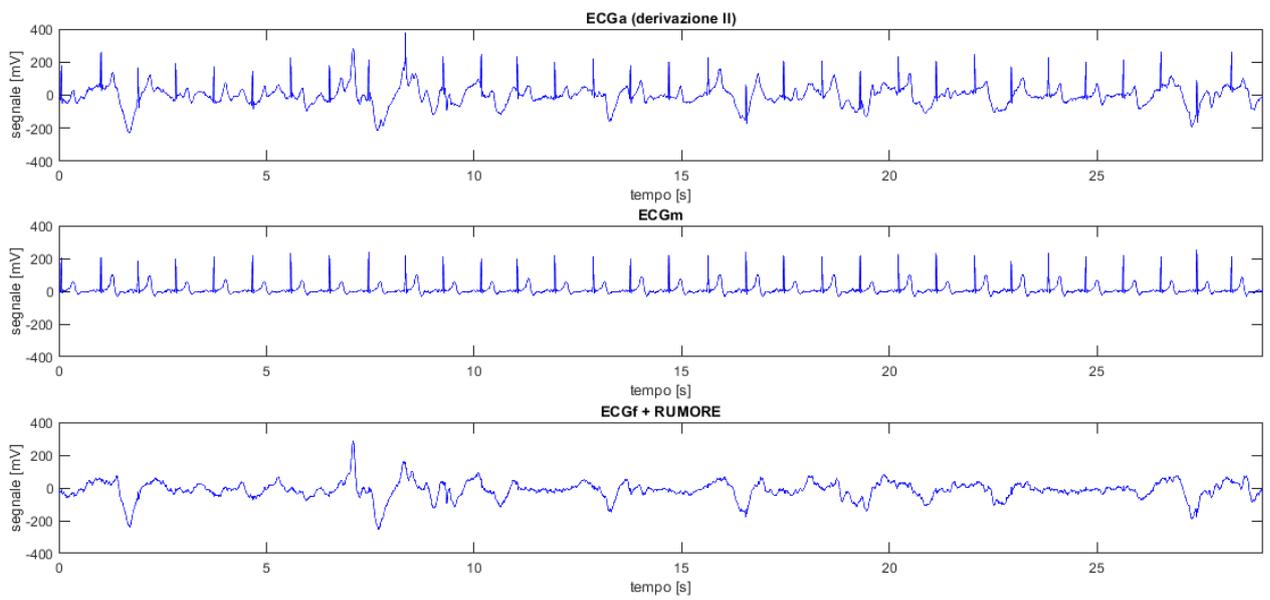
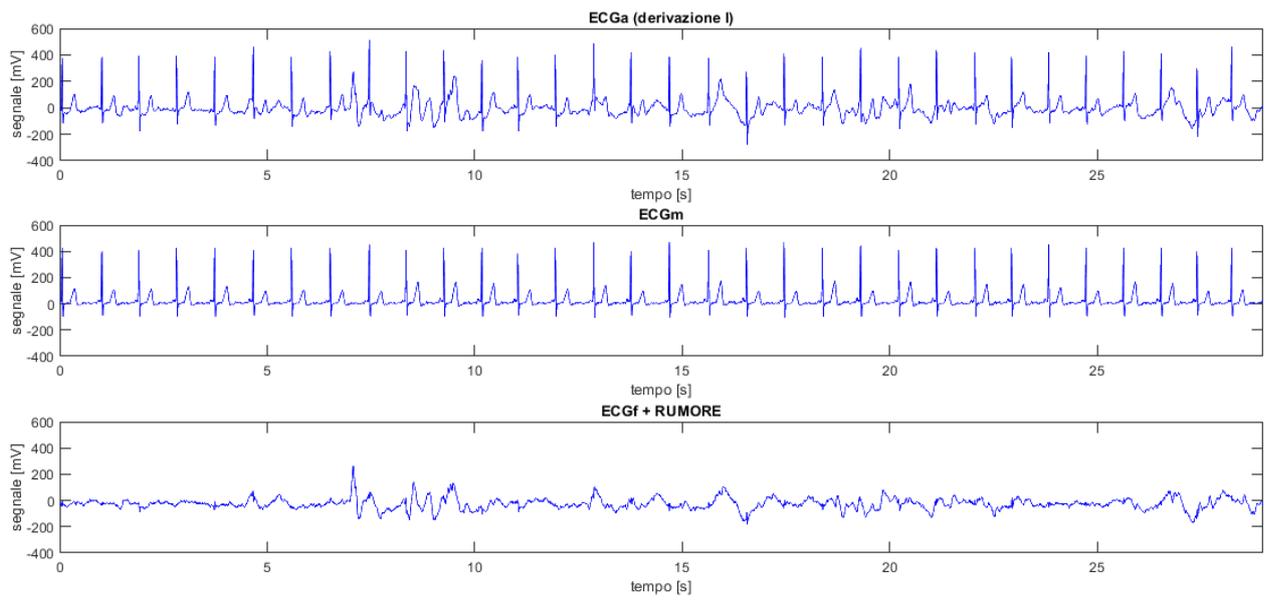
Dopodiché, i cicli cardiaci vengono concatenati e ricostruiti con processi di ottimizzazione che minimizzano la distanza tra l'ECG pulito in uscita da SBMM e il segnale rumoroso iniziale, mantenendo la stessa morfologia. Questo rende l'SBMM una procedura robusta alla variabilità della frequenza cardiaca (HRV, dall'inglese Heart Rate Variability). Se il processo di modulazione non fosse stato applicato, l'ECG_m sarebbe stato ricostruito come un tracciato a frequenza cardiaca fissa, per cui in corrispondenza del segmento di ripolarizzazione si sarebbero potuti verificare dei disallineamenti che avrebbero causato artefatti significativi nel resto del tracciato. In definitiva, le posizioni dei picchi R materni sono state date in input a SBMM per ottenere l'estrazione di ECG_m in uscita (**Fig. 4.2.2**). Se si sottrae il segnale ECG materno da ECG_a, si ottiene una versione rumorosa del dell'ECG_f. Dalla conoscenza dei picchi R fetali (che possono essere ottenuti direttamente in maniera invasiva) è possibile sottoporre nuovamente il segnale a SBMM ed estrarre l'ECG fetale pulito.

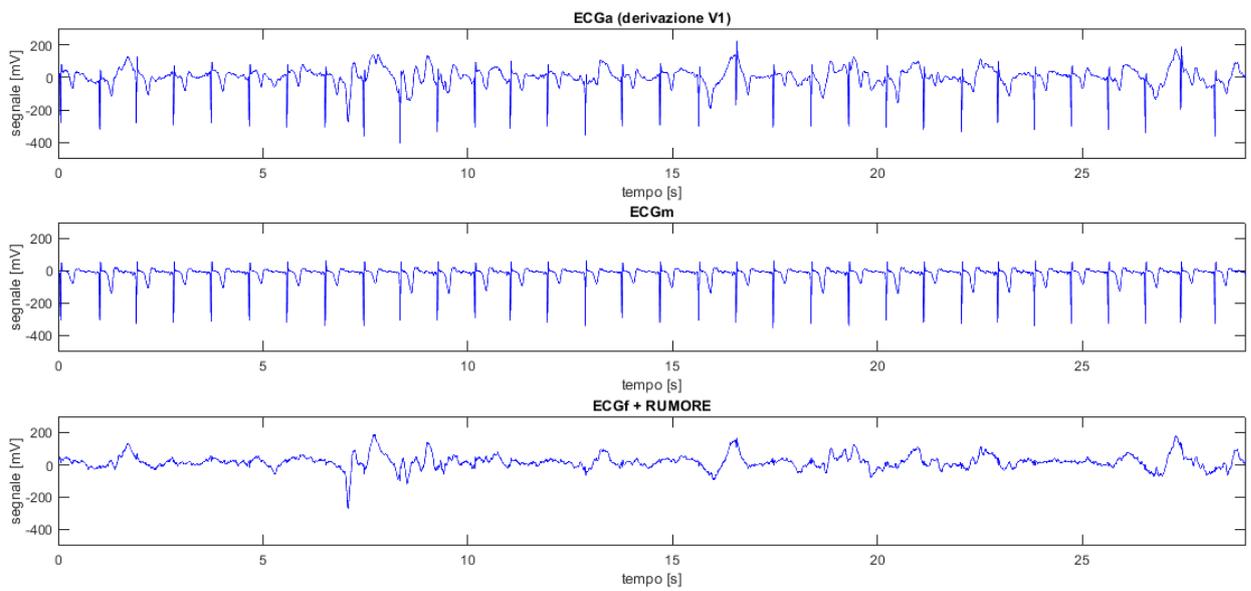
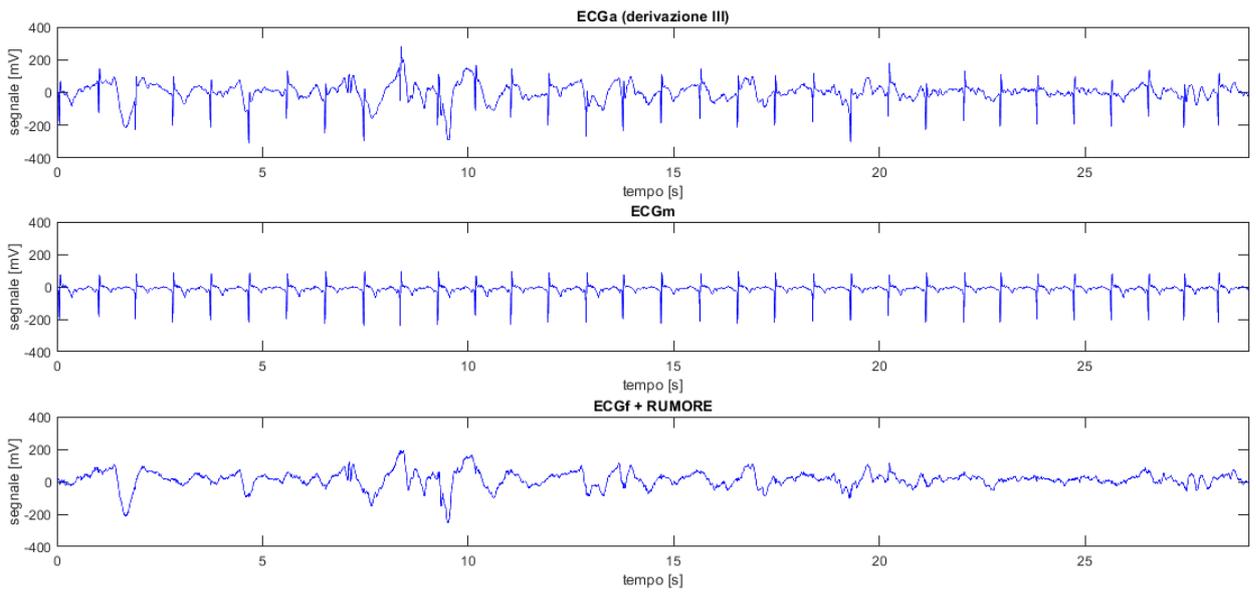
4.3 ESTRAZIONE DELLE CARATTERISTICHE

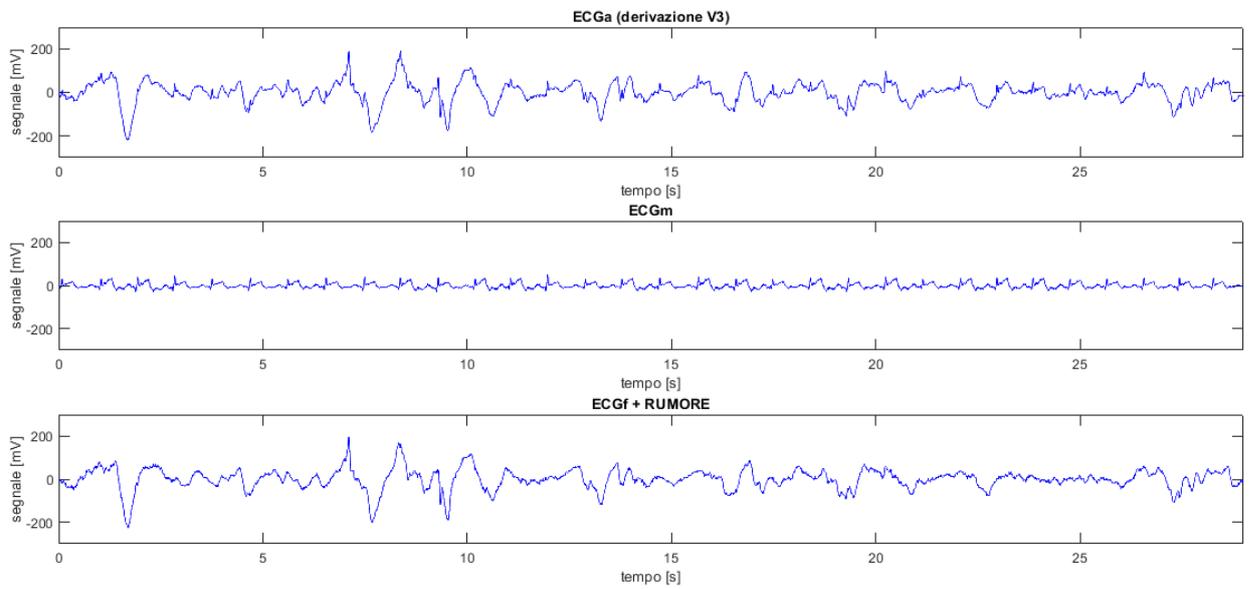
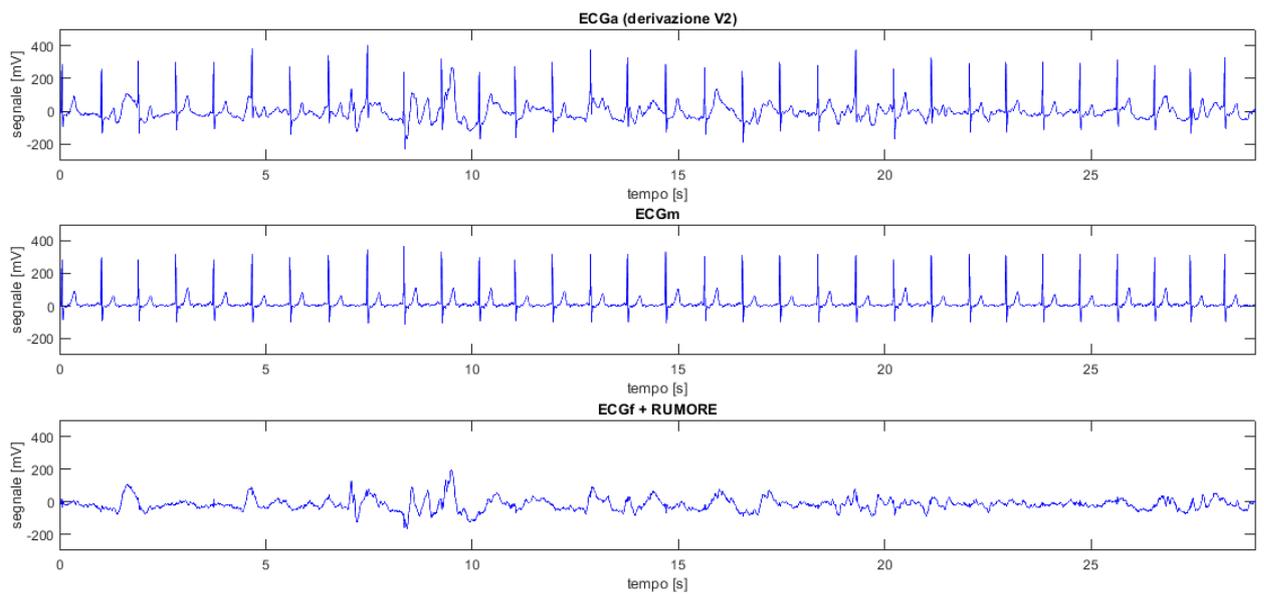
Dopo aver individuato i picchi R con l'algoritmo di Pan-Tompkins ed aver estratto l'ECG materno da quello addominale, il segnale così elaborato presenta al meglio le sue principali caratteristiche. Oltre che ad essere di origine medica, e quindi orientate alla fisiopatologia dei fenomeni, queste misure possono essere anche di origine fisica-matematica, dunque trattabili sia come eventi temporali sia come componenti in frequenza. In particolare, da questo "nuovo" segnale è stato possibile estrarre gli intervalli RR, la frequenza cardiaca (FC) e l'HRV della donna. L'intervallo RR corrisponde alla distanza tra due picchi R successivi appartenenti al segnale ECG. L'intervallo RR viene misurato dall'inizio di un picco fino all'inizio del picco R successivo, quindi sostanzialmente viene utilizzato per identificare un ciclo cardiaco. La frequenza cardiaca è definita come il numero di battiti (cicli) cardiaci in un minuto, mentre l'HRV rappresenta il naturale aumento e diminuzione della frequenza cardiaca come risposta alla respirazione, alla pressione sanguigna, alla gittata cardiaca e agli ormoni. Lo scopo del calcolo della variabilità della frequenza cardiaca dai picchi R è esattamente quello di misurare il tempo (in ms) che trascorre tra due battiti successivi. Dal punto di vista sperimentale, la frequenza cardiaca è stata calcolata come la media degli intervalli RR, mentre l'HRV come la deviazione standard degli intervalli RR. In definitiva, se la frequenza cardiaca consiste nella media del numero di battiti del cuore in un minuto, l'HRV rappresenta la modulazione degli stessi, dunque può variare a parità di FC.

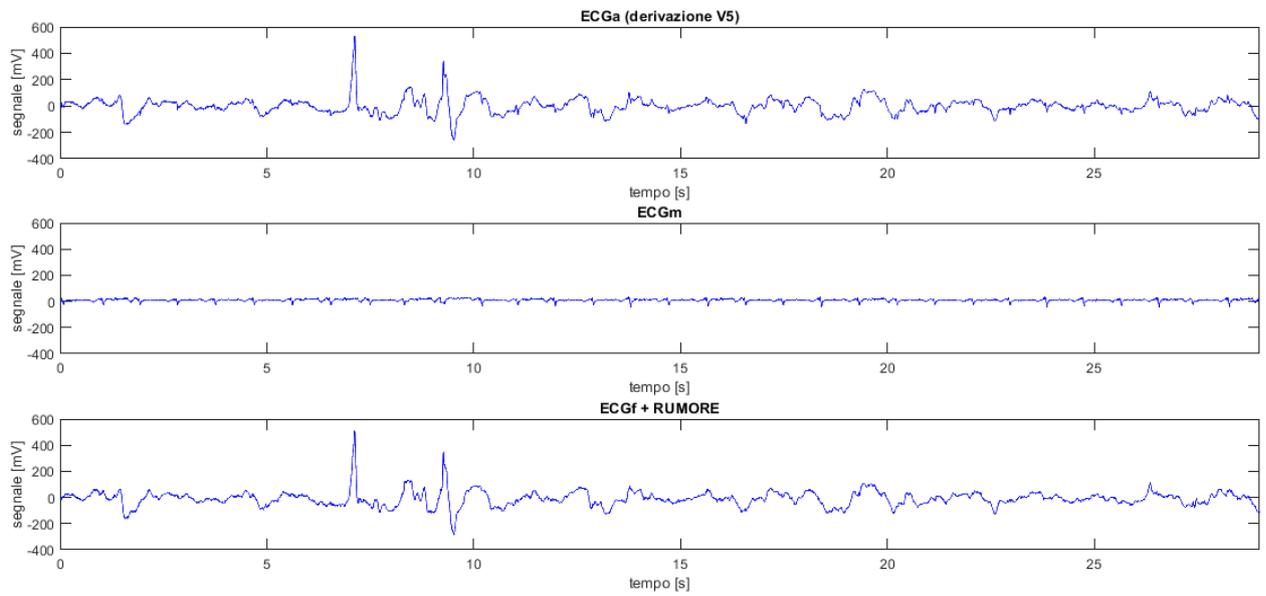
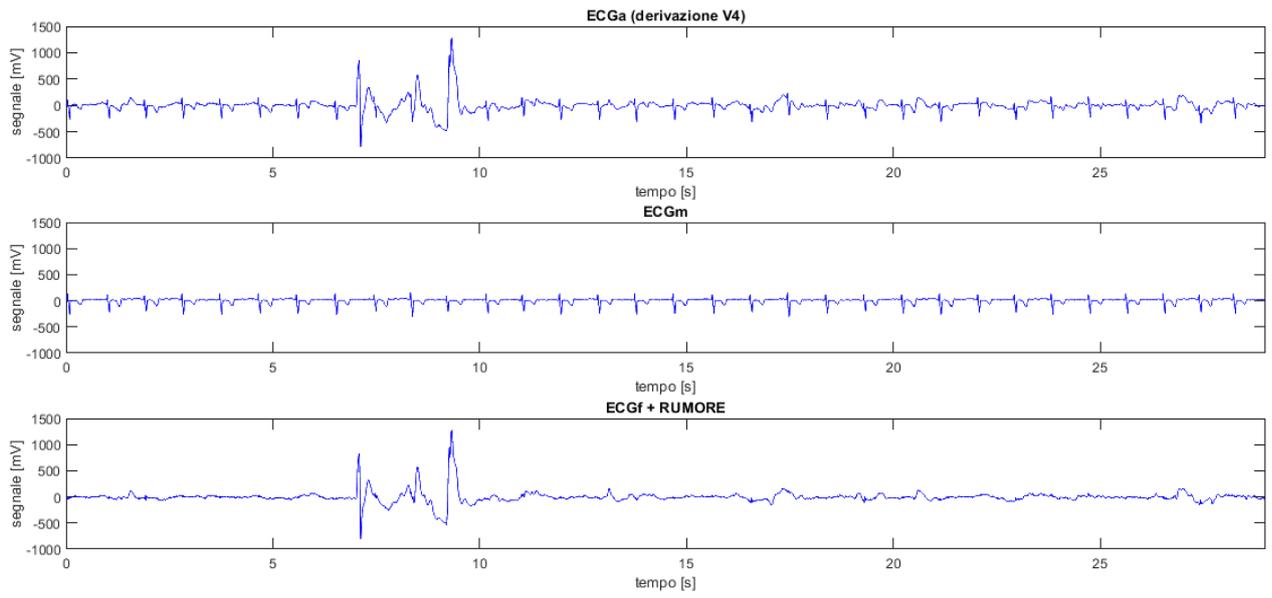
4.3 RISULTATI

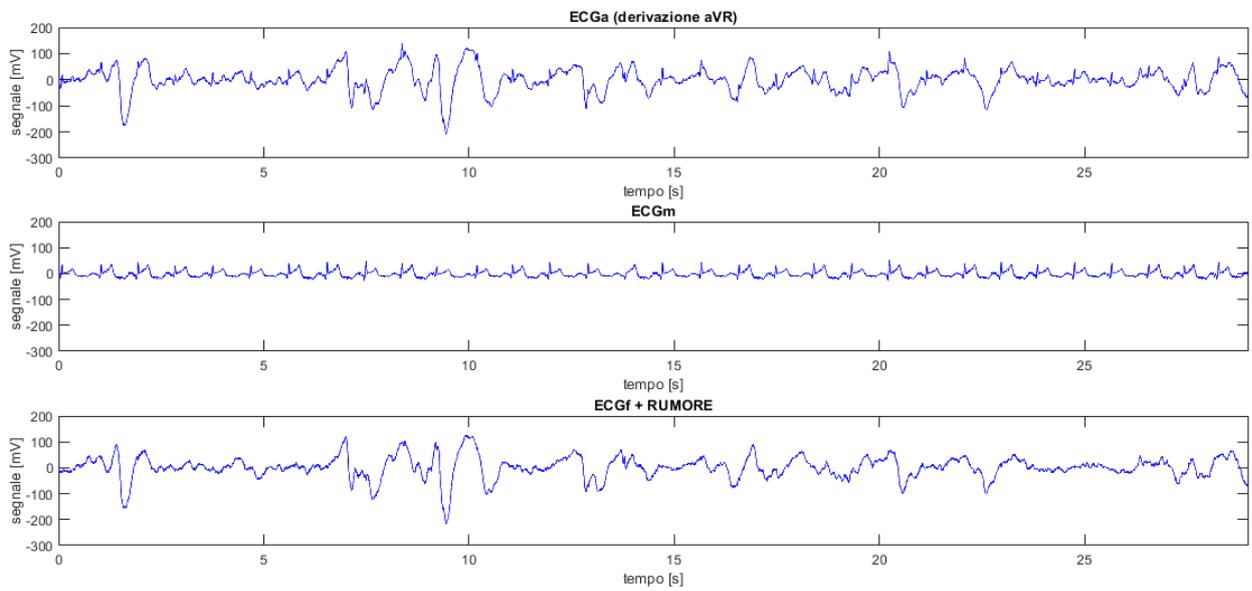
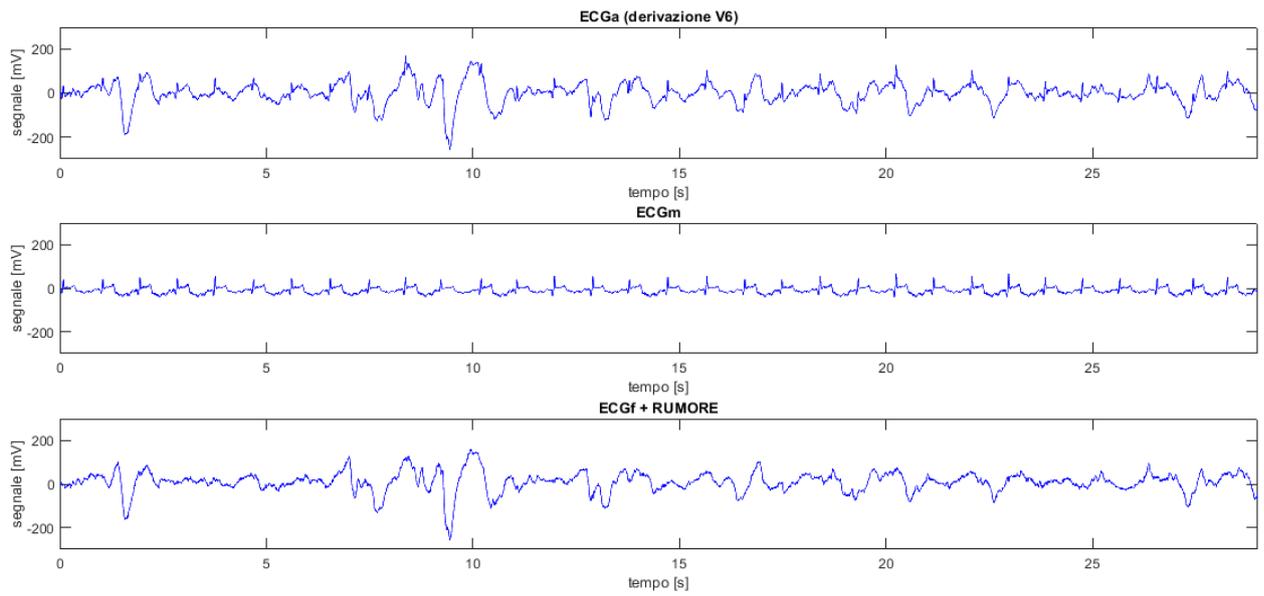
In questo studio, SBMM è stato applicato a registrazioni lunghe 30 s poiché l'obiettivo era quello di utilizzare una tecnica di denoising per applicazioni non invasive e non il monitoraggio dei parametri fetali durante il travaglio (che in genere durano ore). Pertanto, sono inseriti di seguito gli output di SBMM relativi alla 16^o settimana di gestazione per le 12 derivazioni considerate.

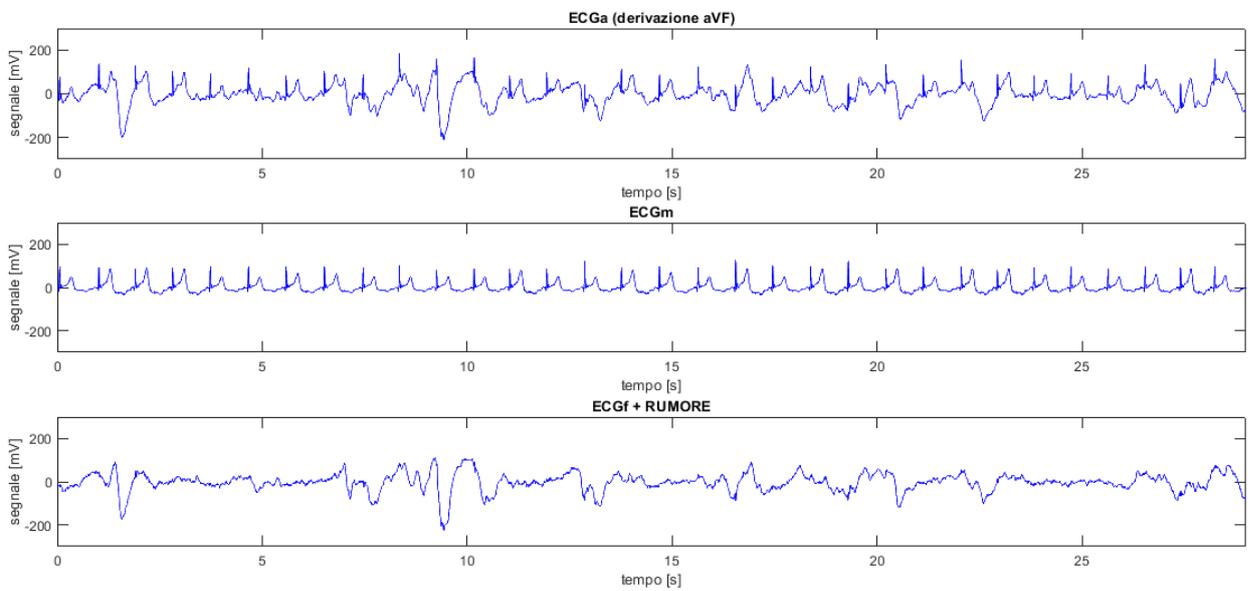
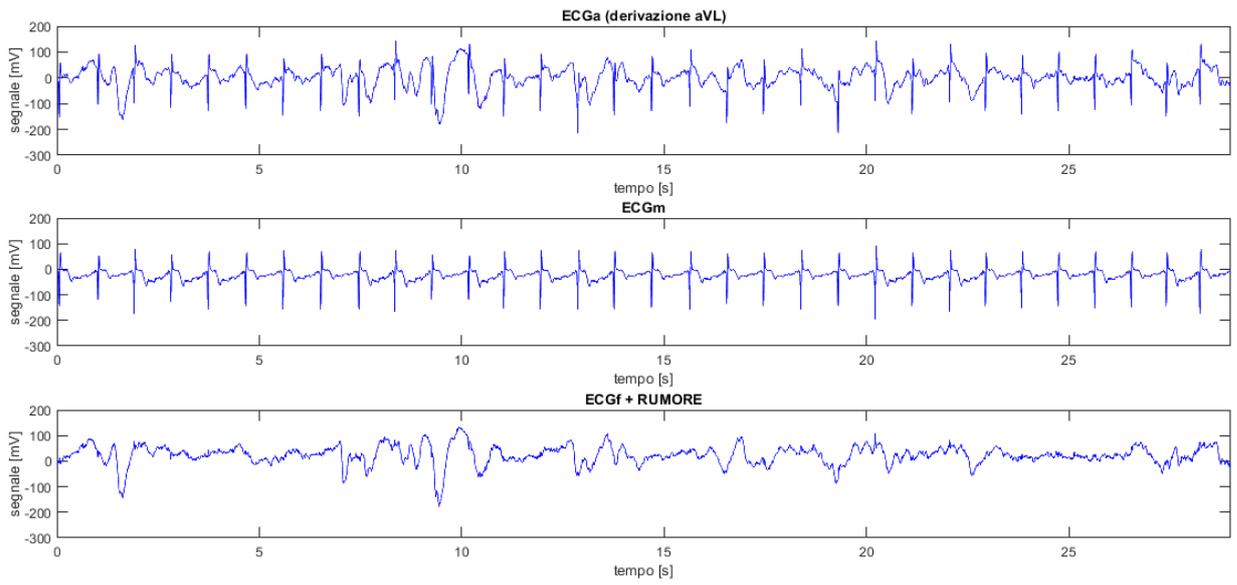












Vengono, inoltre, riportati i valori della frequenza cardiaca e dell'HRV della donna nella

Tabella 5:

N°ACQUISIZIONE	SETTIMANA DI GESTAZIONE	RR MEDIO (ms)	FREQUENZA CARDIACA (bpm)	VARIABILITÀ CARDIACA (ms)
1	16°	906	66	30
2	17°	870	67	42
3	18°	876	68	27
4	19°	819	73	31
5	20°	827	73	20
6	21°	767	78	40
7	22°	755	79	46
8	23°	761	79	17
9	24°	766	78	32
10	26°	741	81	14
11	27°	739	81	36
12	28°	815	74	17
13	29°	808	74	21
14	30°	842	71	22
15	31°	851	71	21
16	32°	801	75	26
17	33°	814	74	15
18	34°	840	71	33
19	35°	754	80	14
20	36°	826	73	34
21	37°	837	72	13
22	38°	804	75	15
23	39°	857	70	35

Tabella 5
Dati sperimentali ottenuti in laboratorio

4.5 DISCUSSIONE DEI RISULTATI

Dai dati raccolti si evince, inizialmente, un aumento lineare della frequenza cardiaca della donna. Entro certi limiti, l'aumento della frequenza cardiaca nel corso dei nove mesi di gravidanza può essere considerato fisiologico. I fattori che possono predisporre alla tachicardia in gravidanza comprendono:

- incremento del consumo di ossigeno e riduzione dell'emoglobina;
- incremento del volume ematico e diminuzione dell'ematocrito;
- aumento della gittata sistolica e della portata cardiaca.

Il cuore materno, infatti, deve pompare il sangue per due individui e il meccanismo più efficiente che ha a disposizione è proprio quello di contrarsi più velocemente. Già nelle prime fasi della gestazione i battiti del cuore materno accelerano (10-20 bpm in più, accettando valori leggermente più alti nelle donne con un indice di massa corporea più elevato) per fornire al feto un apporto adeguato di ossigeno e nutrienti. Generalmente, queste alterazioni emodinamiche raggiungono un picco tra la 28° e la 34° settimana di gestazione. Nei dati sperimentali ottenuti in laboratorio, infatti, il picco viene raggiunto tra la 26° e la 27° settimana, mentre la frequenza cardiaca media è di circa 74 battiti al minuto. In realtà, è difficile definire un valore assoluto per il limite superiore della frequenza cardiaca durante la gravidanza. Determinati valori possono rappresentare una soglia troppo bassa per certe donne (che non necessitano di ulteriori indagini cliniche) e troppo alta per altre (con conseguente falsa rassicurazione da diagnosi errate). Sebbene sia evidente, l'incremento della FC registrato nelle varie acquisizioni rientra comunque nel range dei valori normali e fisiologici. Dalla letteratura e dalle varie evidenze sperimentali, la tachicardia dovrebbe apparire più lieve e contenuta nelle prime settimane dopo il concepimento, mentre nella seconda parte della gravidanza dovrebbe presentarsi in misura maggiore. Purtroppo, questo andamento non è del tutto visibile nei dati presenti nella **Tabella 5**, poiché essi derivano dall'implementazione di segnali provenienti da registrazioni addominali in cui il rapporto segnale/rumore è molto basso. Infatti, dalla 28° settimana in poi si registra un leggero calo della frequenza cardiaca, che raggiunge il picco nella 35° settimana per poi riabbassarsi nelle settimane successive. Per ottenere valori clinicamente accettabili, le posizioni dei picchi R materni sono state estratte dalla derivazione meno rumorosa e sono state corrette sul massimo.

In particolare, per tutte le settimane è stata considerata la derivazione I, ad eccezione della 19° e della 20° settimana dove le derivazioni considerate sono, rispettivamente, la III e la II. Dopodiché sono state selezionate delle finestre temporali di 30 s in cui il segnale è meno affetto da artefatti e interferenze.

Nello specifico:

- 140-170 s (31° settimana);
- 230-260 s (27°, 28°, 32° settimana);
- 250-280 s (21°, 22° settimana);
- 320-350 s (16°, 17°, 18°, 19°, 23°, 26°, 29°, 30°, 33°, 36°, 37° settimana);
- 330-360 s (24° settimana)
- 340-370 s (34° settimana);
- 370-400 s (20° settimana);
- 450-480 s (38° settimana);
- 470-500 s (35° settimana);
- 490-520 s (39° settimana);

Per quanto riguarda l'HRV, invece, si nota dai dati che la donna presenta una variabilità cardiaca media di 23 ms, valore accettabile e coerente con l'aumento della FC. Una donna sana mostra un buon grado di variabilità della frequenza cardiaca, che si traduce in un buon grado di adattabilità psicofisica alle diverse situazioni che si possono presentare in gravidanza.

CONCLUSIONI

In questa tesi sono stati enumerati i metodi di monitoraggio del cuore fetale basati su approcci diretti e indiretti, per poi catalizzare l'attenzione sull'elettrocardiografia fetale ottenuta da acquisizioni addominali. In particolare, lo studio del segnale ECGf fornisce le seguenti informazioni cliniche:

- parametri di crescita fetale;
- presenza di aritmie e/o cardiopatie congenite (da trattare durante la durata della gravidanza o subito dopo il parto);
- ossigenazione e ipossia miocardica fetale;
- movimenti fetali.

Dall'altro lato, però, tale metodo presenta delle limitazioni che dipendono da:

- posizione del feto;
- stato di salute materno (BMI, patologie pregresse, etc.);
- presenza di membrane poco conduttrici e schermanti (placenta, vernix caseosa, etc.);
- eccessivo liquido amniotico;
- SNR molto basso.

Inoltre, dai dati ottenuti dalle sperimentazioni svolte in laboratorio è stato possibile estrarre ed implementare l'ECG materno attraverso delle tecniche di segmentazione finalizzate alla riduzione del rumore. L'algoritmo utilizzato, detto Segmented-Beat Modulation Method, consiste in una tecnica template a canale singolo che viene applicata in maniera ricorsiva alle registrazioni addominali. Alla fine, con il giusto filtraggio, è possibile ricostruire morfologicamente la forma d'onda da cui è rappresentata l'interferenza materna. Sottraendo l'ECG materno al segnale originale e applicando nuovamente SBMM, è possibile estrarre anche il tracciato elettrocardiografico fetale e, di conseguenza, ottenere preziose informazioni circa la salute del feto, specialmente in vista del parto. I risultati di questo studio preliminare hanno mostrato che è possibile stimare lo stato di salute del sistema madre/feto sia in termini di approccio classico sia attraverso l'analisi dell'HRV e della frequenza cardiaca della gestante.

Per concludere, quello dell'elettrocardiografia fetale non invasiva risulta essere un argomento di ricerca ancora aperto e in continua evoluzione nella pratica medica. L'ECGm è attualmente in una fase di intenso sviluppo e ha tutte le carte in regola per poter sostituire, in un futuro prossimo, il popolare metodo dell'ecografia Doppler, garantendo al contempo una precisione della misura della frequenza cardiaca fetale simile a quella fornita dai metodi diretti. Di grande importanza è anche l'aspetto economico, infatti il costo della registrazione e l'acquisizione dei biosegnali è relativamente basso. Infine, l'elettrocardiografia addominale potrebbe rappresentare la soluzione più conveniente per l'assistenza telematica e a domicilio, che sta diventando sempre più popolare nel monitoraggio delle gravidanze ad alto rischio. In tale contesto, questo lavoro fornisce una panoramica utile per entrare nell'argomento e comprendere al meglio i nuovi sviluppi tecnologici.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Sandro Barbone, Gennaro Bonomo, Rita Guarini, 2012, “*La gravidanza*” in Igiene e cultura medico-sanitaria, Normalità e disabilità nell’età evolutiva (Unità 17) – Igiene e Puericultura, Milano, Franco Lucisano Editore
- [2] Rita Breschi, ultima revisione dicembre 2020, “L’utero: il palazzo del bambino”, UPPA MAGAZINE (<https://www.uppa.it/nascere/utero-palazzo-del-bambino/>)
- [3] Graham J. Burton, Abigail L. Fowden, *The placenta: a multifaceted transient organ* – Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences (2015); Vol.370, No.1663, Art ID: 20140066 (<https://dx.doi.org/10.1098/rstb.2014.0066>)
- [4] Leonardo Resta, Sara Sblano, *Dal trofoblasto alla placenta matura: aspetti morfo-funzionali* – Riv. It. Ost. Gin; Vol.7, p.407-414
- [5] *Vaccini in gravidanza* – Rivista di ostetricia, ginecologia pratica e medicina perinatale (2018); Vol. 32, No.1, p.4-6
- [6] Debora F. B. Leite, Jose G. Cecatti, *Fetal Growth Restriction Prediction: How to Move beyond* – The Scientific World Journal (2019); Vol.2019, Art. ID: 1519048
- [7] Francesca Cugurullo, 2017, *Follow up prenatale e neonatale dei feti IUGR: differenze di genere* [Tesi di Dottorato] Università degli Studi di Sassari – Dottorato di Ricerca in Scienze Biomediche
- [8] O. Yaw Addo, Aryeh D. Stein, Caroline H. Fall, Denise P. Gigante, Aravinda M. Guntupalli, Bernardo L. Horta, Christopher W. Kuzawa, Nanette Lee, Shane A. Norris, Poornima Prabhakaran, Linda M. Richter, Harshpal S. Sachdev, Reynaldo Martorell, *Maternal Height and Child Growth Patterns* – The Journal of Pediatrics (2013); Vol.163, No.2, p.549-554
- [9] Luigi F. Orsini, Silvia Sansavini, Rosita Fratto, Maura Bolletta, *Gravidanza oltre i 40 anni: rischi materni* – Riv. It. Ost. Gin. (2008); No.19, p.862-864
- [10] Enrico Ferrazzi, Valeria Mantegazza, *Monitoraggio della gravidanza oltre i 40 anni* – Riv. It. Ost. Gin. (2008); No.19, p.865-867
- [11] Kristy R. Howell, Theresa L. Powell, *Effects of maternal obesity on placental function and fetal development* – Reproduction (2017); Vol.153, R97-R10

- [12] Robert T. Means, *Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia: Implications and Impact in Pregnancy, Fetal Development, and Early Childhood Parameters* – Nutrients (2020); Vol.12, No.2:447, p.1-15
- [13] Simone Ferrero, Barbara M. Colombo, Elisa Arena, Fabio Fenini, Nicola Ragni, *Rischi per il feto legati alla somministrazione dei farmaci antiaritmici in gravidanza* – Italian Heart Journal Supplement (2002); Vol.3, p.993-1002
- [14] Lara A. Friel, ultima revisione aprile 2020, “Disturbi cardiaci durante la gravidanza”, MANUALE MSD (<https://www.msmanuals.com/it-it/casa/problemi-di-salute-delle-donne/gravidanza-complicata-da-malattia/disturbi-cardiaci-durante-la-gravidanza>)
- [15] Lara A. Friel, ultima revisione aprile 2020, “Disturbi renali durante la gravidanza”, MANUALE MSD (<https://www.msmanuals.com/it-it/casa/problemi-di-salute-delle-donne/gravidanza-complicata-da-malattia/disturbi-renali-durante-la-gravidanza>)
- [16] Tiril Cecilie Borge, Heidi Aase, Anne Lise Brantsæter, Guido Biele, *The importance of maternal diet quality during pregnancy on cognitive and behavioural outcomes in children: a systematic review and meta-analysis* – BMJ Open (2017); Vol.7, No.9, p.1-14
- [17] Radek Bukowski, Nellie I. Hansen, Halit Pinar, Marian Willinger, Uma M. Reddy, Corette B. Parker, Robert M. Silver, Donald J. Dudley, Barbara J. Stoll, George R. Saade, Matthew A. Koch, Carol Hogue, Michael W. Varner, Deborah L. Conway, Donald Coustan, Robert L. Goldenberg, *Altered fetal growth, placental abnormalities and stillbirth*, PLoS ONE (2017), Vol.12, No.8, p.1-27
- [18] Stefania Fornaro, 2013, *L’approccio medico-legale ai casi di autopsia fetoplacentare. Analisi di una casistica peritale* [Tesi di Specializzazione] Università degli Studi di Pisa – Facoltà di Medicina e Chirurgia (<https://core.ac.uk/download/pdf/79617402.pdf>)
- [19] *Congenital Heart Disease*, Stanford Children’s Health (<https://www.stanfordchildrens.org/en/topic/default?id=congenital-heart-disease-90-P02346>)
- [20] Jeanne M. Baffa, ultima revisione novembre 2018, “Difetto del setto interventricolare (comunicazione interventricolare)”, MANUALE MSD (<https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/pediatria/disturbi-cardiovascolari-congeniti/difetto-del-setto-interventricolare-comunicazioneinterventricolare>)
- [21] Jeanne M. Baffa, ultima revisione novembre 2018, “Difetto del setto atriale”, MANUALE MSD (<https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/pediatria/disturbi-cardiovascolari-congeniti/difetto-del-setto-atriale>)

- [22] Jeanne M. Baffa, ultima revisione novembre 2018, “Dotto arterioso pervio”, MANUALE MSD (<https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/pediatria/disturbi-cardiovascolari-congeniti/dotto-arterioso-pervio>)
- [23] Shi-Min Yuan, *Fetal arrhythmias: Surveillance and Management* – Hellenic Journal of Cardiology (2019); Vol.60, No.2, p.72-81, ISSN 1109-9666 (<https://doi.org/10.1016/j.hjc.2018.12.003>)
- [24] Robert L. Stavis, ultima revisione giugno 2019, “Lesioni da parto nei neonati”, MANUALE MSD (<https://www.msmanuals.com/it-it/casa/problemi-di-salute-dei-bambini/problemi-generalisti-dei-neonati/lesioni-da-parto-nei-neonati>)
- [25] Andrew W. Walter, ultima revisione giugno 2019, “Malattia emolitica del neonato”, MANUALE MSD (<https://www.msmanuals.com/it-it/casa/problemi-di-salute-dei-bambini/problemi-ematici-dei-neonati/malattia-emolitica-del-neonato>)
- [26] Tamara Stampalija, *Percorsi di Diagnosi Prenatale*, 2019, Trieste, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico materno-infantile “Burlo Garofolo” Ospedale di alta specializzazione e di rilievo nazionale per la salute della donna e del bambino
- [27] James Harraway, *Non-invasive prenatal testing* – Australian Family Physician (2017); Vol.46, No.10, p.735-739
- [28] Shi-Min Yuan, *Fetal Arrhythmias: Genetic Background and Clinical Implications* – Pediatric Cardiology (2019); Vol.40, No.2, p.247-256
- [29] Wataru Shimizu, *Clinical impact of genetic studies in lethal inherited cardiac arrhythmias* – Circulation Journal (2008); Vol.72, No.12, p.1926-1936
- [30] Angela Agostinelli, Marla Grillo, Alessandra Biagini, Corrado Giuliani, Luca Burattini, Sandro Fioretti, Francesco Di Nardo, Stefano R. Giannubilo, Andrea Ciavattini, Laura Burattini, *Noninvasive Fetal Electrocardiography: An Overview of the Signal Electrophysiological Meaning, Recording Procedures, and Processing Techniques* – Annals of Noninvasive Electrocardiology (2015); Vol.20, No.4, p.303-313
- [31] Rabih Chaoui, Alfred Abuhamad, Juliana Martins, Kai S. Heling, *Recent Development in Three and Four Dimension Fetal Echocardiography* – Fetal Diagnosis and Therapy (2020); Vol.47, No.5, p.345-35

- [32] Neil Hamill, Lami Yeo, Roberto Romero, Sonia S. Hassan, Stephen A. Myers, Pooja Mittal, Juan Pedro Kusanovic, Mamtha Balasubramaniam, Tinnakorn Chaiworapongsa, Edi Vaisbuch, Jimmy Espinoza, Francesca Gotsch, Luis F. Goncalves, Wesley Lee, *Fetal cardiac ventricular volume, cardiac output, and ejection fraction determined with 4-dimensional ultrasound using spatiotemporal image correlation and virtual organ computer-aided analysis* – American Journal of Obstetrics and Gynecology (2011); Vol.205, No.1, p.76.e1-10
- [33] Lami Yeo, Roberto Romero, Intelligent navigation to improve obstetrical sonography – Ultrasound in Obstetrics & Gynecology (2016); Vol.47, No.4, p.403-409
- [34] Suhong Yu, Barry D. Van Veen, William J. Lutter, Ronald T. Wakai, *Fetal QT Interval Estimation Using Sequential Hypothesis Testing* – IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING (2017); Vol.64, No.11, p.2704-2710
- [35] Sarah A. Strand, Janette F. Strasburger, Ronald T. Wakik, *Fetal magnetocardiogram waveform characteristics* – Physiological Measurement (2019); Vol.40, No.3
- [36] Rosalie M. Grivell, Zarko Alfirevic, Gillian M. L. Gyte, Declan Devane, *Antenatal cardiotocography for fetal assessment* – Cochrane Database of Systematic Reviews (2015); Issue 9, Art. ID: CD007863
- [37] Scilla Lenzi, 2011, *Asfissia perinatale: aspetti medico-legali* [Tesi di Specializzazione] Università degli Studi di Pisa – Facoltà di Medicina e Chirurgia (<https://etd.adm.unipi.it/theses/available/etd-07132011-113724/unrestricted/Tesi.pdf>)
- [38] Anna Karin Sundström, David Rosén, K. G. Rosén, *Sorveglianza fetale*, 2000
- [39] Rik Vullings, 2010, *Non-invasive fetal electrocardiogram: analysis and interpretation* [Tesi di Dottorato] Università Tecnica di Eindhoven – Facoltà di Ingegneria (<https://pure.tue.nl/ws/portalfiles/portal/3342852/692881.pdf>)
- [40] Reza Sameni, Gari D. Clifford, *A Review of Fetal ECG Signal Processing; Issues and Promising Directions* - The Open Pacing, Electrophysiology & Therapy Journal (2010); Vol.3, p.4-20
- [41] Dragoş-Daniel Țarălungă, Georgeta-Mihaela Ungureanu, Ilinca Gussi, Rodica Strungaru, Werner Wolf, *Fetal ECG Extraction from Abdominal Signals: A Review on Suppression of Fundamental Power Line Interference Component and Its Harmonics* – Computational and Mathematical Methods in Medicine (2014); Vol.2014, Art. ID: 239060, p.1-15

- [42] Martha Monson, Cara Heuser, Brett D. Einerson, Isaac Esplin, Greg Snow, Michael Varner, M. Sean Esplin, *Evaluation of an external fetal electrocardiogram monitoring system: a randomized controlled trial* – American Journal of Obstetrics & Gynecology (2020); Vol.223, No.2, p.244.e1-e12
- [43] R. Degani, G. Valli, *Acquisizione in linea di segnali bioelettrici* – Annali dell’Istituto Superiore di Sanità (1972); Vol.8, p.605-613
- [44] Angela Agostinelli, Agnese Sbröllini, Corrado Giuliani, Sandro Fioretti, Francesco di Nardo, Laura Burattini, *Segmented beat modulation method for electrocardiogram estimation from noisy recordings* – Medical Engineering and Physics (2016); Vol.38, p.560-568
- [45] Angela Agostinelli, Agnese Sbröllini, Luca Burattini, Sandro Fioretti, Francesco Di Nardo, Laura Burattini, *Noninvasive Fetal Electrocardiography Part II: Segmented-Beat Modulation Method for Signal Denoising* – The Open Biomedical Engineering Journal (2017); Vol.11, p.25-35