



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI INGEGNERIA

Corso di Laurea triennale in Ingegneria Biomedica

Tesi di laurea

**MODELLI PARABOLICI DELLE CONTRAZIONI
UTERINE IN CARDIOTOCOGRAFIA**
**PARABOLIC MODELS OF UTERINE CONTRACTIONS
IN CARDIOTOCOGRAPHY**

Relatore:

Prof.ssa Laura Burattini

Rapporto finale di:

Giulia Callista

Correlatore:

Dott. Agnese Sbröllini

Anno Accademico 2019/2020

ABSTRACT

Sin dall'800 si è sviluppato un progressivo interesse nello studio della correlazione tra battito cardiaco fetale e contrazioni dell'utero, al fine di prevedere e prevenire possibili danni fetali attraverso tempestivi interventi ostetrici.

L'obiettivo di questa ricerca è di presentare un nuovo algoritmo con lo scopo di creare un modello matematico (parabolico) per la lettura digitalizzata del tracciato delle contrazioni uterine.

Infatti, durante la gravidanza il monitoraggio uterino riveste un ruolo molto importante, in particolare attraverso l'esame cardiotocografico.

Pertanto, si è partiti con la descrizione della gravidanza e dello sviluppo del feto durante i tre trimestri di gestazione, durante i quali si manifesta una modesta attività dell'utero, mediante le così dette *contrazioni di Braxton Hicks*, che si intensifica nell'ultimo trimestre in cui si ha la nascita del feto attraverso il parto.

Quest'ultimo processo costituisce il travaglio, durante il quale è indispensabile il monitoraggio continuo per il controllo dello stato del feto e dell'attività contrattile dell'utero.

A tale scopo il test diagnostico prenatale che più comunemente viene utilizzato è la cardiotocografia che permette di rilevare simultaneamente la frequenza cardiaca del feto e le contrazioni dell'utero materno durante la fase attiva del travaglio. L'analisi delle contrazioni in questi casi è molto importante perché permette di valutare in modo più preciso lo stato di salute del feto a partire dalle decelerazioni: queste se viste singolarmente possono far pensare ad uno stato di malessere del feto, mentre se correlate alle contrazioni sono assolutamente fisiologiche.

In particolare, per la creazione del presente modello parabolico è stato utilizzato il "CTU-CHB Intrapartum Cardiotocography" database contenente 552 registrazioni cardiotocografiche (CTG) della durata di 90 minuti circa, rilevate da ginecologi esperti su pazienti non a rischio.

Per una maggiore precisione è stato utilizzato anche un dataset contenente delle annotazioni, riferite alle registrazioni CTG del database, costituite da informazioni specifiche relative sia al battito cardiaco fetale che alle contrazioni uterine.

Dopo aver estratto le contrazioni di ciascun soggetto, seguendo le annotazioni del suddetto database, è stato possibile modellizzare ogni contrazione stimando la parabola che meglio approssima la contrazione uterina, utilizzando il metodo dei minimi quadrati.

La bontà del modello (parabola) nella stima della contrazione è stata valutata attraverso un'analisi di correlazione dalla quale è emerso che risulta funzionante per il 50% delle 7041 contrazioni totali, mentre per il 22% non si è riscontrata alcuna correlazione tra il modello e il segnale reale e per il 28% una debole correlazione.

Il metodo è risultato valido e affidabile, ma sicuramente da migliorare per cercare di estenderlo al 100% delle contrazioni, utilizzando altri possibili modelli che si avvicinino maggiormente al tracciato delle stesse.

In questo modo sarà possibile analizzare con precisione, in maniera digitale, le contrazioni uterine e raggiungere una maggiore obiettività nella lettura dei tracciati e nell'elaborazione dei risultati.

Indice

INTRODUZIONE	I
1) LA GRAVIDANZA	1
1.1 Cenni sull'apparato genitale femminile	1
1.1.1 Tube uterine	1
1.1.2 Utero	3
1.2 Sviluppo fetale	5
1.2.1 Cenni di sviluppo embrionale	6
1.2.1.2 Fisiologia della placenta e formazione del liquido amniotico	6
1.2.2 Sistema cardiocircolatorio	8
1.2.2.2 Anatomia del cuore	8
1.2.2.3 Circolazione fetale	10
1.2.3 Sistema nervoso	11
1.2.4 Sistema respiratorio	12
1.2.4.2 Organi respiratori superiori	12
1.2.4.3 Organi respiratori inferiori	13
1.2.5 Apparato muscoloscheletrico	15
1.2.5.2 Sviluppo degli arti	16
1.2.6 Apparato digerente	17
1.2.7 Sistema urinario	18
1.2.8 Sistema endocrino	19
1.2.8.1 Ghiandola pituitaria	19
1.2.8.2 Tiroide	19
1.2.8.3 Ghiandole surrenali	19
1.3 Adattamenti fisiologici materni alla gravidanza	20
1.3.1 Accumulo di nutrienti e innalzamento del metabolismo basale	20
1.3.2 Aumento del volume del sangue	20
1.3.3 Aumento della respirazione	21
1.4 Patologie materne in gravidanza	21
1.4.1 Ipertensione	21
1.4.1.1 Preeclampsia	21
1.4.1.2 Eclampsia	22
1.4.2 Diabete gestazionale	23
1.4.3 Distacco prematuro della placenta	24

1.5	Patologie fetali in gravidanza	24
1.5.1	Eventi intrapartum che causano ipossia fetale	24
1.5.2	Aritmie fetali	26
1.5.2.1	Battiti ectopici prematuri	26
1.5.2.2	Tachiaritmie	27
1.5.2.3	Bradiaritmie	27
1.6	Il parto	28
1.6.1	Fattori ormonali e fattori meccanici che stimolano la contrattilità uterina	28
1.6.2	Inizio del travaglio. Teoria del feed-back positivo nel meccanismo d'avvio	29
1.6.3	Gli stadi del travaglio	30
2)	LE CONTRAZIONI UTERINE	32
2.1	Genesi della contrazione uterina	32
2.2	Contrazioni di Braxton Hicks e onde di Alvarez	35
2.3	Clinica della contrazione uterina	36
2.3.1	Tachisistolia	36
2.3.2	Obesità	37
3)	LA CARDIOTOCOGRAFIA	38
3.1	Tecnica per la registrazione del tracciato	38
3.1.1	Postura materna e rappresentazione grafica del tracciato cardiocografico	38
3.1.2	Monitoraggio interno ed esterno del battito cardiaco fetale	39
3.1.3	Rilevazione delle contrazioni uterine	40
3.2	Analisi dei tracciati	42
3.2.1	Linea di base	42
3.2.2	Variabilità	43
3.2.3	Accelerazioni	44
3.2.4	Decelerazioni	45
3.2.5	Pattern sinusoidale e pseudosinusoidale	46
3.2.6	Stati comportamentali fetali	46
3.2.7	Classificazione dei tracciati cardiocografici	47

3.3 Metodologie a confronto per la registrazione delle contrazioni uterine e del battito cardiaco fetale	48
3.3.1 Cardiotocografia e auscultazione intermittente del battito cardiaco fetale	48
3.3.2 Tocodinamometria esterna versus pressione intrauterina	49
3.4 Limiti della cardiotocografia	50
4) LA FUNZIONE PARABOLA	52
4.1 La parabola	52
5) MODELLI PARABOLICI PER LE CONTRAZIONI UTERINE	56
5.1 Descrizione del database	56
5.2 Metodo	58
5.3 Risultati	58
5.4 Discussione	63
Discussione e Conclusione	II
Bibliografia	III
Ringraziamenti	V

INTRODUZIONE

Il monitoraggio uterino in gravidanza è una delle principali misurazioni intrapartum. Sin dall'800 si è sviluppato un progressivo interesse nello studio della correlazione tra battito cardiaco fetale e contrazioni dell'utero, al fine di prevedere e prevenire possibili danni fetali attraverso tempestivi interventi ostetrici.

Il test diagnostico prenatale più utilizzato è la cardiotocografia che permette di registrare contemporaneamente le contrazioni dell'utero e il battito cardiaco fetale, durante la fase attiva del travaglio. Questo è molto importante poiché durante il parto è necessario valutare lo stato del feto mediante la rilevazione della frequenza cardiaca e verificare eventualmente se vi sia un'eccessiva attività uterina. Tale metodologia, però, nonostante le sue frequenti applicazioni, presenta anche diversi limiti. [21]

Uno dei principali problemi che si pone di fronte ad un tracciato cardiotocografico è la discordanza dell'interpretazione dei dati, soprattutto la classificazione dei tracciati come sospetti e patologici. Questo comporta una scarsa riproducibilità di tale monitoraggio rendendolo anche soggetto ad errori. [17] La principale causa è l'interpretazione soggettiva dei dati che può portare ad una scorretta analisi, ma ancor di più ad interventi superflui durante il travaglio che incrementano il rischio sia per la madre che per il feto. Infatti diversi studi hanno documentato un aumento del numero di interventi operativi ostetrici senza un'effettiva riduzione di esiti neonatali sfavorevoli. [15]

Spesso, però, per il monitoraggio fetale si utilizza solo il segnale della frequenza cardiaca fetale. Tuttavia esistono delle caratteristiche della frequenza cardiaca fetale, come le decelerazioni, che sono indice di malessere fetale; ma se queste vengono associate alle contrazioni uterine (come le decelerazioni precoci) sono da considerare assolutamente fisiologiche. Per questo c'è bisogno di algoritmi computerizzati in grado di considerare anche le contrazioni uterine.

Lo scopo di questo lavoro è presentare un nuovo algoritmo per la creazione di un modello matematico, in questo caso parabolico, che si avvicini il più possibile al tracciato delle contrazioni uterine al fine di raggiungere una maggiore obiettività nella lettura dei tracciati e nell'elaborazione dei risultati.

CAPITOLO 1: LA GRAVIDANZA

1.1 Cenni sull'apparato genitale femminile

L'apparato genitale femminile è la sede della fecondazione e della gestazione e, al termine della gravidanza, dà passaggio al feto. È costituito dalle *ovaie*, le gonadi femminili, dalle vie genitali (tube uterine, utero, vagina) e dai genitali esterni. Il suo ruolo è duplice: le ovaie producono le cellule germinali (*ovociti*) per la fecondazione e l'utero alimenta e protegge ogni feto che ne consegue per i nove mesi della gestazione.

Per le trattazioni successive è necessario approfondire le vie genitali, in particolare l'utero e le tube uterine. [1]



Figura 1.1: Raffigurazione dell'apparato genitale femminile

1.1.1 Tube uterine

Le *tube o trombe uterine* (di Falloppio o salpingi) sono due condotti, posti a lato dell'utero nello spessore del *legamento largo*¹, che collegano l'ovaio alla cavità uterina e sono la sede della fecondazione.

Ciascuna tuba uterina è lunga circa 10-12 cm e si estende all'esterno dalla parte superiore dell'utero verso la parete laterale della cavità pelvica.

¹ "Piega del peritoneo pelvico a forma di tenda che pende da ciascun lato dell'utero, cingendo le tube uterine e le ovaie". P. Abrahams "Atlante del corpo umano" DIX Editore.

Ogni tuba è suddivisibile in quattro porzioni: infundibolare (o padiglione), ampollare, istmica e intramurale.

La porzione infundibolare, grossolanamente imbutiforme, è in rapporto con il polo superiore dell'ovaio ed è costituita da numerosi prolungamenti, le fimbrie, la più lunga delle quali, la fimbria ovarica, al momento del rilascio dell'ovulo da parte del follicolo ovarico, ne favorisce il passaggio verso l'interno della tuba stessa. L'infundibolo presenta un'apertura che dà inizio al canale tubarico e che mette in comunicazione le vie genitali femminili con la cavità peritoneale.

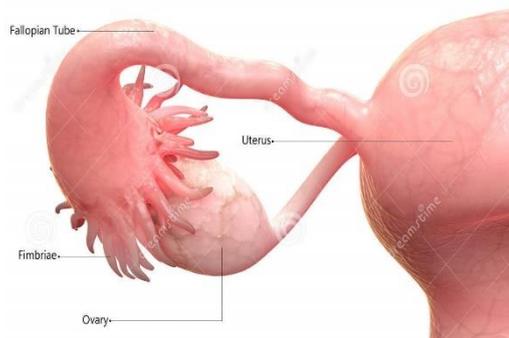


Figura 1.2: Rappresentazione di una delle due tube di Falloppio

La porzione ampollare, lunga circa 7-8 cm, è la parte più lunga e tortuosa delle salpingi e ha il compito di regolare, mediante contrazioni, il passaggio degli ovuli e degli spermatozoi e, in caso di fecondazione, il transito embrionale. L'istmo, una porzione breve e ristretta della tuba, si presenta sottile e dal decorso rettilineo, con pareti spesse in prossimità del corpo dell'utero.

La parte uterina intramurale, infine, attraversa l'intero spessore della parete dell'utero e si apre nella sua cavità.

Le tube uterine sono rivestite dal *peritoneo*, membrana mesoteliale sierosa², che le collega alla cavità peritoneale tramite dei foglietti peritoneali, le *mesosalpingi*, attraverso i quali passano nervi e vasi destinati alle tube.

Infatti sono abbondantemente costituite da tessuto elastico, vasi sanguigni e linfatici. “Le arterie derivano dai rami tubarici dell'arteria uterina e dell'arteria ovarica che si

² Indica un particolare tessuto connettivo, il mesotelio, il quale secerne un liquido sieroso e avvolge esternamente l'organo cavo con funzione di sostegno. P. Abrahams, Atlante del corpo umano, DIX Editore ,2009

anastomizzano nello spessore della mesosalpinge. Le vene si raccolgono nel plesso uterino e nella vena ovarica. I linfatici drenano nei linfonodi para- e preaortici. I nervi derivano dai plessi uteroovarico e uterovaginale". [1]

Le tube hanno un lume che, almeno nelle prime due porzioni, ha un aspetto labirintico, infatti la mucosa presenta numerose pieghe ramificate sporgenti nel lume. Nelle porzioni istmica e intramurale il lume appare stellato.

1.1.2 Utero

"L'utero è l'organo della gestazione nel quale si annida la *blastocisti* (fase dello sviluppo embrionale) e si sviluppa il feto che al termine della gravidanza, grazie alla contrazione della robusta tonaca muscolare dell'utero, viene espulso, attraverso il parto, assieme alla placenta." [1]

L'utero è un organo impari a forma di "pera" posto al centro della piccola pelvi tra la vescica, anteriormente e inferiormente, e il retto posteriormente. Si possono individuare una porzione superiore (*fondo*), una intermedia (*corpo*) e una inferiore (*collo*) separate da una parte ristretta, l'istmo, di particolare importanza per la formazione del segmento uterino inferiore durante la gravidanza. Prima della pubertà, corpo e collo hanno circa pari lunghezza mentre nella donna adulta il corpo corrisponde a circa i due terzi della lunghezza totale dell'organo.

L'utero, trovandosi tra la vescica e il retto, può modificare la sua posizione nella condizione di riempimento di queste due strutture e a seconda delle differenti posture. La posizione normale, nota come "antiversione", prevede la formazione di un angolo quasi retto tra l'asse lungo dell'utero e quello della vagina, con l'utero situato in avanti sulla vescica. In alcune donne l'utero può curvarsi in avanti tra la cervice e il fondo, questo fenomeno è detto "antiflessione". In alcuni casi, però, l'utero non si piega in avanti ma indietro e il fondo arriva a trovarsi vicino al retto; questo è noto come "retroversione" dell'utero. Indifferentemente dalla posizione dell'utero, quest'ultimo si piega in avanti nella fase dilatatoria della gravidanza.

Il collo dell'utero (o cervice), di forma cilindrica, presenta una porzione *sopravaginale* e una *intravaginale* detta *muso di tinca* che sporge leggermente all'interno della vagina, dove il canale cervicale si apre in corrispondenza dell'orifizio uterino esterno, il quale fa comunicare la cavità dell'utero con la vagina. La forma dell'orifizio è variabile, infatti nella donna

nullipara è piccolo, regolare e tondeggiante, per poi, in seguito al parto, tendere ad assumere la forma di una fessura trasversale. [2]

Il fondo dell'utero è situato sopra il livello delle tube uterine ed è parte del corpo dell'utero. Quest'ultimo presenta una cavità di forma triangolare a vertice inferiore, appiattita in senso anteroposteriore.

L'angolo inferiore di questo triangolo continua, a livello dell'istmo, con il canale cervicale, mentre nella parte superiore, oltre al collegamento con le due tube uterine, sono visibili le origini del legamento rotondo e di quello uteroovarico, mentre i margini laterali danno inserzione ai legamenti larghi.

La parete del fondo e del corpo dell'utero è formata da una tonaca mucosa (*endometrio*), da una tonaca muscolare (*miometrio*) e da una tonaca sierosa (*perimetrio*).

L'endometrio è un rivestimento interno che si inspessisce durante il ciclo mestruale in preparazione dell'impianto dell'embrione. Il miometrio è uno spesso strato muscolare, costituito da fasci di fibrocellule muscolari lisce, contenente la maggior parte dei vasi sanguigni e nervi che riforniscono l'utero ed è quello che subisce una marcata ipertrofia durante la gravidanza. Infine, il perimetrio proviene dal peritoneo pelvico ed è uno strato di tessuto connettivo che riveste la cavità pelvica. L'utero è per buona parte ricoperto dal peritoneo, il quale forma una piega tra utero e vescica, detta *cavo vescicouterino*, e una tra utero e retto, detta *cavo rettouterino di Douglas*. Oltre a rivestire l'utero, il peritoneo fa parte, dal punto di vista biomeccanico, del complesso di strutture legamentose che svolgono un ruolo fondamentale per il sostegno dell'organo: i *legamenti larghi* e i *legamenti rotondi*.

I legamenti larghi sono costituiti dalle due lamine peritoneali che, dopo aver ricoperto le due facce, anteriore e posteriore, dell'utero, si riuniscono fissando l'utero alla parete pelvica. Da qui proseguono lateralmente e in alto formando tre pieghe avente funzione di: rivestimento della tuba (*mesosalpinge*); rivestimento e contenimento delle ovaie e del legamento rotondo.

I legamenti rotondi sono due fasci a sezione circolare di tessuto fibroso che originano dall'angolo tubarico dell'utero e attraversano il tratto inguinale per poi inserirsi nello spessore delle grandi labbra (costituiscono gli organi genitali esterni, in particolare la vulva). Posteriormente e in basso rispetto alla tuba, origina il legamento uteroovarico che, nello spessore del legamento largo, si fissa al polo inferiore dell'ovaio. [2]

Durante la gravidanza l'utero si dilata per contenere il feto con conseguenza di una marcata ipertrofia delle cellule muscolari. A questo si accompagna anche un accumulo di tessuto fibroso e un notevole aumento di tessuto elastico che conferiscono maggiore forza alla parete uterina. Sebbene le pareti del corpo dell'utero diventano considerevolmente spesse durante i primi mesi di gravidanza, tendono, poi, ad assottigliarsi gradualmente.

Da piccolo organo pelvico, quindi, aumenta le proprie dimensioni per occupare gran parte dello spazio della cavità addominale. La pressione dell'utero dilatato sugli organi addominali li spinge di lato contro il diaframma, spingendo verso l'alto la cavità toracica e causando l'allargamento all'infuori delle coste per compensare. Gli organi come lo stomaco e la vescica vengono compressi ad un limite tale che le loro capacità vengono di molto diminuite e si riempiono più rapidamente. Durante la gravidanza l'utero dilatato rimane nel bacino per le prime 12 settimane, periodo nel quale la parte più alta, il fondo, può essere palpata nella parte inferiore dell'addome. In 20 settimane raggiunge la regione ombelicale e verso la fine della gravidanza esso può raggiungere "il processo xifoide, la parte più bassa dello sterno".

[1] Dopo la gravidanza, l'utero riduce di nuovo le proprie dimensioni sebbene rimarrà sempre più grande di uno che non è mai stato gravido.

1.2 Sviluppo fetale

Lo sviluppo embrio-fetale è un processo molto complesso e dettagliato, della durata di nove mesi circa, che prende il nome di *gravidanza* o *gestazione*. Ha inizio con la *fecondazione* dell'*ovocita* (uovo), proveniente da un individuo di sesso femminile, da parte di uno *spermatozoo* di un individuo di sesso maschile: si forma così lo *zigote*. Questa è la prima cellula del nuovo individuo che andrà incontro a numerosi processi fino alla costituzione dell'*embrione*. Questo termine indica le prime fasi di sviluppo dell'essere umano. Il *periodo embrionale* si estende sino alla fine dell'ottava settimana, fase in cui gli abbozzi di tutte le principali strutture sono già presenti. Tuttavia soltanto il cuore e la circolazione sono funzionanti.

In seguito a tale periodo l'essere umano in sviluppo viene chiamato *feto*. Durante il *periodo fetale* (dalla nona settimana alla nascita) avviene il differenziamento e l'accrescimento dei tessuti e organi formati durante il periodo embrionale.[3]

1.2.1 Cenni di sviluppo embrionale

In seguito alla fecondazione e alla formazione della prima cellula, lo zigote, ha inizio la prima fase dell'embriogenesi: la *segmentazione*. Essa consiste in una serie di divisioni cellulari (*divisioni mitotiche*) che portano alla formazione di una massa multicellulare di cellule sempre più piccole, i *blastomeri*. Questi iniziano a cambiare la loro forma e si allineano strettamente l'uno contro l'altro a formare una sfera compatta di cellule. Quando si sono formati dodici o più blastomeri, il gruppo sferico di cellule si chiama *morula*. Lo stadio di morula avviene tre o quattro giorni dopo la fecondazione, nel momento in cui l'embrione entra nell'utero. Dopo che la morula entra nell'utero dalla tuba di Falloppio si viene a formare al suo interno una cavità piena di liquido, la cavità della blastocisti. Questo cambiamento determina lo sviluppo della morula in blastocisti, le cui cellule sono il primo abbozzo dell'embrione. Durante la *gastrulazione* (che avviene nella terza settimana di sviluppo, fase di trasformazione della blastocisti in *gastrula*, si forma un disco embrionale tristratificato. I tre strati germinativi della gastrula (*ectoderma, endoderma e mesoderma*, divisibile in *splanchnopleura* e *somatopleura*) successivamente differenziano nei tessuti e negli organi dell'embrione. In questa fase si forma anche il *sacco vitellino definitivo*: inizialmente è grande, mentre nelle successive settimane si riduce in un residuo piriforme e sarà connesso all'intestino mediante il *peduncolo vitellino*, fino a diventare sempre più piccolo e non essere più visibile. Il suo ruolo è molto importante, infatti, durante la seconda e terza settimana, ha il compito di trasferire i nutrienti all'embrione.

La successiva fase è quella della *neurulazione* in cui avviene la formazione del *tubo neurale*, l'abbozzo del sistema nervoso, e l'embrione può chiamarsi *neurula*. [3]

1.2.1.1 Fisiologia della placenta e formazione del liquido amniotico

“La placenta rappresenta la principale sede di scambio di sostanze nutritive e gas tra la madre e il feto”. [3]

È un organo materno-fetale costituito da due parti:

- una *porzione fetale* che si forma dal *sacco corionico* (sacco gestazionale, in cui è sospeso l'embrione, sviluppatosi alla fine della seconda settimana)
- una *porzione materna* che deriva dall'endometrio

La *decidua materna* corrisponde a quella parte dell'endometrio che si separa dal resto dell'utero dopo il parto. Si divide in tre regioni: la decidua *basale* sottostante la superficie di impianto dell'embrione che rappresenta la componente materna della placenta; la decidua *capsulare* che circonda completamente l'embrione; la decidua *parietale* che rappresenta la restante superficie uterina. Essa è costituita da cellule, dette *cellule deciduali*, che insieme al sangue materno e le secrezioni dell'utero costituiscono un importante nutrimento dell'embrione.

La decidua basale è fronteggiata dal *corion* che è una membrana che riveste l'embrione e forma la parete del sacco corionico, coperto dai *villi coriali*. Quando questo sacco si ingrandisce, i villi associati con la decidua capsulare restano compressi riducendosi l'apporto di sangue che arriva loro e degenerano in un'area avascolare detta *corion liscio* con graduale scomparsa di questi villi.

I villi associati con la decidua basale, invece, aumentano rapidamente, ramificandosi in una superficie detta *corion frondoso*, a livello del quale si forma il *disco placentare* nell'arco dei due mesi successivi. La graduale crescita dell'embrione, porta la decidua capsulare a contatto con quella parietale, occludendo così completamente la cavità uterina alla fine del terzo mese di gestazione.

La placenta, definitasi strutturalmente nella quarta settimana di sviluppo, funziona, insieme al *cordone ombelicale*, come un sistema di trasporto delle sostanze che transitano tra la madre e il feto. Attraverso la placenta le sostanze nutritive e l'ossigeno passano dal sangue materno al sangue del feto e i materiali del catabolismo³ e l'anidride carbonica passano dal sangue fetale a quello materno.

Poco dopo la nascita la placenta e le membrane fetali vengono espulse dall'utero nel *secondamento* (ultima fase del *parto*).

L'*amnios*, annesso embrionale, forma un *sacco amniotico* membranoso ripieno di liquido che circonda l'embrione e il feto. All'ingrandirsi dell'*amnios* si forma un epitelio che andrà poi a rivestire il cordone ombelicale.

Il liquido amniotico è costituito per il 90% da acqua: inizialmente è secreto dalle cellule amniotiche e si può considerare un "ultrafiltrato del plasma materno" [4], con il procedere

³ Insieme di reazioni e processi metabolici con cui l'organismo scinde le molecole organiche con liberazione di energia. G.Ambrosi, D.Cantino, P.Castano, S.Correr, L.D'Este, R.F.Donato, G.Familiari, F.Fornai, M.Gulisano, A.Iannello, L.Magaudda, M.F.Marcello, A.M.Martelli, P.Pacini, M.Rende, P.Rossi, C.Sforza, C.Tacchetti, R.Toni, G.Zummo, "Anatomia dell'uomo", Edi-ermes, 2008, seconda edizione

della gravidanza il feto contribuisce al liquido espellendo urina nella cavità amniotica, inoltre il liquido è secreto dalle vie respiratorie fetali e versato in tale cavità.

Il liquido amniotico ricopre un ruolo fondamentale nella crescita e nello sviluppo del feto, il quale, sospeso nel liquido mediante il cordone ombelicale, galleggia liberamente.

Questo galleggiamento svolge diverse funzioni: agisce come barriera alle infezioni; protegge l'embrione e il feto attutendo gli urti che la madre riceve; aiuta a controllare la temperatura del corpo dell'embrione mantenendola costante; permette al feto di muoversi liberamente; infine, è coinvolto nel mantenimento dell'omeostasi dei liquidi e degli elettroliti. [3]

1.2.2 Sistema cardiocircolatorio

1.2.2.1 Anatomia del cuore

“L'apparato cardiovascolare è il primo grande apparato funzionale nell'embrione.

Il cuore è uno tra i primi organi a svilupparsi nel feto e va incontro ad una notevole crescita già nelle prime fasi della gravidanza. Il periodo critico di sviluppo è tra le tre e le sette settimane, infatti si ritiene che inizi a battere dalla terza settimana di vita pompando il proprio sangue attraverso un sistema circolatorio chiuso e separato.” [3]

Questo sviluppo cardiaco precoce è reso necessario dal fatto che l'embrione, che cresce rapidamente, non può più soddisfare le sue richieste nutritive e respiratorie solo “per diffusione”. [3] Di conseguenza vi è bisogno di un sistema efficiente per acquistare l'ossigeno e i nutrimenti dal sangue materno e per liberarsi dell'anidride carbonica e dei prodotti di rifiuto.

L'apparato cardiovascolare deriva principalmente dal *mesoderma splanchnico* che forma il primordio del cuore e dal *mesoderma parassiale e laterale*, dai quali prendono origine le isole *emoangioblastiche* da cui si sviluppano i due *tubi endocardici primitivi*.

Il primo segno del cuore infatti è la comparsa, nella terza settimana, di due cordoni endoteliali appaiati- i *cordoni angioblastici*, i quali si canalizzano e formano i tubi endocardici del cuore che a loro volta si fondono e danno origine al *tubo cardiaco* alla fine della terza settimana. Dal tubo cardiaco origina l'*endocardio*, lo strato di rivestimento endoteliale interno del cuore; dal mesoderma splanchnico circostante originano il *miocardio* e le formazioni connettivali valvolari. Il pericardio viscerale o epicardio deriva dalle cellule

mesoteliali distribuite sopra il miocardio e gradualmente si estende e circonda completamente il tubo cardiaco.

“Il cuore e la cavità pericardica si vanno a disporre ventralmente all'intestino e caudalmente alla membrana orofaringea.” [3]

Contemporaneamente il tubo cardiaco si sviluppa alternando dilatazioni e restringimenti che lo dividono in cinque parti: il *bulbo*, diviso in *tronco arterioso primitivo*, collegato all'*aorta dorsale* tramite sei *archi aortici*, *cono* e *ventricolo primitivo destro*; il *ventricolo sinistro*; l'*atrio* e il *seno venoso*, in cui sboccano le vene. Da qui, attraverso fenomeni di allungamento e torsione si arriva al cuore definitivo caratterizzato da un atrio e un ventricolo destro separati da una valvola, e un atrio e un ventricolo sinistro anch'essi separati da una valvola. Le due valvole originano dal *canale atrioventricolare comune* che viene separato in un canale destro, la futura *valvola tricuspide*, e uno sinistro, la *valvola mitrale*.

Il cono e il tronco arterioso vengono separati in un canale polmonare e uno aortico da un setto, il quale va a fondersi con un setto interventricolare così che il ventricolo destro, in continuità con il canale e con l'arteria polmonare, viene separato dal ventricolo sinistro in continuità con il canale aortico e con l'aorta. Infine per quanto riguarda la cavità atriale, la sua divisione rimane incompleta durante tutto lo sviluppo embrionale e fetale per la presenza di un foro interatriale, il *foro ovale di Botallo* che alla nascita si occlude. Questo funziona come una valvola unidirezionale che permette il passaggio di sangue da destra a sinistra.

Dai sei archi aortici origina l'*arco dell'aorta*, con i vasi diretti alla regione cervicale e agli arti superiori; origina inoltre l'*arteria polmonare* con un collegamento con l'aorta che persiste fino alla nascita. Dall'aorta dorsale originano i vasi dell'arto inferiore e le *arterie vitelline* che evolvono nel *tronco celiaco* e nelle *arterie mesenteriche*; grazie alle isole emoangioblastiche hanno origine le *arterie ombelicali* che raggiungono la placenta.

Nel seno venoso confluiscono le *vene cardinali*, che danno origine alle *vene polmonari*, e le *vene vitelline* che danno origine al sistema portale. Successivamente si sviluppano le *vene sovracardinali* che danno origine al sistema delle vene cave e dei loro affluenti. [1]

1.2.2.2 Circolazione fetale

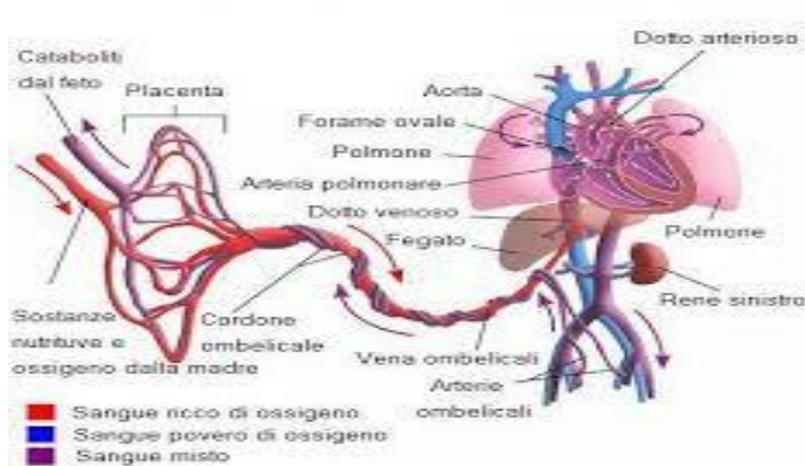


Figura 1.3: Rappresentazione della circolazione fetale

Durante la vita intrauterina la circolazione corporea è organizzata in modo che gli scambi gassosi e l'apporto di materiali nutritivi si realizzino attraverso la placenta.

Il sangue del feto giunge alla placenta mediante le due arterie ombelicali: "sono questi rami delle *arterie iliache* che, attraverso il cordone ombelicale, raggiungono la placenta portando sangue venoso".[1] Nella placenta si capillarizzano e dai capillari placentari si forma la *vena ombelicale* che attraverso il cordone ombelicale, raggiunge il feto portando sangue ossigenato e ricco di materiali nutritivi (sangue arterioso). La vena ombelicale attraverso il *dotto venoso di Aranzio*, canale di raccordo, si apre nella vena cava inferiore che, trasportando sangue ossigenato, sbocca nell'atrio destro del cuore. In quest'ultimo giunge anche la vena cava superiore, che passa nel ventricolo destro e prende la via dell'arteria polmonare.

Poiché nel feto i polmoni non svolgono le funzioni proprie della vita postnatale, l'arteria polmonare è collegata all'aorta tramite il *dotto arterioso di Botallo*, che permette al sangue, spinto dal ventricolo destro, di evitare la circolazione polmonare e passare direttamente nella circolazione generale. Inoltre, come già visto precedentemente, essendo i due atri collegati mediante il forame ovale di Botallo, nella circolazione fetale non esiste una netta separazione tra sangue venoso e sangue arterioso: sia questa comunicazione che quella tra l'aorta e l'arteria polmonare fanno sì che i rami dell'aorta ascendente e dell'arco aortico, ricevano sangue prevalentemente arterioso, mentre nei rami dell'aorta discendente giunge sangue prevalentemente venoso. Per questo motivo, nel feto, la testa, gli arti superiori, il

cuore e il fegato sono più sviluppati del resto del corpo, che riceve sangue più povero di ossigeno.

Subito dopo la nascita: il cordone ombelicale viene reciso; la vena ombelicale dà origine al legamento rotondo del fegato; il dotto venoso di Aranzio e il dotto arterioso di Botallo danno origine ai legamenti omonimi.[1]

1.2.3 Sistema nervoso

Il sistema nervoso inizia a prendere forma nell'embrione dalla terza settimana di sviluppo, in cui dal mesoderma intraembrionale inizia a formarsi la *placca neurale* che sollevandosi forma le *creste neurali*, le quali vanno a delimitare la *doccia neurale*, da cui si sviluppa, come già visto, il tubo neurale, primo abbozzo del sistema nervoso.

Successivamente comincia un processo di fusione delle creste neurali, le quali, migrando al di sotto dell'ectoderma danno origine ai gangli spinali e simpatici. Tale processo termina alla fine della quarta settimana in cui si ha la chiusura del tubo neurale.

Nella regione cefalica si sviluppano tre vescicole, il *prosencefalo*, il *mesencefalo* e il *romboencefalo*, mentre nella regione caudale il tubo neurale conserva una forma tubulare e dà origine al *midollo spinale*. Le vescicole encefaliche si suddividono ulteriormente fino a formarsi di sei vescicole. Il prosencefalo, infatti, si suddivide in *telencefalo* e *diencefalo*, mentre il romboencefalo in *metencefalo* e *mielencefalo*. Da queste suddivisioni originano le formazioni definitive dell'encefalo.

Dal telecefalo si formano i due *emisferi cerebrali* e hanno origine i *bulbi olfattivi*, mentre dal diencefalo l'omonima formazione dell'encefalo definitivo.

Dalle altre tre vescicole originano il *tronco encefalico* e il *cervelletto*, il quale origina da un abbozzo che si forma a partire dalla superficie dorsale del metencefalo.

Durante la formazione dell'encefalo, la cavità del tubo neurale subisce numerose suddivisioni, espansioni e ripiegamenti, fino a che, al termine dello sviluppo, saranno presenti quattro ventricoli: due negli emisferi telencefalici, uno a livello del diencefalo, comunicante con i precedenti, uno che si sviluppa a livello del metencefalo e mielencefalo, infine, uno a livello del cervelletto. Quest'ultimo comunica con il terzo ventricolo attraverso l'*acquedotto di Silvio*, canale che percorre il mesencefalo, mentre caudalmente continua nel canale centrale del midollo spinale. Il terzo ventricolo inoltre è costituito da tre rigonfiamenti: l'epitalamo, il talamo e l'ipotalamo.[1]

Le cellule che compongono il sistema nervoso originano dall'epitelio del tubo neurale e delle creste neurali e proliferano ispessendo le pareti del tubo neurale e differenziandosi in diverse linee cellulari: "gli *ependimoblasti*, "da cui deriva l'*ependima* di rivestimento dei ventricoli encefalici; gli *spongioblasti*, precursori di cellule di sostegno come gli *oligodendrociti* e gli *astrociti*(le *cellule della microglia* del midollo spinale); i *neuroblasti* da cui derivano gli *interneuroni* che collegano tra loro sia i vari distretti del sistema nervoso centrale, sia i neuroni radicolari (presenti nella *sostanza grigia* del midollo), i cui prolungamenti abbandonano il tronco encefalico e il midollo spinale per raggiungere gli organi periferici." [3]

Dalle creste neurali derivano i *neuroni sensitivi*, con il corpo localizzato nei gangli spinali e i prolungamenti diretti sia verso i recettori sensitivi periferici, sia verso il sistema nervoso centrale; inoltre da esse derivano anche le *cellule di Schwann* dei nervi periferici.

A livello del midollo spinale e del tronco encefalico, le radici sensitive dei nervi entrano nel sistema nervoso centrale mentre quelle motorie escono.

Il midollo spinale è organizzato in modo segmentario e ciascun segmento, detto *neuromero*, corrisponde al tratto di midollo che riceve e invia i prolungamenti di una singola coppia di radici sensitive e delle corrispondenti radici motorie. Tali radici si uniscono a breve distanza dal midollo per formare i *nervi spinali*, i quali fuoriescono dalla colonna vertebrale, tra una vertebra e l'altra. Questa rigorosa segmentarietà dei nervi spinali è parzialmente conservata dal tronco encefalico, da cui escono i *nervi cranici motori e sensitivi* in numero di dieci paia, cui vanno aggiunti il *nervo olfattivo* e il *nervo ottico*, che raggiungono direttamente il telencefalo e il diencefalo. [1]

1.2.4 Sistema respiratorio

1.2.4.1 Organi respiratori superiori

Come per il sistema nervoso, anche gli organi superiori del sistema respiratorio, quali la *faringe* e le *cavità nasali*, si sviluppano, a partire dalla terza settimana, dal mesoderma intraembrionale, da cui origina la membrana *buccofaringea*. Da questa originano le formazioni *branchiali*, costituite da cinque archi di ispessimento mesodermico: gli *archi branchiali o faringei*, i quali, delimitando la *faringe*, iniziano a svilupparsi a partire dalla quarta settimana non appena le cellule della cresta neurale migrano nella futura regione

della testa e del collo. Gli archi sono separati da solchi ectodermici, i *solchi faringei*, e da *tasche* endodermiche.[1]

Il primo arco dà origine al *processo mascellare*, da cui originerà la *mascella*, *l'osso zigomatico* e parte dell'*osso temporale*, e al *processo mandibolare*, che forma la *mandibola*. Tali processi delimitano la cavità orale primitiva, lo *stomodeo*, che ha per fondo la membrana buccofaringea. Il secondo arco, invece, dà un contributo fondamentale nella formazione dell'*osso ioide*.

Successivamente, si evidenziano *due fossette nasali*, delimitate da ispessimenti mesodermici, i *processi nasali mediali*. Questi, insieme ai *processi palatini*, originati dai processi mascellari, si fondono tra loro dividendo lo stomodeo in cavità buccale inferiormente e nasale superiormente, quest'ultima divisa in due dal setto nasale.

Anche i processi mandibolari e mascellari si fondono lateralmente dando origine alle guance, anteriormente dando origine al mento e labbro inferiore, inferiormente costituiscono il pavimento della bocca e la lingua.

I solchi faringei, in seguito, spariscono eccetto il primo paio che insieme alla tasca corrispondente danno vita alle formazioni dell'orecchio, di cui è superficialmente visibile il padiglione auricolare.[3]

1.2.4.2 Organi respiratori inferiori

La parte inferiore del sistema respiratorio, detta anche *apparato branchiale o faringeo*, inizia a svilupparsi intorno alla metà della quarta settimana. Il primo abbozzo respiratorio si evidenzia come un'escrescenza della parete ventrale della faringe primitiva, il *solco laringotracheale*. L'endoderma che lo riveste dà origine all'epitelio e alle ghiandole della laringe, della trachea, dei bronchi e all'epitelio polmonare.

Il solco produce un *diverticolo laringotracheale* che è situato nell'intestino anteriore dal quale si separa per formare il *setto tracheoesofageo*, il quale porterà alla formazione dell'*esofago* e del *tubo laringotracheale*. Quest'ultimo durante la quarta settimana dà origine ad un abbozzo polmonare che si divide in due abbozzi bronchiali. Ciascuno di questi, subito si ingrandisce e forma il *bronco primario o principale*, destro e sinistro (il primo leggermente più ampio del secondo), da cui deriveranno i due *bronchi secondari*. Sul lato destro il bronco secondario superiore alimenta il lobo superiore del polmone, mentre il bronco secondario inferiore si suddivide in due bronchi, uno che raggiunge il lobo medio del

polmone destro e l'altro il lobo inferiore. A sinistra i due bronchi secondari sboccano nei lobi superiore e inferiore del polmone.

Ciascun bronco secondario va incontro ad una progressiva suddivisione per formare i *bronchi segmentali*, i quali con il mesenchima che li circonda costituiscono il primo abbozzo di un *segmento broncopolmonare*. "La suddivisione continua fino a 17 ordini di ramificazione, per poi continuare dopo la nascita fino a 24". [3]

Lo sviluppo dei polmoni è diviso in quattro periodi: il *periodo pseudoghiandolare*, durante il quale si formano i bronchi e i bronchioli terminali; il *periodo canalicolare* in cui si sviluppano i bronchioli respiratori e i dotti alveolari, e il tessuto polmonare diviene intensamente vascolarizzato; infine il *periodo di sacco terminale* che va dalla ventiquattresima settimana alla nascita; il *periodo alveolare*, ossia lo stadio finale di sviluppo dei polmoni che si estende dall'ultimo sviluppo fetale fino alla fanciullezza, in cui dopo la nascita si formano circa il 95% degli alveoli maturi.

Nel periodo di sacco terminale i dotti alveolari danno origine ai *sacchi terminali* (gli alveoli primordiali) rivestiti dalle *cellule alveolari o pneumociti di primo tipo*, attraverso le quali avvengono gli scambi gassosi. Sparse tra le cellule epiteliali si trovano *pneumociti di secondo tipo* che secernono il *surfattante polmonare*, "una complessa miscelanza di fosfolipidi che aumenta negli stadi terminali della gravidanza e che ha il compito di abbassare la tensione superficiale e facilitare l'espansione dei sacchi terminali". [3]

Il sistema respiratorio si sviluppa in maniera tale da essere capace di iniziare subito alla nascita la sua funzione. Per far sì che i polmoni siano capaci di respirare, deve essere presente una certa quantità di surfattante. Un'insufficienza di quest'ultimo potrebbe portare ad una mancata apertura degli alveoli e alla sindrome di insufficienza respiratoria.

Prima della nascita si instaurano movimenti respiratori con forza sufficiente a causare l'aspirazione del liquido amniotico, infatti alla nascita i polmoni sono per metà ancora pieni di liquido, proveniente dalla cavità amniotica, che viene espulso attraverso tre vie: la bocca e il naso per la pressione esercitata durante il parto, nei capillari polmonari e nelle arterie e vene polmonari. [3]

1.2.5 Apparato muscoloscheletrico

L'apparato muscoloscheletrico si sviluppa dalle cellule mesodermiche e dalle cellule delle creste neurali. Quando nella terza settimana di sviluppo si formano la *notocorda* e il tubo neurale, il mesoderma intraembrionale laterale a queste strutture si ispessisce formando due colonne longitudinali, le quali diventano segmentate in blocchi di tessuto mesodermico, i *somiti*. Questi esternamente “appaiono come dei sollevamenti tondeggianti lungo la superficie dorsolaterale dell'embrione e arrivano fino a 44 coppie: quattro occipitali, otto cervicali, dodici toracici, cinque lombari, cinque sacrali e i restanti coccigei”. [3]

Ciascun somite è suddivisibile supero-lateralmente in *dermatotomo*, medialmente in *miotomo*, inferiormente in *sclerotomo*; da cui derivano rispettivamente il derma cutaneo, i muscoli scheletrici e il *mesenchima* che dà origine ad osso e cartilagine.

Le cellule mesenchimali dello sclerotomo migrano per circondare la corda dorsale e dare origine allo scheletro assiale. Il mesenchima derivato da ciascun somite si divide in una *metà caudale* e una *craniale* che danno origine ad un corpo vertebrale intersegmentato.

Dal tessuto posto tra le due metà dello sclerotomo origina il *disco intervertebrale*.

La corda dorsale resta centralmente al disco intervertebrale come *nucleo polposo*, mentre dagli abbozzi dei corpi vertebrali originano abbozzi dorsali che circondano il tubo neurale formando gli *archi vertebrali*, e abbozzi laterali che si portano nella zona del miotomo per formare i *processi trasversi* e le *coste* a livello toracico e, *processi costiformi* in altri tratti della colonna vertebrale.

Nelle aree dove si sviluppa la cartilagine, nella quinta settimana, il mesenchima si condensa e forma i *centri di condriificazione* per formare modelli di ossa cartilaginee. I *centri di ossificazione* compaiono in questi modelli entro la fine del periodo embrionale e le ossa si ossificano successivamente attraverso l'*ossificazione condrale*.

Per quanto riguarda la testa, il *neurocranio*, che rappresenta la base e la volta cranica che circondano l'encefalo, e lo *splancocranio*, che costituisce le ossa della faccia, derivano, il primo dal mesenchima della corda dorsale e dai quattro somiti artificiali, il secondo dai primi due archi branchiali. L'ossificazione avviene, dagli abbozzi cartilaginei (*ossificazione encondrale*) a livello della base cranica, mentre ha luogo direttamente dal mesenchima (*ossificazione intramembranosa*) a livello di volta cranica e splancocranio.

Dal miotomo prendono origine i *premioblasti*, da cui derivano le fibre muscolari striate della muscolatura scheletrica, in seguito a differenziamento in *mioblasti* che si organizzano per

dare origine ad unità contrattili, i *sarcomeri*. A livello del tronco i mioblasti danno origine dorsalmente ai *muscoli estensori* della colonna vertebrale, mentre ventralmente ai *muscoli flessori*. Per quanto riguarda i tendini, indipendentemente dal mesenchima, si sviluppano e si connettono alle fibre muscolari scheletriche.[3]

1.2.5.1 Sviluppo degli arti

Gli abbozzi degli arti compaiono all'inizio del secondo mese di vita intrauterina come "sottili creste di mesoderma poste lateralmente all'embrione e ventralmente ai somiti, a livello cervico-toracico e lombo-sacrale".[1] L'abbozzo è appiattito dorso ventralmente e presenta un margine ispessito da cui derivano la mano e il piede. Dal mesenchima degli abbozzi originano le ossa e i muscoli degli arti, in particolare alla base di questi abbozzi sono presenti ingrossamenti da cui derivano la muscolatura e le ossa dei *cingoli scapolare e pelvico*. L'estremità dilatata e appiattita degli abbozzi presenta quattro solchi radiali che delimitano cinque ispessimenti cilindrici, le dita, che si accrescono estendendosi oltre la massa dell'abbozzo.

Durante il loro accrescimento, gli arti, mostrano una *piega ventrale* a livello dell'articolazione del gomito e del ginocchio che determina l'avvicinamento dell'estremità anteriore e posteriore alla parete del tronco.

Inizialmente gli abbozzi degli arti sono diretti caudalmente, poi si proiettano ventralmente e ruotano sul loro asse longitudinale con diversa orientazione e grado tra arti superiori e inferiori. [1]

Lo sviluppo degli arti procede a partire dagli abbozzi cartilaginei che si accrescono a partire dalla *diafisi* e si estendono verso le *epifisi*, in cui si formeranno centri di ossificazione con l'interposizione di cartilagine di accrescimento che permette la crescita dell'osso in lunghezza. Le articolazioni degli arti sono *diartrosi* (articolazioni caratterizzate da un'estrema mobilità e dalla presenza della *capsula articolare*) e si sviluppano da setti mesenchimali posti tra le estremità di due ossa lunghe. Dal tessuto a contatto con l'estremità degli abbozzi si forma il *pericondrio* delle due epifisi, mentre lo strato intermedio è vascolarizzato e presenta una cavità per costituire la *membrana sinoviale* che riveste internamente la capsula articolare, la quale protegge e mantiene l'intero complesso articolare. [3]

1.2.6 Apparato digerente

All'inizio della quarta settimana, l'*intestino primitivo* si forma dalla parte del sacco vitellino che è incorporata nell'embrione. L'endoderma dell'intestino primitivo dà origine all'epitelio di rivestimento della maggior parte del *tubo digerente*, delle *vie biliari* assieme al *parenchima* (tessuto di rivestimento) delle sue ghiandole, inclusi il *fegato* e il *pancreas*. [3]

L'intestino primitivo viene diviso in tre parti: *intestino anteriore*, *medio* e *posteriore*.

L'intestino anteriore, ventralmente al *setto trasverso* (il futuro *diaframma* che separa la cavità toracica da quella addominale), dà origine all'*esofago*, mentre posteriormente allo *stomaco*, al *duodeno* e ai suoi annessi *pancreas* e *fegato*; inoltre i suoi derivati sono anche la faringe e le cavità nasali e il tratto inferiore dell'apparato respiratorio già descritti precedentemente.

Lo stomaco, a causa del diverso ritmo di crescita delle sue pareti, assume un andamento ricurvo e forma *la grande e la piccola curvatura*. Contemporaneamente, gli abbozzi del fegato, della colecisti e del pancreas hanno origine dalla parte prossimale del duodeno e si accrescono nel *mesogastrio*, nel cui spessore si sviluppa la *milza*.

Dal duodeno si sviluppano tre estroflessioni: la *gemma epatica* e due *gemme pancreatiche*. La prima porta alla formazione del *coledoco* e del fegato, la seconda porta alla formazione dei *dotti pancreatici*, *minore* e *maggiore*. Il mesogastrio ventrale, invece, viene diviso in due porzioni, una posta tra stomaco e fegato, il *piccolo omento*, e una tra il fegato e l'addome, il *legamento falciforme*.

In seguito, questi organi sono sottoposti a rotazione che sposta il fegato verso la parte destra della cavità addominale, mentre il duodeno e il pancreas entrano in contatto con la parete posteriore dell'addome, alla quale entrambi aderiscono, diventando *retroperitoneali*.

In seguito alla rotazione dello stomaco viene a formarsi uno spazio chiamato *borsa omentale*, che fondendosi con la tasca di mesogastrio, dà origine al *grande omento*, un notevole accrescimento che si estende sui visceri situati nella porzione inferiore dell'addome.

Dall'intestino medio si differenziano la porzione distale del *duodeno*, il *digiuno*, l'*ileo* e oltre la metà dell'*intestino crasso*, che comprende il *cieco*, il *colon ascendente* e il *colon trasverso*. L'intestino medio è piegato ad *ansa convessa* anteriormente, detta *ansa intestinale primitiva*, la quale ruotando, dispone il futuro ileo a sinistra e l'intestino crasso a destra.

Infine, l'intestino posteriore è dilatato caudalmente per formare la *cloaca*, mentre nella parte anteriore originano il *terzo di sinistra del colon trasverso*, il *colon discendente*, il *sigma*,

il *retto* e la maggior parte del *canale anale*. Nelle settimane successive si allunga spostando la propria estremità anteriore lungo la parete sinistra della cavità addominale, fino ad arrivare all'altezza dello stomaco. [3]

1.2.7 Sistema urinario

Durante la quarta settimana di sviluppo, l'apparato urinario origina dal mesoderma intermedio con la formazione di tre distinti abbozzi: il *pronefro*, si sviluppa per primo a livello più craniale e regredisce mentre si sviluppa il *mesonefro* nella regione dorsale; quest'ultimo a sua volta si modifica in formazioni con diverse funzioni e si origina il *metanefro*, abbozzo del rene definitivo.

Le unità funzionali deputate alla formazione dell'urina prendono il nome di *nefrotomi* nel pronefro e mesonefro, mentre *nefroni* nel metanefro. I primi formano lateralmente un dotto longitudinale che li collega fra loro e prosegue nel *dotto di Wolff*.

I nefroni del rene definitivo, invece, iniziano a formarsi nella porzione più bassa del mesoderma intermedio, il *blastema metanefrico*, a partire dal terzo mese di sviluppo.

Il dotto di Wolff si espande fino ad aprirsi nel cosiddetto *seno urogenitale*, da cui origina la *vescica*, e da ogni sbocco si sviluppa la *gemma ureterica* che, raggiugendo il blastema metanefrico, si fonde con un ramo dell'aorta dorsale, la futura *arteria renale*. Nel blastema, la gemma ureterica si espande e si accresce per formare il *bacinetto renale*, i *calici maggiori* e *minori* e infine i *dotti collettori*. Intorno a questi dotti si organizzano i nefroni a partire da vescicole che si allungano a formare tubuli con un'estremità che avvolge un *glomerulo vascolare*, la *capsula di Bowman* e un'altra estremità che si fonde con il dotto collettore a formare l'*ansa di Henle*.

Nel frattempo il punto di origine della gemma ureterica dal dotto di Wolff viene raggiunto dalla parete posteriore del seno urogenitale, con conseguente comunicazione dell'uretere con la vescica.

Il dotto di Wolff, nelle settimane successive di sviluppo, migra nella direzione caudale della vescica nel maschio, mentre regredisce nella femmina. Lateralmente a questo dotto si sviluppa un secondo sistema di dotti: il dotto di Muller.

All'inizio dello sviluppo, i reni sono localizzati nella pelvi, gradualmente si spostano nell'addome, questa ascesa è dovuta ad un accrescimento sproporzionale delle regioni lombari e sacrali del feto.[1]

1.2.8 Sistema endocrino

1.2.8.1 Ghiandola pituitaria

La *ghiandola pituitaria* o *ipofisi cerebrale* ha un'origine ectodermica ed è composta da due tipi di tessuto completamente differenti: l'*adenoipofisi* o lobo anteriore, "parte ghiandolare che ha origine dall'ectoderma della bocca (la *tasca ipofisaria* o *tasca di Rathke*)" [3], e la *neuroipofisi* o lobo posteriore, parte nervosa che si origina dal neuroectoderma. La sua formazione avviene già a partire dalla terza settimana, nella regione del diencefalo che forma l'ipotalamo e inizia la produzione di ormoni già a partire dal quarto mese di gestazione. L'ipofisi può anche secernere quantità crescenti di *ossitocina* che potrebbero facilitare le *contrazioni uterine*. [1]

1.2.8.2 Tiroide

La ghiandola tiroide è la prima ghiandola endocrina a svilupparsi nell'embrione. Inizia a formarsi subito dopo la fecondazione, da un ispessimento della faringe primitiva, il *diverticolo tiroideo*. Con lo sviluppo dell'embrione, per un breve tempo, la ghiandola tiroidea è connessa con la lingua attraverso uno stretto tubo, il *dotto di tireoglosso*. Durante la settima settimana, assume la forma definitiva e raggiunge persino la posizione definitiva nel collo. La tiroide a partire dal quarto mese inizia a concentrare iodio, e alla fine del quinto la sintesi di ormoni tiroidei.[1]

1.2.8.3 Ghiandole surrenali

La *corticale* e la *midollare* delle ghiandole surrenali hanno origini differenti. Le cellule che formano la corticale fetale derivano dall'epitelio mesodermico che riveste la parete addominale; le cellule della midollare derivano da un *ganglio simpatico*, che deriva dalle creste neurali, e non appena vengono circondate dalla corticale fetale, queste cellule si differenziano in *cellule secernenti* della midollare surrenale. La differenziazione delle cellule corticali surrenali, invece, inizia durante il tardo periodo fetale.

Le ghiandole surrenali del feto sono molto importanti perché secernono notevoli quantità di *cortisolo*, un ormone che favorisce la contrattilità dell'utero.[1] [5]

1.3 Adattamenti fisiologici materni alla gravidanza

1.3.1 Accumulo di nutrienti e innalzamento del metabolismo basale

Durante la gravidanza, il corpo materno subisce numerose modificazioni dovute alla presenza del feto e alla sua crescita costante soprattutto nell'ultimo semestre di gestazione in cui il suo peso raddoppia.

L'aumento di peso in gravidanza per la madre è di circa 11-16 kg, imputabili in parte al feto, ma anche all'accumulo di liquido amniotico, alla placenta e alle membrane fetali. Si assiste ad una crescita del volume sanguigno e di liquido extracellulare, che viene eliminato dopo il parto, cioè dopo la perdita di *ormoni placentari* che hanno la funzione di trattenere i liquidi. Spesso si verifica un aumento dell'appetito, causato in parte dalla sottrazione di sostanze nutritive del sangue materno effettuata dal feto, in parte per fattori ormonali.

Il *metabolismo basale* della madre, ossia "il dispendio energetico necessario per le funzioni vitali" [1], si innalza di circa il 15%, nella seconda metà della gestazione, a causa dell'aumentata secrezione di molti ormoni. Inoltre, per il maggiore carico che deve sostenere utilizza una quantità di energia superiore alla norma.

La madre, nell'ultimo mese di gravidanza, di solito non riesce ad assumere dal tratto gastrointestinale *proteine, calcio, fosforo e ferro* in quantità sufficienti per sopperire alle esigenze del feto. L'organismo, però, quasi a voler anticipare questa necessità, inizia ad immagazzinare questi nutrienti, sin dall'avvio della gravidanza, per utilizzarli poi negli ultimi mesi di gestazione. Queste riserve si accumulano nelle opportune sedi di deposito del corpo materno e in parte anche nella placenta. [5]

1.3.2 Aumento del volume del sangue

Poco prima del termine della gestazione, il *volume ematico* della madre è maggiore di circa il 30% rispetto al valore normale. Questo aumento considerevole è dovuto principalmente a fattori ormonali, in quanto "sia l'*aldosterone* che gli *estrogeni* fanno aumentare la ritenzione di liquido da parte dei reni." [5]

L'aldosterone, in particolare, è un ormone prodotto dalla corticale del surrene che "agisce, infatti, sul tasso ematico di sali minerali, aumentando il riassorbimento renale di ioni sodio regolarizzando il volume dei liquidi extracellulari". [5]

Anche il *midollo osseo* diventa sempre più attivo e produce una quantità maggiore di globuli rossi che vanno ad unirsi al maggior volume di liquido. La madre possiede circa due litri di

sangue in più, di cui una parte viene perduta nel corso del parto, godendo quindi di un ampio margine di sicurezza.

1.3.3 Aumento della respirazione

A causa degli aumenti del metabolismo basale e della massa corporea, “la donna vicina al parto produce una quantità superiore di ossigeno di circa il 20% rispetto alla norma e produce anche una quantità di anidride carbonica aumentata”. [5] Questo provoca un aumento della *ventilazione polmonare*, cioè aumentano gli scambi gassosi attraverso i quali l’aria inspirata dall’organismo cede ossigeno al sangue e l’anidride carbonica che fuoriesce dal sangue, viene eliminata tramite l’espiazione nell’ambiente esterno. [1] Si pensa, inoltre, che questo aumento sia provocato anche dalla presenza di *progesterone*, un ormone steroideo che rende più sensibile il centro respiratorio all’anidride carbonica.

Nello stesso momento l’utero, come visto precedentemente, aumentando di volume, comprime verso l’alto i visceri addominali, che a loro volta spingono verso l’alto il diaframma e quindi la normale escursione diaframmatica durante il respiro viene ridotta.

Di conseguenza, in gravidanza, la frequenza respiratoria deve aumentare per assicurare un’adeguata ventilazione.[5]

1.4 Patologie materne in gravidanza

1.4.1 Ipertensione

1.4.1.1 Preeclampsia

“Quasi il 5% delle donne gravide, nel corso degli ultimi mesi di gestazione, presenta un’*ipertensione* indotta dalla gravidanza, ovvero un rapido aumento della pressione arteriosa che si associa ad una forte perdita di proteine con le urine (*proteinuria*)”. [5]

Questa condizione prende il nome di *preeclampsia*, spesso caratterizzata anche da ritenzione idrica, aumento di peso e da edemi. Inoltre, si manifestano alterazioni dell’epitelio vascolare e *spasmi arteriosi* in molte parti del corpo, specialmente a livello del rene, del cervello e del fegato. Il *vasospasmo* riguarda la contrazione delle pareti dei vasi, in questo caso le arterie, con conseguente riduzione del flusso sanguigno e della *velocità di filtrazione glomerulare* (ossia “la filtrazione del sangue con l’eliminazione di sostanze di scarto e liquidi dannosi per il rene”). [1]

Solitamente la pressione arteriosa varia da un minimo di 60 *mmHg* (millimetri di mercurio) in condizioni *diastoliche* (rilassamento muscoli cardiaci) ad un massimo di 120 *mmHg* in condizioni *sistoliche* (contrazione di muscoli cardiaci). “Per donne affette da questa patologia, la pressione arteriosa diastolica è maggiore di 90 *mmHg*, mentre quella sistolica è maggiore di 140 *mmHg*”. [5]

Ci sono diverse teorie sulle cause di preeclampsia.

“Sono stati fatti vari tentativi per accertare se la preeclampsia sia dovuta ad un’eccessiva secrezione di *ormoni placentari o surrenalici*, ma non ci sono prove certe a favore di questa ipotesi. Secondo un’altra teoria, sarebbe da imputare ad un meccanismo autoimmune o allergico, legato alla presenza del feto, e i sintomi dovrebbero scomparire dopo la nascita del neonato”. [5]

Vi sono anche evidenze secondo le quali la preeclampsia potrebbe essere scatenata da un *insufficiente flusso sanguigno placentare*, con la liberazione da parte della placenta di sostanze dannose, soprattutto per i vasi materni. Quando lo sviluppo placentare è normale, le *arteriole materne* diventano più ampie, in modo da offrire meno resistenza al flusso sanguigno. In caso di preeclampsia le arteriole non vanno in contro a queste modificazioni, verificandosi un’insufficiente irrorazione della placenta, con conseguente malfunzionamento del trasferimento di ossigeno e nutrienti al feto.

In queste circostanze, la placenta libera sostanze che si riversano nel circolo materno danneggiando l’epitelio vascolare. [5]

1.4.1.2 Eclampsia

L’*eclampsia* è una forma estrema di preeclampsia, infatti assume una certa gravità per quanto riguarda i sintomi ad essa connessi: “è caratterizzata da spasmo vascolare generalizzato di grado estremo, *convulsioni cloniche (crisi epilettiche)* che si caratterizzano per fasi cicliche di contrazione e rilassamento muscolare), talvolta seguite da coma, forte riduzione della funzione renale e disfunzione epatica”. [5]

Di solito compare poco prima del parto, e se non viene trattata in tempo l’eclampsia è mortale in una percentuale molto alta di casi.

Il trattamento terapeutico più utilizzato è basato sull’uso di *farmaci vasodilatatori* per riportare la pressione arteriosa a livelli normali, seguito immediatamente dal parto e se occorre parto cesareo, in questo modo la mortalità si riduce all’1% o anche meno. [5]

1.4.2 Diabete gestazionale

La gravidanza può risultare complicata a causa del diabete in due casi: quando le donne già affette da diabete (*diabete pregestazionale o conclamato*) cominciano la gravidanza, oppure quando donne in precedenza sane, sviluppano una ridotta tolleranza al glucosio e diabete per la prima volta in gravidanza (*diabete gestazionale*).

La gravidanza, infatti, è uno stato "*diabetogenico*" [5] in cui l'ambiente ormonale prevalente favorisce uno stato di insulino-resistenza, cioè aumenta la degradazione dell'insulina da parte della placenta e del rene. La maggior parte delle donne affette da tale patologia non riesce a compensare questi effetti che causano un aumento di glicemia e un'insufficiente produzione di insulina da parte dell'organismo.

"Pochi giorni di una dieta corretta consentono di normalizzare le glicemie nella grande maggioranza delle donne a cui viene diagnosticato il diabete gestazionale. Solo in una minoranza sarà necessario ricorrere alla terapia insulinica per controllare l'iperglicemia durante la gravidanza". [5]

Con un adeguato controllo metabolico e monitoraggio del benessere fetale è possibile lasciar progredire la gravidanza fino all'insorgenza spontanea del travaglio, altrimenti deve essere presa in considerazione l'induzione del parto.

Un diabete scarsamente tenuto sotto controllo, che insorge nelle ultime fasi della gravidanza, può condurre ad un eccessivo peso del neonato, e quindi anche a conseguenze a lungo termine per il bambino esposto ad un ambiente diabetico nell'utero, come sviluppare obesità e un diabete a sua volta più tardi nella vita.

Il diabete gestazionale, di norma, si risolve dopo il parto; tuttavia, la maggior parte delle donne in tale condizione è solita sviluppare tale malattia negli anni successivi alla gravidanza.[5]

1.4.3 Distacco prematuro della placenta

Il distacco intempestivo di placenta o *abruptio placentae* è il distacco prematuro dall'utero di una "placenta normalmente inserita" [5], di solito si verifica nel terzo trimestre, ma si può riscontrare dopo la ventesima settimana di gestazione.

È la seconda causa di sanguinamento del terzo trimestre, dopo la *placenta previa*, ossia "l'inserzione della placenta nel segmento uterino inferiore, tanto da poter occludere l'orifizio uterino interno". [5]

Le cause del distacco possono essere molteplici: si verifica più facilmente in donne che hanno già avuto precedenti gravidanze e soprattutto che hanno una malattia vascolare, inoltre può avvenire anche a causa di un trauma addominale.

La preeclampsia, ad esempio, predispone chiaramente a questa complicazione, in quanto come visto precedentemente, una delle cause è proprio il danno generalizzato alle pareti dei vasi sanguigni della placenta.

La placenta si stacca e causa un'emorragia importante; per ridurla, il miometrio si contrae e questa contrazione uterina è così grave e diffusa che impedisce la *circolazione utero-placentare*, tale da provocare *ipossia fetale*.

La gravità della sintomatologia dipende dal grado di distacco marginale, parziale o totale e dalla perdita di sangue.

In base alla complessità i trattamenti possono essere: riposo forzato, con monitoraggio continuo, se la gravidanza non è vicina al termine e se le condizioni della madre e del feto sono stabili; mentre in condizioni gravi, con possibile morte del feto, l'unica soluzione è un parto d'urgenza che sia cesareo o indotto, quest'ultimo seguito da una possibile *emorragia post parto*. [5]

1.5 Patologie fetali in gravidanza

1.5.1 Eventi intrapartum che causano ipossia fetale

Durante la vita fetale, l'apporto di ossigeno dipende dalla respirazione e dalla circolazione materna, dagli scambi gassosi attraverso la placenta, dalla circolazione fetale.

Un'alterazione di uno qualunque di questi sistemi può causare "un calo della concentrazione di ossigeno a livello del sangue arterioso fetale (*ipossiemia*), successivamente a livello tissutale (*ipossia*) ed infine a livello degli organi centrali (*asfissia*)". [6]

L'ipossiemia si verifica in quasi tutti i feti durante il travaglio; tuttavia con la presenza di ipossia e con successiva eventuale *acidosi metabolica* (elevata concentrazione di ioni idrogeno nella circolazione fetale), la gravità dipende sia dall'entità, durata e ripetitività degli eventi responsabili di un ridotto apporto di ossigeno fetale, sia dalle riserve metaboliche di ciascun feto ad inizio travaglio, grazie alle quali il feto è in grado di resistere all'ipossia e di sopportare condizioni di acidosi che sarebbero fatali per un adulto.

La patologia si verifica solamente quando vengono a mancare l'attività di supporto della placenta e le sostanze nutritive utilizzate come riserve.

Può accadere che la placenta non riesca più a smaltire come dovrebbe l'anidride carbonica e "la combinazione di quest'ultima insieme all'acqua può portare alla formazione di *acido carbonico*, con conseguente *acidemia respiratoria (o acidosi metabolica)*". [6] Il processo è velocemente reversibile con il ripristino degli scambi gassosi placentari, dal momento che "l'anidride carbonica è in grado di attraversare rapidamente la placenta".[6]

Durante il parto, le contrazioni uterine comprimono i vasi sanguigni materni all'interno del miometrio, diminuendo la "*perfusione placentare (ossia la capacità di passaggio del sangue all'interno della vascolarizzazione materno-placentare)*" [6], con possibile temporanea riduzione degli scambi gassosi materno-fetali.

Se durante le contrazioni il cordone ombelicale è compresso tra le parti fetali, o tra le parti fetali e la parete uterina, si può verificare la riduzione dell'apporto di ossigeno al feto, a causa della riduzione del flusso ematico all'interno del cordone; questo accade spesso ed è generalmente ben tollerato dal feto, a patto che la frequenza, la durata e l'intensità delle contrazioni uterine riescano a garantire un'adeguata ossigenazione fetale.

L'intervallo tra le contrazioni è di particolare importanza per il ripristino dell'ossigenazione fetale. Un'eccessiva contrattilità dell'utero porta ad ipossia fetale, con conseguente somministrazione di farmaci per cercare di ridurla e riportarla a velocità normali.

Altre complicanze intrapartum meno frequenti possono interferire con l'ossigenazione fetale. Il distacco di placenta e la rottura d'utero sono due importanti cause di alterazione dell'ossigenazione fetale. [6]

1.5.2 Aritmie fetali

Le *aritmie fetali*, ossia alterazioni del ritmo cardiaco, richiedono un'accurata gestione e un attento monitoraggio, soprattutto per le gravidanze ad alto rischio. Clinicamente le aritmie del feto possono essere classificate in tre tipi differenti: *contrazioni premature*, *tachiaritmie* e *bradiaritmie*.

Il controllo di aritmie fetali genetiche può facilitare la comprensione delle aritmie e fornire delle buone basi per un possibile trattamento. Per aritmie fetali benigne, non sono necessari trattamenti, ma c'è bisogno di un monitoraggio continuo, mentre aritmie persistenti con *scompenso cardiaco* (incapacità del cuore di assolvere alla normale funzione contrattile di pompa e quindi di soddisfare il normale apporto di sangue) richiedono trattamenti intrauterini o postnatali.

Il meccanismo delle aritmie dipende dalla generazione e dalla propagazione dell'impulso. Infatti può accadere che l'impulso, normalmente generato dal *nodo senoatriale*, viene comunque propagato dallo stesso, ma con un ritmo irregolare. [7]

1.5.2.1 Battiti ectopici prematuri

Le contrazioni premature sono tra le più comuni aritmie fetali. Possono avvenire contrazioni premature sia degli atri (*battito sopraventricolare*) che dei ventricoli (*battito ventricolare*).

Per contrazione prematura degli atri si intende l'origine dell'impulso differente da quello sinusale (*origina dal nodo senoatriale*), infatti l'impulso prematuro nasce quasi sempre al di fuori del nodo senoatriale, ma sempre negli atri. Questo tipo di contrazione isolata non costituisce alcun pericolo per il feto e raramente è associata ad anomalie cardiache.

Solitamente vengono identificate nel terzo trimestre di gravidanza e si risolvono spontaneamente prima del parto, anche se il monitoraggio continuo è necessario poiché potrebbero verificarsi episodi di *tachicardia sopraventricolare*.

Per contrazione prematura dei ventricoli, invece, si intende l'origine dell'impulso direttamente nei ventricoli invece che nel nodo del seno, meno comune rispetto a quella descritta precedentemente. Solitamente si verificano in feti cardiomiopatici (patologie che colpiscono il muscolo cardiaco).

La maggior parte di queste contrazioni spariscono prima della nascita, se persistono spesso si placano entro sei settimane e non dovrebbero causare aritmie gravi.

Il battito ventricolare è facilmente riconoscibile perché è quasi sempre preceduto da un battito corto, seguito da uno lungo. [7]

1.5.2.2 Tachiaritmie

Le tachiaritmie fetali, alterazioni del ritmo cardiaco caratterizzate da improvvise accelerazioni delle contrazioni, includono la *tachicardia sopraventricolare* e la *fibrillazione atriale*, che sono le cause più comuni di morbilità e mortalità, e quindi anche le più importanti da un punto di vista clinico.

Le tachicardie sopraventricolari sono aritmie che nascono dalle camere superiori del cuore (*atri*) o dal punto di collegamento elettrico tra camere superiori e inferiori (*giunzione atrio-ventricolare*), caratterizzate da un'elevata frequenza cardiaca maggiore di 100 battiti al minuto. Molto spesso queste aritmie si manifestano con inizio e fine improvvise separate da un lungo periodo di stabilità, infatti sono quasi sempre presenti e ricompaiono immediatamente dopo una transitoria interruzione. Si possono dividere in: *tachicardia atriale*, *tachicardia da rientro nodale*, *tachicardia da rientro atrio-ventricolare*. La prima può essere generata da presenza di un circuito di rientro localizzato in una delle camere superiori del cuore (atrio destro o sinistro); la seconda è legata alla presenza di un circuito di rientro localizzato in prossimità della giunzione atrio-ventricolare, che fa sì che questa sia composta di una o più *vie di conduzione* tra loro collegate; la terza ed ultima è legata alla presenza di un circuito di rientro costituito da un fascio muscolare che costituisce una via di conduzione atrio-ventricolare anomala e il normale sistema di conduzione atrio-ventricolare del cuore. Le fibrillazioni atriali sono caratterizzate dalla presenza di un'attività elettrica atriale disorganizzata, molto rapida e meccanicamente inefficace (l'atrio non si contrae in maniera ritmica e coordinata con l'attività dei ventricoli).

“Tra le tachiaritmie, la più comune nei feti è la prima circa 73.2 % contro 26.2%. Feti con tachicardia sopraventricolare con battiti maggiori di 180 battiti al minuto hanno la necessità di essere monitorati costantemente e potrebbero svilupparsi anche gravi conseguenze come morte intrauterina o ritardi mentali”. [7]

1.5.2.3 Bradiaritmie

In condizioni normali l'impulso elettrico si genera nel nodo seno atriale e viene condotto attraverso gli atri e in seguito ai ventricoli mediante il nodo atrioventricolare e il sistema di conduzione intraventricolare specializzato (fascio di His). Una bradiaritmia è un disturbo

nella genesi o nella conduzione dell'impulso elettrico, che può coinvolgere il nodo del seno con basse frequenze sinusali o blocco atrioventricolare. [7]

Il *blocco atrioventricolare*, disturbo di conduzione dell'impulso dagli atri ai ventricoli, può essere causato da disfunzioni congenite o danni acquisiti del nodo senoatriale.

Si possono distinguere diversi gradi di gravità. Il *blocco di primo grado*, che riguarda disturbi di conduzione dell'impulso dagli atri ai ventricoli, solitamente si risolve spontaneamente; nel *blocco di secondo grado* alcuni impulsi sono condotti e altri bloccati; nel *blocco di terzo grado o completo* nessun impulso atriale viene condotto ai ventricoli. Il feto con un blocco completo molto spesso ha anche difetti cardiaci congeniti. [7]

1.6 Il parto

1.6.1 Fattori ormonali e meccanici che stimolano la contrattilità uterina

Il parto è il processo tramite il quale il feto, la placenta e le membrane fetali vengono espulsi dalle vie genitali della madre. Verso la fine della gravidanza l'utero diventa sempre più eccitabile e alla fine comincia a contrarsi ritmicamente con una tale forza da espellere il feto. I fattori principali che inducono queste forti contrazioni finali responsabili del parto sono sia fattori ormonali, che inducono un aumento dell'eccitabilità dell'utero, sia fattori meccanici.

Da un punto di vista ormonale, gli ormoni coinvolti nella contrattilità dell'utero sono: progesterone, estrogeni e *ossitocina*.

Tra la sesta e la nona settimana di gestazione, la placenta è responsabile della produzione di *ormoni steroidi*: Il progesterone e gli estrogeni.

Il primo ha un ruolo molto importante nel controllare il regolare sviluppo del feto, impedire la lattazione prima del parto, rinforzare i muscoli della parete pelvica e soprattutto prevenire la contrazione dei muscoli dell'utero prima dell'inizio del travaglio.

Gli estrogeni sono implicati nel mantenimento, controllo e stimolazione della produzione di altri ormoni della gravidanza; contribuiscono al corretto sviluppo di molti organi del feto (polmoni, reni, fegato); stimolano la contrattilità dell'utero e controllano il corretto funzionamento della placenta.

Entrambi gli ormoni sono secreti in quantità progressivamente crescenti durante tutta la gravidanza, ma a partire dal settimo mese la secrezione degli estrogeni cresce, mentre quella del progesterone resta costante o diminuisce leggermente. In conclusione, si può dire che a

livello ormonale il *rapporto estrogeni-progesterone* aumenti in maniera tale, verso la fine della gravidanza, da costituire uno dei fattori responsabili della contrattilità dell'utero.

L'ossitocina è un ormone secreto dalla *neuroipofisi*, porzione posteriore della ghiandola pituitaria o ipofisi, che provoca specificatamente la contrazione dell'utero.

Infatti nel tempo, si è visto che la reattività dell'utero a determinate dosi di ossitocina aumenta negli ultimi mesi di gestazione e la sua secrezione da parte della neuroipofisi aumenta considerevolmente nel momento del travaglio. Inoltre anche il sistema endocrino del feto contribuisce nella stimolazione delle contrazioni dell'utero (paragrafo 1.2.8).

In alcuni casi c'è la necessità di indurre il travaglio, come nel caso di gravidanze protratte oltre il termine, il distacco prematuro della placenta o particolari condizioni fetali o materne a rischio che richiedono un intervento immediato. Per l'induzione del travaglio, si ricorre alla somministrazione dell'ossitocina che, infatti, aiuta a stimolare e favorire le contrazioni dell'utero.

Tra i fattori meccanici, invece, se ne individuano due di particolare importanza: stimolazione della muscolatura uterina e stimolazione del collo dell'utero. Di solito, infatti, lo *stiramento degli organi viscerali* dotati di muscolatura liscia è sufficiente ad esaltarne la contrattilità, pertanto gli stiramenti intermittenti che si verificano a causa del movimento del feto possono indurre tali contrazioni.

Spesso, per avviare il travaglio, si ricorre alla rottura delle membrane uterine per favorire lo *stiramento del collo dell'utero* da parte della testa del feto. Questo provoca la stimolazione delle *fibre nervose* che innervano il collo dell'utero, le quali trasmettono segnali che giungono fino al corpo dell'utero provocandone la contrazione. [5]

1.6.2 Inizio del travaglio. Teoria del feed-back positivo nel meccanismo d'avvio

Durante quasi tutti i mesi di gravidanza, nell'utero si manifestano periodicamente contrazioni deboli e lente, note come *contrazioni di Braxton Hicks*, che però, a mano a mano che ci si avvicina alla fine della gestazione, diventano più energiche. Si arriva così ad un certo punto in cui le contrazioni si modificano piuttosto bruscamente e diventano molto forti, al punto tale da avviare lo stiramento del collo dell'utero e la fuoriuscita del feto lungo il canale del parto, provocando così il parto stesso. Questo processo costituisce il travaglio e le contrazioni che consentono il parto sono definite *contrazioni del travaglio*.

“Secondo la teoria del *feedback positivo*, lo stiramento del collo dell’utero provocato dalla testa del feto diventerebbe alla fine sufficientemente intenso, da scatenare, in via riflessa, un forte aumento dell’attività contrattile del corpo dell’utero.” [5] Questo processo si ripeterebbe poi in continuazione, sino all’espulsione del feto.

Inoltre, è necessario considerare come le contrazioni uterine obbediscano alla teoria del feedback positivo: “una volta che la forza di contrazione dell’utero ha superato un certo valore critico, ciascuna contrazione porta a contrazioni successive, le quali diventano progressivamente sempre più robuste sino a raggiungere il massimo del loro effetto”. [5]

Quindi una volta che le contrazioni diventano così forti da mettere in moto questo tipo di feedback, per cui ogni contrazione è più forte di quella che la precede, allora il processo prosegue fino al suo completamento. Se in qualunque momento dopo il travaglio, qualche contrazione non dovesse riuscire ad eccitare sufficientemente l’utero, allora il feedback andrebbe incontro a regressione e le contrazioni del travaglio si esaurirebbero: questo spiega le numerose condizioni di falso travaglio nei quali le contrazioni diventano crescenti per poi esaurirsi.

Durante il travaglio, quando le contrazioni diventano molto forti, “dall’utero e dal canale del parto originano segnali dolorifici. Questi, oltre a causare dolore, evocano dei riflessi che si propagano agendo sui muscoli addominali che, contraendosi, offrono un grande contributo alla forza complessiva che consente di espellere il feto”. [5]

1.6.3 Gli stadi del travaglio

Le contrazioni uterine del travaglio iniziano nella parte alta del fondo dell’utero, propagandosi fino ad attraversare il corpo e la loro forza è piuttosto modesta in prossimità del collo, perciò ciascuna di esse tende a spingere il feto in basso verso il collo dell’utero.

È essenziale che le contrazioni del travaglio avvengano in maniera intermittente perché se fossero continue, potrebbero provocare la morte del feto, in quanto sono così forti da ostacolare, e talvolta arrestare, il flusso ematico placentare. Infatti bisogna fare attenzione nell’impiego di stimolanti della contrattilità uterina, come l’ossitocina, che a dosi eccessive possono indurre uno spasmo sostenuto dell’utero anziché contrazioni ritmiche, mettendo così a rischio il feto.

Il travaglio viene suddiviso in quattro stadi principali.

Il *primo stadio* del travaglio, che corrisponde alla progressiva dilatazione del collo uterino, dura fino a quando la dilatazione non è tale da lasciare passare la testa del feto (*periodo dilatante*). Può avere durata da 8 a 24 ore nella prima gravidanza, e durare pochi minuti in quelle successive. La testa del feto divarica le strutture del canale del parto a mano a mano che viene spinto verso il basso.

Dopo la dilatazione completa del collo dell'utero, le membrane fetali si rompono e il liquido amniotico fuoriesce dalla vagina. Poi la testa del feto avanza rapidamente nel canale del parto sino all'espulsione del bambino. Questo è il *secondo stadio* del travaglio, detto anche *periodo espulsivo*, della durata di circa 30 minuti.

Nel *terzo stadio o stadio placentare*, l'utero, dopo l'espulsione del feto, continua a contrarsi ancora per diversi minuti, diminuendo di volume, e creando una "forza di taglio" [5] tra la parete dell'utero e la placenta, tale da provocare il distacco di quest'ultima. [5]

CAPITOLO 2: LE CONTRAZIONI UTERINE

2.1 Genesi delle contrazioni uterine

È molto importante capire la *fisiologia* e la *genesi* delle *contrazioni uterine* per poter identificare eventuali anomalie che possono condurre a complicanze, come il parto pretermine o in casi più gravi all'interruzione del parto stesso.

L'esatta sequenza degli eventi che portano all'inizio delle contrazioni è ancora soggetta a diversi studi di ricerca. Come visto in precedenza però, sicuramente sono influenzate da fattori meccanici ed ormonali che contribuiscono all'attivazione di un utero precedentemente quiescente (dovuto all'azione del progesterone), in un organo contrattile. [8]

“La *fibrocellula muscolare* dell'utero, anche nella fase di riposo, presenta un *tono* che costituisce la *soglia* da cui origina la contrazione”. [9] Le fibrocellule muscolari lisce del miometrio, i *miociti*, sono contenute in una *matrice extracellulare*, costituita prevalentemente da collagene, che facilita la trasmissione della forza derivante da tale contrazione contemporanea di tali cellule.

Il miometrio presenta segni di attivazione consistenti in un aumento di una serie di proteine associate alle contrazioni come recettori per *prostaglandine* e *ossitocina*, attivazione di specifici canali ionici cellulari, responsabili della formazione delle *gap junctions*: “queste permettono la coordinazione e la sincronizzazione dello stimolo elettrico attraverso le cellule miometrali adiacenti”. [10] Infatti, grazie a questi ormoni, le giunzioni consentono la generazione di potenziali d'azione coordinati tra le varie cellule e la depolarizzazione di ognuna di loro.

In questo modo l'utero è in grado di rispondere all'azione stimolatoria di *ossitocina* e *prostaglandine*. Pertanto si è fatto strada il concetto di un effetto a cascata (*parturition cascade*) [10], in cui i vari elementi si intersecano tra loro in modo complesso e sequenziale senza che si individui un singolo fattore preponderante.

Le *prostaglandine*, oltre ad essere responsabili della formazione di giunzioni cellulari (*gap junctions*) stimolano la contrattilità dell'utero e la loro secrezione è aumentata dalla presenza dell'ormone CRH (*corticotropin releasing hormone*), prodotto dall'ipotalamo e dalla placenta materna.

Il rapido aumento della concentrazione di CRH si associa ad un parto più precoce, mentre un aumento lento ad un parto più tardivo. [9]

L'aumento dei livelli di CRH è inoltre responsabile della produzione di *glucocorticoide* da parte del feto che stimola la sintesi di prostaglandine e quindi la generazione delle contrazioni uterine. [10].

La coordinazione delle contrazioni richiede l'eccitazione individuale del miocita e la successiva propagazione del segnale alle cellule adiacenti, per questo vengono chiamati "pace-makers uterini". "Recenti studi di ricerca hanno collocato questi pacemakers uterini nel fondo dell'utero vicino alle tube di Falloppio". [10]

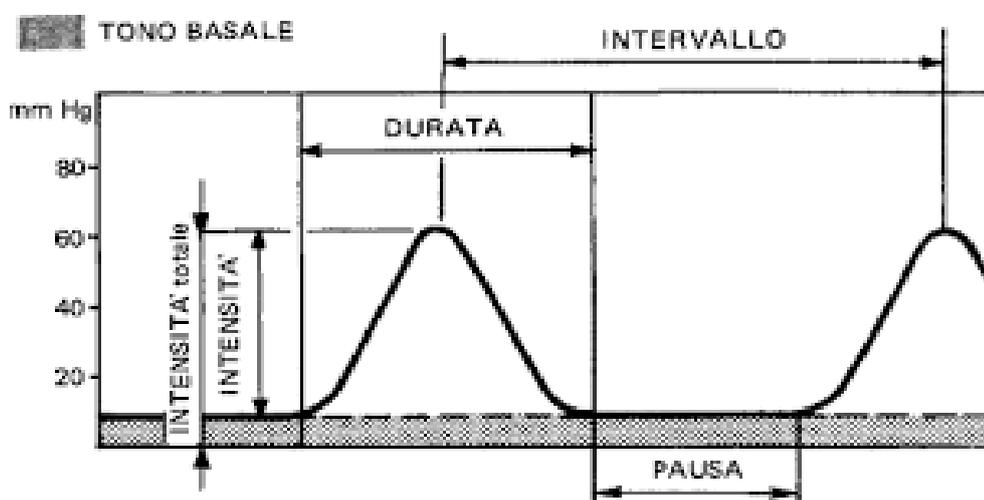


Figura 2.1: Rappresentazione delle contrazioni dell'utero. *Tono basale*: pressione esercitata dall'utero sul suo contenuto nell'intervallo tra due contrazioni misurata in mmHg e a riposo misura da 8 a 12 mmHg; *Frequenza*: numero di contrazioni nell'unità di tempo; *Intensità e durata*: differenza tra pressione massima al punto massimo della contrazione e tono basale.

La contrazione uterina nasce da una *differenza di potenziale* tra l'interno e l'esterno della fibrocellula, chiamato *potenziale a riposo* che per la muscolatura liscia è di -60 mV. Sotto l'influsso dei vari stimoli il potenziale viene ridotto fino a raggiungere il *potenziale soglia* di -55 mV.

Quando il valore di tale potenziale viene superato anche di poco, si ha una inversione di polarizzazione dovuta ad una modificazione della permeabilità della membrana (depolarizzazione), in cui c'è il passaggio di ioni Na⁺ (*sodio*) che entrano nella cellula e ioni K⁺ (potassio) che fuoriescono dalla cellula (*Pompa Sodio/Potassio*). [9]

Lo stato di eccitazione elettrica della membrana delle fibrocellule muscolari porta, con lo scambio di ioni Ca⁺⁺ (*calcio*), al loro accorciamento, cioè contrazione (*overshoot*) con liberazione di energia che può essere convertita in forza, per l'azione della *miosina* e dell'*actina*, proteine presenti nel *sarcomero* (unità contrattile del tessuto muscolare). La decontrazione avviene per ripolarizzazione della membrana. [9]

Le contrazioni uterine presentano varie caratteristiche, esse sono:

-*involontarie*: in quanto non è possibile controllarle volontariamente (l'utero infatti non è sottoposto a controlli dei centri nervosi cerebro-spinali);

-*peristaltiche*: perché si propagano come un'onda dal fondo al corpo dell'utero;

-*intermittenti*: in quanto dopo ogni contrazione si assiste ad un periodo di riposo, che con l'evolvere del travaglio diventa sempre più breve; questo intervallo è necessario alla fibrocellula muscolare per il rifornimento di energia. "Gli ioni Ca⁺⁺ sono necessari per l'azione degli enzimi che regolano la contrattilità del muscolo liscio". [9] Inoltre gli estrogeni favoriscono la contrattilità dell'utero promuovendo l'azione di sintesi per l'actina e la miosina e delle gap-junctions.

Il progesterone, invece, svolge l'azione contraria favorendo "il sequestro degli ioni calcio" [9] necessari per l'attività muscolare. Una riduzione della produzione di progesterone e un aumento degli estrogeni favorisce la produzione di prostaglandine necessarie per la contrattilità dell'utero.

-*dolorose*: per l'ipossia che si determina a livello della fibrocellula uterina, e per lo sturamento e compressione che si verificano a carico delle fibre nervose della cervice e del segmento uterino inferiore. [9]

2.2 Contrazioni di Braxton Hicks e onde di Alvarez

In gravidanza le contrazioni dell'utero sono sempre presenti, non solo durante il travaglio, infatti è importante analizzarle per distinguere tra contrazioni di travaglio e contrazioni di preparazione ad esso, le così dette *contrazioni di Braxton-Hicks*.

“In studi e ricerche d'avanguardia, nel 1950, Alvarez e Caldeiro-Barcia collocarono dei misuratori transaddominali di pressione (*manometri*) nel miometrio dell'utero per misurare in sequenza le pressioni uterine dall'inizio della gravidanza fino al parto.” [11] In questo modo sono riusciti ad osservare due tipi differenti di contrazioni uterine. Le prime erano a bassa intensità e alta frequenza e vennero chiamate *onde di Alvarez*. Queste rappresentano un tipo di contrazione localizzata e incoordinata, registrata quasi continuamente ma di solito non percepita.

Le seconde, invece, erano a bassa frequenza e ad alta intensità (10-15 mmHg), generalmente indolori ma palpabili e comunemente chiamate *contrazioni di Braxton-Hicks*. Alvarez e Caldeiro-Barcia notarono che queste contrazioni crescevano in frequenza man mano che il parto si avvicinava, sostituendo gradualmente le contrazioni a bassa intensità e alta frequenza. [11]

Conclusero il loro studio affermando che circa due settimane prima dell'inizio del travaglio aumentavano sia l'intensità che la frequenza delle contrazioni indicandolo come “sincronizzazione dell'attività uterina preparto”. [11] “Essi riportarono che le contrazioni uterine minori di 20 mmHg non erano percepite o palpabili; quelle tra 20-30 mmHg erano percepite tramite la palpazione, ma indolori fino a che arrivassero a 30 mmHg”. [11]

Le contrazioni di Braxton-Hicks sono sporadiche e sono di gran lunga differenti dalle contrazioni di travaglio, in quanto hanno una durata e un'intensità irregolare e si manifestano episodicamente, risultando imprevedibili.

Queste contrazioni si manifestano tramite l'irrigidimento e il successivo rilassamento delle fibre muscolari uterine; compaiono spontaneamente allo scopo di preparare l'utero al parto con maggiore facilità, presentandosi come reazione a movimenti fetali, urti, eccessiva disidratazione o riposo insufficiente.

La causa più comune tra i fattori scatenanti è il potenziale stress per il feto e la necessità di aumentare il flusso sanguigno verso la placenta per fornire ossigenazione. [12]

Infatti, tramite queste contrazioni intermittenti, il sangue materno ricco di ossigeno riempie lo spazio intervilloso dell'utero dove la pressione è relativamente bassa. La presenza delle contrazioni di Braxton-Hicks permette al flusso di sangue di arrivare fino alla piastra corionica sul lato fetale della placenta e in questo modo il sangue ricco di ossigeno entra nella circolazione fetale.[12]

2.3 Clinica della contrazione uterina

2.3.1 Tachisistolia

La tachisistolia, nota anche come *ipercontrattilità o iperstimolazione* è dovuta ad un'eccessiva attività contrattile uterina. Quando ci si riferisce alla tachisistolia si intendono più di cinque contrazioni in un periodo di 10 minuti, calcolato su una media fatta su una finestra temporale di 30 minuti. [10]

Un'importante fattore di rischio per la tachisistolia è *l'induzione del parto*, infatti si verifica più frequentemente nelle donne a cui sono state somministrate prostaglandine e ossitocina. Questo accade poiché entrambe le molecole isolatamente espongono al rischio di questa complicanza; inoltre, dati da studi eseguiti sull'uomo e su animali, mostrano che la somministrazione di prostaglandine aumenti la sensibilità miometriale all'ossitocina. [13]

Come visto in precedenza, con la contrazione dell'utero diminuisce l'apporto di ossigeno al feto, che può sopportare un certo grado di diminuzione dell'ossigenazione durante il travaglio e il parto. Se le contrazioni avvengono troppo frequentemente, con conseguente riduzione o assenza di riposo tra una contrazione e l'altra, può verificarsi una pericolosa diminuzione dell'apporto di ossigeno al feto. La tachisistolia uterina può portare, infatti, a rottura dell'utero, che può causare grave perdita di sangue materno, asfissia alla nascita e acidosi fetale. [10]

Se vi sono segni di tachisistolia o sofferenza del feto, bisogna interrompere la somministrazione di farmaci per l'induzione del travaglio, anche se la frequenza cardiaca del feto sembra essere normale. Infatti, il battito cardiaco del feto può andare incontro a decelerazioni, ma non è una conseguenza diretta della tachisistolia. [10] In questo caso il monitoraggio è fondamentale per un trattamento rapido, così da evitare complicanze e situazioni più gravi.

2.3.2 Obesità

L'obesità sembra essere un altro fattore di rischio per il parto, infatti all'aumentare dell'indice di massa corporea si è riscontrato un aumento graduale del tasso di parto cesareo.

Inoltre, si è visto che donne affette da obesità hanno la prima fase del travaglio molto più lunga rispetto a donne con un peso normale o sottopeso. Questo potrebbe essere causato da un'alterata risposta del corpo materno all'ossitocina. Le partorienti obese, infatti, richiedono nella maggior parte dei casi un dosaggio di ossitocina più alto per indurre il parto vaginale rispetto alle donne con un peso normale. [10]

Una delle ipotesi dell'aumento di parto cesareo per le donne affette da obesità è che la deposizione alterata di tessuto adiposo può contribuire ai cambiamenti della pelvi materna che possono provocare un blocco per il passaggio del feto, con una successiva diagnosi di *sproporzione cefalopelvica*. Tuttavia sembrerebbe che, nella maggior parte dei casi, una volta raggiunta la dilatazione, il parto proceda normalmente come in situazioni di non obesità.

Un'altra ipotesi è la ridotta attività contrattile dell'utero. Su questo però ci sono teorie contrastanti: alcuni hanno dimostrato una frequenza di contrazione e un'ampiezza inferiori nel miometrio delle donne in sovrappeso e obese rispetto alle donne di peso normale; altri invece non hanno trovato alcuna correlazione tra l'indice di massa corporea e la contrattilità spontanea nel tessuto miometriale uterino, mettendo così in discussione la teoria secondo cui le differenze intrinseche nella contrattilità miometriale diano una spiegazione all'alto tasso di parto cesareo. Questa teoria però è meno accreditata, in quanto ad avvalorare la tesi dell'ipotesi a questa precedente, sono ulteriori ricerche che hanno dimostrato che le *adipochine* (molecole proteiche prodotte dal tessuto adiposo) inibiscono la contrattilità dell'utero fornendo quindi una plausibilità biologica per l'ipotesi di contrattilità compromessa. Infatti un indice di massa corporea materno più elevato è associato ad un aumento dei livelli di *leptina*, una particolare *adipochina*, sia in gravidanza che dopo il parto. [10]

CAPITOLO 3: LA CARDIOTOCOGRAFIA

Diverse scoperte avvenute nel XX secolo hanno portato allo sviluppo di svariate forme di monitoraggio elettronico continuo del battito cardiaco fetale (BCF) e delle contrazioni uterine e alla diffusione di una tecnologia nota come *cardiotocografia* (CTG) alla fine degli anni '60. Cardiotocografia (dal greco *kardia* = cuore, *tokos* = lavoro, parto) è il termine che meglio descrive il monitoraggio continuo del BCF e delle contrazioni uterine. La cardiotocografia è uno dei test diagnostici prenatali più comunemente utilizzati durante la gravidanza per stabilire la salute del feto e prevenire condizioni indesiderate. Durante il travaglio, infatti, possono verificarsi complicanze inattese anche in pazienti senza fattori di rischio; pertanto soprattutto in caso del parto d'urgenza (in particolare in caso di taglio cesareo di emergenza), bisogna garantire condizioni adeguate all'espletamento del parto, mediante un accurato monitoraggio.[14] La CTG in continuo dovrebbe essere utilizzata in tutte le condizioni in cui sussista un rischio di ipossia/acidosi fetale, quali perdite ematiche vaginali e *ipertermia materna*, *restrizione di crescita intrauterina* (circostanza in cui il feto non si sviluppa correttamente nell'utero materno), eccessiva attività contrattile uterina, che, come già visto si verifica più frequentemente in caso di travaglio indotto o accelerato. L'esame cardiotocografico va eseguito quando sia stata diagnosticata la fase attiva del travaglio, in quanto presenta limiti pratici specialmente nei travagli prolungati. Il tracciato cardiotocografico effettuato per circa venti minuti su tutte le gravide all'inizio della fase attiva del travaglio (*admission test*) è una procedura entrata nella pratica clinica di molti Paesi, malgrado non vi siano forti evidenze circa la sua efficacia e vi sia il dubbio che comporti un incremento dei tagli cesarei. [15]

3.1 Tecnica per la registrazione del tracciato

3.1.1 Postura materna e rappresentazione grafica del tracciato cardiotocografico

Prima di acquisire il tracciato cardiotocografico è importante controllare che la paziente si posizioni correttamente. La postura materna supina può determinare la compressione *aorto-cavale* esercitata dall'utero, compromettendo la perfusione utero-placentare, sia a causa di una caduta di flusso nell'arteria uterina (compressione aortica) che ad un aumento della pressione venosa uterina (compressione cavale) con ristagno sanguigno nel sistema venoso della metà inferiore del corpo, e l'ossigenazione fetale. Per queste motivazioni sarebbe quindi opportuno evitare il monitoraggio prolungato in questa postura.

Le alternative preferibili sono le posture sul fianco, seduta e *ortostatica* (posizione eretta del corpo). L'acquisizione del segnale cardiocografico può essere ottenuta mediante sonde portatili senza fili che trasmettono il segnale a un monitor a distanza (*telemetria*). Questa tecnica garantisce alla paziente libertà di movimento durante il travaglio, senza che possa sentirsi vincolata; quando possibile dovrebbe essere una scelta preferibile.

Per la registrazione e rappresentazione grafica del CTG viene utilizzata una scala orizzontale comunemente nota come *velocità di scorrimento della carta*. È possibile disporre di tre velocità, ossia 1, 2 e 3 cm/min. Alcuni esperti ritengono che una velocità di 1 cm/minuto fornisce sufficienti dettagli per un'accurata analisi clinica con il vantaggio di ridurre la lunghezza della carta. Altri invece sostengono che velocità più alte garantiscono di evidenziare anche i minimi dettagli delle tracce cardiocografiche.

Di grande importanza però è l'uniformità della velocità di scorrimento in ogni centro clinico, in quanto l'interpretazione del CTG può differire in base alla velocità di scorrimento utilizzata (ad esempio, per chi è abituato ad utilizzare una velocità di 1 cm/minuto, una variabilità a 3 cm/minuto appare nettamente ridotta). [15] Nella maggioranza dei Paesi Europei si utilizza la velocità di scorrimento della carta di 1cm/minuto. [6].

La scala verticale utilizzata per la registrazione e la visualizzazione può anche essere diversa per ogni tracciato, e le alternative disponibili sono 20 o 30 bpm/cm. [15]

3.1.2 Monitoraggio interno ed esterno del battito cardiaco fetale

La rilevazione del battito cardiaco fetale (BCF) può essere fatta con monitoraggio esterno o interno. Per il primo si utilizza una sonda, un *trasduttore a ultrasuoni Doppler*, che ha la funzione di rilevare e registrare il segnale generato dal movimento delle strutture cardiache fetali. Il segnale finale che ne risulta è pertanto un'approssimazione della reale frequenza cardiaca fetale, in quanto necessita di una modulazione per garantire un'adeguata e affidabile registrazione del segnale. Con la sonda esterna si possono avere perdite di segnale, rilevazione involontaria del battito cardiaco materno, ed artefatti tra i quali il segnale raddoppiato o viceversa dimezzato, più frequenti nel secondo stadio del travaglio. Un altro limite che si può riscontrare con questa registrazione è il fatto di non riuscire a rilevare con accuratezza le aritmie cardiache fetali.

Per il secondo invece si utilizza un elettrodo applicato sullo scalpo del feto in modo tale da ottenere una migliore risoluzione del segnale, permettendo di valutare gli intervalli di tempo tra i battiti cardiaci successivi. Questa tecnica garantisce un'analisi più precisa, ma è più costosa in quanto prevede l'utilizzo di un elettrodo monouso. È molto importante applicare l'elettrodo solamente dopo l'identificazione della parte su cui posizionarlo e delle strutture fetali delicate come le *fontanelle* che sono da evitare. Il monitoraggio interno richiede, inoltre, la rottura delle membrane interne, quindi potrebbe essere molto pericoloso ed è controindicato nelle pazienti con infezioni preesistenti, o in caso di disturbi riguardanti la coagulazione fetale o in caso di incertezza sulla parte fetale presentata. Questo metodo non è adatto in caso di parto pretermine, in particolare sotto le 32 settimane di gestazione.

In conclusione, il metodo raccomandato e che è consuetudine utilizzare durante il travaglio è il monitoraggio del BCF esterno, a condizione che la registrazione del segnale sia accettabile e quindi accurata e che permetta di individuare le peculiarità di base del tracciato cardiocografico.

I requisiti minimi per l'utilizzo in modo adeguato di questo metodo sono il riposizionamento della sonda nella seconda fase del travaglio, la valutazione della frequenza cardiaca materna in caso di tracciato anormale e nel caso ci siano ancora dei dubbi, occorre anche un controllo ecografico del battito cardiaco fetale.

Se però non risulta possibile acquisire un segnale accurato con il monitoraggio esterno o se si sospetta un'aritmia fetale, in assenza di controindicazioni la metodologia interna di rilevazione del BCF è quella più opportuna da utilizzare. [15]

3.1.3 Rilevazione delle contrazioni uterine

Il metodo di rilevazione delle contrazioni uterine adottato durante il monitoraggio cardiocografico, è una tecnica esterna che si avvale di uno strumento che prende il nome di *tocodinamometro* che misura l'aumento della tensione miometrale dell'utero attraverso la parete addominale. Questo strumento è un *trasduttore di pressione* che utilizza un pistone caricato a molla che sporge dalla superficie di un piccolo alloggiamento tenuto contro l'addome della paziente mediante una cintura; quando l'utero si contrae il pistone si sposta lungo la parete addominale. [16]

La qualità del segnale risultante è influenzata da diversi fattori, quali la posizione del trasduttore rispetto all'utero, la tensione che viene esercitata sulla cintura che fissa il trasduttore e soprattutto

dai movimenti del corpo della paziente; inoltre l'eccesso di adipe a livello addominale può determinare un'inadeguata registrazione delle contrazioni. [15] Questa tecnica fornisce delle informazioni adeguate solamente riguardanti la frequenza delle contrazioni, ma non è possibile determinare accuratamente e con certezza la durata e l'intensità, né il tono basale dell'utero. Questi tracciati sono spesso difficili da interpretare. Inoltre, per mantenere una registrazione di buona qualità, è necessaria una frequente regolazione della posizione del trasduttore soprattutto in caso di pazienti obese o irrequiete durante il travaglio.[16]

In modelli recenti di tocodinamometri è possibile misurare anche la frequenza cardiaca materna senza un'ulteriore strumentazione; questo monitoraggio potrebbe essere utilizzato in particolari situazioni cliniche materne o qualora servisse distinguere il battito cardiaco fetale da quello materno. A condizione che tale tecnologia sia disponibile e che non arrechi disagio alla paziente, il monitoraggio simultaneo della frequenza cardiaca materna, se disponibile, dovrebbe essere preso in considerazione ogni qualvolta si esegua una registrazione cardiotocografica in continuo, specialmente nel secondo stadio del travaglio quando siano presenti accelerazioni in coincidenza con le contrazioni uterine e le spinte espulsive, oppure nel caso di elevata frequenza cardiaca materna. [15]

Attualmente questa tecnica è la più utilizzata, pur risultando imprecisa sull'intensità delle contrazioni, poiché genera informazioni sufficienti nella maggior parte dei casi, non è invasiva, è facilmente posizionabile e non comporta alcun rischio di provocare lesioni al feto. [16]

Come già visto nel capitolo precedente le contrazioni uterine rappresentano un incremento dell'attività uterina e sono essenziali per la progressione del travaglio. Durante il monitoraggio cardiotocografico sul tracciato il segnale delle contrazioni è rappresentato dalla *forma di una campana*, in cui dopo un primo tratto di rapida salita, segue una diminuzione simmetrica, con una durata totale di 40-120 s.

3.2 Analisi dei tracciati

L'analisi del tracciato comincia con l'identificazione delle caratteristiche fondamentali (linea di base, variabilità, accelerazioni, decelerazioni e contrazioni uterine), seguita dalla complessiva classificazione dei tracciati in base ad ogni singolo caso clinico, tenendo conto delle caratteristiche materne, di tutti i risultati degli esami condotti sul feto e del momento del travaglio di parto nel quale ci si trova. [15]

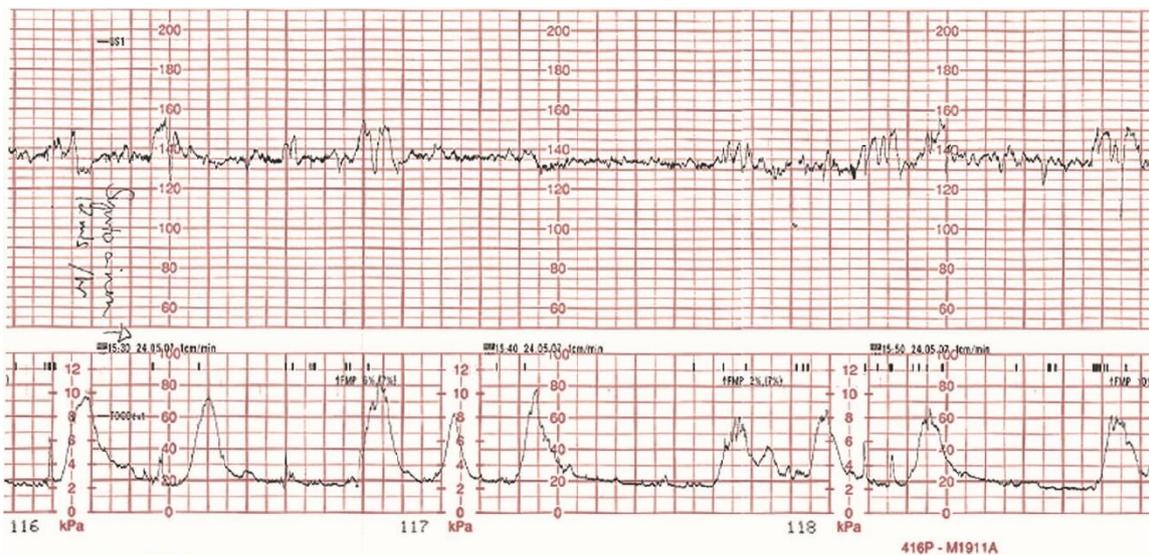


Figura 3.1: Questa immagine rappresenta il tracciato cardiocografico, caratterizzato nella figura più in alto dal pattern del battito cardiaco fetale, mentre nella figura più in basso dal pattern caratteristico delle contrazioni uterine.

3.2.1 Linea di base

Per *linea di base* si intende “il livello medio della frequenza cardiaca fetale nel tratto più orizzontale e meno oscillante” [15], cioè quando il tracciato è stabile, escludendo accelerazioni e decelerazioni. Deve essere valutata in un intervallo di tempo di almeno 10 minuti ed è espressa in battiti per minuto (bpm) e il suo valore può variare per tratti successivi di 10 minuti. Nei tracciati in cui la frequenza cardiaca fetale risulta instabile, è fondamentale rivedere tratti precedenti e valutare per periodi più lunghi al fine di stimare la linea di base con migliore precisione. Bisogna tener anche conto dello stato di veglia attiva del feto che comporta una frequenza cardiaca più alta, in questo caso il pattern può portare ad una erronea sovrastima della linea di base, se essa è identificata con il punto più alto in concomitanza con un'accelerazione. L'instabilità della linea di base si verifica più frequentemente nel secondo stadio del travaglio. [15]

Si parla di *linea di base normale* quando il battito cardiaco fetale ha un valore compreso tra 110 e 160 bpm. Il livello della linea di base tende ad abbassarsi durante il corso della gravidanza, quindi i feti pretermine tendono ad avere valori al limite superiore della norma, mentre quelli post-termine al limite inferiore della norma. [15]

Nel caso di *tachicardia* il valore della linea di base è superiore a 160 bpm per più di 10 minuti. L'*iperpiressia materna* (definita come aumento della temperatura superiore a 40°) è la principale causa di tachicardia fetale, e può essere di origine extra-uterina o associato a infezione intrauterina. Inoltre anche l'*analgesia epidurale* (anestesia nello spazio epidurale del midollo spinale che permette di non percepire come dolorose le contrazioni uterine) è una delle cause di innalzamento della temperatura materna provocando quindi tachicardia fetale. Quest'ultima può originare anche da diversi fattori quali uno stadio iniziale di ipossiemia fetale non acuta e aritmie fetali come la tachicardia sopraventricolare.

La *bradicardia*, invece, si ha con valori della linea di base al di sotto di 110 bpm nel corso di più di 10 minuti. Anche in feti normali possono comparire valori compresi tra 100 e 110 bpm, specialmente se post-termine. Altre cause possibili sono l'ipotermia materna e aritmie fetali come il blocco atrioventricolare. [15]

3.2.2 Variabilità

Si riferisce alle oscillazioni della frequenza cardiaca fetale, definita come l'ampiezza media tra il picco più alto e quello più basso in un segmento pari ad un minuto di tracciato, quindi viene valutata dal numero di battiti per minuto. [15]

Per "*variabilità normale*" si intende l'ampiezza compresa tra 5-25 bpm. Nel caso in cui l'ampiezza è inferiore a 5 bpm per più di 50 minuti si tratta di "*variabilità ridotta*". [15] Quest'ultima può presentarsi nel caso di ipossia/acidosi del sistema nervoso centrale con conseguente riduzione dell'attività simpatica e parasimpatica, ma può anche essere causata da lesioni cerebrali fetali già presenti, infezioni e farmaci con effetto inibitore sul sistema nervoso centrale o sul sistema parasimpatico. Durante il sonno i valori della variabilità sono solitamente inferiori alla norma, ma l'ampiezza media tra il picco più alto e quello più basso è raramente inferiore a 5 bpm. Inoltre, durante la notte, si può osservare una variabilità ridotta per oltre 50 minuti, ma non è detto che sia indice di patologia fetale. [15] Bisogna fare molta attenzione nella valutazione di questo parametro,

infatti molto spesso, in caso di risultati al limite è opportuno rivalutare attentamente il tracciato. Infatti dopo un primo tratto di CTG normale, è difficile riscontrare un caso di ipossia fetale durante il travaglio senza precedenti o simultanee decelerazioni e aumento nella frequenza della linea di base. [6]

Nel caso di “*variabilità aumentata*, si ha un *pattern saltatorio* con un valore di ampiezza superiore a 25 bpm per più di 30 minuti”. [6] Solitamente è associata a decelerazioni ricorrenti quando lo stato di ipossia/acidosi fetale evolve rapidamente. Le cause non sono ancora completamente comprese, ma si presume che sia dovuta ad iperattività del sistema autonomo fetale o anche allo stress materno che provoca questo pattern saltatorio. [15]

3.2.3 Accelerazioni

Durante il monitoraggio cardiotocografico, come sintomo sano, su un tracciato sono presenti accelerazioni che sono costituite da un improvviso aumento della frequenza cardiaca fetale sopra la linea di base (il picco si innalza in meno di 30 s) di oltre 15 bpm in altezza e della durata superiore a 15 s fino a 2 minuti, con successivo ritorno alla linea di base.

Nella maggior parte dei casi dopo le 32-34 settimane di gestazione, le accelerazioni coincidono con i *movimenti attivi fetali* (MAF) e rappresentano un segno di attività neurologica fetale, permettendo così di escludere l'ipossia/acidosi fetale. Nelle settimane precedenti, invece, l'ampiezza e la frequenza delle accelerazioni possono essere più basse, circa 10 s e 10 bpm di ampiezza, mentre si verificano raramente durante i periodi di sonno profondo che durano anche fino a 50 minuti.

In un tracciato normale, l'assenza di accelerazioni in travaglio è di significato incerto, ma questo non indica che si possa trattare di ipossia fetale.

Se le accelerazioni, però, coincidono con le contrazioni uterine, soprattutto nel secondo stadio del travaglio, questo suggerisce una possibile errata registrazione della frequenza cardiaca materna, dal momento che il battito cardiaco fetale rallenta più frequentemente con una contrazione, mentre il battito cardiaco materno aumenta. [15]

3.2.4 Decelerazioni

Contrariamente a quanto detto, una brusca caduta del battito cardiaco fetale al di sotto della linea di base, di oltre 15 bpm in ampiezza e una durata di almeno 15 s, si riferisce ad una *decelerazione*.

[15] Tracciati che presentano decelerazioni sono considerati come principali risultati correlati a varie condizioni di sofferenza fetale e vengono valutati con l'attività delle contrazioni uterine. [17]

Durante la rilevazione del battito cardiaco fetale, nel tracciato si possono riscontrare diversi tipi di decelerazioni: *precoci, variabili, tardive e prolungate*.

Le *decelerazioni precoci* sono di breve durata e poco profonde, con una normale variabilità al loro interno e sono coincidenti con le contrazioni. Si ritiene che siano causate dalla compressione della testa del feto e non indichino ipossia/acidosi fetale.

Le *decelerazioni variabili* presentano *una forma a V*, sono caratterizzate da un rapido calo con successivo rapido ritorno alla linea di base, hanno una buona variabilità al loro interno e possono variare in dimensioni, forma e rapporto con le contrazioni.

Durante il travaglio sono queste le decelerazioni più frequenti nella maggior parte dei casi e riflettono una risposta *barocettore- mediata* (*i barocettori sono recettori che regolano la pressione arteriosa*) ad una pressione arteriosa aumentata. Raramente sono associate a casi gravi di ipossia fetale, a meno che non sviluppino componenti peggiorative *a forma di U*, una ridotta variabilità al loro interno e una durata superiore a 3 minuti per ogni singola decelerazione. [15]

In presenza di decelerazioni variabili è molto importante monitorare i valori di parametri quali la frequenza e la variabilità della linea di base, la variabilità all'interno della decelerazione, la periodicità e la relazione con la contrazione. Nei casi in cui le decelerazioni variabili si ripetano per tempi lunghi, ne consegue un aumento della frequenza della linea di base, una diminuzione della variabilità e il *nadir* (*picco rivolto in basso*) della decelerazione avviene sempre in ritardo in rapporto alla contrazione, e in questo modo la decelerazione da variabile diventa tardiva e ne ha lo stesso significato. [6]

Le *decelerazioni tardive, a forma di U e/o* con variabilità ridotta, sono decelerazioni che presentano un inizio graduale e/o lento ritorno alla linea di base con possibile ridotta variabilità al loro interno. Durante un monitoraggio adeguato delle contrazioni uterine, nel tracciato le decelerazioni tardive iniziano dopo oltre 20 s dall'inizio della contrazione con il nadir che segue *l'acme* (*l'apice della contrazione*) e dopo la fine della contrazione si verifica il ritorno alla linea di base.

Queste decelerazioni sono indicative della risposta *chemorecettore-mediata* (*i chemorecettori sono recettori che hanno la funzione di innalzare la pressione arteriosa quando questa si abbassa troppo*)

all'ipossia fetale. Nel caso in cui in un tracciato non siano presenti accelerazioni e una variabilità ridotta, con decelerazione tardiva si intende anche quella di ampiezza di 10-15 bpm.

Infine le *decelerazioni prolungate* durano più di tre minuti, ed essendo legate ad una risposta dei chemorecettori segnalano ipossiemia fetale. Decelerazioni che superano i 5 minuti, con frequenza cardiaca fetale inferiore a 80 bpm e ridotta variabilità al loro interno sono sintomo di ipossia fetale acuta e richiedono un intervento immediato. [15]

3.2.5 Pattern sinusoidale e pseudosinusoidale del battito cardiaco fetale

Per *pattern sinusoidale*, si intende un particolare segnale regolare simile ad un'onda sinusoidale, caratterizzato dal susseguirsi di oscillazioni periodiche con un'ampiezza di 5-15 bpm e una frequenza di 3-5 cpm. Questo pattern dura per più di 30 minuti ed è presente sempre in assenza di accelerazioni. La natura fisiopatologica di questo segnale non è ancora del tutto chiara, però si verifica nella maggior parte dei casi in situazioni di anemia fetale, emorragia feto-materna, ipossia fetale acuta, malformazioni cardiache.

Il *pattern pseudosinusoidale* è molto simile al precedente, ma anziché un aspetto ondulatorio ne presenta uno più seghettato. A volte risulta difficile trovare una differenza tra i due pattern, ma l'elemento distintivo tra i due è la durata, in quanto quello pseudosinusoidale raramente supera i 30 minuti ed è caratterizzato da un tracciato normale, seguito da quello d'interesse. Questo segnale si riscontra in seguito alla somministrazione di analgesici alla madre e durante i periodi di suzione fetale e altri movimenti della bocca.

3.2.6 Stati comportamentali fetali

Gli *stati comportamentali fetali* si riferiscono all'alternarsi di periodi di quiete fetale associati al sonno profondo, in cui non c'è nessun movimento oculare, e periodi di sonno attivo, con movimenti rapidi degli occhi, e di veglia. Quest'ultima può essere distinta in *veglia quieta*, simile al sonno attivo, e *veglia attiva*, contraddistinta dalla presenza di numerosi movimenti attivi fetali e accelerazioni. La valutazione di questi stati comportamentali fetali è molto importante perché la loro alternanza è indice di reattività neurologica del feto potendo così escludere la presenza ipossia.

Il sonno profondo può durare fino a 50 minuti, è associato ad una linea di base stabile, con rare accelerazioni e valori di variabilità al limite. Il sonno attivo è il comportamento fetale più frequente

ed è caratterizzato da un moderato numero di accelerazioni e variabilità normale, come la veglia attiva, molto più rara, che però presenta un numero di accelerazioni molto alto da causare, talvolta, difficoltà nell'individuazione della linea di base.

Tra le 32-34 settimane di gestazione, con lo sviluppo e la maturazione del sistema nervoso fetale, è possibile distinguere in modo migliore il passaggio da un pattern all'altro. [15]

3.2.7 Classificazione dei tracciati

Prima di poter valutare un tracciato cardiocografico occorre conoscerne e comprenderne le caratteristiche di base finora elencate. I tracciati vengono classificati (secondo le Linee Guida FIGO) in *normale*, *sospetto* o *patologico*, secondo determinate caratteristiche.

Un tracciato viene definito *normale*, nel caso in cui presenti una linea di base tra i 110 e 160 bpm e una variabilità tra 5-25 bpm. Inoltre, non sono presenti *decelerazioni ripetitive*, cioè decelerazioni associate a più del 50% delle contrazioni uterine. In questa situazione si può escludere l'ipossia fetale e quindi a livello clinico non è necessario alcun intervento atto a migliorare lo stato di ossigenazione fetale.

Si parla, invece, di tracciato *sospetto* quando o la linea di base o la variabilità presentano caratteristiche diverse da situazioni normali, ma i valori non sono da considerare patologici, per questo il rischio di ipossia fetale è molto basso. Qualora si dovessero identificare dei segni di minima patologia è necessario intervenire per correggerne le cause reversibili e attuare uno stretto monitoraggio dello stato di ossigenazione del feto.

Infine, classifichiamo come *patologico* un tracciato con una linea di base minore di 100 bpm e una variabilità ridotta per più di 50 minuti, una variabilità aumentata o un pattern sinusoidale per più di 30 minuti. In aggiunta si osserva la presenza di decelerazioni ripetitive tardive o prolungate che si verificano per un tempo maggiore di 30 minuti oppure maggiore di 20 minuti in caso di variabilità ridotta o una decelerazione prolungata per più di cinque minuti consecutivi. In questi casi il rischio di ipossia/acidosi fetale è molto alto e a volte può essere necessario l'espletamento del parto nell'immediato o in tempi molto brevi in base alla complessità del caso in esame. [6] [15]

Questa classificazione non è la sola presente, infatti molti esperti consigliano anche una classificazione che includa più categorie. Data inoltre la complessità del CTG e le possibili

modificazioni cui esso può andare incontro è necessario effettuare il monitoraggio con successiva valutazione del tracciato almeno ogni 30 minuti. [15]

3.3 Metodologie a confronto per la registrazione delle contrazioni uterine e battito cardiaco fetale

3.3.1 Cardiotocografia e auscultazione intermittente del battito cardiaco fetale

Oltre alla cardiotocografia, un altro tipo di monitoraggio intrapartum di routine, sviluppatosi alla fine del XIX secolo, rimasto tutt'ora un'importante forma di sorveglianza fetale soprattutto nelle gravidanze a basso rischio e in paesi con scarse risorse, è l'*auscultazione intermittente* del battito cardiaco fetale. Questa tecnica permette di controllare il battito cardiaco del feto mediante uno *stetoscopio* per brevi periodi di tempo in maniera non continuativa senza una visualizzazione su carta dello stesso.

Come altri approcci utilizzati per il monitoraggio fetale, l'auscultazione intermittente ha l'obiettivo di identificare in maniera tempestiva casi di ipossia fetale per consentire un adeguato intervento prima dell'insorgenza di lesioni irreversibili e di controllare situazioni di normalità della frequenza cardiaca fetale per evitare interventi non necessari.

Alcuni studi condotti dagli anni 60'-80' in poi, "confrontando l'auscultazione intermittente con la cardiotocografia in continuo per il monitoraggio intrapartum di donne a basso o alto rischio, hanno dimostrato come la cardiotocografia sia associata ad un minor rischio di convulsioni neonatali, ma anche ad un più alto tasso di tagli cesarei". [18]

Tra i vantaggi dell'auscultazione intermittente si riscontra la possibilità di poter valutare più parametri clinici contemporaneamente come la temperatura materna, la frequenza respiratoria, la palpazione diretta dei movimenti fetali e delle contrazioni uterine, la frequenza cardiaca fetale in diverse posizioni materne, favorendo in questo modo la mobilitazione della partoriente in travaglio. Al contrario però questa metodologia richiede una grande preparazione ed esperienza per riuscire a riconoscere i suoni cardiaci fetali mediante uno stetoscopio, infatti anche per dei professionisti è molto difficile riconoscere le caratteristiche più sottili della frequenza cardiaca fetale, come la variabilità. In aggiunta un altro limite è rappresentato dall'impossibilità di poter registrare su carta il tracciato e non poter condividere l'auscultazione con altri esperti.

Molti svantaggi sono superati con l'utilizzo di un dispositivo Doppler portatile, il quale include anche la presenza di un monitor che permette di registrare l'andamento della frequenza cardiaca del feto,

però come accade nel monitoraggio cardiocografico, il dispositivo può inavvertitamente registrare anche il battito cardiaco materno.

Non ci sono però prove definitive che dimostrino come durante il travaglio ci siano maggiori benefici risultanti dal CTG in continuo rispetto all'auscultazione intermittente, che dovrebbe essere consuetudine utilizzare per il monitoraggio nei travagli fisiologici, ovvero senza fattori di rischio.

Tuttavia, qualora mediante l'auscultazione intermittente si dovessero riscontrare anomalie dei parametri di base come la presenza di decelerazioni ripetitive o prolungate per più di tre minuti e una linea di base inferiore a 110 bpm o maggiore di 160 bpm, è necessario il monitoraggio mediante la cardiocografia in continuo. [18]

3.3.2 Tocodinamometria esterna versus pressione intrauterina

La rilevazione delle contrazioni uterine può essere svolta attraverso due metodologie principali, una esterna e una interna.

La prima (la tocodinamometria), già analizzata precedentemente, è quella che si utilizza più frequentemente durante il monitoraggio cardiocografico in travaglio e permette di misurare la pressione lungo l'addome materno. Uno dei limiti del tocodinamometro è quello di non fornire misure affidabili sulla forza della contrazione.

A questo scopo, è stata sviluppata una tecnica di monitoraggio interno che prevede l'utilizzo di un catetere intrauterino, che al contrario della tecnica esterna, fornisce informazioni riguardanti l'intensità e la durata delle contrazioni, così come sul tono basale dell'utero, infatti di solito garantisce in modo chiaro un'evidenza sull'inizio del picco e della durata di una contrazione e consente la quantificazione della pressione durante e tra le contrazioni; lo svantaggio però è il costo, in quanto il catetere da utilizzare è monouso e richiede la rottura delle membrane per consentire un opportuno posizionamento. Ci sono, inoltre, numerose controindicazioni che includono un'emorragia intrauterina e placenta previa. A questo possono essere associati anche rischi di lesione fetale, emorragia placentare, perforazione uterina e infezioni.

Molti studi hanno suggerito che l'utilizzo di un catetere intrauterino per la rilevazione delle contrazioni uterine, non ha alcun vantaggio rispetto alla tocodinamometria esterna. [16] Inoltre, l'utilizzo di questa tecnica di monitoraggio interno non è stata associata a risultati migliori in caso di parto indotto, per questo non viene scelto come metodo di routine. [15]

3.5 Limiti della cardiotocografia

La cardiotocografia presenta diversi limiti di cui è necessario essere a conoscenza per un uso sicuro di questo tipo di monitoraggio.

Un grande problema che si pone di fronte all'analisi di un tracciato cardiotocografico è la discordanza dell'interpretazione dei dati soprattutto circa l'identificazione e la valutazione delle decelerazioni, della variabilità e la classificazione dei tracciati come sospetti e patologici. Questo rende questo tipo di monitoraggio scarsamente riproducibile e soggetto ad errori. È stato dimostrato da diversi studi, come la soggettività dell'analisi conduca spesso ad interpretare in senso sfavorevole le caratteristiche di un tracciato, quando si è già a conoscenza di particolari condizioni avverse del feto.

Inoltre, diversi ricercatori hanno tentato di valutare la capacità di tracciati sospetti e patologici di predire l'ipossia/acidosi del feto mediante l'analisi di diversi criteri di interpretazione, diversi intervalli tra l'anomalia riscontrata nel tracciato e la nascita, diversi parametri per definire risultati patologici neonatali, ma tutti questi hanno riportato risultati contrastanti. Se da un lato si è visto con certezza che da tracciati classificati come normali non c'è il rischio di riscontrare casi di ipossia fetale, dall'altro un'alta percentuale di casi ha dimostrato come tracciati sospetti e patologici non siano in grado di prevedere uno stato di acidosi del feto. Tali limitazioni sussistono nonostante ci sia una forte associazione tra alcuni pattern di frequenza cardiaca fetale e diagnosi di ipossia/acidosi.

Quello che emerge da evidenze scientifiche è che la cardiotocografia è utile nelle gravidanze a rischio elevato di ipossia, ma è assolutamente sconsigliata in quelle a basso rischio, in cui è preferibile utilizzare l'auscultazione intermittente.

A causa di questa soggettività nell'interpretazione che può portare ad una scorretta analisi dei tracciati, possono verificarsi superflui interventi durante il travaglio che incrementano il rischio sia per la madre che per il feto. Proprio per questi motivi, a seguito dell'uso della cardiotocografia, l'incremento di tagli cesarei è di circa del 63% mentre quello dei *parti vaginali operativi* di circa il 15%.

Riguardo alle possibili soluzioni alcuni ritengono sia necessario elaborare delle linee guida che siano il più oggettive e più semplici possibile in modo tale da non lasciare spazio a troppe interpretazioni e consentire invece rapide decisioni soprattutto nelle situazioni più complesse.

Altri invece ritengono che una digitalizzazione della lettura del tracciato possa essere una soluzione per una maggiore obiettività nell'elaborazione dei risultati, con l'utilizzo di software che siano in grado di analizzare automaticamente il battito cardiaco fetale e le contrazioni uterine. [15] [17]

CAPITOLO 4: LA FUNZIONE PARABOLA

4.1 La parabola

Assegnati nel piano un punto F e una retta d , una parabola è una curva piana, luogo geometrico dei punti equidistanti da F e da d .

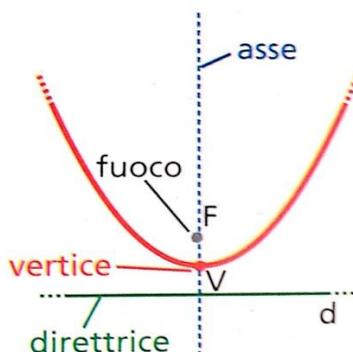


Figura 4.1: Rappresentazione degli elementi distintivi della parabola sul piano cartesiano

Il punto F e la retta d vengono detti, rispettivamente, *fuoco* e *direttrice* della parabola. La retta passante per il fuoco e perpendicolare alla direttrice si chiama *asse* della parabola, che può essere considerato anche come *asse di simmetria* della curva, in quanto preso un punto della parabola, esiste un altro suo punto che è simmetrico del primo rispetto all'asse. Il punto V in cui la parabola interseca il suo asse è detto *vertice*.

La parabola può avere l'asse di simmetria coincidente con l'asse y , con l'asse x e a seconda che la direttrice sia orizzontale o verticale l'asse di simmetria può essere rispettivamente parallelo all'asse y o parallelo all'asse x .

Nel caso dell'asse coincidente con l'asse delle ordinate e vertice nell'origine $O(0;0)$, il fuoco è un generico punto dell'asse y di coordinate $F(0; f)$ con $f \neq 0$. La direttrice, quindi, è una retta parallela all'asse delle ascisse e interseca l'asse y in un generico punto P tale che la distanza tra il fuoco e l'origine e quella tra il punto P e l'origine sia uguale; per questo P avrà coordinate $P(0; -f)$ e l'equazione della direttrice sarà:

$$y = -f \quad (1)$$

Chiamato P1 un punto della parabola di generiche coordinate (x; y) e da cui viene tracciata la perpendicolare alla direttrice che interseca quest'ultima nel punto H (x; -f), deve valere la seguente condizione:

$$\overline{P1F} = \overline{P1H} \quad (2)$$

con

$$\overline{P1F} = \sqrt{x^2 + (y - f)^2} \quad (3)$$

$$\overline{P1H} = |y + f| \quad (4)$$

Elevando entrambi i membri al quadrato si ottiene: $y = \frac{1}{4f}x^2$; ponendo $a = \frac{1}{4f}$ l'equazione della parabola con l'asse coincidente con l'asse y e vertice coincidente con l'origine degli assi:

$$y = ax^2 \quad (5)$$

con $a \neq 0$. Il fuoco ha coordinate (0; 1/4a), la direttrice ha equazione:

$$y = -\frac{1}{4a} \quad (6)$$

e l'asse $x = 0$.

Mediante il segno di a è possibile conoscere la concavità della parabola, infatti se $a > 0$, $y \geq 0$ e $f > 0$ quindi i punti della parabola si trovano nel semipiano dei punti con ordinata maggiore o uguale a zero e il fuoco si trova sul semiasse positivo delle y quindi si può dire che la parabola *volge la sua concavità verso l'alto*. Al contrario, se $a < 0$, $y \leq 0$ e $f < 0$, i punti della parabola giacciono nel semipiano dei punti con ordinata minore o uguale a zero e il fuoco si trova nel semiasse negativo delle y, pertanto la parabola *volge la sua concavità verso il basso*. Infine, per $a = 0$, non si ha una parabola in quanto $y = 0$ e la parabola viene detta *degenera*.

Conoscendo il valore di a è inoltre possibile stabilire l'apertura della parabola: per valori positivi di a diminuisce l'apertura; per valori negativi, invece, l'apertura diminuisce all'aumentare del valore assoluto di a . Ciò che geometricamente influisce sull'apertura della parabola è la reciproca distanza tra fuoco e direttrice, infatti al diminuire della loro distanza diminuisce l'apertura ($f = \frac{1}{4a}$).

Nel caso di una parabola con asse coincidente con l'asse delle ascisse l'equazione che si ottiene è:

$$x = ay^2 \quad (7)$$

con $a \neq 0$, le coordinate del fuoco $F(1/4a; 0)$, il vertice coincidente con l'origine degli assi, la direttrice

$$x = -1/4a \quad (8)$$

e asse di equazione $y=0$.

La parabola con asse parallelo all'asse y e di vertice $V(x_v; y_v)$ si ottiene tramite la *traslazione* di tutti i punti di una parabola con vertice nell'origine e ad essa *congruente* (stessa forma e dimensione, perfettamente sovrapponibili).

L'equazione che ne deriva è data da:

$$y = ax^2 + bx + c \text{ con } a \neq 0 \quad (9)$$

ossia un'equazione di secondo grado in cui sono noti a, b, c mentre x, y sono le incognite. Il vertice avrà coordinate $V(-b/2a; -\Delta/4a)$ con $\Delta=b^2-4ac$; il fuoco $F(-b/2a; 1-\Delta/4a)$; l'equazione della direttrice sarà:

$$y = -1 + \Delta/4a \quad (10)$$

In base ai valori di a, b e c possono esserci casi particolari nell'equazione (9):

- se $b=0$ l'equazione diventa:

$$y = ax^2 + c \quad (11)$$

e la parabola avrà vertice $V(0; c)$ e il suo asse di simmetria è l'asse y ;

- se $c=0$ l'equazione diventa:

$$y = ax^2 + bx \quad (12)$$

la parabola ha vertice $V(-b/2a; -b^2/4a)$ e passa sempre per l'origine O ;

- se $b=0$ e $c=0$, l'equazione sarà (5), quindi una parabola con asse di simmetria coincidente con l'asse y e vertice nell'origine degli assi.

Ogni parabola con asse parallelo all'asse x si può ottenere come corrispondente, nella simmetria assiale rispetto alla bisettrice del primo e terzo quadrante ($y = x$), di una parabola con asse parallelo all'asse y . In questo modo l'equazione sarà:

$$x = ay^2 + by + c \quad (13)$$

con $a \neq 0$ e a, b, c sono coefficienti noti; il vertice ha coordinate $V (-\Delta/4a; -b/2a)$; il fuoco $F (1-\Delta/4a; -b/2a)$; la direttrice avrà equazione:

$$x = -1 + \Delta/4a \quad (14)$$

Mediante la simmetria possiamo anche comprendere che una parabola con asse parallelo all'asse x ha concavità rivolta verso la direzione positiva delle ascisse se $a > 0$, verso la direzione negativa se $a < 0$. [19]

CAPITOLO 5: MODELLI PARABOLICI PER LE CONTRAZIONI UTERINE

5.1 Descrizione del database

Il database “CTU-CHB Intrapartum Cardiotocography” [20] [21] utilizzato per la creazione del modello parabolico per le contrazioni uterine, disponibile su Physionet [20], è stato elaborato dalla Czech Technical University di Praga e dall’University Hospital di Brno. Tale database contiene 552 registrazioni cardiotocografiche, selezionate da un insieme di 9164, raccolte dal 2010 al 2012 all’University Hospital di Brno.

Le registrazioni CTG vengono effettuate 90 minuti prima del parto effettivo e ciascuna dura circa 90 minuti. Ognuna di esse è composta da un tracciato del battito cardiaco fetale ed un tracciato delle contrazioni uterine, entrambi campionati a 4 Hz. Con lo scopo di creare un database il più omogeneo possibile, sono state selezionate solo quelle registrazioni che si adeguassero ai seguenti criteri: gravidanza con un unico feto, settimane di gestazione superiori a 36, nessun difetto di sviluppo noto a priori, durata della seconda fase del travaglio inferiore o al più uguale a 30 minuti, analisi disponibili dei parametri biochimici del campione di sangue arterioso ombelicale (cioè del pH), maggioranza di parto vaginale (sono stati inclusi solo 46 parti cesarei).

Inoltre, per ciascuna registrazione, in aggiunta a questi dati, sono stati raccolti ulteriori parametri disponibili in un file supplementare associato a ciascuna registrazione:

- Dati materni: età, parità, numero di gravidanze precedenti;
- Dati del parto: tipo di parto (vaginale, vaginale operativo, cesareo), durata del parto, fluido macchiato di meconio, tipo di misurazione (ad esempio: elettrodo ad ultrasuoni o diretto sul cuoio capelluto);
- Dati fetali: sesso, peso alla nascita;
- Dati sugli esiti fetali: analisi del campione di sangue dell’arteria ombelicale (ad esempio: pH, pCO₂, pO₂), punteggio di Apgar, valutazione neonatologica
- Valutazione approfondita dei dati CTG basata su annotazioni dei segnali, elaborate da 9 ostetriche esperte (seguendo le linee guida FIGO utilizzate nella Repubblica Ceca), che includono anche la variabilità e l’attendibilità per ciascun segnale. [20]

Inoltre sono state utilizzate delle annotazioni per le 552 registrazioni cardiocografiche, incluse all'interno di un dataset creato appositamente per le registrazioni del "CTU-CHB Intrapartum Cardiotocography" database [21]. Sono state ottenute da un ginecologo esperto con il supporto di CTG Analyzer, un software utilizzato per l'analisi delle registrazioni cardiocografiche digitali.

Queste annotazioni consistono nella rilevazione dei punti di inizio e di fine di specifici eventi del tracciato cardiocografico, sia sul segnale del battito cardiaco fetale, sia su quello del tacogramma materno. Gli eventi annotati per il primo sono la bradicardia, episodi di tachicardia, accelerazioni e decelerazioni; mentre nel secondo sono le contrazioni uterine.

Nel dataset è riportata anche la classificazione delle decelerazioni (precoci, variabili, tardive e prolungate) in relazione alla presenza di una contrazione uterina.

Le annotazioni possono essere utili, come in questo caso, nello sviluppo di algoritmi per l'analisi automatica dei CTG digitali, in modo tale da rendere la loro interpretazione oggettiva e indipendente dal giudizio clinico soggettivo. [23]

5.2 Metodo

Per ogni soggetto sono state estratte le sue contrazioni uterine, seguendo le annotazioni presenti nel database.

Per ogni contrazione uterina sono stati considerati il punto di inizio, il punto di massimo e il punto di fine della contrazione. Utilizzando questi punti è stato possibile calcolare la durata e l'ampiezza della contrazione, sapendo che la durata è data dalla differenza tra la fine e l'inizio di ciascuna contrazione; mentre mediante una specifica funzione è stato possibile trovare l'ampiezza e la posizione del massimo di ciascuna contrazione.

Successivamente per ogni contrazione è stato creato un modello parabolico, stimando la parabola che meglio approssima la contrazione uterina, utilizzando il metodo dei minimi quadrati.

La bontà del modello (parabola) nella stima della contrazione è stata valutata attraverso un'analisi di correlazione.

Inoltre, le contrazioni sono state classificate in 3 classi secondo il valore del coefficiente di correlazione. Nella prima classe sono state considerate le contrazioni il cui coefficiente di correlazione è minore di 0.5; nella seconda classe sono state considerate le contrazioni il cui coefficiente di correlazione è compreso tra 0.5 e 0.75; infine nella terza e ultima classe sono state considerate le contrazioni il cui coefficiente di correlazione è maggiore di 0.75.

5.3 Risultati

Nella tabella 5.1 sono stati riportati i risultati ottenuti analizzando 7041 contrazioni, estratte dai 552 CTG costituenti il database sopra descritto. È possibile osservare che la loro durata media risulta essere di 267 s con una deviazione standard pari a 169 e la loro ampiezza media è di 73 mmHg con una deviazione standard pari a 28. Per quanto riguarda invece la bontà del modello, il coefficiente di correlazione medio è pari a 0.67 con una deviazione standard di 0.26 e la significatività statistica ha un valore medio di 0.01 e una deviazione standard pari a 0.08.

Considerando le classi delle contrazioni uterine, si evince che non è presente alcuna correlazione tra il segnale e il modello per il 22% delle contrazioni, più precisamente 1522 che hanno una durata media pari a 332 s e una deviazione standard di 301, un'ampiezza media di 73 mmHg con una deviazione standard pari a 26. Il loro coefficiente medio di correlazione risulta essere pari a 0.25 con una deviazione standard di 0.21 e il p-value ha un valore di 0.06 con una deviazione standard di 0.17.

Successivamente si può vedere come 2003 contrazioni hanno una correlazione debole ($0.5 < R < 0.75$) con il modello parabolico creato, pari al 28% delle contrazioni totali. La loro durata media è di 264 s con una deviazione standard di 115 e l'ampiezza media è pari a 73 mmHg con una deviazione standard pari a 28. Il loro coefficiente di correlazione medio è pari a 0.64 con una deviazione standard di 0.07 e il p-value ha un valore di 10^{-5} e una deviazione standard pari a 10^{-3} .

Infine, per il 50% delle contrazioni totali, 3516 su 7041, si ha una correlazione forte ($R > 0.75$). In questo caso la durata media è di 240 s con una deviazione standard pari a 88 e un'ampiezza media di 73 mmHg con deviazione standard pari a 28. Il coefficiente di correlazione ha un valore di 0.86 e una deviazione standard pari a 0.06, mentre il p-value presenta un valore pari a 10^{-9} , con una deviazione standard di 10^{-7} .

	Numero	Durata (s)	Ampiezza (mmHg)	R	p
R<0.5	1522 (22%)	332±301	73±26	0.25±0.21	0.06±0.17
0.5<R<0.75	2003 (28%)	264±115	74±28	0.64±0.07	$10^{-5} \pm 10^{-3}$
R>0.75	3516 (50%)	240±88	73±28	0.86±0.06	$10^{-9} \pm 10^{-7}$
<u>TOTALI</u>	7041	267±169	73±28	0.67±0.26	0.01±0.08

Tabella 5.1: Risultati rappresentanti tre classi differenti delle contrazioni uterine, ottenuti dalla sovrapposizione del modello parabolico creato con il segnale reale.

Dalla ricerca condotta sono state estratte tre immagini rappresentative dei tre casi di correlazione, in cui si può osservare la sovrapposizione del modello parabolico creato con il segnale reale della contrazione uterina.

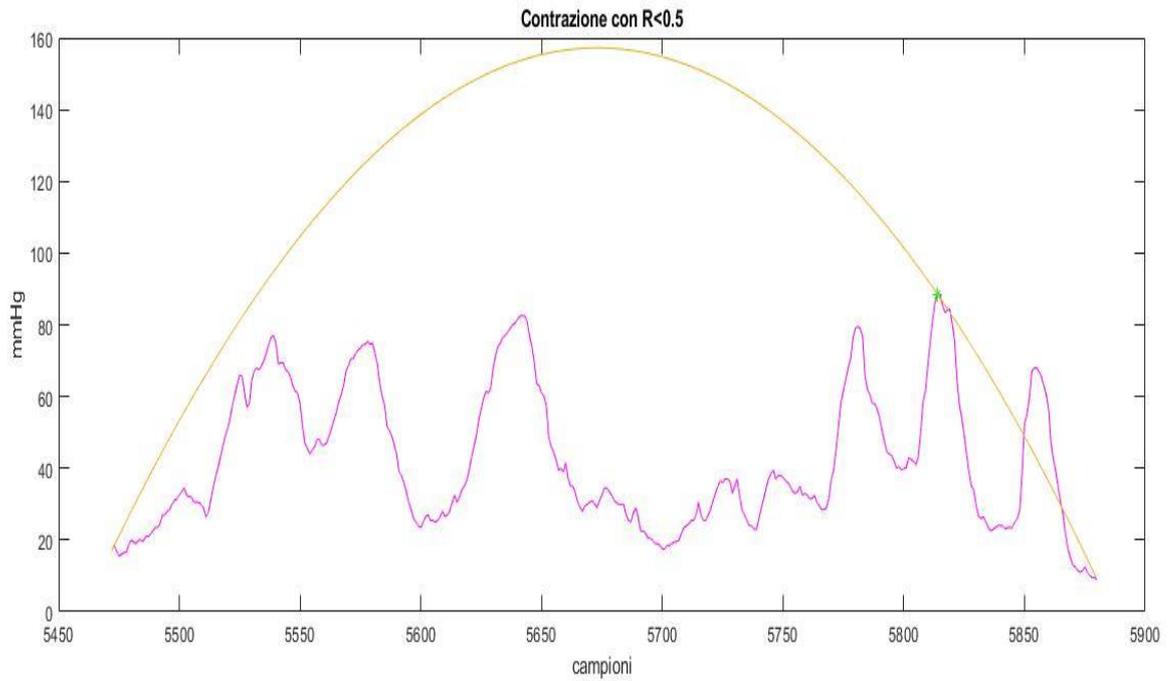


Figura 5.1: Esempio di contrazione uterina appartenente alla prima classe ($R=0.14$). In rosa, è rappresentato il segnale della contrazione in campioni, presenti sull'asse delle ascisse, mentre sull'asse delle ordinate è rappresentata l'ampiezza in mmHg. L'asterisco in verde è il massimo della contrazione, invece in arancione è raffigurato il modello parabolico creato.

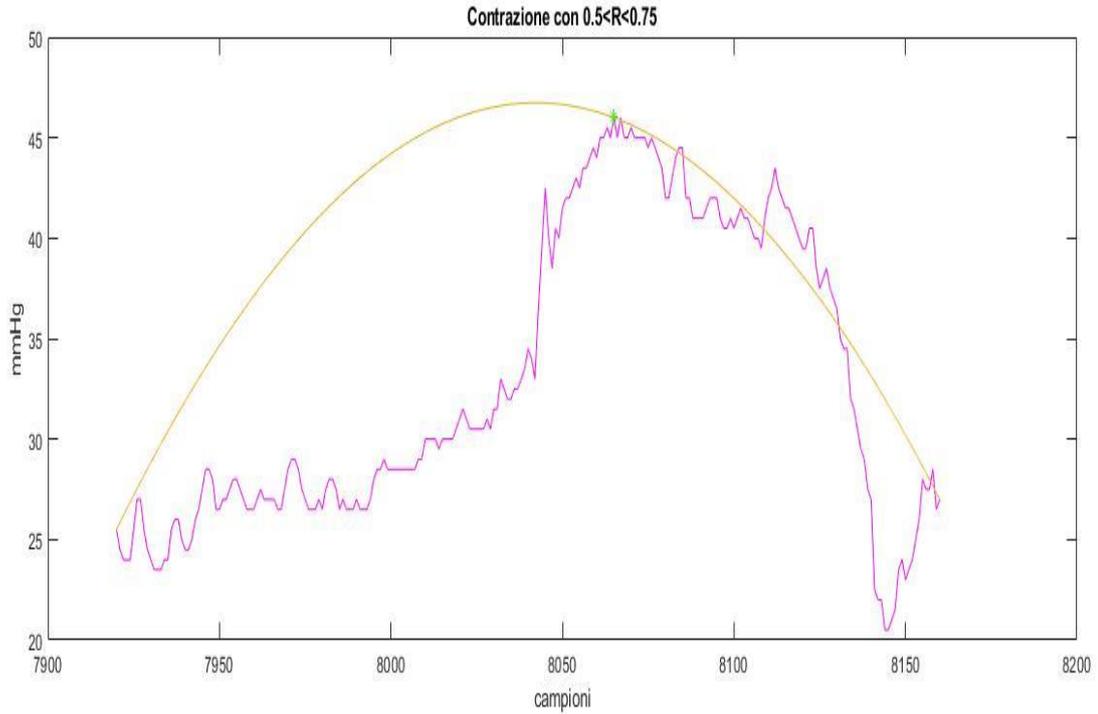


Figura 5.2: Esempio di contrazione uterina appartenente alla seconda classe ($R=0.58$). In rosa, è rappresentato il segnale della contrazione in campioni, presenti sull'asse delle ascisse, mentre sull'asse delle ordinate è rappresentata l'ampiezza in mmHg. L'asterisco in verde è il massimo della contrazione, invece in arancione è raffigurato il modello parabolico creato.

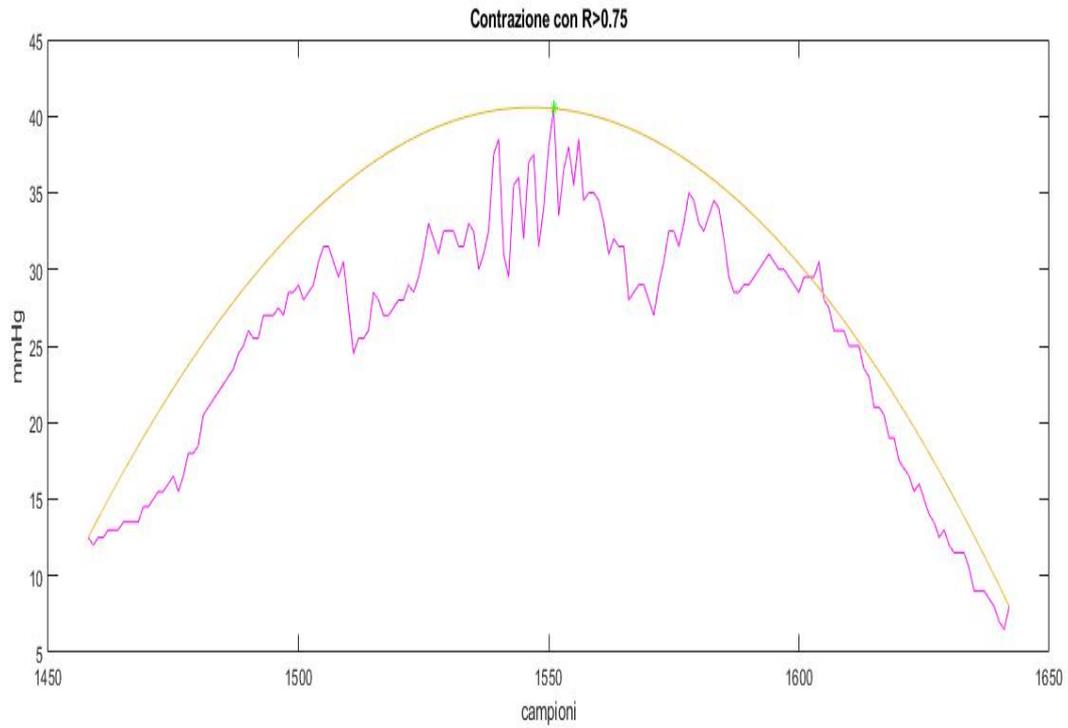


Figura 5.3: Esempio di contrazione uterina appartenente alla terza classe ($R=0.94$). In rosa, è rappresentato il segnale della contrazione in campioni, presenti sull'asse delle ascisse, mentre sull'asse delle ordinate è rappresentata l'ampiezza in mmHg. L'asterisco in verde è il massimo della contrazione, invece in arancione è raffigurato il modello parabolico creato.

5.4 Discussione

L'obiettivo di questa ricerca è stato quindi quello di creare un modello per raggiungere una maggiore oggettività nell'interpretazione dei segnali cardiotocografici, in particolare di quella relativa alle contrazioni uterine.

Alla luce dei risultati ottenuti è possibile affermare che il modello parabolico creato funziona per il 50% delle contrazioni, quindi può essere considerato un metodo valido e attendibile, in quanto i segnali utilizzati sono stati presi da un database contenente registrazioni reali intrapartum.

Tuttavia, bisogna considerare che il metodo risulta essere parzialmente funzionante, infatti va modificato e migliorato in quanto è presente comunque il 22% delle contrazioni in cui il modello e il segnale sono scorrelati, mentre nel 28% c'è una debole correlazione.

La correlazione tra la parabola e il segnale reale è molto forte, infatti il p-value ha un valore molto al di sotto della soglia (fissata a 0.05) sia se si considerano le contrazioni totali sia se si considerano solo quelle con $R > 0.75$.

I 552 CTG estratti dal database sono registrazioni fatte su pazienti rispondenti a determinati criteri e requisiti per renderlo il più omogeneo possibile; infatti sono state escluse tutte quelle gravidanze "patologiche" o che comunque presentassero dei problemi noti a priori, per questo il metodo dovrebbe essere sperimentato anche in quei tracciati di pazienti con gravidanze a rischio.

In conclusione, è possibile affermare che questo metodo può essere considerato una base da cui partire per future sperimentazioni, cercando di modificarlo in modo tale da estenderlo al 100% delle contrazioni. Per fare questo, per quelle contrazioni facenti parte del 22% e del 28% si potrebbe provare ad estendere il metodo anche ad altri modelli che riescano a fittare al meglio le contrazioni non assimilabili ad una parabola: uno di questi potrebbe essere la curva Gaussiana, la quale si avvicina molto ad una parabola, ma con peculiarità differenti.

In questo modo si riuscirà ad evitare un incremento di parti cesarei superflui, disponendo di un metodo che possa permettere di valutare in maniera obiettiva i tracciati, evidenziando eventuali anomalie come l'eccessiva attività contrattile uterina, che potrebbe portare all'ipossia del feto.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONE

Nei tracciati cardiotocografici il ruolo delle contrazioni uterine è fondamentale per la classificazione delle decelerazioni del battito cardiaco fetale; queste infatti se viste singolarmente rappresentano un segno di pericolo per il feto, mentre se associate alle contrazioni, ad esempio le decelerazioni precoci sono assolutamente fisiologiche.

Quello che emerge da questo lavoro di ricerca è la presentazione di un nuovo algoritmo che possa riuscire ad analizzare il tracciato delle contrazioni uterine e fornire un supporto nella classificazione dei CTG come sospetti e patologici. Infatti sembra che con la modellistica si riesca a tenere traccia delle contrazioni anche se per il 50% del numero totale.

In studi futuri sarebbe opportuno riuscire a trovare anche ulteriori morfologie oltre alla parabola per riuscire a considerare il 100% delle contrazioni e cercare di rendere questo metodo valido anche a livello clinico. Inoltre, il metodo dovrebbe essere sperimentato su nuovi dati che tengano conto anche di pazienti con gravidanze a rischio e possibili danni fetali.

Infine, si potrebbe provare ad utilizzare questo modello come integrazione in strumenti diagnostici già esistenti, in modo tale da fornire un supporto maggiore nell'analisi dei tracciati e nell'elaborazione dei risultati.

Pertanto i modelli parabolici sono da considerare un inizio per un futuro algoritmo più completo che possa portare alla lettura digitalizzata delle contrazioni uterine.

Bibliografia

- [1] G.Ambrosi,D.Cantino,P.Castano,S.Correr,L.D’Este,R.F.Donato,G.Familiari,F.Fornai,M.Gulisano,A.Iannello,L.Magaudda,M.F.Marcello,A.M.Martelli,P.Pacini,M.Rende,P.Rossi,C.Sforza,C.Tacchetti,R.Toni,G.Zummo, “Anatomia dell’uomo”, Edi-ermes, 2008, seconda edizione
- [2] P. Abrahams, Atlante del corpo umano,DIX Editore,2009
- [3] Moore-Persaud, Lo sviluppo prenatale dell’uomo- Embriologia ad orientamento medico, EdiSES, 2003
- [4] Cunnigham, Leveno, Bloom, Spong, Dashe, Hoffman, Casey, Sheffield ,Williams Obstetrics,24th Edition, Mc Graw Hill Education, 2014, 24th Edition
- [5] Guyton-Hall, Fisiologia medica, Edra-Masson, 2017, tredicesima edizione
- [6] Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia (SIGO), Monitoraggio cardiotocografico in travaglio, 2018
- [7] Shi-MinYuan, Fetal arrhythmias: Surveillance and management: 2019, 60(2), 72-81
- [8] Austin McEvoy; Maggie Tetrokalashvili, Physiology, Pregnancy Contractions, 2018
- [9] F. Bombelli, M.T. Castiglioni, Ginecologia e Ostetricia, Esculapio, 2014, quarta edizione
- [10] Stephen E. Gee,Heather A. Frey, Contractions: Traditional concepts and their role in modern obstetrics , Seminars in Perinatology : 2020, 44(2), 151218
- [11] Roger B. Newman, MD, Uterine Contraction Assessment, Obstetrics and Gynecology Clinics of North America: 2005, 32(3),341-367
- [12] Deborah A. Raines,Danielle B. Cooper , Braxton Hicks Contractions: 2019
- [13] Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia (SIGO), Induzione al travaglio di Parto, 2016
- [14] Zafer Cömert, Abdulkadir Şengür, Yaman Akbulut, Ümit Budak, Adnan Fatih Kocamaz, Varun Bajaj, Efficient approach for digitization of the cardiotocography signals: 2020, 537(), 122725

- [15] Diogo Ayres-de-Campos, Catherine Y. Spong, Edwin Chandrachan, International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Cardiotocography: 2015, 131(),13-24
- [16] Wayne R. Cohen, Clinical assessment of uterine contractions: 2017, 139(), 137-142
- [17] Zafer Cömert, Abdulkadir Şengür, Yaman Akbulut, Ümit Budak, Adnan Fatih Kocamaz, Varun Bajaj, Efficient approach for digitization of the cardiotocography signals: 2020, 536(), 12272
- [18] Debrah Lewis, Soo Downe, FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Intermittent auscultation: 2015, 131(1), 9-12
- [19] Massimo Bergamini, Anna Trifone, Graziella Barozzi, Matematica blu 2.0, Zanichelli, 2012, volume 3
- [20] Goldberger, A., Amaral, L., Glass, L., Hausdorff, J., Ivanov, P. C., Mark, R., ... & Stanley, H. E. (2000). PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: Components of a new research resource for complex physiologic signals. *Circulation* [Online]. 101 (23), pp. e215–e220.
- [21] V. Chudáček, ˇ J. Spilka, M. Burša, P. Janku, ° L. Hruban, M. Huptych, L. Lhotská, Open access intrapartum CTG database, *BMC Pregnancy Childbirth* : 2014,14(), 16
- [22] Marion W.C. Vlemminxa,b, *, Kirsten M.J. Thijssena,b , Galin I. Bajlekovb , Jeanne P. Dielemanc, M. Beatrijs Van Der Hout-Van Der Jagta,b , S. Guid Oeia, Electrohysterography for uterine monitoring during term labour compared to external tocodynamometry and intra-uterine pressure catheter, *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*: 2017, 215(), 197-205.
- [23] Sofia Romagnoli, Agnese Sbröllini, Luca Burattini, Ilaria Marcantoni, Micaela Morettini, Laura Burattini, Annotation dataset of the cardiotocographic recordings constituting the “CTU-CHB intrapartum CTG database”, *Data in Brief*: 2020, 31(), 105690.

RINGRAZIAMENTI

Dopo aver concluso questo lavoro di tesi, è difficile trovare le parole giuste per riuscire a ringraziare tutti coloro che mi sono stati vicini in questo percorso e che hanno contribuito al raggiungimento di questo importante traguardo.

In primis, è doveroso porre i miei più sentiti ringraziamenti alla relatrice, la Professoressa Laura Burattini e alla correlatrice, la Dottoressa Agnese Sbroolini per i loro immensi consigli, per le conoscenze trasmesse e per l'infinita disponibilità dimostratami durante tutto il periodo di stesura dell'elaborato.

Ringrazio infinitamente i miei genitori per il loro costante sostegno ed i loro insegnamenti senza i quali oggi non sarei ciò che sono, spero di riuscire a regalarvi tutte le soddisfazioni che meritate di ricevere per tutti i sacrifici e l'affetto che da sempre mi dimostrate. Grazie a mia sorella Alessandra, la mia migliore amica e complice in tutte le scelte di vita, grazie per esserci in ogni momento.

Inoltre, sono profondamente grata ai miei nonni e tutta la mia famiglia, per essere sempre presenti e per avermi insegnato a non arrendermi mai.

Un ringraziamento particolare alla persona che ormai da anni è al mio fianco, per sostenermi sempre e sopportarmi senza smettere mai di credere in me e in quello che siamo. Grazie per aver contribuito a rendere memorabili questi anni.

Non posso non citare i miei migliori amici che ormai sono per me una seconda famiglia, grazie per esserci costantemente e per avermi fatto capire come il bene vada oltre i chilometri di distanza che ci dividono ormai da qualche anno.

Un grazie speciale al gruppo "Genziana", senza di voi questi tre anni non sarebbero stati gli stessi. Sono sicura che quest'amicizia continuerà nonostante le distanze.

Grazie al gruppo di studio, per aver trasformato le giornate più noiose, in momenti che per sempre ricorderò.

Infine, grazie alle mie coinquiline per essere riuscite a farmi sentire a casa e per aver reso questi tre anni indimenticabili.