



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

FACOLTÀ DI INGEGNERIA

Corso di Laurea triennale in Ingegneria Biomedica

**DIFFERENZE ELETTROMIOGRAFICHE DELLE CONTRAZIONI
UTERINE TRA I PARTI PRETERMINE E A TERMINE**

**Electromyographic differences of uterine contractions between preterm and
term deliveries**

Relatore:

Dott.ssa Agnese Sbrollini

Tesi di Laurea di:

Cristina Santinelli

Correlatore:

Prof. Laura Burattini

Dott. Alessandro Mengarelli

A.A. 2022/2023

ABSTRACT

La gravidanza è la condizione fisiologica della donna che ha inizio con il concepimento del feto e prosegue con il suo sviluppo sino al momento del parto. Tale stato comporta notevoli modificazioni anatomiche e fisiologiche nella gestante, le quali necessitano di un approfondimento conoscitivo per evitarne un'errata interpretazione in termini patologici. Un aspetto cruciale della gravidanza consiste nel monitoraggio delle contrazioni uterine, le quali, manifestandosi in diverse fasi e assumendo caratteristiche specifiche, rivestono un ruolo fondamentale nell'assicurare il benessere sia della madre che del feto. L'analisi di tali contrazioni mira principalmente a prevenire la condizione di parto pretermine.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce il parto prematuro come un parto che si verifica prima di 37 settimane di età gestazionale. Le nascite pretermine rappresentano la causa predominante del 75% della mortalità perinatale e oltre il 50% della morbilità a lungo termine. Nonostante la sopravvivenza della maggioranza dei neonati prematuri, essi sono soggetti a un significativo rischio di compromissione dello sviluppo neurologico, nonché a complicanze di natura respiratoria e gastrointestinale. Pertanto, l'identificazione tempestiva del rischio di parto pretermine rappresenta un aspetto di particolare rilevanza. Nella presente indagine, ci si concentrerà sull'utilizzo del segnale elettromiografico uterino (EHG) come metodo di valutazione del rischio di parto pretermine, ritenendo tale approccio di notevole importanza nel contesto dello studio. L'uso dell'EHG per la misurazione esterna dell'attività elettrica uterina si configura come un approccio di rilievo per la comprensione delle origini del travaglio e del travaglio pretermine. Questa metodologia non invasiva implica l'applicazione di elettrodi sull'addome materno per la registrazione dell'attività elettrica uterina, generando dati precisi e correlati in modo significativo con i metodi di misurazione invasivi. L'EHG, insensibile a fattori quali l'indice di massa corporea e lo spessore della parete addominale, risulta adatto anche per pazienti affetti da obesità e si è dimostrato, con il suo impiego, un notevole miglioramento del comfort del paziente, costituendo un metodo sicuro e agevole per il monitoraggio dell'attività uterina, senza richiedere modifiche sostanziali all'infrastruttura preesistente per il monitoraggio fetale.

Attualmente, la previsione della nascita pretermine costituisce una sfida in ambito medico, motivando la continua ricerca di metodologie non invasive per migliorarne l'affidabilità. Indagini recenti evidenziano che il segnale EHG sta sviluppandosi e manifestando un crescente valore nella valutazione del parto pretermine. Un aspetto di particolare interesse consiste nell'esaminare le diverse modalità sviluppate nella letteratura per caratterizzare il parto pretermine e a termine attraverso l'analisi dell'elettrosterogramma. Per ciascuno dei tre studi prospettati, verrà condotta un'analisi delle ipotesi iniziali, degli obiettivi, della metodologia adottata e seguiranno successivamente discussioni e conclusioni al fine di valutare eventuali contributi innovativi derivanti dalla ricerca. Il primo studio propone i valori delle ampiezze di picco degli spettri di potenza

normalizzati del segnale come nuovo marcatore biofisico per la valutazione preliminare o precoce del rischio di parto pretermine; il secondo modello di previsione, basato su una rete neurale ricorrente e sulle trasformate di Fourier a breve termine delle registrazioni EHG, si è dimostrato essere un approccio innovativo per prevedere le nascite pretermine direttamente dalle misurazioni EHG delle madri in gravidanza e infine il terzo, attraverso l'utilizzo dell'algoritmo genetico per la selezione delle caratteristiche, propone un sistema di previsione del travaglio pretermine con elevata capacità di generalizzazione, utilizzando algoritmi semplici e di facile interpretazione come l'algoritmo k-nearest neighbors (KNN), analisi discriminante lineare (LDA) e regressione logistica (LR). L'esame dei metodi attualmente presenti in letteratura, relativi allo studio e al monitoraggio della gravidanza, riveste un interesse notevole per un approfondimento della comprensione di tale ambito. La disamina degli esordi e dei risultati delle ricerche non solo offre una prospettiva dettagliata delle conoscenze correnti, ma sottolinea altresì l'urgenza di ampliare ulteriormente la ricerca in questo settore. L'obiettivo di espandere le conoscenze in questo ambito è concomitante alla volontà di apportare un contributo significativo allo sviluppo delle tecniche di previsione del parto pretermine. La ricerca continua e l'approfondimento delle conoscenze costituiranno pilastri fondamentali per perfezionare le pratiche mediche e promuovere la salute materna e neonatale.

INDICE

INTRODUZIONE	I
1 LA GRAVIDANZA E CONTRAZIONI UTERINE	1
1.1 GRAVIDANZA.....	1
1.2 PROPRIETÀ DELL'UTERO.....	6
1.3 MIOMETRIO	10
1.4 BIOMECCANICA DELLA DILATAZIONE CERVICALE	14
1.5 CONTRATTILITÀ UTERINA.....	17
1.5.1 <i>Clinica della contrazione uterina</i>	20
1.5.2 <i>Modelli di organo</i>	22
1.6 TECNICHE DI MONITORAGGIO DELLE CONTRAZIONI UTERINE	26
1.7 PARTO PRETERMINE	28
1.8 CAUSE E CONSEGUENZE DI UNA NASCITA PRETERMINE	31
2 IL SEGNALE ELETTROMIOGRAFICO ALL'UTERO: ELETTROISTEROGRAMMA	34
2.1 ELETTROISTEROGRAMMA	34
2.2 PARAMETRI CARATTERISTICI	36
2.2.1 <i>Analisi temporale e spettrale</i>	36
2.2.2 <i>Analisi non lineare</i>	40
2.2.3 <i>Analisi di propagazione e accoppiamento</i>	41
2.3 CONFRONTO CON CATETERE A PRESSIONE INTRAUTERINA E TOCODINAMOMETRO ESTERNO.....	43
3 METODI PER LA VALUTAZIONE DEL PARTO PRETERMINE UTILIZZANDO IL SEGNALE ELETTROMIOGRAFICO UTERINO	46
3.1 CARATTERIZZAZIONE E CLASSIFICAZIONE AUTOMATICA DELLE REGISTRAZIONI UTERINE PRETERMINE E A TERMINE, FRANC JAGER.....	47
3.2 PREVISIONE DI NASCITE PRETERMINE DALLE REGISTRAZIONI DI ELETTROISTEROGRAMMA TRAMITE APPRENDIMENTO PROFONDO, GOLDSZTEJN URI	55
3.3 SELEZIONE OTTIMIZZATA DEL SOTTOINSIEME DI CARATTERISTICHE MEDIANTE ALGORITMO GENETICO PER LA PREVISIONE DEL TRAVAGLIO PRETERMINE SULLA BASE DELL'ELETTROISTEROGRAFIA, FELIX NIETO-DEL-AMOR..	61
3.4 CONFRONTO E DISCUSSIONE DEI METODI	64
CONCLUSIONE	III
BIBLIOGRAFIA	IV

Introduzione

Il parto pretermine viene definito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come la nascita di un neonato prima delle 37 settimane di gestazione e rappresenta un importante problema di salute materna e neonatale dal momento che può comportare rischi significativi per la salute del neonato e influenzare il suo sviluppo a lungo termine. Il parto pretermine può essere classificato in tre categorie principali:

- Pretermine moderato: quando si verifica tra le 32 e le 37 settimane di gestazione.
- Pretermine severo: quando avviene tra le 28 e le 32 settimane di gestazione.
- Estremamente pretermine: quando il neonato nasce prima delle 28 settimane di gestazione.

Le cause del parto pretermine sono diverse e spesso rimangono sconosciute. Fattori come infezioni, problemi di salute materna, fattori genetici, stress e condizioni mediche, come il diabete, possono contribuire a questo fenomeno. Il parto pretermine è associato a una serie di complicazioni per il neonato, tra cui problemi respiratori, cardiaci, gastrointestinali e neurologici, oltre a ritardi nello sviluppo fisico e cognitivo. Queste complicazioni richiedono cure mediche intensive e terapie specialistiche e hanno conseguenze permanenti sulla salute del bambino.

La prevenzione e la previsione del parto pretermine sono quindi importanti aree di ricerca, mirate a identificare le donne a rischio e a migliorare le opzioni di trattamento, con l'obiettivo di ridurre l'incidenza e gli impatti del parto pretermine. Nonostante la sua importanza, la previsione della nascita prematura non è in realtà ancora molto sviluppata e molti ricercatori sono alla ricerca di approcci non invasivi per migliorarne la prevedibilità. Le attuali tecniche utilizzate per il monitoraggio clinico delle contrazioni uterine durante la gravidanza includono la palpazione, la tocografia (TOCO), l'utilizzo di un catetere a pressione intrauterina (IUPC), l'elettromiografia uterina (uEMG) o l'elettroisterografia (EHG).

L'EHG è stata di recente approvata come un innovativo metodo di monitoraggio delle contrazioni uterine che non richiede interventi invasivi. Questo approccio registra l'attività elettrica del muscolo uterino mediante elettrodi posizionati sull'addome materno, trasformando tali segnali in una misura della pressione intrauterina, che i professionisti medici possono interpretare con precisione. L'EHG ha dimostrato una notevole correlazione con il metodo del IUPC e offre prestazioni superiori rispetto all'uso del TOCO, tradizionale dispositivo di monitoraggio. Oltre a ciò, questa tecnologia apre nuove prospettive nell'identificare il rischio di travaglio pretermine e nel distinguere in modo accurato tra le contrazioni del travaglio effettivo e le contrazioni fisiologiche che possono verificarsi durante la gravidanza.

L'obiettivo principale di questa tesi è l'analisi esaustiva della letteratura scientifica che tratta del segnale EHG, ponendo particolare enfasi sui risultati di rilievo emersi dagli studi e sulle innovazioni apportate da ciascuno di essi. Attraverso questa analisi critica, si mira a contribuire all'avanzamento della capacità predittiva di queste tecniche, con l'obiettivo di sviluppare un metodo di previsione sempre più semplice ed efficiente per ridurre al minimo i casi di nascite pretermine.

1 La gravidanza e contrazioni uterine

1.1 Gravidanza

La gravidanza, denominata anche gestazione, rappresenta la condizione della donna a partire dalla fecondazione fino al parto o comunque fino all'espulsione del feto. Nella norma la fecondazione, cioè l'unione tra lo spermatozoo e la cellula uovo, avviene in una delle due tube uterine, dove l'uovo è giunto dopo essersi staccato dall'ovaio, e gli spermatozoi dopo aver risalito la tuba uterina. La gravidanza, indotta da un rapporto sessuale completo e non protetto, nella donna ha una durata media di nove mesi, con alcune variazioni individuali. Questo intervallo varia tra i 273 e i 281 giorni, suddivisi in tre trimestri. L'avvenuta fecondazione risulta evidente dal fatto che il ciclo uterino, che si manifesta ciclicamente nella donna fertile ogni 28 giorni, si interrompe con la mancanza delle mestruazioni, così pure meno evidentemente il ciclo ovarico. Il periodo di tempo che intercorre tra la sospensione dei cicli ed il parto prende il nome di gravidanza. L'inizio della gestazione viene fatto coincidere con il primo giorno dell'ultima mestruazione, l'età gestazionale. L'embrione in realtà inizia la sua esistenza al quattordicesimo giorno del ciclo mestruale e quindi la terza settimana di gravidanza (terza settimana dall'ultima mestruazione) corrisponde in realtà alla prima settimana di vita dell'embrione, l'età concezionale [1].

Fasi della gravidanza

La cellula uovo fecondata, lo zigote, va incontro a diverse divisioni, che portano alla formazione prima del blastomero, poi della morula. La morula, a sua volta, va incontro a modificazioni con formazione di blastocisti. Si viene così a formare una struttura con uno strato cellulare esterno, il trofoblasto, e uno interno, l'embrioblasto, ed una cavità centrale. Le cellule più esterne del trofoblasto aderiscono all'endometrio. In questo modo si ha l'impianto che avviene circa 7-8 giorni dopo la fecondazione. In seguito, le cellule del trofoblasto daranno luogo alla placenta, mentre quelle più interne daranno luogo all'embrione, attraverso un processo di differenziazione che permette la formazione dei tre foglietti embrionali o germinativi, cioè l'endoderma, il mesoderma e l'ectoderma, dai quali deriveranno tutti i tessuti, gli organi e gli apparati dell'organismo umano. La fase embrionale, che va dal momento della fecondazione sino alla fine del secondo mese (decima settimana gestazionale), è caratterizzata da fenomeni di proliferazione e di differenziazione cellulare, definiti nel complesso organogenesi, che portano alla formazione degli abbozzi di tutte le strutture del nuovo organismo. Nella fase successiva, sino al momento della nascita, l'organismo in via di sviluppo è detto feto, e questa fase è caratterizzata soprattutto da fenomeni di accrescimento e di maturazione dei diversi organi e tessuti. Il prodotto del concepimento inizia così a crescere e inizia a formarsi la camera gestazionale contenente il liquido amniotico, dove "nuota" l'embrione. All'interno del sacco gestazionale è contenuta anche la placenta, l'organo che fa da tramite tra

l'organismo materno e quello fetale. Placenta e feto sono collegati dal cordone ombelicale ed è la placenta a provvedere al nutrimento e all'ossigenazione del feto, oltre che a svolgere una funzione di protezione rispetto alle sostanze nocive. Lo sviluppo del feto all'interno dell'utero avviene gradualmente nel corso della gravidanza comportando notevoli variazioni delle dimensioni dell'utero (Figura 1).

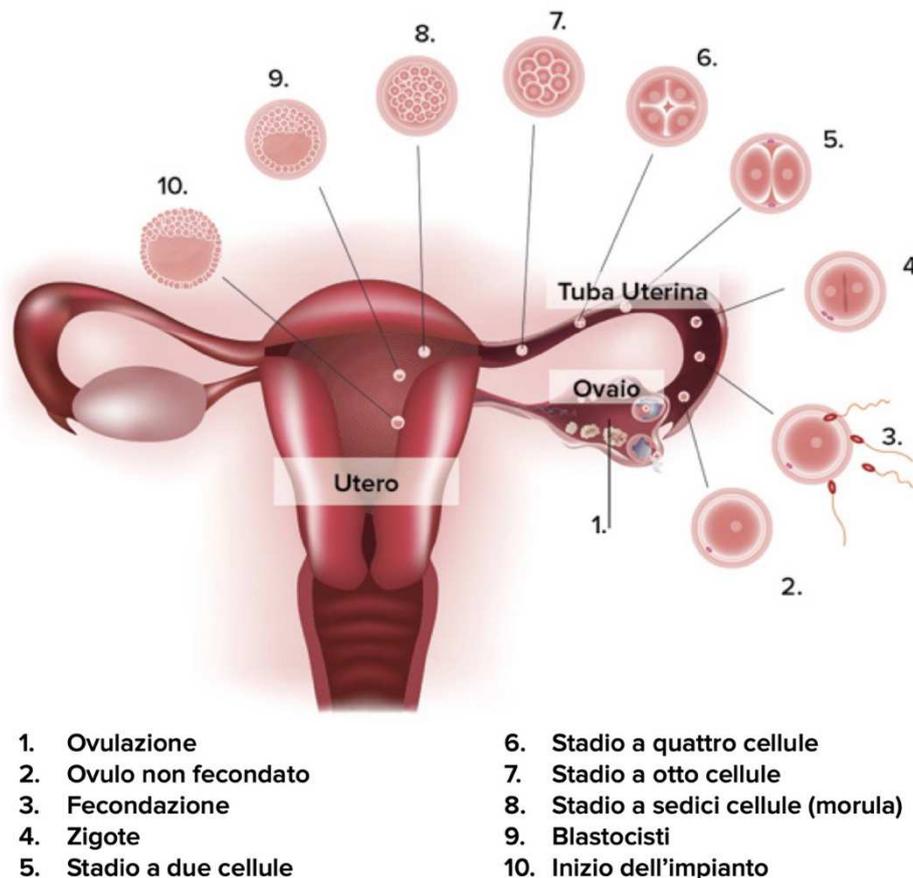


Figura 1: fasi della fecondazione

Nella prima settimana dopo l'ovulazione le cellule uovo entrano nelle tube uterine per azione delle ciglia che rivestono queste ultime. Lo spermatozoo feconda l'uovo nelle porzioni distali delle tube; ciò deve avvenire entro 18 ore dall'espulsione dell'uovo. L'uovo fecondato o zigote subisce una segmentazione, cioè una serie di divisioni mitotiche (Figura 2). Le cellule si moltiplicano e si forma una massa solida di cellule chiamata morula, la quale aderisce alla parete uterina; in seguito, al suo interno si forma una cavità colma di liquido (detta blastocela), e da quel momento prende il nome di blastocisti [1].

La blastocisti è costituita da:

- una massa cellulare interna detta embrioblasto;

- dalla cavità blastocistica;
- da una massa cellulare esterna detta trofoblasto.

La parete della blastocisti è formata da un unico strato di cellule, il trofoblasto e unito alla sua superficie interna vi è un piccolo aggregato di cellule, il bottone embrionario o embrioblasto dal quale deriveranno l'embrione ed alcune delle sue membrane protettive. A questo stadio, che viene raggiunto dopo circa una settimana, la blastocisti si annida nella mucosa dell'utero grazie all'attività delle cellule del trofoblasto che vengono a contatto con la mucosa uterina [1].

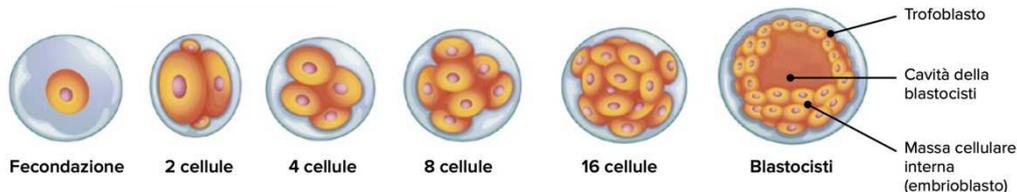


Figura 2: divisioni mitotiche

Durante la seconda settimana a livello del bottone embrionario avvengono delle modificazioni con la comparsa di due cavità nella massa interna di cellule. La cavità superiore è detta cavità o vescicola amniotica, quella sottostante è denominata sacco vitellino. Le due cavità risultano separate da un doppio strato di cellule detto disco embrionale; le successive divisioni determinano la formazione di due strati di cellule o foglietti; il superiore prende il nome di ectoderma, l'inferiore di endoderma. Da questo disco derivano tutte le strutture dell'embrione. In questa fase l'uovo fecondato ha un diametro di 1-2 mm e l'embrione si annida nella parete dell'utero: tale evento assicura l'apporto di sostanze nutritive indispensabili per il suo ulteriore accrescimento e sviluppo.

All'inizio della terza settimana avviene la gastrulazione. Il corpo dell'embrione da rotondeggiante diventa ovale, mentre in esso si riconoscono un'estremità cefalica e una caudale. In questa settimana, in seguito a numerose divisioni mitotiche, si ha la formazione del terzo foglietto embrionale: il mesoderma posto tra l'ectoderma e l'endoderma (Figura 3). Verso la fine della terza settimana si formano anche i primi vasi sanguigni con lo sviluppo di un sistema cardiovascolare primitivo. Il primo abbozzo di cuore è costituito da due tubi endoteliali che si collegano ai vasi dell'embrione e ai vasi delle membrane extraembrionali.

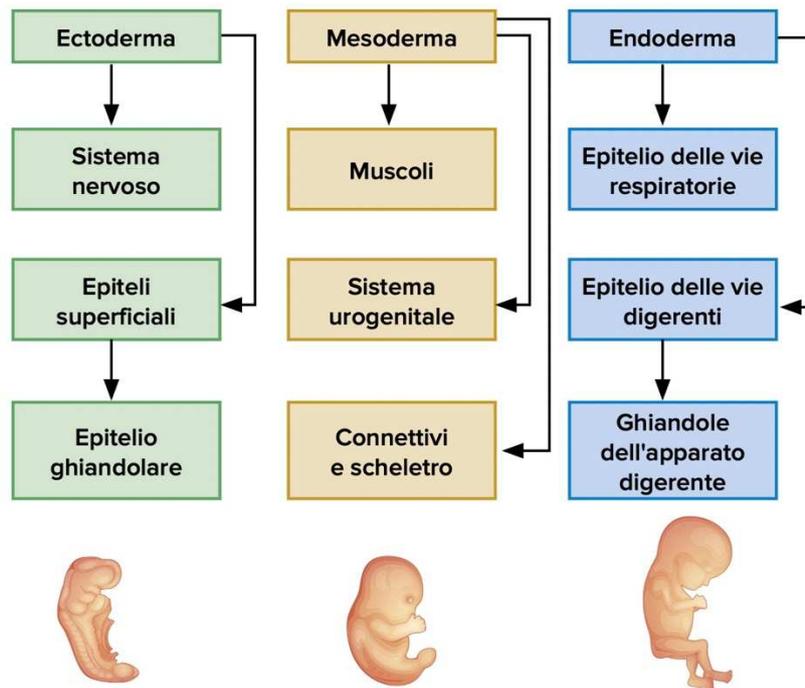


Figura 3:sviluppo dei sistemi, degli organi, dei tessuti del feto a partire dai tre foglietti embrionali

L'evento più importante della quarta settimana è la formazione del tubo neurale, di derivazione ectodermica e che costituirà la futura colonna vertebrale. Inoltre, compaiono le somiti; queste si differenziano in senso cranio-caudale, e in totale se ne formano 42-44 paia. Le somiti sono i precursori delle ossa e dei muscoli del dorso [1].

Durante il secondo mese si differenziano gli abbozzi di tutti gli organi e di tutte le parti del nuovo organismo, il quale assume sempre più una forma umana. Sono riconoscibili gli occhi, le orecchie, gli arti ed altro. Nel corso della quarta e quinta settimana la porzione cranica del tubo neurale viene circondata da cellule mesenchimali, dalle quali si formeranno poi le ossa del cranio. Si formano le grosse arterie, i muscoli e diverse cartilagini. Le pulsazioni cardiache sono ritmiche; si formano gli abbozzi delle mani e dei piedi e compaiono le dita. I genitali assumono morfologia maschile o femminile e alla fine del secondo mese il prodotto del concepimento presenta tutti i caratteri della specie, pur misurando circa 3 cm e pesando quasi 4 g: da tale periodo prende il nome di feto.

Durante il terzo mese l'estremità cefalica dell'embrione comincia a separarsi dal torace ed in essa si possono distinguere gli abbozzi del naso, delle orecchie e delle mandibole. Si formano le prime gemme dentali (strutture da cui si svilupperanno successivamente i denti). L'estremità cefalica ha un volume pari ad un terzo di tutto il corpo embrionale. Compare il corpo calloso ovvero la struttura nervosa che collega i due emisferi cerebrali. Nei genitali maschili si sviluppa il glande mentre nei genitali femminili è presente l'abbozzo dell'utero.

Nel pancreas si formano le isole di Langerhans ovvero le strutture preposte alla produzione di insulina. In questo periodo si forma la placenta attraverso la quale avverranno gli scambi materno-fetali e viceversa. Il feto pesa in media 14 g ed è lungo circa 7 cm.

Durante il quarto mese di vita intrauterina l'abbozzo intestinale contiene un liquido verdastro detto meconio. La pelle appare sottile e trasparente. Nel maschio compare l'abbozzo della prostata, i genitali esterni si differenziano definitivamente, la tiroide inizia a funzionare, la vescica e l'uretra sono ben sviluppati. Alla fine del quarto mese i movimenti fetali iniziano ad essere avvertiti dalla mamma. Il feto pesa in media 105 g ed è lungo circa 15 cm. Nel quinto mese la pelle è rugosa e si iniziano a formare i primi depositi di grasso. Nel pancreas inizia la produzione di insulina. I genitali esterni si differenziano definitivamente quindi nei feti di sesso femminile la vagina è completamente formata. Il feto pesa in media 310 g ed è lungo circa 23 cm. Nel sesto mese la pelle è ancora grinzosa ed è ricoperta in maniera uniforme da una sottile lanugine. I denti sono sviluppati e presentano smalto all'esterno e polpa all'interno. Le unghie sono ancora rudimentali. Nel cervelletto inizia a svilupparsi la corteccia, ovvero la parte superficiale, sviluppo che si completerà un anno e mezzo dopo la nascita. Il feto pesa in media 640 g ed è lungo circa 29 cm. La palpebra superiore e quella inferiore si aprono e si chiudono nel settimo mese. Compaiono i primi semplici movimenti respiratori. I padiglioni delle orecchie sono addossati alla testa. Nei feti di sesso femminile sono evidenti il clitoride, le piccole e le grandi labbra. Il feto pesa in media 1670 g ed è lungo circa 40 cm. Nell'ottavo mese di vita il feto pesa in media 2100-2400 g ed è lungo circa 45 cm, la sua pelle, ricoperta da una sottile peluria, è meno grinzosa. Il feto è pronto alla nascita al nono mese e pesa in media 3000-3300 g ed è lungo circa 50 cm [1].

Adattamenti fisiologici materni alla gravidanza

Durante il periodo di gravidanza, il corpo della madre subisce una serie di modificazioni fisiologiche a causa della presenza e della crescita costante del feto. Questi cambiamenti diventano particolarmente evidenti nell'ultimo trimestre di gestazione, quando il peso del feto raddoppia. Durante la gravidanza, la madre aumenta di peso di circa 11-16 kg. Questo aumento di peso è attribuibile sia al feto stesso che all'accumulo di liquido amniotico, alla placenta e alle membrane fetali. Inoltre, si verifica un incremento del volume di sangue circolante e del liquido extracellulare, che verrà eliminato dopo il parto, una volta che siano decaduti gli ormoni placentari responsabili della ritenzione dei liquidi. Spesso, durante la gravidanza, si verifica anche un aumento dell'appetito, che può essere causato sia dalla richiesta di nutrienti da parte del feto, che preleva sostanze nutritive dal sangue materno, sia da cambiamenti ormonali. Il metabolismo basale della madre, ovvero il consumo energetico necessario per sostenere le funzioni vitali, aumenta di circa il 15% nella seconda metà della gravidanza a causa dell'aumentata produzione di vari ormoni. Inoltre, il corpo materno richiede una quantità di energia superiore alla norma per far fronte alle crescenti esigenze del feto. Nell'ultimo mese di gravidanza, la madre spesso non riesce ad assumere attraverso il tratto gastrointestinale una quantità sufficiente di proteine, calcio, fosforo e ferro per soddisfare le esigenze

del feto. Tuttavia, il corpo inizia a immagazzinare questi nutrienti sin dall'inizio della gravidanza, in previsione delle esigenze future. Queste riserve vengono accumulate in sedi specifiche nel corpo materno, e in parte anche nella placenta [2].

Nei giorni precedenti alla fine della gestazione, il volume del sangue circolante nel corpo della madre aumenta in modo significativo, superando del 30% il valore normale. Questo notevole incremento è principalmente attribuibile a fattori ormonali, in quanto sia l'aldosterone che gli estrogeni contribuiscono a una maggiore ritenzione di liquidi da parte dei reni. L'aldosterone, in particolare, è un ormone prodotto dalla corticale del surrene che influisce sul bilancio di sali minerali, aumentando il riassorbimento di sodio a livello renale e regolando il volume dei liquidi extracellulari. Inoltre, il midollo osseo diventa più attivo e produce un maggior numero di globuli rossi, che si uniscono al crescente volume di liquido circolante. Di conseguenza, la madre accumula circa due litri di sangue in più rispetto alla norma, una riserva che può essere utile durante il processo di parto, poiché parte di questa quantità verrà persa durante il parto, garantendo un adeguato margine di sicurezza.

Un altro adattamento fisiologico durante la gravidanza è l'aumento della frequenza respiratoria. A causa dell'aumento del metabolismo basale e della massa corporea, la donna in prossimità del parto produce circa il 20% in più di ossigeno rispetto alla norma e produce anche una quantità maggiore di anidride carbonica. Ciò comporta un aumento della ventilazione polmonare, ossia una maggiore scambio di gas in cui l'aria inspirata rilascia ossigeno al sangue e l'anidride carbonica presente nel sangue viene eliminata nell'ambiente esterno tramite l'espirazione. Si ritiene che questo aumento sia influenzato anche dalla presenza di progesterone, un ormone steroideo che rende più sensibile il centro respiratorio all'anidride carbonica. Contemporaneamente, l'utero aumenta di volume e comprime verso l'alto gli organi addominali, che a loro volta spingono il diaframma verso l'alto. Questo processo riduce l'escursione normale del diaframma durante la respirazione, di conseguenza, durante la gravidanza, la frequenza respiratoria deve aumentare per garantire una ventilazione adeguata [2].

1.2 Proprietà dell'utero

L'utero è una spessa camera muscolare che si apre nella vagina e si inclina in avanti sopra la vescica urinaria. La sua funzione è di ospitare il feto, fornirgli una fonte di nutrimento (la placenta, che è parzialmente composta di tessuto uterino) ed espellere il feto alla fine della gravidanza. Esso presenta la forma di un cono con un'ampia curvatura superiore chiamata fondo, una porzione centrale chiamata corpo, e una estremità inferiore cilindrica chiamata cervice. L'utero misura circa 7 cm dalla cervice al fondo, è largo 4 cm nel suo punto più ampio in prossimità del fondo ed è spesso 2,5 cm, ma è più largo nelle donne che hanno avuto gravidanze. Il lume dell'utero è grossomodo triangolare, con i suoi due angoli superiori aperti nelle tube uterine. Nell'utero di donne non incinte, il lume non è una cavità vuota, ma piuttosto uno spazio potenziale; le membrane mucose delle pareti opposte sono compresse l'una contro l'altra con un piccolo spazio tra loro. Il lume comunica con la vagina

mediante uno stretto passaggio che attraversa la cervice, chiamato canale cervicale. L'apertura superiore di questo canale nel corpo dell'utero è l'orifizio interno, e la sua apertura nella vagina è l'orifizio esterno. Il canale contiene ghiandole cervicali che secernono muco, che previene la diffusione dei microrganismi dalla vagina all'utero. In prossimità dell'ovulazione, il muco diviene più fluido del solito per permettere più facilmente il passaggio degli spermatozoi [3].

Parete uterina

La parete uterina è costituita da una sierosa esterna chiamata perimetrio, uno strato muscolare intermedio chiamato miometrio, e una mucosa interna chiamata endometrio. Il perimetrio è composto di epitelio squamoso semplice sovrapposto ad un sottile strato di connettivo areolare. Il miometrio, di circa 1,25 cm di spessore in un utero non gravido, è composto principalmente da fasci di muscolo liscio che si estendono verso il basso dal fondo e a spirale intorno al corpo dell'utero. Il miometrio è meno muscolare e più fibroso in prossimità della cervice, la cervice stessa è quasi interamente costituita da collagene. Le cellule muscolari del miometrio sono lunghe circa 40 m subito dopo le mestruazioni, ma sono due volte più lunghe a metà del ciclo mestruale e 10 volte più lunghe durante la gravidanza. La funzione del miometrio è quella di generare le contrazioni del travaglio, che aiutano ad espellere il feto. Il rivestimento interno dell'utero, o mucosa, è chiamato endometrio e presenta un epitelio cilindrico semplice, ghiandole tubolari composte, ed uno stroma popolato da leucociti, macrofagi e altre cellule. La sua porzione superficiale, corrispondente a metà o due terzi del suo spessore, detta strato funzionale, viene persa in ciascun periodo mestruale. Lo strato più profondo, chiamato strato basale, rimane in sede e rigenera un nuovo strato funzionale nel ciclo successivo. Quando si verifica una gravidanza, l'endometrio è il sito di impianto dell'embrione e costituisce la parte materna della placenta [3].

Legamenti

L'utero è sostenuto dalla parete muscolare della pelvi e da pieghe di peritoneo che formano legamenti di supporto attorno all'organo, come per le tube uterine e per l'ovaio. Il legamento largo presenta due parti: il mesosalpinge e il mesometrio su ogni lato dell'utero. La cervice e la parte superiore della vagina sono supportate dai legamenti cardinali (cervicali laterali) che si estendono alla parete pelvica. Un paio di legamenti uterosacrali sospendono il lato posteriore dell'utero all'osso sacro, e un paio di legamenti rotondi originano dalla superficie anteriore dell'utero, passano attraverso i canali inguinali e terminano nelle grandi labbra. Quando il peritoneo avvolge i vari organi pelvici, esso crea diversi recessi a fondo cieco e borse (estensioni della cavità peritoneale). Le due principali sono il recesso vescicouterino, che costituisce lo spazio tra l'utero e la vescica urinaria, e un recesso rettouterino tra l'utero e il retto [3].

Rifornimento di sangue

Il rifornimento di sangue uterino è particolarmente importante per il ciclo mestruale e la gravidanza. Un'arteria uterina origina da ciascuna arteria iliaca interna e viaggia attraverso il legamento largo verso l'utero. Essa emette diversi rami che penetrano nel miometrio e formano le arterie arcuate, ciascuna delle quali viaggia in cerchio attorno all'utero e si anastomizza con l'arteria arcuata sul lato opposto. Lungo il suo decorso, essa dà origine a piccole arterie che penetrano attraverso il miometrio nell'endometrio e generano le arterie a spirale che si dipanano tortuosamente tra le ghiandole endometriali verso la superficie della mucosa. Esse si costringono e si dilatano ritmicamente, rendendo la mucosa alternativamente priva o piena di sangue [3] (Figura 4).

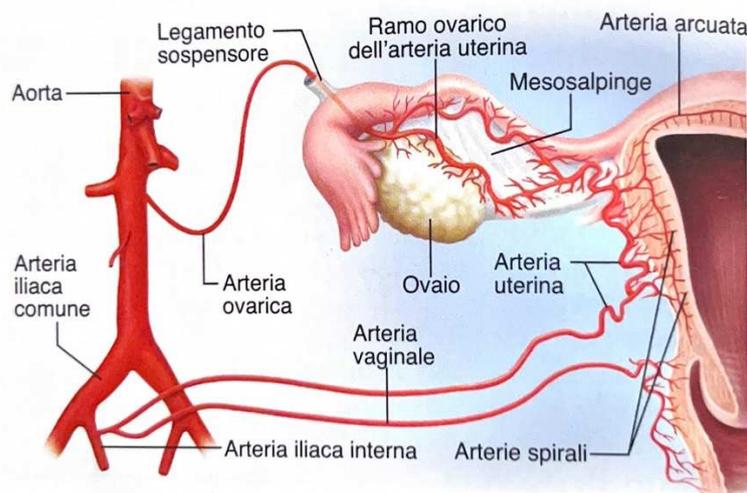


Figura 4: vascolarizzazione dell'apparato riproduttivo femminile

Cambiamenti ciclici nell'istologia dell'utero

L'istologia dell'utero non è costante. Nelle donne fertili cambia nel corso del ciclo mestruale, ovvero il ritmo mensile di aumento, disfacimento ed eliminazione endometriale. Questo ciclo ha una durata media di 28 giorni, con il primo giorno di perdite vaginali visibili di fluido mestruale che è considerato il giorno 1. Il motivo di queste perdite è meglio compreso considerando per prima cosa le modificazioni istologiche che vi danno luogo. La fase proliferativa è il periodo di ricostruzione del tessuto endometriale perduto durante l'ultima mestruazione. Alla fine della mestruazione, circa il giorno 5, l'endometrio ha uno spessore di circa 0,5 mm ed è formato solo dallo strato basale. Lo strato funzionale è ricostituito da mitosi dal giorno 6 al giorno 14, sotto l'influenza degli estrogeni che provengono dal follicolo ovarico che sta crescendo. Entro il giorno 14 l'endometrio ha uno spessore di circa 2-3 mm. La fase secretoria è un periodo di ulteriore ispessimento dell'endometrio, ma determinato dalla secrezione e dall'accumulo di liquido piuttosto che dalle mitosi, essa dura dal giorno 15 (dopo l'ovulazione) al giorno 26 di un ciclo tipico, ed è stimolata dal progesterone che proviene dal corpo luteo. In questa fase le ghiandole endometriali crescono più larghe, più lunghe e più convolute. Una sezione verticale attraverso l'endometrio mostra queste ghiandole con un aspetto

a dente di sega o a “zigzag”, che è la conseguenza del loro avvolgimento su sé stesse. In questa fase le cellule endometriali e lo stroma uterino accumulano glicogeno ed entro la fine, l'endometrio ha uno spessore di 5-6 mm: un letto morbido, umido e nutriente disponibile per lo sviluppo embrionale in caso di gravidanza. La fase premestruale è un periodo di degenerazione endometriale che avviene all'incirca negli ultimi due giorni del ciclo mestruale. Quando il corpo luteo subisce l'involutione, le arterie spirali hanno delle contrazioni spasmodiche che causano l'ischemia (interruzione del flusso sanguigno) dell'endometrio. La fase premestruale è pertanto anche chiamata fase ischemica; l'ischemia determina la necrosi dei tessuti (e crampi mestruali). Poiché le ghiandole endometriali, lo stroma e i vasi sanguigni degenerano, il sangue si accumula nello strato funzionale. L'endometrio necrotico si stacca dalla parete uterina, si mescola con il sangue e il liquido sieroso nel lume, e costituisce il fluido mestruale. La fase mestruale (mestruazione) inizia quando nell'utero si è raccolta una quantità di fluido mestruale sufficiente perché cominci a essere eliminato attraverso la vagina. Il primo giorno di eliminazione esterna segna il giorno 1 di un nuovo ciclo [3].

Le proprietà emergenti sono proprietà di un sistema complesso che non sono possedute da nessuno dei suoi componenti individualmente. Per l'utero, man mano che le cellule vengono assemblate per formare il tessuto e il tessuto viene assemblato nell'organo, si ottengono proprietà uniche ad ogni fase. La capacità di modulare e controllare le contrazioni uterine non dipende solo dalla comprensione delle proprietà delle parti costituenti, ma anche dalle proprietà emergenti dell'intero organo. Il primo esempio di una proprietà emergente dell'utero è l'espressione di un potenziale d'azione. Ogni cellula muscolare liscia uterina (miocita) contiene tutti i componenti necessari per produrre un potenziale d'azione [3].

Miociti uterini

I miociti uterini sono cellule muscolari lisce che generano le forze contrattili necessarie per il travaglio. Il calcio libero intracellulare (Ca^{2+}) è strettamente regolato da sistemi ridondanti di canali ionici, pompe e scambi. Quando le concentrazioni di Ca^{2+} sono inferiori a 100 nM, la cellula è rilassata e si contrae solo quando il calcio entra nella cellula o viene rilasciato dai depositi intracellulari e le concentrazioni di Ca^{2+} aumentano bruscamente fino a quasi 1 μ M. Questi aumenti di Ca^{2+} si verificano quando il miocita sperimenta un potenziale d'azione. La generazione di una contrazione in risposta all'esperienza di un potenziale d'azione è chiamata accoppiamento eccitazione-contrazione. Attraverso questi processi, le contrazioni uterine fasiche del travaglio possono essere collegate direttamente alle oscillazioni on o off di Ca^{2+} e all'attività bioelettrica.

L'ossitocina agisce direttamente sui miociti uterini attraverso due meccanismi. In primo luogo, viene generato trifosfato di inositolo (IP3), che facilita l'innalzamento di Ca^{2+} e aumenta la cosiddetta "eccitabilità" del miocita. Ciò tende a favorire la produzione del potenziale d'azione e la sua propagazione nel tessuto. In secondo luogo, attraverso un meccanismo separato, le forze prodotte in risposta a Ca^{2+} sono aumentate da un processo chiamato "sensibilizzazione al calcio" delle

interazioni actina-miosina. Anche le prostaglandine utilizzano l'IP3 per la segnalazione cellulare, ma poiché i recettori e gli altri meccanismi di segnalazione differiscono, l'ossitocina e le prostaglandine possono avere effetti diversi sulla forza e sulla frequenza della contrazione. La forza di una contrazione è in gran parte proporzionale alla frazione di miociti uterini che partecipano alla contrazione [4].

1.3 Miometrio

Il tessuto uterino, comunemente chiamato miometrio è composto principalmente da miociti ma contiene anche tessuto connettivo, vasi sanguigni e nervi. I miociti sono collegati elettricamente e metabolicamente attraverso giunzioni gap che sono spesso indicate dalla loro proteina strutturale: connessina. Le giunzioni gap consentono al miometrio di funzionare come unità coesiva, esse sono regolate attraverso meccanismi sia ormonali che meccanici e la loro espressione aumenta prima dell'inizio del travaglio. La microstruttura del miometrio è caratterizzata da fasci di miociti uniti tra di loro da uno spazio stretto e fluido indicato come spazio interstiziale che contiene componenti come tessuto connettivo, vasi sanguigni e nervi. Questo gioca un ruolo importante nel fornire supporto strutturale al tessuto muscolare uterino e nel fornire nutrimento e ossigeno alle cellule muscolari [5].

Accoppiamento eccitazione-contrazione

Il processo alla base della generazione della forza durante la contrazione del muscolo liscio miometriale è l'attacco e il distacco ciclico dei ponti incrociati tra i microfilamenti di miosina e di actina, innescato dall'attivazione della catena regolatoria delle molecole di miosina. La catena leggera di miosina è attivata dalla fosforilazione da parte della chinasi della catena leggera di miosina, a sua volta attivata dalla calmodulina. La calmodulina è una proteina "EF-hand" con quattro siti di legame per il calcio che, una volta occupati, danno inizio alle interazioni tra la calmodulina e molteplici proteine bersaglio a valle, tra cui la miosina chinasi della catena leggera. È attraverso le azioni della calmodulina che il calcio esercita i suoi effetti su molte proteine, collegando infine l'afflusso di calcio durante un potenziale d'azione con la contrazione, un processo chiamato accoppiamento eccitazione-contrazione [6].

Le cellule miometriali sono elettricamente eccitabili e come tali devono mantenere gradienti ionici attraverso la membrana plasmatica. Come altri tipi di cellule eccitabili, la cellula miometriale mantiene un gradiente transmembrana di calcio, sodio, cloruro e potassio mediante il trasporto attivo di ioni attraverso la membrana per azione di pompe e co-trasportatori. Cambiamenti transitori nella permeabilità della membrana, mediati dall'apertura di canali ionici, consentono il passaggio degli ioni lungo i rispettivi gradienti elettrochimici verso l'interno e l'esterno dei miociti, con conseguente generazione di un potenziale d'azione. A termine, in condizioni di membrana a riposo, il miometrio

umano rimane a un potenziale di membrana di circa -55 mV, anche se i campioni prelevati all'inizio della gestazione (28 settimane) sono notevolmente più iperpolarizzati (-80 mV) [6].

Nel miometrio umano, durante un potenziale d'azione, la corrente verso l'interno (depolarizzante) è trasportata principalmente dal calcio, mentre la corrente verso l'esterno che comporta la ripolarizzazione è trasportata principalmente dal potassio. Il canale ionico principale responsabile dell'ingresso del calcio osservato durante un potenziale d'azione è il canale del calcio di tipo L. L'apertura della subunità α che forma il poro del canale del calcio di tipo L è avviata da variazioni del potenziale di membrana, con un'attivazione massima a circa 0 mV. Il picco di iniezione mediato dal calcio del potenziale d'azione a livello tissutale nel miometrio è terminato in tempi relativamente brevi da una parziale ripolarizzazione guidata da correnti di potassio. La ripolarizzazione parziale iniziale nel miometrio umano si stabilizza relativamente a un potenziale di membrana "plateau" di circa -20 mV, oppure diventa un "plateau" con picchi veloci sovrapposti. In entrambe le forme del potenziale d'azione complesso, la depolarizzazione rimane per tutta la durata della contrazione (1,5-2 min) e fino alla ripolarizzazione completa a circa -55 mV che precede il rilassamento [6].

Le conduttanze attive che sono alla base della stabilità della componente di plateau del potenziale d'azione non sono ben comprese, sebbene alcuni agenti ne modifichino l'attività. Dallo studio e dalla modellazione del plateau del potenziale d'azione cardiaco è chiaro che la stabilità temporale è ottenuta come risultato di correnti opposte verso l'interno e verso l'esterno. Pertanto, si ritiene che la terminazione del potenziale d'azione cardiaco in funzione del tempo sia il prodotto dell'inattivazione della corrente di sodio, dell'inattivazione della corrente di calcio, del declino di una corrente elettrogenica dovuta allo scambio sodio/calcio e dell'attivazione di diverse correnti di potassio, compresi i raddrizzatori interni. Come il plateau del potenziale d'azione cardiaco, anche quello del potenziale d'azione miometriale è sensibile all'inibizione da parte delle diidropiridine (bloccanti dei canali del calcio di tipo L). Come previsto dal modello cardiaco, la durata del plateau (e quindi la durata della contrazione) si accorcia riducendo la corrente in entrata e si allunga inibendo la corrente in uscita [6].

Propagazione del potenziale d'azione nel miometrio

La contrattilità uterina è una conseguenza diretta dell'attività elettrica sottostante nelle cellule miometriali. Le attività elettriche spontanee nel muscolo dell'utero sono composte da serie intermittenti di potenziali d'azione. Il volume dell'utero (stiramento cronico) e gli ormoni ovarici (principalmente estrogeni) contribuiscono al cambiamento della forma del potenziale d'azione attraverso il loro effetto sui potenziali di membrana a riposo. I singoli picchi possono dare inizio alle contrazioni, ma per ottenere contrazioni forti e durature sono necessari picchi multipli, a più alta frequenza e coordinati [7]. I potenziali d'azione nella muscolatura liscia dell'utero derivano da variazioni della permeabilità ionica di membrana dipendenti dalla tensione e dal tempo. Nei muscoli longitudinali e circolari dell'utero la fase di depolarizzazione è dovuta a una corrente ascendente

trasportata da ioni Ca^{2+} e ioni sodio (Na^+). Nel muscolo uterino pretermine, il noto potenziale d'azione "a plateau" può essere dovuto all'effetto combinato di una corrente sostenuta verso l'interno di Ca^{2+} o Na^+ e di una diminuzione della corrente verso l'esterno sensibile alla tensione [4].

Quando un miocita all'interno del miometrio esprime un potenziale d'azione, Ca^{2+} passa rapidamente da basso ad alto provocando la contrazione del miocita attraverso l'accoppiamento eccitazione-contrazione. Le cellule miometriali sono accoppiate elettricamente da giunzioni gap composte da proteine connessine. Questo raggruppamento di connessine fornisce canali di bassa resistenza elettrica tra le cellule, fornendo così percorsi per la conduzione efficiente dei potenziali d'azione. Durante la maggior parte della gravidanza, e in tutte le specie studiate, questi canali o contatti cellula-cellula sono a scarso accoppiamento e ridotta conduttanza elettrica, una condizione che favorisce la quiescenza del muscolo e il mantenimento della gravidanza. A termine, invece, le giunzioni cellulari aumentano e formano un sincizio elettrico necessario per il coordinamento delle cellule miometriali per contrazioni efficaci. Attraverso queste giunzioni gap il potenziale d'azione viene trasmesso da un miocita all'altro e si propaga a ondate attraverso il miometrio e grazie a questo meccanismo, più cellule vengono reclutate per partecipare alla contrazione, aumentandone la forza. Il miometrio uterino è un tipo insolito di tessuto elettricamente attivo, perché il canale del calcio di tipo L è l'unico canale ionico responsabile della corrente ascendente che crea la corsa del potenziale d'azione. Il canale del calcio di tipo L fornisce anche un percorso per l'ingresso del calcio nella cellula dallo spazio interstiziale per aumentare la concentrazione di Ca^{2+} . In questo modo, il potenziale d'azione svolge un doppio compito: comunica il segnale di contrazione e partecipa attivamente all'accoppiamento eccitazione-contrazione [4].

Studi su tessuti miometriali isolati utilizzando microelettrodi o elettrodi extracellulari dimostrano l'associazione temporale tra eventi elettrici e contrazioni. In tutte le specie studiate, ogni contrazione è accompagnata da un'esplosione di potenziali d'azione che iniziano leggermente prima della contrazione. La frequenza, l'ampiezza e la durata delle contrazioni sono determinate principalmente dalla frequenza di comparsa dei burst elettrici uterini, dal numero totale di cellule attive simultaneamente durante i burst e dalla durata dei burst elettrici uterini, rispettivamente (Figura 5). Ciascuna scarica si interrompe prima che l'utero si sia completamente rilassato. Gli agenti che stimolano o inibiscono direttamente le contrazioni uterine lo fanno alterando le proprietà elettriche e l'eccitabilità o la conduttività delle cellule miometriali [7].

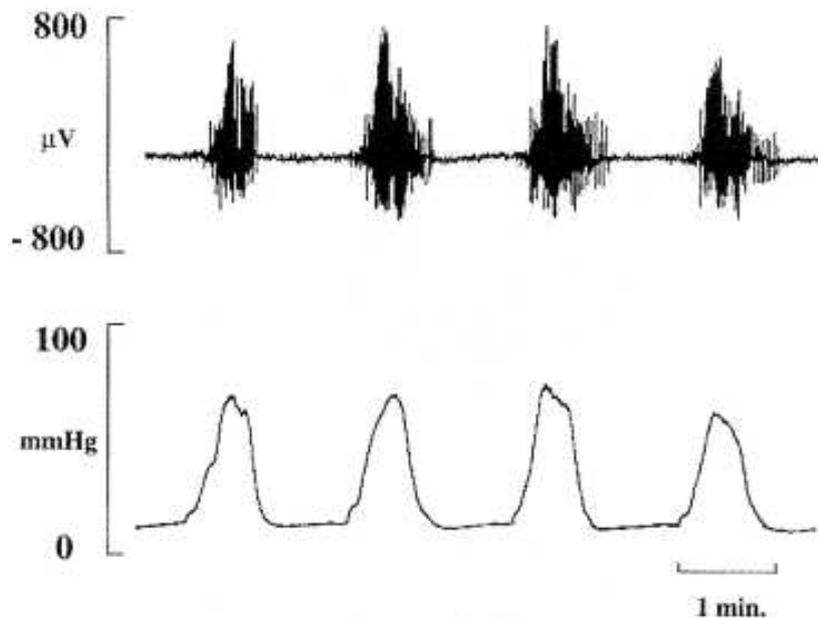


Figura 5: attività EMG registrata dall'utero (in alto) e dalla pressione intrauterina (in basso) ottenuta da un ratto in gravidanza

Propagazione del potenziale d'azione nell'utero

I primi modelli della funzione uterina a livello di organo proponevano la propagazione dei potenziali d'azione come unico meccanismo di comunicazione attraverso l'utero. I primi dati sull'uomo sembravano sostenere questo meccanismo, anche se studi successivi hanno contraddetto l'esistenza di una propagazione ondulatoria o sequenziale su lunghe distanze. L'attività bioelettrica uterina viene comunemente studiata con l'elettromiografia uterina (uEMG). Come l'EMG dei muscoli scheletrici e l'elettrocardiografia, l'uEMG registra le tensioni prodotte dall'utero con sensori sulla pelle. La tecnica non è invasiva, può essere utilizzata per periodi prolungati durante il travaglio e può fornire informazioni sulle contrazioni uterine nel tempo [4].

Nel 2015, una revisione completa della propagazione elettrica nell'utero ha valutato 14 studi uEMG eseguiti su roditori, mammiferi ed esseri umani. La conclusione è che non esistono modelli di propagazione semplici, non esiste una direzione preferenziale di propagazione e vi è una "particolare complessità" che pone delle sfide all'interpretazione. Mentre questi studi uEMG stavano emergendo, per studiare le contrazioni uterine umane è stato utilizzato un array di 151 magnetometri che coprivano l'intera parete addominale anteriore. I magnetometri forniscono le stesse informazioni dell'uEMG, ma misurano le variazioni magnetiche che si verificano con le contrazioni anziché quelle elettriche. Con questo grande array, sono state ottenute per la prima volta immagini su larga scala dell'utero in contrazione ad alta risoluzione spaziale e temporale. Questi dati hanno dimostrato che le distanze di propagazione delle onde sono limitate a circa 10 cm su distanze più lunghe, le attività contrattili locali sono apparse improvvisamente senza una ragione apparente e il tessuto appena reclutato era spesso situato lontano dalle regioni precedentemente attive. In parte per risolvere questi

risultati impreveduti, è stato sviluppato un sistema di registrazione uEMG multicanale su larga scala e ad alta risoluzione. Sono stati utilizzati ben 192 sensori sull'addome e sulla schiena; l'analisi si è concentrata sulla quantità di utero attivato nelle contrazioni che si verificano a diverse dilatazioni. Il risultato principale è stato che le contrazioni dei soggetti nullipari tendevano ad attivare più utero rispetto alle contrazioni dei soggetti multipari. Sebbene questo rapporto preliminare non abbia valutato come avviene il reclutamento della parete uterina, le analisi proposte identificheranno le sorgenti locali dell'attività bioelettrica uterina dall'inizio del travaglio fino alla fase avanzata [4].

Assenza di un pacemaker uterino definito

Poiché ogni contrazione è un evento bioelettrico con accoppiamento eccitazione-contrazione, deve esserci un potenziale d'azione iniziale che dà inizio alla contrazione. Per decenni, i ricercatori hanno cercato di identificare "il" sito del potenziale d'azione iniziale, un pacemaker uterino in analogia con il cuore. Tuttavia, il pacemaker uterino non è ancora stato localizzato o identificato, già nel 1970 sono state segnalate prove che mettono in dubbio l'esistenza di un pacemaker uterino fisso nell'uomo. Oltre agli elettrodi uEMG posizionati a livello addominale, sono stati posizionati anche diversi elettrodi attraverso la cervice tra il sacco amniotico e la parete uterina. Registrando da più punti, si è scoperto che il primo evento elettrico di una contrazione si verificava in punti diversi in soggetti diversi. Inoltre, la posizione del primo evento cambiava in una serie di contrazioni registrate dallo stesso soggetto. Negli anni successivi, sono stati riportati risultati simili e, come affermato in una recente revisione "si è osservato che i pacemaker uterini si formano in modo casuale in tutto il tessuto e cambiano posizione nel corso di una singola contrazione o di diverse contrazioni successive". In conclusione, non ci sono prove dirette dell'esistenza di un pacemaker uterino in una posizione anatomica fissa o dell'esistenza di un modello prevedibile di cambiamento di posizione per i primi eventi di una serie di contrazioni. Sembra che l'utero utilizzi un differente meccanismo per creare il potenziale d'azione iniziale [4].

1.4 Biomeccanica della dilatazione cervicale

La biomeccanica studia i meccanismi che generano le forze uterine e come queste vengono trasmesse per dilatare la cervice. Le forze contrattili hanno origine nei miociti; quest'ultimi sono collegati tra di loro formando così dei fasci che si allineano a sua volta nei fascicolati. I fascicolati sono quindi le unità funzionali dell'utero che generano forza. Molti concetti della biomeccanica dei tessuti sono controintuitivi; ad esempio, quando i miociti sono disposti in serie (a catena), la forza totale che producono è pari solo all'anello più debole, anche se si contraggono tutti nello stesso momento. Questo fenomeno ha un impatto diretto sulla forza percepita dalla cervice quando si verificano contrazioni locali a una certa distanza. Una contrazione espressa localmente al "fundus" non può fornire forze di trazione sulla cervice. Questo limita notevolmente la quantità di forza che questo meccanismo di trazione diretta è in grado di produrre. L'analisi biomeccanica conferma che

la trazione diretta sulla cervice attraverso la contrazione del miometrio non è il meccanismo responsabile della dilatazione della cervice [5].

Ruolo della pressione intrauterina

L'adeguatezza del travaglio è direttamente associata alle contrazioni che aumentano la pressione intrauterina. Le unità Montevideo (MVU) si ottengono con un catetere a pressione intrauterina (IUPC) e forniscono una misura dell'aumento della pressione intrauterina mediato nel tempo che risulta dalle contrazioni uterine. Le MVU forniscono una misura oggettiva del funzionamento uterino che determina se una paziente ha contrazioni inadeguate (quando l'intensità è ≤ 200 mmHg) o un arresto del travaglio (quando l'intensità è >200 mmHg). Questa relazione sottolinea il legame fondamentale tra la pressione intrauterina e l'avanzamento del travaglio. Per aumentare la pressione intrauterina, è fondamentale che l'utero sia come un contenitore chiuso riempito di fluidi incomprimibili (liquido amniotico, feto, placenta). Dopo la rottura delle membrane, le contrazioni del segmento uterino inferiore mantengono il sigillo cervicale intorno alla parte presentante e sostengono la capacità dell'utero di mantenere la pressione. Questo processo di sigillatura impedisce anche l'ingresso di aria nella cavità uterina, che comprometterebbe grandi aumenti di pressione dal momento che l'aria è comprimibile. Essendo l'utero un vaso chiuso e pressurizzato, si applica il principio di Pascal, cioè in qualsiasi momento la pressione intrauterina è la stessa in tutta la cavità uterina (anche se eventualmente con piccole variazioni locali). Quando si esamina una cervice parzialmente dilatata di una paziente che sta sperimentando forti contrazioni, è possibile palpare una maggiore tensione sulla cervice subito dopo l'inizio della contrazione. Un'attenta osservazione rivela che le forze sulla cervice seguono fedelmente il profilo del tracciato della contrazione uterina. Questa osservazione clinica supporta il concetto che le forze sulla cervice derivano dall'aumento della pressione intrauterina [5].

Poiché la forza della contrazione è proporzionale al numero di miociti che partecipano alla contrazione, ogni picco è creato da un evento iniziale che recluta solo una parte della parete uterina. Questa "mancata sincronizzazione" produce pressioni di picco inferiori rispetto a quelle che si otterrebbero se la contrazione fosse sincronizzata in un unico picco. Gli aumenti della pressione intrauterina sono generati dalle contrazioni della parete uterina, ed è vero anche il contrario: l'aumento della pressione intrauterina aumenta la tensione della parete uterina. Poiché la pressione si equilibra rapidamente in tutta la cavità uterina (principio di Pascal), qualsiasi aumento della pressione intrauterina aumenta rapidamente la tensione della parete in tutto l'utero. Tuttavia, non tutte le porzioni della parete uterina subiscono la stessa tensione. La relazione tra pressione e tensione di parete può essere quantificata dalla legge di Laplace. Questo approccio per analizzare la forza delle contrazioni uterine è stato presentato per la prima volta nel 1970. L'equazione della legge di Laplace per una sfera quantifica la relazione tra la tensione della parete, T , la pressione intrauterina, P , lo spessore della parete del vaso, w , e il raggio di curvatura, r ; eq. (1) (Figura 6).

$$T = P \times \frac{r}{2w} \quad (1)$$

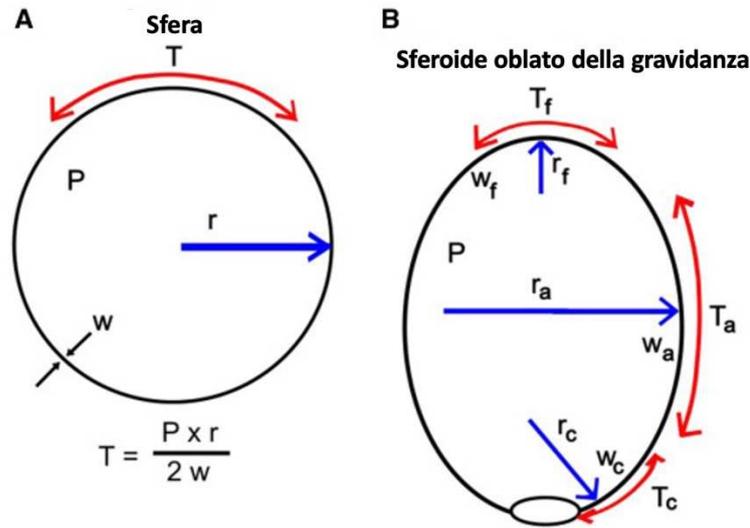


Figura 6: legge di Laplace

L'utero umano ha una forma più o meno sferoide oblata. Nonostante le pressioni siano simili in tutti i punti, le tensioni della parete variano molto in tutto l'utero a causa delle differenze locali nello spessore della parete e nel raggio di curvatura. In prossimità della cervice, la parete uterina è più sottile e, con il progredire del travaglio, si assottiglia ulteriormente. Con questo approccio, la biomeccanica della dilatazione cervicale è simile alla dilatazione di un aneurisma arterioso. Infine, la quantificazione delle forze utilizzando la legge di Laplace non tiene conto della complessità dei tessuti reali. La cervice ha una geometria complessa e dinamica, gradienti di elasticità del tessuto e anisotropia, e le condizioni cambiano rapidamente con il progredire della contrazione e la variazione della pressione. Come per le analisi richieste per l'espansione dell'aneurisma, per affrontare completamente la biomeccanica sono necessari metodi di analisi computazionale molto più sofisticati [5].

L'analisi biomeccanica indica che la dilatazione della cervice si verifica principalmente in risposta alle forze prodotte dall'innalzamento della pressione intrauterina. L'aumento della pressione intrauterina durante le contrazioni è necessario per dilatare la cervice piuttosto che essere un sottoprodotto non necessario delle contrazioni. Più chiaramente, l'utero gravidico in travaglio è un organo che genera pressione e un modello realistico della funzione a livello di organo deve identificare un mezzo per aumentare la pressione intrauterina. Per aumentarla in modo ottimale e creare una forte contrazione, la maggior parte o tutta la parete uterina deve contrarsi simultaneamente (questo è chiamato anche sincronizzazione uterina o coordinamento uterino). Se la pressione intrauterina aumenta e gran parte della parete non si contrae, il miometrio rilassato si

allunga e si protende verso l'esterno. Il rigonfiamento ha l'effetto di aumentare il volume della cavità uterina a scapito di un aumento ottimale della pressione intrauterina [5].

1.5 Contrattilità uterina

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.

La contrazione uterina nasce, come accennato precedentemente, 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, si ha una inversione di polarizzazione dovuta ad una modificazione della permeabilità della membrana (depolarizzazione), in cui c'è il passaggio di ioni Na^+ che entrano nella cellula e ioni potassio (K^+) che fuoriescono dalla cellula (Pompa Sodio/Potassio). Lo stato di eccitazione elettrica della membrana delle fibrocellule muscolari porta, con lo scambio di ioni Ca^{2+} , al loro accorciamento, cioè contrazione con liberazione di energia che può essere convertita in forza, per l'azione della miosina e dell'actina. La decontrazione avviene per ripolarizzazione della membrana [8]. Le contrazioni uterine presentano diverse 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: esse 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. Inoltre, gli estrogeni favoriscono la contrattilità dell'utero promuovendo l'azione di sintesi per l'actina e la miosina e delle giunzioni gap. Il progesterone, invece, svolge l'azione contraria favorendo "il sequestro degli ioni calcio" 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 stiramento e compressione che si verificano a carico delle fibre nervose della cervice e del segmento uterino inferiore [8].

I tracciati di contrazione uterina aiutano a valutare lo stato fetale identificando quando si verificano picchi in relazione ai cambiamenti della frequenza cardiaca fetale. Una descrizione più completa delle contrazioni include il tempo di insorgenza, l'altezza di picco, la durata di picco, il periodo di riposo (chiamato anche tempo di rilassamento) e la pressione di base (o il tono). La frequenza di contrazione è solitamente riportata come il numero di contrazioni espresse in una finestra di dieci minuti ed è stata studiata come metodo per diagnosticare il travaglio pretermine fornendo anche una guida per l'induzione del travaglio [5].

Contrattilità normale

Il fenomeno della contrattilità uterina pre-parto è di fondamentale importanza nell'ambito dell'ostetricia, in particolare per quanto concerne la prematurità. Nel 1950, gli studiosi Alvarez e Caldeyro-Barcia hanno fornito un'osservazione chiave affermando che l'utero manifesta una contrattilità continua durante il periodo pre-parto. Attraverso studi pionieristici, utilizzando manometri intra-miometriali transaddominali per monitorare le pressioni uterine dalla fase iniziale della gravidanza fino al momento del parto, hanno identificato due principali modelli di contrattilità uterina.

Il primo modello è caratterizzato da contrazioni a bassa intensità e ad alta frequenza, noto come "onde di Alvarez." Questo tipo di contrattilità è ritenuto rappresentativo di un'attività uterina locale asincrona. Le osservazioni di Alvarez e Caldeyro-Barcia hanno rivelato che questo modello di contrazione è registrato quasi ininterrottamente, sebbene di solito non venga avvertito dalla madre in modo diretto. Il secondo modello consiste in contrazioni a bassa frequenza e ad alta intensità, con pressioni dell'ordine di 10-15 mmHg. Queste contrazioni, spesso palpabili ma generalmente indolori, sono comunemente note come "contrazioni di Braxton-Hicks" e aumentano in frequenza man mano che si avvicina il momento del travaglio, gradualmente sostituendo il modello a bassa intensità e ad alta frequenza. In un periodo di circa due settimane precedente l'inizio del travaglio attivo, la frequenza e l'intensità delle contrazioni aumentano, in un fenomeno definito da Alvarez e Caldeyro-Barcia come "sincronizzazione dell'attività uterina prima del travaglio". È importante notare che le contrazioni uterine con una pressione inferiore a 20 mmHg di solito non vengono percepite o palpate dalla paziente stessa. Tuttavia, con pressioni nell'intervallo tra 20 e 30 mmHg, le pazienti sono in genere capaci di percepire le contrazioni attraverso la palpazione addominale, anche se di solito non le identificano come dolorose fino a quando la pressione supera i 30 mmHg, circa.

Nel 1954, Reynolds e i suoi collaboratori hanno condotto uno studio utilizzando un tocodinometro esterno multicanale al fine di descrivere la contrattilità uterina normale nel terzo trimestre della gravidanza. Le loro osservazioni hanno rivelato un aumento progressivo della frequenza delle contrazioni all'avanzare della gravidanza, con un incremento più evidente dopo la trentaquattresima settimana di gestazione.

Nel 1994, Moore e altri studiosi hanno effettuato il monitoraggio ambulatoriale della contrazione uterina in 109 donne a basso rischio di parto pretermine. Anche loro hanno riscontrato un progressivo aumento della frequenza delle contrazioni con l'età gestazionale, producendo risultati molto simili a quelli registrati da Reynolds e colleghi, a distanza di 40 anni. L'analisi statistica dei dati sulla contrattilità uterina ha rivelato che il limite di confidenza del 95° percentile era di 1,3 contrazioni all'ora tra le 21 e le 24 settimane di gestazione, 2,9 contrazioni all'ora tra le 28 e le 32 settimane e 4,9 contrazioni all'ora tra le 38 e le 40 settimane.

Zahn ha definito le frequenze di contrazione uterina normali e anormali come inferiori o superiori ai limiti di confidenza del 97° percentile. Le frequenze di contrazione considerate patologiche (>97% di lunghezza cervicale) erano più di tre all'ora tra la 26 e la 28 settimana di gestazione, più di quattro all'ora tra la 28 e la 30 settimana e più di cinque all'ora tra la 30 e la 33 settimana di gestazione. È stato notato che la contrattilità uterina normale segue un modello di variazione diurna. Zahn è stato tra i primi ricercatori a evidenziare un aumento della contrattilità uterina tra le 22:00 e le 2 del mattino nelle donne sottoposte a monitoraggio continuo della tocodinamica per 24 ore, identificando inoltre una diminuzione della contrattilità uterina nelle prime ore del mattino. La gravidanza normale, quindi, si è dimostrato essere caratterizzata da una contrattilità uterina quasi continua a bassa intensità con contrazioni intermittenti ma poco frequenti, che in genere variano tra 10 e 20 mmHg di intensità, e da una variazione diurna [9].

Contrattilità anormale

Nel 1957, Bruns e altri ricercatori hanno identificato un'eccessiva contrattilità uterina all'inizio della gravidanza tra le donne che successivamente hanno partorito prematuramente. Utilizzando la tocodinamometria esterna con un canale singolo intermittente, hanno osservato che questa eccessiva contrattilità uterina precedeva l'inizio del travaglio e del parto di diverse settimane. Questa scoperta ha evidenziato un potenziale collegamento tra l'iperattività uterina precoce e il rischio di parto prematuro.

Nel 1973, Aubry e Pennington, nel descrivere il loro "concetto perinatale", hanno riportato risultati simili, osservando un aumento della contrattilità uterina settimane prima dell'insorgenza del travaglio pretermine nelle donne soggette a tale condizione. Nel 1983, Bell ha condotto uno studio in cui ha utilizzato la tocodinamometria esterna su 14 pazienti, monitorando l'attività uterina per un'ora ogni due settimane. Ha osservato che le donne che in seguito hanno sviluppato il travaglio pretermine tra le 29 e le 32 settimane di gestazione hanno mostrato un aumento del numero di contrazioni di maggiore intensità (≥ 15 mmHg) tra le 20 e le 28 settimane di gestazione. Bell ha coniato il termine "sincronizzazione prematura" della contrattilità uterina per descrivere questo fenomeno, suggerendo che l'accentuazione della contrattilità potesse essere un indicatore precoce della predisposizione al parto prematuro.

Quindi il parto prematuro è multifattoriale con numerosi fattori predisponenti e meccanismi fisiopatologici. L'aumento della contrattilità uterina, tuttavia, sembra essere un ultimo percorso comune verso la prematurità. Di conseguenza, la maggior parte delle donne che sono destinate al travaglio prematuramente mostrano un aumento della frequenza di contrazione uterina per settimane o mesi prima della diagnosi clinica. Sfortunatamente, questo aumento della frequenza di contrazione uterina non è abbastanza sostanziale da renderlo un predittore affidabile o efficiente del rischio di parto pretermine [9].

1.5.1 Clinica della contrazione uterina

Le contrazioni uterine generano notevoli cambiamenti nell'organismo. Durante la gravidanza, il flusso venoso dall'utero verso gli arti inferiori diminuisce, favorendo la perfusione utero-placentare ma causando talvolta edemi alle caviglie. Questo si verifica a causa del blocco del circolo linfatico e della riduzione della pressione oncotica delle proteine nel plasma. Di conseguenza, la donna gravida sperimenta un abbassamento della sua tolleranza all'attività fisica, con crescente affaticamento fino all'inizio del travaglio prima del parto. Nelle ultime settimane di gravidanza, le contrazioni uterine provocano un aumento significativo della gittata cardiaca (del 30-40%), della pressione venosa centrale (2-4 mmHg) e della pressione arteriosa (10-15 mmHg). Questo aumento è dovuto anche a una vasocostrizione periferica all'inizio delle contrazioni [10].

La diagnosi del travaglio di parto rappresenta una sfida complessa in virtù del rischio di confonderlo con ciò che è noto come "falso travaglio". Quest'ultimo si caratterizza per la presenza di contrazioni uterine, senza che si manifesti alcuna modifica o attivazione del collo dell'utero, la cui dilatazione è un prerequisito cruciale per il parto. Per stabilire con certezza l'insorgenza del travaglio, è necessario condurre un esame attentamente ponderato. Inizialmente, è possibile rilevare le contrazioni uterine tramite palpazione esterna o mediante l'utilizzo di strumenti sofisticati come la cardiocografia (CTG), che permette di registrare i cambiamenti in maniera regolare nel corso del tempo. In aggiunta, è importante considerare determinate indicazioni che possono essere correlate all'inizio del travaglio, quali la presenza di perdite vaginali mucose o sanguinolente, modifiche evidenti del collo dell'utero o la rottura delle membrane amnio-coriali. Questi segni e sintomi vengono solitamente monitorati durante le visite prenatali effettuate in precedenza [10].

Le contrazioni uterine rappresentano un elemento cruciale nel contesto del travaglio e del parto, poiché costituiscono la forza motrice fondamentale per spingere gradualmente il feto attraverso il canale del parto. Durante il travaglio vero e proprio, le contrazioni si fanno progressivamente più dolorose e intensificano la loro azione. La pressione esercitata durante il picco di una contrazione può variare da 30 a 35 mmHg, raggiungendo valori di 50-60 mmHg. Gli intervalli tra le contrazioni, mantenendo un tono basale di pressione uterina di 5-10 mmHg dovuto al rilassamento incompleto, possono estendersi per un periodo di 2-3 min. Per valutare le contrazioni uterine, si utilizza comunemente l'Unità Montevideo di Caldeyro-Barcia. Tale misurazione si basa sul calcolo del

prodotto tra l'intensità media di ciascuna contrazione espressa in millimetri di mercurio (mmHg) e il numero delle contrazioni rilevate in un intervallo di dieci minuti. Oltre alle fasi del travaglio e del parto, emerge un secondo tipo di contrazione che è peculiarmente associato al periodo successivo, suddiviso in secondamento e puerperio, dedicato all'espulsione degli annessi fetali come la placenta. In questo contesto, si instaura un correlato con il processo di lattazione.

Ulteriori distinzioni possono essere stabilite basandosi su tre fasi: l'incremento, l'acme e il decremento delle contrazioni uterine. Esistono tre tipi principali di contrazioni:

- Primo tipo: questo tipo di contrazioni presenta una fase di incremento molto lunga ed è tipico del periodo durante il quale avviene la dilatazione della cervice uterina.
- Secondo tipo: qui, sia la fase di incremento che quella di decremento hanno la stessa durata ed è caratteristico della fase finale del periodo di dilatazione.
- Terzo tipo: in questo caso, la fase di decremento è più prolungata rispetto a quella di incremento ed è propria del periodo espulsivo, quando il feto sta per essere espulso.

Analizzando più dettagliatamente la dinamica del parto, le contrazioni uterine svolgono un ruolo di rilievo nella formazione del segmento uterino inferiore (SUI), nell'appianamento e nella dilatazione del collo dell'utero, nonché nella rottura delle membrane amniotiche. Nel primo caso, le contrazioni di Braxton Hicks rivestono un ruolo significativo, contribuendo all'espansione graduale del segmento uterino, il quale si abbassa progressivamente per adattarsi alla crescita del feto. Tuttavia, in alcuni casi, potrebbero sorgere ostacoli alla discesa del feto, determinando una situazione nota come "travaglio ostruito". In questa condizione, il SUI si allunga e assottiglia fino a rompersi [10].

In circostanze normali, il collo dell'utero subisce modifiche sotto l'effetto delle contrazioni uterine e sotto l'influenza di ormoni come gli estrogeni, il progesterone e le prostaglandine. Queste modifiche possono essere rilevate dal medico attraverso segni quali l'ammorbidimento (noto come segno di Hegar) e la colorazione scura (chiamato segno di Chadwick). Dal punto di vista meccanico, ogni contrazione provoca una dilatazione del collo dell'utero che varia da 1 a 3 cm, oltre a un cambiamento di posizione che centralizza la bocca dell'utero nella zona anteriore. Inoltre, le contrazioni determinano un aumento della pressione intrauterina, la quale viene trasmessa attraverso il liquido amniotico al feto, esercitando una forza verso il basso e portando alla rottura delle membrane amniotiche, con conseguente fuoriuscita del liquido amniotico.

Il processo del parto può essere soggetto a interventi da parte del personale medico in situazioni di distocia dinamica, che rappresenta un'evoluzione anomala del parto causata da alterazioni dell'attività contrattile dell'utero. Queste alterazioni includono:

- Ipodinamia: in questa situazione, si osserva una mancata maturazione sufficiente del miometrio o un'anomalia nell'eccitabilità del tessuto muscolare uterino. Le conseguenze

possono comportare un prolungamento della dilatazione e dell'espulsione, e in tal caso si ricorre spesso alla somministrazione farmacologica di ossitocina per stimolare le contrazioni uterine.

- Ipercinesia: l'ipercinesia comporta un'iperattività del muscolo uterino a causa di eccessiva stimolazione farmacologica o di ostacoli che impediscono il progresso del feto, come una posizione scorretta rispetto agli standard. In questa situazione, c'è un rischio di sofferenza fetale poiché mancano le fasi di rilassamento durante le quali normalmente si verificano gli scambi di ossigeno a livello della placenta. Clinicamente, ciò può manifestarsi come una rapida successione di contrazioni chiamata tachisistolia, quando si osservano più di 5 contrazioni ogni 10 min o come ipertonìa dovuta al rilassamento incompleto alla fine di ogni contrazione. In queste condizioni, il trattamento può prevedere l'uso di tocolitici per inibire le contrazioni o, in casi gravi, l'estrazione diretta a causa del rischio di sofferenza fetale.
- Distonia: la distonia è associata a irregolarità nelle origini delle contrazioni uterine, con pacemaker che si attivano in punti diversi rispetto all'inizio normale della propagazione dell'impulso contrattile.

In presenza di queste condizioni, è possibile considerare l'induzione del parto. Questa procedura comporta la somministrazione endovaginale o endocervicale di un gel contenente ossitocina in dosi adeguate alla situazione della gestante. Gli obiettivi della stimolazione farmacologica includono il miglioramento della maturazione cervicale, che potrebbe essere ritardata rispetto al termine delle 40 settimane, e il potenziamento dell'attività contrattile del miometrio. Ciò viene ottenuto facilitando il rilascio e il passaggio degli ioni calcio attraverso la membrana cellulare, oltre a correggere eventuali distocie dinamiche precedentemente descritte [10].

1.5.2 Modelli di organo

I modelli a livello di organo vengono utilizzati per descrivere come le contrazioni cellulari e a livello tissutale, o miometriali, si fondono in contrazioni uterine clinicamente osservabili. Ancora più importante, questi modelli forniscono un quadro per valutare i molti diversi modelli di contrazione osservati nei pazienti in travaglio. Il modello ideale offrirebbe anche informazioni sulle insidie delle modalità di registrazione attualmente disponibili e suggerirebbe nuove direzioni per migliorare la registrazione e l'interpretazione del tracciamento della contrazione uterina. I modelli a livello di organo cercano di spiegare come il miometrio viene reclutato per creare le forti contrazioni uterine del travaglio e le contrazioni più deboli che si verificano nel falso travaglio [5].

Il modello a triplo gradiente discendente costituisce il primo modello esaustivo della funzione uterina a livello di organo. In tale modello, l'innesco di una contrazione nel contesto di un travaglio normale è originato da uno dei due pacemaker fissi situati in prossimità di ciascuna tuba di Falloppio (come mostrato nella Figura 7). Il miometrio, componente muscolare dell'utero, viene coinvolto

progressivamente in tale contrazione attraverso la successiva propagazione di un'onda contrattile. Il termine "triplo gradiente discendente" si riferisce all'andamento dell'onda contrattile, che origina nella parte superiore dell'utero e si diffonde verso il basso, riducendo progressivamente sia l'intensità che la durata della contrazione man mano che si propaga verso la cervice.

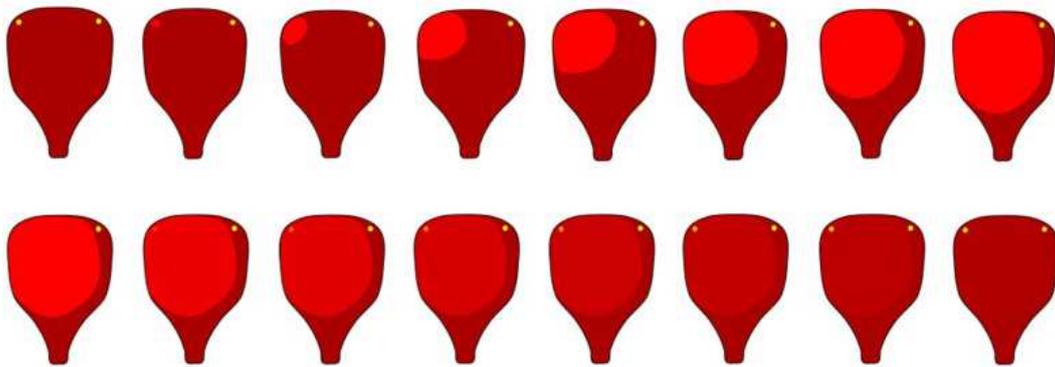


Figura 7: Triplo gradiente discendente proposto da Caldeyro-Barcia

Una contrazione ha inizio quando 1 dei pacemaker si attiva e crea un'onda di contrazione propagante (rossa) che scende nell'utero, diminuendo in durata e forza mentre viaggia. Dopo i picchi di contrazione, il rilassamento dei miociti avviene approssimativamente alla stessa velocità in tutte le posizioni. Il modello in questione sostiene il principio della "dominanza fundica", in quanto afferma che, in un travaglio normale, una contrazione ha sempre inizio nella parte superiore (fundo) dell'utero ed è più intensa in questa regione. Qualsiasi deviazione da questo andamento era considerata anormale e, presumibilmente, meno efficace nel causare la dilatazione della cervice o era interpretata come un segno di distocia [5].

Il modello a pacemaker multipli e a propagazione espansiva incorpora i risultati di Wolfs che ha dimostrato nel suo studio che gli eventi elettrici iniziali nell'utero umano non sono sempre localizzati nel fundus. Inoltre, la localizzazione di tali eventi varia da contrazione a contrazione. Questo mette in discussione il modello di Caldeyro-Barcia con pacemaker fundici fissi e la concezione che solo le onde di contrazione discendenti siano considerate normali. Il modello a pacemaker multipli utilizza molte delle nozioni di base del modello a triplo gradiente discendente, come ad esempio il reclutamento graduale del miometrio attraverso la propagazione sequenziale di potenziali d'azione, il fatto che non tutte le onde di contrazione si propagano su lunghe distanze e che il progresso del travaglio è principalmente determinato dalla direzione di propagazione dell'onda di contrazione. Invece di pacemaker fissi, questo modello prevede che qualsiasi cellula muscolare (miocita) potesse fungere da pacemaker e che le contrazioni locali potessero avere origine in qualsiasi punto dell'utero. A causa della lenta velocità di propagazione dei potenziali d'azione, queste contrazioni rimangono localizzate anziché diffondersi ampiamente. Man mano che il travaglio avanza, le velocità di propagazione diventano più rapide e le dimensioni delle regioni coinvolte si espandono. Alla fine, si sviluppa una singola grande regione dominante, innescata da un pacemaker dominante. Tuttavia,

a causa delle limitazioni della velocità di propagazione, l'intero utero non si contrae simultaneamente durante un travaglio normale (Figura 8).

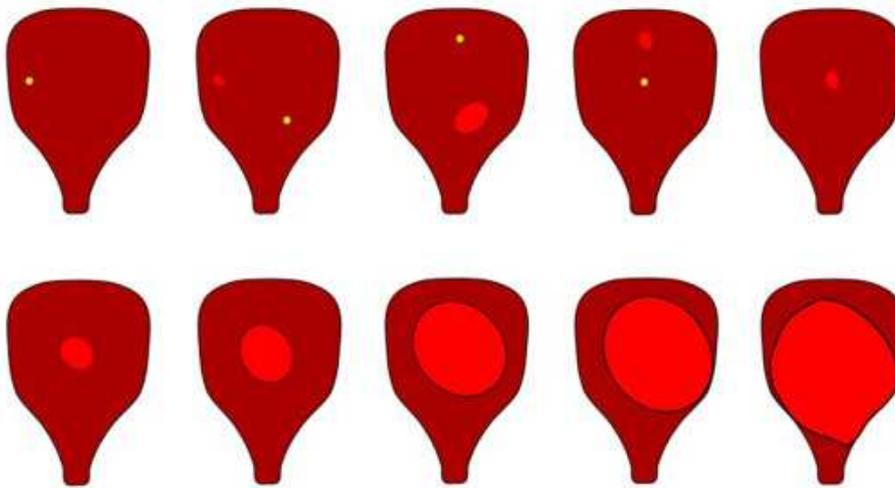


Figura 8: modello Csapo di piu pacemaker

Ogni pacemaker attiva una piccola regione del miometrio e crea una contrazione locale. All'inizio del travaglio, la velocità di propagazione del potenziale d'azione aumenta, il che aumenta la dimensione delle contrazioni locali. Man mano che il travaglio progredisce e le contrazioni diventano più forti, una delle regioni domina fino a quando l'onda di propagazione comprende molto ma non tutto l'utero.

Molti professionisti ritengono che la peristalsi rappresenti un meccanismo chiave nel processo di travaglio (come rappresentato nella Figura 10). La peristalsi può essere vista come una variante del modello del triplo gradiente discendente, poiché implica che le contrazioni inizino nella parte superiore (fundo) dell'utero e si dirigano verso la cervice. Tuttavia, a differenza del modello tradizionale a triplo gradiente discendente, la peristalsi agisce per spingere gradualmente il feto verso la cervice senza mantenere una contrazione localizzata in corrispondenza dell'onda contrattile. La peristalsi uterina è ben documentata nell'utero umano non gravido e in altri organi contenenti muscolatura liscia, come l'intestino e l'uretere, in cui il contenuto deve essere trasportato all'interno di un condotto non pressurizzato. La peristalsi si osserva anche nell'utero delle femmine di alcune specie di roditori gravide, in cui l'ultimo cucciolo deve essere spinto attraverso la lunghezza del corno uterino. Questo modello suggerisce che la peristalsi uterina possa svolgere un ruolo fondamentale nel processo di avanzamento del feto lungo il canale del parto durante il travaglio, fornendo un meccanismo alternativo all'approccio tradizionale basato sulla generazione di contrazioni localizzate (Figura 9) [5].

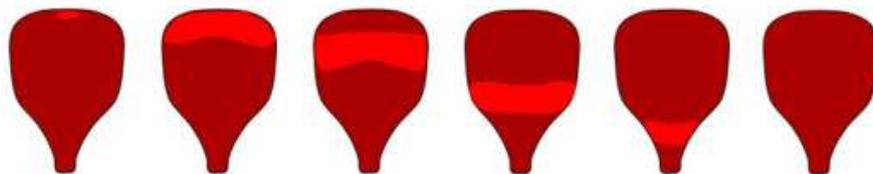


Figura 9: modello di peristalsi

Recentemente è stato formulato un modello duale di segnalazione uterina a livello di organo, cercando di risolvere il dilemma legato al potenziale d'azione, come illustrato nella Figura 10. In questo modello duale, la propagazione del potenziale d'azione rimane il principale meccanismo di segnalazione per distanze inferiori a circa 10 cm. Questa distanza rappresenta la media di propagazione di un potenziale d'azione all'interno della parete uterina e definisce ciò che viene chiamato "regione". Le regioni agiscono come entità elettricamente indipendenti.

Tuttavia, su distanze maggiori, il modello propone che nuove regioni vengano coinvolte nella contrazione attraverso un aumento locale della tensione della parete, generato dall'aumento della pressione intrauterina (mediante il processo noto come meccano-trasduzione). In altre parole, quando la pressione intrauterina aumenta, alcune parti della parete uterina rispondono reclutando nuove regioni nella contrazione. È importante notare che tutte le porzioni della parete uterina sperimentano più o meno la stessa pressione, ma le tensioni locali della parete variano in base al raggio di curvatura locale e allo spessore della parete. Questa variazione crea una gerarchia di suscettibilità alla stimolazione da parte della meccano-trasduzione in diverse posizioni dell'utero [5].

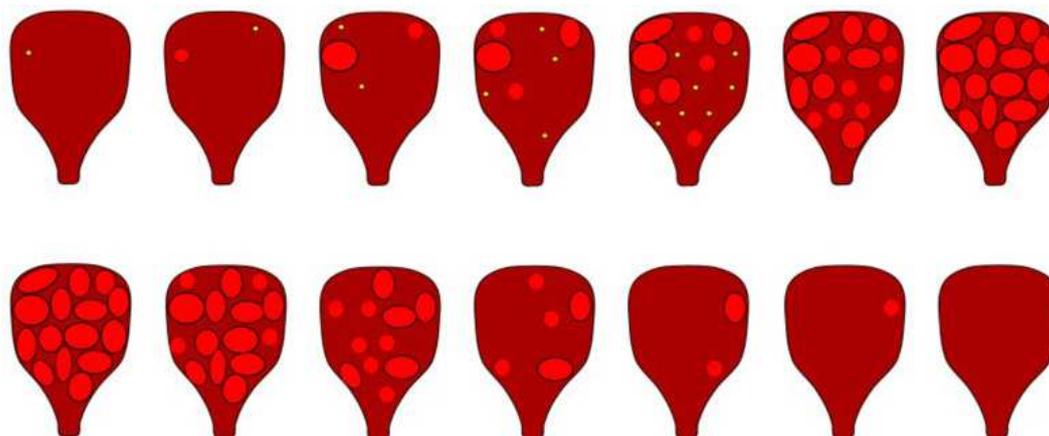


Figura 10: modello duale

Un aspetto chiave di questo modello è che, poiché l'aumento della pressione agisce come segnale per l'attivazione contrattile, le regioni coinvolte successivamente non sono obbligate a essere in contiguità o addirittura vicine alle regioni che si stanno contraendo. In questo modo, l'attività

bioelettrica si propaga in modo apparentemente casuale in tutto l'utero, dando vita a un modello di propagazione delle contrazioni che può sembrare non lineare e non uniforme.

Il modello duale suggerisce quindi che ogni contrazione uterina ha origine da un potenziale d'azione spontaneo, che può manifestarsi in punti diversi della parete uterina senza una localizzazione specifica. Questo potenziale d'azione si propaga in modo sequenziale per una distanza di circa 10 cm, dando origine alla prima contrazione regionale. La prima contrazione regionale, tuttavia, genera solo un leggero aumento della pressione intrauterina. Questo accade perché gran parte della parete uterina è rilassata e si distende quando la pressione aumenta. Il lieve incremento di pressione ha come conseguenza un aumento della tensione nella parete uterina, ma queste modifiche nella tensione variano in base allo spessore locale della parete e al raggio di curvatura locale.

Le fasi successive del meccanismo duale divergono dai modelli precedenti. In presenza di un miometrio uterino sufficientemente sensibile a piccole variazioni della tensione, il processo di meccanotrasduzione viene innescato da una tensione iniziale. Ciò provoca la generazione di un potenziale d'azione in un punto specifico, avviando una contrazione regionale dell'utero. Tale contrazione aumenta la pressione e la tensione all'interno della parete uterina dando il via a nuovi potenziali d'azione in altre regioni dell'utero. I potenziali d'azione a loro volta causano contrazioni in queste regioni, coinvolgendole nel processo. Man mano che sempre più regioni si uniscono alle contrazioni, la pressione continua a salire e aumenta la tensione nella parete uterina. Inoltre, il passaggio di regioni precedentemente rilassate a regioni in contrazione riduce la capacità di rilassamento complessiva dell'utero. Ciò comporta una diminuzione della "compliance" uterina, cioè la capacità dell'utero di rilassarsi, aumentando così la pressione all'interno dell'utero.

Complessivamente, questi meccanismi costituiscono un riscontro positivo e la cooperazione tra le diverse regioni dell'utero, che lavorano in sinergia per generare contrazioni uterine sempre più intense e coordinate [5].

1.6 Tecniche di monitoraggio delle contrazioni uterine

Le attuali tecniche utilizzate per il monitoraggio clinico delle contrazioni uterine durante la gravidanza includono la palpazione, la tocografia (TOCO), l'utilizzo di un catetere a pressione intrauterina (IUPC), l'elettromiografia uterina (uEMG) o l'elettroisterografia (EHG). Le considerazioni relative ai modelli di biomeccanica e all'organizzazione a livello di organo discusse precedentemente risultano rilevanti per le seguenti osservazioni.

Il tracciamento TOCO registra i cambiamenti nella forma della parete addominale, ma non misura direttamente la pressione intrauterina. Rappresenta le variazioni nella forma dell'utero mediante il monitoraggio dei cambiamenti nel contorno addominale. In generale, il segnale TOCO segue in modo approssimativo la traccia delle contrazioni uterine registrate da IUPC, poiché l'utero cambia

forma in risposta alle contrazioni. Il TOCO è utile per individuare i momenti in cui si verificano i picchi delle contrazioni e per misurare la frequenza delle contrazioni, ma fornisce limitate informazioni sull'intensità. La precisione del tracciamento TOCO dipende in gran parte dalla posizione in cui viene posizionato il sensore, e cambiare la sua posizione può influire sulle dimensioni delle deflessioni registrate; inoltre, possono verificarsi artefatti nel segnale TOCO, ad esempio dovuti alla respirazione o ai movimenti del paziente [5]. L'aspetto vantaggioso dei dispositivi TOCO è che non richiedono l'uso di sonde invasive, questo li rende adatti per la maggior parte delle gravidanze, poiché non comportano rischi significativi per il feto o la madre. Attualmente, i dispositivi di monitoraggio TOCO esterni vengono utilizzati in oltre il 90% dei parti ospedalieri negli Stati Uniti. I medici hanno adottato ampiamente questi dispositivi perché forniscono dati sulle contrazioni uterine con un rischio minimo per i pazienti [7].

Un metodo alternativo per il monitoraggio delle contrazioni uterine è l'uso di un IUPC, considerato il "gold standard". Il catetere a pressione intrauterina è un dispositivo medico utilizzato all'interno dell'utero di una donna durante il travaglio per monitorare le contrazioni uterine. Durante il travaglio, l'utero della donna si contrae regolarmente per consentire la dilatazione della cervice e il progresso del feto lungo il canale del parto. L'IUPC misura la pressione all'interno dello spazio amniotico durante queste contrazioni, consentendo ai medici di valutare vari parametri chiave come la forza, la frequenza e la durata delle contrazioni. Queste misurazioni forniscono informazioni cruciali sulla progressione del travaglio e sulla sua efficacia nel dilatare la cervice in preparazione al parto. Se le contrazioni non sono abbastanza forti o frequenti per consentire un progresso adeguato, i medici possono intervenire con interventi medici come l'uso di farmaci per stimolare le contrazioni o, in casi estremi, il parto cesareo [11].

Tuttavia, è essenziale riconoscere che l'impiego dell'IUPC presenta alcune limitazioni e rischi significativi. Il posizionamento di un catetere IUPC richiede l'intervento di personale medico altamente specializzato ed è generalmente riservato a circostanze specifiche, come la rottura delle membrane amniotiche o una significativa dilatazione cervicale. Inoltre, il monitoraggio interno mediante l'IUPC comporta un rischio, seppur ridotto, di gravi complicanze. Queste includono il rischio di infezioni uterine, il distacco della placenta, la perforazione accidentale della parete uterina e, in casi molto rari, la possibilità di morte. Pertanto, l'utilizzo dell'IUPC è vincolato a situazioni in cui i benefici derivanti dalla precisione del monitoraggio delle contrazioni uterine superano i potenziali rischi associati. Anche se l'uso dell'IUPC non è comune in tutte le situazioni di travaglio, è un importante strumento di monitoraggio nei casi in cui il monitoraggio esterno del battito cardiaco fetale e delle contrazioni non fornisce informazioni sufficienti o accurate [12].

Diversi dispositivi di monitoraggio fetale basati su EHG/uEMG sono stati approvati dalla Food and Drug Administration (FDA) e uno è attualmente disponibile per l'uso clinico negli Stati Uniti. L'EHG è stata recentemente convalidata come un nuovo metodo non invasivo per il monitoraggio delle contrazioni uterine. Questa tecnica misura l'attività elettrica del muscolo uterino attraverso

elettrodi posizionati sull'addome materno e converte tali segnali in un segnale di pressione intrauterina, che può essere interpretato dai medici. L'EHG presenta un'elevata correlazione con l'IUPC e offre prestazioni superiori rispetto al TOCO. Inoltre, questa tecnologia potrebbe essere utilizzata per identificare il rischio di travaglio pretermine e distinguere tra il travaglio reale e quello falso. Diversi dispositivi di monitoraggio fetale basati su EHG/uEMG sono stati approvati dalla FDA e offrono notevoli vantaggi, tra cui il comfort del paziente e prestazioni migliorate, specialmente in casi di obesità. Numerose tecniche analitiche sono state sviluppate per l'elaborazione dei segnali uEMG al fine di identificare cambiamenti associati a specifiche condizioni ostetriche, come il travaglio vero o falso, il travaglio ostruito e il travaglio prolungato, tra gli altri. La maggior parte di queste tecniche si concentra sull'analisi della frequenza o della potenza dei segnali uEMG generati dal muscolo uterino. È importante notare che l'uEMG è in grado di rilevare più contrazioni rispetto al metodo TOCO. Tuttavia, dal momento che non tutte le contrazioni del muscolo uterino si traducono in contrazioni dell'organo uterino che aumentano la pressione intrauterina, è possibile che le registrazioni uEMG contengano segnali non necessariamente correlati alle contrazioni uterine. Al fine di ridurre al minimo la segnalazione di contrazioni "false positive," le attività uterine potrebbero essere misurate in diverse posizioni, in modo che le deviazioni vengano segnalate solo quando i segnali uEMG sono sincronizzati. È importante notare che l'uEMG è in grado di rilevare con precisione un numero maggiore di contrazioni rispetto al TOCO, in particolare nei pazienti obesi. Pertanto, i dispositivi basati su uEMG rappresentano una promettente alternativa per il monitoraggio non invasivo delle contrazioni, soprattutto in questo gruppo di pazienti [12].

1.7 Parto pretermine

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce il parto prematuro come un parto che si verifica prima di 37 settimane di età gestazionale. Questa condizione è caratterizzata dal fatto che la gestazione non ha raggiunto il termine completo, anziché dalla presenza di specifici segni o sintomi. Il parto prematuro può essere considerato un risultato avverso della gravidanza, in quanto il feto non ha avuto l'opportunità di completare il suo sviluppo nell'utero, oppure può rappresentare un risultato desiderato quando si riesce con successo a evitare un aborto spontaneo o una prematurità non programmata. Anche nelle donne in buona salute con gravidanze a basso rischio, c'è sempre una certa probabilità che il parto avvenga prematuramente [13].

Negli Stati Uniti, il tasso di nascite premature è del 12-13%, mentre in Europa e in altri paesi sviluppati, i tassi riportati generalmente si collocano tra il 5% e il 9%. Il tasso di nascite premature è aumentato nella maggior parte dei paesi industrializzati nel corso del tempo. Ad esempio, negli Stati Uniti, il tasso di nascite premature è salito dal 9,5% nel 1981 al 12,7% nel 2005. Questo aumento è avvenuto nonostante un crescente progresso nella conoscenza dei fattori di rischio e dei meccanismi legati al parto prematuro, nonché l'introduzione di numerosi interventi di salute pubblica e medici progettati per ridurre il tasso di nascite premature, come evidenziato nella Figura 11.

Le nascite premature possono essere suddivise in base all'età gestazionale (GA). Circa il 5% delle nascite premature si verifica prima delle 28 settimane (prematrità estrema), circa il 15% tra le 28 e le 31 settimane (prematrità grave), circa il 20% tra le 32 e le 33 settimane (prematrità moderata), mentre il 60-70% delle nascite premature avviene tra le 34 e le 36 settimane (mature).

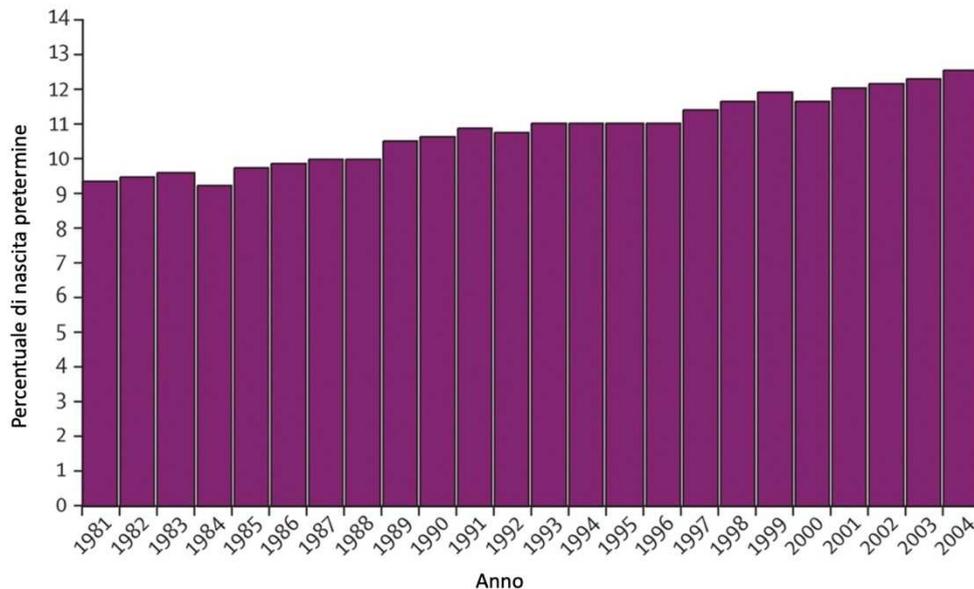


Figura 11: percentuale di tutte le nascite classificate come pretermine negli Stati Uniti, 1981-2001

L'età gestazionale è una variabile cruciale che influenza i tassi di nascite premature a livello di popolazione. Il metodo utilizzato per determinare l'età gestazionale di una donna incinta è un fattore critico. In generale, maggiore è la stima tardiva dell'età gestazionale durante la gravidanza, maggiore diventa l'incertezza associata. L'ecografia eseguita nelle prime fasi della gravidanza è considerata il "gold standard" per la valutazione dell'età gestazionale. Tuttavia, in situazioni in cui l'accesso all'ecografia è limitato o in presenza di bassi tassi di partecipazione ai servizi prenatali precoce (ANC), vengono utilizzati altri metodi. Alcuni di questi includono la misurazione dell'altezza sinfisio-fondale, l'analisi postnatale del neonato o l'utilizzo del peso alla nascita come surrogato per l'età gestazionale. In molte impostazioni, viene utilizzata un'approssimazione dell'età gestazionale chiamata "migliore stima ostetrica" (OE), la quale si basa su un algoritmo che combina dati ecografici e la data dell'ultimo ciclo mestruale (LMP). Tuttavia, è importante notare che le specifiche di tali algoritmi possono variare da una situazione all'altra [13].

Le nascite pretermine costituiscono la causa del 75% della mortalità perinatale e oltre il 50% della morbilità a lungo termine. Sebbene la maggior parte dei neonati prematuri sopravviva, essi sono

esposti a un elevato rischio di problemi di sviluppo neurologico e a complicanze a livello respiratorio e gastrointestinale.

I fattori che possono portare alla nascita pretermine includono: il parto programmato per motivi legati alla salute della madre o del feto, in cui il travaglio viene indotto o il parto viene eseguito tramite taglio cesareo prima del termine previsto; travaglio pretermine spontaneo con membrane fetali integre; rottura prematura delle membrane fetali prima del termine previsto (PPROM), indipendentemente dal fatto che il parto avvenga per via vaginale. Circa il 30-35% delle nascite pretermine sono causate da infezioni che interessano la madre o il feto, il 40-45% è il risultato di un travaglio pretermine spontaneo, mentre il 25-30% segue la PPRM (Figura 12). Le nascite che derivano da travaglio spontaneo e PPRM sono comunemente definite come "nascite prematuramente spontanee." La PPRM è definita come la rottura non provocata delle membrane fetali che avviene prima delle 37 settimane di gestazione e almeno un'ora prima dell'inizio delle contrazioni. La causa esatta della rottura delle membrane nella maggior parte dei casi rimane sconosciuta, anche se spesso è associata a infezioni intrauterine asintomatiche. I fattori di rischio per la PPRM sono generalmente simili a quelli per il travaglio pretermine spontaneo con membrane fetali integre, con infezioni ed esposizione al fumo di tabacco che svolgono ruoli significativi. Nella maggior parte dei casi, le donne con PPRM avviano il travaglio in modo spontaneo entro pochi giorni. Dato che le membrane fetali di solito costituiscono una barriera all'infezione ascendente, una complicazione frequente della PPRM è l'insorgenza di infezioni intrauterine e il travaglio pretermine [14].

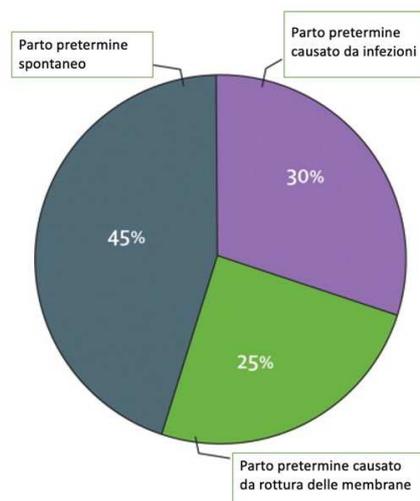


Figura 12: Precursori ostetrici del parto pretermine

1.8 Cause e conseguenze di una nascita pretermine

Il parto pretermine (PTB) rappresenta una delle complicazioni più diffuse e serie della gravidanza. Ogni anno, si verificano circa 15 milioni di nascite di neonati prematuri, corrispondenti al 10-15% del totale delle nascite. Nei paesi sviluppati, il parto pretermine è responsabile del 70% della mortalità neonatale e del 75% della morbilità durante il periodo neonatale [15].

Il travaglio pretermine è ritenuto essere una sindrome complessa che può essere innescata da vari meccanismi, tra cui infezioni o infiammazioni, problemi di flusso sanguigno utero-placentare (come ischemia o emorragia), distensione eccessiva dell'utero, stress e processi mediati dal sistema immunitario, tra gli altri. In molti casi, non è possibile stabilire un meccanismo preciso, ma piuttosto è stato cercato di individuare i fattori associati al parto pretermine, anche se non necessariamente responsabili della sua causa. Si ritiene che una serie crescente di fattori di rischio possa interagire per determinare la transizione dall'utero in uno stato di quiete al travaglio pretermine o alla rottura prematura delle membrane. Poiché molti di questi fattori di rischio possono portare a un aumento dell'infiammazione a livello sistemico, è possibile che l'accentuazione dell'attivazione delle vie infiammatorie o infettive possa spiegare in parte l'aumento delle nascite pretermine associate a una maggiore presenza di fattori di rischio. L'identificazione dei fattori di rischio per prevedere il parto pretermine è un obiettivo valido per diverse ragioni. In primo luogo, individuare le donne a rischio consente di intraprendere trattamenti specifici per gestire quel rischio. In secondo luogo, identificare tali fattori di rischio potrebbe fornire importanti informazioni sulla comprensione dei meccanismi alla base del parto pretermine. Numerose caratteristiche, sia materne che fetali, sono state associate alla nascita prematura, tra cui dati demografici materni, stato nutrizionale, storia ostetrica, caratteristiche della gravidanza attuale, aspetti psicologici, comportamenti avversi, infezioni, contrazioni uterine, lunghezza del collo dell'utero, nonché marcatori biologici e genetici [14].

Negli Stati Uniti e nel Regno Unito, le donne classificate come nere, afroamericane o afrocaribiche sono costantemente a rischio più elevato di parto pretermine, con tassi di natalità pretermine compresi tra il 16% e il 18%, rispetto al 5-9% riscontrato nelle donne bianche. Le donne nere hanno anche da tre a quattro volte più probabilità di avere un parto pretermine molto precoce rispetto alle donne di altri gruppi razziali o etnici. Le disparità nei tassi di natalità pretermine tra donne nere e bianche sono rimaste in gran parte invariate e inspiegabili nel corso del tempo, contribuendo a un ciclo di svantaggio riproduttivo con conseguenze sociali e mediche di vasta portata. Le donne di origine asiatica orientale e ispanica, invece, tendono a presentare tassi di natalità pretermine più bassi. Le donne di origine asiatica meridionale, inclusi coloro che provengono dal subcontinente indiano, mostrano tassi di basso peso alla nascita più alti, ma non sembra esserci un aumento significativo delle nascite pretermine in questo gruppo. Attualmente, i meccanismi alla base della correlazione tra le caratteristiche demografiche delle madri e il parto pretermine rimangono sconosciuti.

Un fattore di rischio è rappresentato dalle gravidanze che si verificano in stretta successione a un parto precedente. Un intervallo di gravidanza inferiore a sei mesi conferisce un rischio di parto pretermine maggiore di due volte. Sebbene il meccanismo preciso non sia chiaro, si suppone che l'utero richieda un certo tempo per tornare al suo stato normale, compresa la risoluzione dello stato infiammatorio associato alla gravidanza precedente. Il rischio di parto pretermine nelle donne con precedenti parti pretermine varia dal 15% a più del 50%, a seconda del numero e dell'età gestazionale dei parti precedenti. Inoltre, il rischio di un altro parto pretermine è inversamente correlato all'età gestazionale del parto pretermine precedente [13] [14].

Il contributo del sostentamento nutrizionale durante la gravidanza è un elemento cruciale. L'indice di massa corporea (BMI) rappresenta un indicatore significativo del livello di nutrizione. In questo contesto, un basso BMI pre-gravidanza è associato a un rischio maggiore di parto pretermine spontaneo, mentre l'obesità può avere un effetto protettivo (Figura 13). Le donne con basse concentrazioni sieriche di nutrienti come ferro, folato o zinco presentano un rischio maggiore di parto pretermine rispetto a quelle con livelli nutrizionali entro i range considerati normali. Esistono diversi meccanismi attraverso i quali lo stato nutrizionale materno può influire sul rischio di parto pretermine. Ad esempio, il parto pretermine spontaneo potrebbe essere causato da una magrezza materna associata a una riduzione del volume di sangue e a un flusso sanguigno uterino compromesso. Le donne con basso peso corporeo potrebbero anche consumare meno vitamine e minerali, il cui scarso apporto è associato a una riduzione del flusso sanguigno uterino e a un aumento dell'incidenza delle infezioni materne [13].

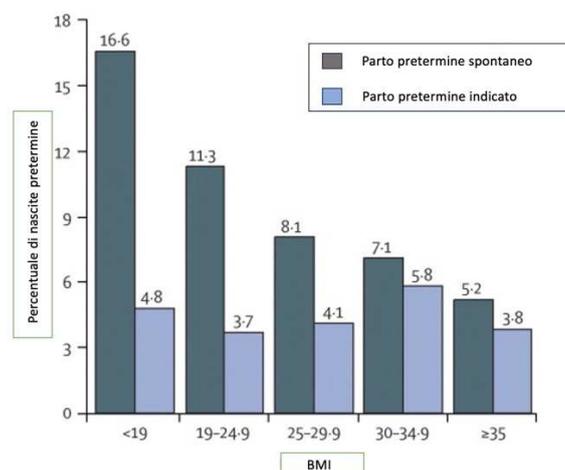


Figura 13: Confronto tra la nascita pretermine spontanea e indicata per indice corpo-massa materna (BMI)

Il tabagismo durante la gravidanza è noto per aumentare significativamente la probabilità di parto pretermine, un effetto che è paragonabile all'uso di droghe ricreative e illecite come l'alcol pesante, la cannabis e la cocaina. Durante la gravidanza, numerose condizioni infettive sono state correlate al rischio di parto pretermine, tra cui l'HIV, la vaginosi batterica, l'infezione da Chlamydia trachomatis, la corioamnionite, le infezioni del tratto urinario (in particolare la pielonefrite), l'epatite

C, la malaria e la sifilide. Altre condizioni che complicano la gravidanza e che sono associate alla nascita pretermine comprendono la pre-eclampsia, il diabete pregestazionale e gestazionale, l'insufficienza cervicale, l'anemia materna, l'obesità, la bassa statura e il basso livello di vitamina D materna. Inoltre, condizioni relative alla placenta, all'utero o al feto, come il distacco placentare, la placenta previa, il polioidramnio, le anomalie uterine, i fibromi uterini e le malformazioni congenite fetali, sono state anch'esse associate al parto pretermine.

Nonostante i fattori di rischio menzionati, va notato che la maggior parte delle nascite pretermine non ha una causa chiara e identificabile. La prematurità comporta una serie di complicanze a breve termine per i neonati, tra cui un significativo aumento del rischio di condizioni respiratorie neonatali come la sindrome da distress respiratorio e la displasia broncopolmonare. Altre complicanze comuni includono l'enterocolite necrotizzante, l'infezione da sepsi e condizioni neurologiche come le convulsioni e l'emorragia intraventricolare. Queste complicanze possono avere un impatto significativo sulla salute dei neonati prematuri che presentano rischi più elevati di esiti avversi rispetto ai neonati nati a termine. Il parto pretermine è stato associato a risultati di sviluppo neurologico più poveri, tassi più elevati di ricoveri ospedalieri e difficoltà comportamentali, socio-emotive e di apprendimento durante l'infanzia. Pertanto, la prematurità è una condizione che richiede attenzione e cure specializzate per garantire il miglior risultato possibile per i neonati prematuri [13].

2 Il segnale elettromiografico all'utero: Elettroisterogramma

2.1 Elettroisterogramma

Le attuali metodologie utilizzate per valutare il travaglio, tra cui la tocodinamometria, i cateteri a pressione intrauterina, il monitoraggio della fibronectina fetale, la misurazione della lunghezza cervicale e l'esame cervicale digitale, presentano alcune limitazioni significative. Questi approcci offrono una valutazione indiretta dell'inizio del travaglio e non sono in grado di rilevare i cambiamenti cellulari caratteristici del vero travaglio. Di conseguenza, la loro capacità predittiva per il parto a termine o pretermine è limitata.

Sia le nascite a termine che quelle pretermine coinvolgono l'attivazione del miometrio, il tessuto muscolare dell'utero. Prima dell'inizio del travaglio, si verificano diversi eventi nel muscolo uterino, tra cui un aumento dell'eccitabilità cellulare dovuto a cambiamenti nei meccanismi di trasduzione e nella sintesi di diverse proteine. Inoltre, si osserva una sospensione del rilassamento uterino e un aumento dell'accoppiamento elettrico tra le cellule, consentendo così la propagazione dei potenziali d'azione. Poiché le contrazioni uterine sono il risultato dell'attività elettrica all'interno del miometrio, la misurazione esterna dell'attività elettrica uterina per il monitoraggio e l'analisi della contrattilità uterina può contribuire a una migliore comprensione dell'eziologia del travaglio e del travaglio pretermine [7]. L'EHG è stata sviluppata con l'obiettivo di effettuare una misurazione diretta dell'attività muscolare elettrica dell'utero, fornendo dati altamente precisi e correlati in modo significativo con i metodi di misurazione invasivi attualmente in uso per le contrazioni uterine. Questo metodo non invasivo implica l'applicazione di elettrodi sull'addome materno al fine di registrare l'attività elettrica uterina (Figura 14). Il modulo di elaborazione amplifica e traduce tali segnali in una misurazione dell'attività uterina, conforme agli standard comunemente adottati nel contesto del monitoraggio fetale. È rilevante sottolineare che tale approccio non subisce l'influenza di variabili come l'indice di massa corporea, lo spessore della parete addominale o la posizione della madre, consentendo pertanto il monitoraggio anche in casi di pazienti affetti da obesità. L'impiego di elettrodi determina un sensibile miglioramento del comfort per il paziente, in confronto ad altre metodologie di misurazione. La disponibilità di questa alternativa rappresenta un metodo sicuro e agevole per la misurazione dell'attività uterina, senza necessità di apportare modifiche sostanziali all'infrastruttura preesistente per il monitoraggio fetale [16].



Figura 14: configurazione EMG uterina

Attraverso una serie di studi condotti su ratti, è stato dimostrato che le registrazioni dei segnali elettromiografici (EMG) sono rappresentative dell'attività contrattile dell'utero. In particolare, sono state effettuate registrazioni dirette e simultanee dell'attività EMG dell'utero e dell'addome delle topoline gravide, mentre veniva monitorata anche la pressione intrauterina. All'inizio della gravidanza e fino al diciottesimo giorno di gestazione, che corrisponde a una lunghezza di gestazione di circa 21-23 giorni nei ratti, le attività elettriche registrate nell'EMG erano irregolari e di bassa ampiezza. Anche gli aumenti nell'attività della pressione intrauterina erano frequenti, ma anch'essi irregolari e generalmente di bassa ampiezza. In una fase più avanzata della gestazione, dal ventunesimo giorno fino al parto, l'attività elettrica è diventata più regolare, e i segnali registrati direttamente dall'utero sembravano essere ben correlati a quelli registrati dalla superficie addominale. Inoltre, si è osservata una tendenza delle onde di pressione intrauterina a coincidere temporalmente con l'attività EMG registrata sia dall'utero che dalla superficie addominale. Durante il travaglio, sia a termine che pretermine, nei ratti, l'attività EMG registrata sia dall'utero che dalla superficie addominale si è verificata in concomitanza con i cambiamenti nella pressione intrauterina. Questi risultati suggeriscono che le registrazioni dell'attività EMG possono essere utili per comprendere meglio l'attività contrattile uterina durante la gravidanza e il travaglio, sia a termine che pretermine. Questa conclusione si basa su diverse osservazioni significative:

- È stata riscontrata una quasi perfetta corrispondenza tra le esplosioni di potenziale d'azione rilevate dalla superficie addominale e l'attività dell'utero.
- Le variazioni nelle esplosioni elettriche hanno seguito cambiamenti simili nella pressione intrauterina.
- Si è verificato un rilevamento simultaneo dei cambiamenti nell'attività durante il travaglio, sia a termine che pretermine, sia dall'utero che dalla superficie addominale.
- Non sono state rilevate interferenze tra i potenziali d'azione e le registrazioni effettuate sia sull'utero che sull'addome.

Si è dimostrato che le registrazioni dell'EMG potrebbero essere impiegate per determinare quando l'utero raggiunge lo stato elettrico necessario per il travaglio. Inoltre, l'analisi dell'attività elettrica uterina registrata tramite la superficie addominale in ratti consente il monitoraggio di una serie di parametri importanti e non è vincolata, come nel caso della tocodinamometria esterna, alla sola frequenza delle contrazioni uterine [16].

2.2 Parametri caratteristici

I risultati dei diversi studi suggeriscono che le caratteristiche dell'EHG sono "dinamiche" e cambiano durante il corso della gravidanza. Nelle prime fasi della gestazione, l'attività elettrica uterina è scarsa e mal coordinata, successivamente, all'approcciarsi del travaglio, diventa sempre più intensa e sincronizzata. Diversi parametri dell'EMG uterino possono indicare proprietà miometriali che permettono di distinguere tra vere e false contrazioni del travaglio, sia nelle gravidanze a termine che in quelle pretermine. Questo potrebbe essere particolarmente utile nell'identificazione dei pazienti in vero travaglio, superando in efficacia gli altri metodi attualmente utilizzati nelle cliniche. Come accennato, il travaglio è preceduto da due fenomeni fisiologici: un aumento dell'eccitabilità e un aumento della connettività tra le cellule miometriali, cambiamenti che si riflettono nell'EHG. Questo ha portato all'identificazione di vari modi per caratterizzare l'EHG, utilizzati principalmente per prevedere sia il parto pretermine che quello a termine [15].

Gli studi sull'EHG includono una varietà di approcci di analisi, la maggior parte di essi si concentra sull'analisi dei burst EHG, mentre alcuni effettuano un'analisi completa dei record EHG. Gli EHG sono tipicamente registrati utilizzando segnali bipolari e durano da 10 a 60 min. Gli studiosi valutano una serie di parametri, tra cui analisi temporali e spettrali, analisi non lineare e bivariata. I parametri spettrali vengono spesso ottenuti in diverse larghezze di banda comprese tra 0 e 100 Hz. Questa varietà di approcci e parametri di analisi mira a fornire una comprensione completa dell'attività elettrica uterina e delle sue caratteristiche dinamiche durante la gravidanza, con l'obiettivo di identificare predittori affidabili del parto pretermine e di migliorare la gestione clinica del travaglio [16].

2.2.1 Analisi temporale e spettrale

L'ampiezza è un parametro fondamentale utilizzato per caratterizzare l'attività elettromiografica uterina, e le variazioni nell'ampiezza dell'EHG sono spesso associate all'approccio del travaglio. L'ampiezza di picco del segnale (PDS) e il valore root-mean-square (RMS) sono indicatori dell'energia del segnale EHG e possono aumentare con l'età gestazionale e l'arrivo del travaglio. Questo aumento di energia riflette i cambiamenti nelle proprietà elettriche del tessuto muscolare uterino e contribuisce a contrazioni più forti. Tuttavia, l'utilizzo dei parametri di ampiezza per prevedere il travaglio pretermine può essere controverso. Mentre alcuni studi hanno mostrato

differenze significative nell'ampiezza tra gruppi di donne a rischio di parto pretermine, altri non hanno ottenuto risultati chiari o significativi. Gli studi di Verdenik e Buhimschi hanno identificato l'ampiezza come un parametro significativo nell'EKG che può essere correlato al travaglio imminente. Il valore RMS è stato identificato come il parametro EKG più significativo da Verdenik per la previsione del parto. Buhimschi, d'altra parte, ha osservato un aumento di PDS con l'età gestazionale e l'avvicinarsi del parto. L'interpretazione di queste osservazioni è che un aumento dell'ampiezza potrebbe essere associato a una maggiore corrente depolarizzante e, di conseguenza, a una maggiore capacità di propagazione del potenziale d'azione attraverso il tessuto muscolare dell'utero. Questo, a sua volta, potrebbe contribuire a contrazioni più forti e coordinate durante il travaglio. D'altra parte, l'analisi condotta da Fele-Žorž, basata sul valore RMS delle registrazioni EKG, ha evidenziato che nello studio non è stata ottenuta una distinzione chiara tra i gruppi di donne con parto pretermine e quelle con parto a termine.

È importante sottolineare che l'efficacia dei parametri di ampiezza nell'EKG per la previsione del travaglio pretermine può variare a seconda di numerosi fattori, tra cui le condizioni specifiche di registrazione e le metodologie analitiche utilizzate. La discrepanza nei risultati tra diversi studi, come nel caso di Fele-Žorž, potrebbe essere attribuita a vari fattori, tra cui il periodo di tempo tra la registrazione dell'EKG e il momento del parto. L'ampiezza potrebbe subire variazioni significative durante il travaglio e in prossimità del parto, il che potrebbe influenzare l'efficacia dei parametri basati sull'ampiezza come predittori del travaglio. In definitiva, sebbene l'ampiezza dell'EKG sia un parametro importante per comprendere l'attività uterina, la sua interpretazione e utilità nella previsione del travaglio pretermine possono variare in base al contesto e alle condizioni specifiche di ciascuno studio. Altri parametri e approcci di analisi possono essere utilizzati in combinazione con l'ampiezza per migliorare la previsione del travaglio pretermine [16].

La durata del burst delle contrazioni uterine è un parametro significativo che può essere impiegato per discriminare le contrazioni che conducono al parto pretermine da quelle che non lo fanno, con un potenziale di previsione che si estende fino a 2,5-4 settimane prima del parto. I risultati degli studi condotti da ricercatori come Maner suggeriscono che la deviazione standard della durata del burst diminuisce progressivamente con l'avanzare della gravidanza. Ciò indica che le contrazioni diventano più stabili e coordinate verso la fine della gravidanza e durante il travaglio, poiché ci si aspetta che le contrazioni siano più sincrone e ben regolate in quel periodo. Tuttavia, è fondamentale considerare che la rilevazione delle contrazioni uterine può risultare più complessa nelle prime fasi della gravidanza, quando potrebbero essere meno evidenti o più deboli rispetto a fasi più avanzate o al travaglio. Questa difficoltà potrebbe influire sull'accuratezza della misurazione della durata dei burst contrattili e potrebbe richiedere l'adozione di strumenti di monitoraggio più sensibili o approcci specifici per migliorare la loro rilevazione [16].

I parametri relativi alla frequenza dell'EKG sono comunemente ritenuti più uniformi tra diversi soggetti e meno sensibili alla posizione dei sensori rispetto ai parametri relativi all'ampiezza.

Tipicamente, tali parametri vengono calcolati attraverso l'impiego di finestre temporali che coprono i burst EHG o includono intervalli tra le contrazioni. Uno dei parametri spettrali più ampiamente utilizzati è la frequenza di picco dello spettro di potenza (PS) dei burst EHG, la quale evidenzia un incremento nelle frequenze quando si avvicina il momento del travaglio. Inoltre, è stato osservato che la percentuale di tempo in cui l'utero esibisce attività ad alta frequenza aumenta significativamente, passando dal 10% al 20% quando il parto è ancora distante, fino all'80%-90% entro 24 ore dal parto nelle donne a termine. Lo spostamento dell'energia del segnale dell'EHG verso frequenze più elevate avvicinandosi al parto è un fenomeno documentato sia in ambito animale che umano e può essere spiegato attraverso considerazioni fisiologiche. La frequenza dei potenziali d'azione costituisce una misura diretta della velocità del processo di depolarizzazione/ripolarizzazione nelle cellule muscolari del miometrio. Questo processo è principalmente regolato dall'ingresso di ioni calcio attraverso i canali ionici nelle membrane cellulari. L'inizio di modifiche nei canali ionici della membrana plasmatica delle cellule del miometrio durante il travaglio rende l'utero più eccitabile, aumentando la sua reattività agli stimoli elettrici. Questo si traduce in un aumento della distanza di propagazione del segnale e della forza delle contrazioni uterine; tali cambiamenti conducono a cicli di frequenza più elevata all'interno delle raffiche di attività contrattile. In sintesi, il fenomeno del cambiamento verso frequenze più elevate nell'EHG durante il travaglio è il risultato di modifiche nella velocità dei potenziali d'azione all'interno delle cellule del miometrio, causate dall'aumento dell'ingresso di ioni calcio attraverso i canali ionici [16].

Nel 2011, gli studi condotti da Lucovnik hanno rivelato che le frequenze di picco PS dell' EHG erano significativamente più elevate nelle donne che hanno partorito entro 7 giorni ($0,56 \pm 0,15$ Hz) rispetto a quelle che hanno partorito dopo più di 7 giorni ($0,44 \pm 0,07$ Hz). In un ulteriore studio condotto da Sikora nello stesso anno, si è notato che i valori di frequenza di picco PS erano superiori nelle donne a rischio di parto pretermine ($0,32 \pm 0,29$ Hz) rispetto a quelle senza rischio ($0,25 \pm 0,18$ Hz). Importante sottolineare che questi risultati sono stati ottenuti mediante l'analisi di segnali EHG previamente filtrati in analogia nell'intervallo compreso tra 0,5 Hz e 100 Hz. Inoltre, è stato osservato che il rapporto tra la frequenza di picco media divisa per la deviazione standard media della durata della raffica era significativamente più alto per le registrazioni di travaglio a termine ($0,505 \pm 0,0275$ Hz/s) rispetto a quelle di non travaglio a termine ($0,0226 \pm 0,0108$ Hz/s) e anche per le registrazioni di travaglio pretermine ($0,0328 \pm 0,0195$ Hz/s) rispetto a quelle di non travaglio pretermine ($0,05145 \pm 0,00624$ Hz/s). Questi risultati indicano che le variazioni nelle frequenze di picco del PS nell'EHG possono essere potenziali indicatori utili per distinguere le donne a rischio di parto pretermine da quelle a termine o non in travaglio, contribuendo quindi alla previsione del parto pretermine. Tuttavia, è fondamentale prendere in considerazione il contesto e le metodologie specifiche impiegate nei singoli studi per valutare questi parametri in modo accurato.

Un ulteriore parametro rilevante nell'analisi dell'EHG è la frequenza mediana di PS. Tuttavia, gli studi che hanno utilizzato la frequenza mediana hanno ottenuto risultati variabili e non sempre

significativi nel distinguere tra donne che hanno partorito prematuramente e quelle a termine. Per esempio, uno studio condotto da Verdenik nel 2001 non ha riscontrato differenze significative nella frequenza mediana del PS tra donne che hanno partorito prematuramente ($0,36 \pm 0,06$ Hz) e quelle a termine ($0,37 \pm 0,04$ Hz). In modo simile, un altro studio di Lucovnik nel 2011 non ha mostrato differenze tra donne che partorivano prematuramente entro 7 giorni e quelle che lo facevano dopo più di 7 giorni. Tuttavia, è interessante notare che la frequenza mediana si presentava leggermente più bassa quando il parto era imminente ($0,64 \pm 0,12$ Hz contro $0,68 \pm 0,05$ Hz). D'altro canto, uno studio condotto da Sikora nel 2011 ha riportato valori leggermente più alti della frequenza mediana del PS per il gruppo di donne a rischio di parto pretermine ($0,35 \pm 0,10$ Hz), ma anche in questo caso non sono state osservate differenze significative. Dai risultati citati si può affermare che la frequenza mediana del PS potrebbe non essere un parametro altamente discriminante per la distinzione tra donne che partoriscono prematuramente e quelle a termine [16].

La frequenza delle raffiche elettriche, che riflette l'equivalente elettrico delle contrazioni uterine misurate da strumenti come il tocodinamometro o un catetere a pressione intrauterina, è stata oggetto di analisi in vari studi. Tuttavia, il suo valore predittivo per la previsione del parto pretermine o del parto a termine è risultato essere limitato. È degno di nota che in tutti gli studi è stato osservato un aumento di questo parametro all'avvicinarsi del parto; esso può essere attribuito al fatto che durante il travaglio e il parto è richiesto un elevato grado di coordinamento delle contrazioni uterine, il che si traduce in un aumento della frequenza delle raffiche elettriche. Nonostante l'aumento osservato, questo parametro da solo non sembra essere sufficientemente predittivo per determinare il momento del parto pretermine o a termine. Ciò potrebbe essere dovuto al fatto che la frequenza delle raffiche elettriche è influenzata da vari fattori, tra cui il grado di coordinamento delle contrazioni e l'attività uterina complessiva.

Alcuni studi si sono concentrati sull'analisi di frequenza del segnale EHG e hanno incluso donne incinte con contrazioni uterine pretermine. Questi studi hanno valutato parametri di frequenza derivati dall'analisi del segnale EHG, tra cui la frequenza dei potenziali d'azione all'interno della raffica e la frequenza della raffica. La maggior parte di essi ha posto particolare attenzione sull'ampiezza di picco e sulla frequenza di picco dei potenziali d'azione all'interno della raffica, insieme ad altri parametri temporali come la durata della raffica, RMS e i rapporti tra i parametri calcolati. Uno di questi studi è stato condotto da Lemana esaminando un ampio set di dati, comprensivo di parametri di tempo e frequenza del segnale EHG, in 42 donne ricoverate in ospedale per contrazioni pretermine. Questo studio ha utilizzato un'analisi discriminante per valutare la capacità dei parametri selezionati di prevedere l'evoluzione delle contrazioni durante la gravidanza e di distinguere i pazienti con contrazioni pretermine che hanno partorito pretermine da quelli che alla fine hanno partorito a termine. Tra i parametri considerati, è stato dato particolare peso alla durata delle esplosioni e all'energia del segnale EHG registrata in bande di frequenza specifiche: banda 1 (0,3-0,6 Hz), banda 2 (0,6-0,9 Hz), banda 3 (0,9-1,2 Hz), banda 4 (1,2-1,5 Hz) e banda 5 (1,5-3 Hz). I risultati di questo studio hanno evidenziato che, confrontando le due popolazioni, le

contrazioni registrate nei pazienti che hanno partorito pretermine avevano frequenze più elevate, ovvero più energia nelle bande di frequenza più elevate comprese tra 1,2 e 3 Hz. Inoltre, fino a 15 settimane prima del parto, è stato possibile distinguere le contrazioni che portavano al parto pretermine da quelle che non lo facevano, ma la differenza è stata osservata in diverse bande di frequenza. Dalla 9,5 alla 15 settimane prima del parto, la durata delle contrazioni nel gruppo a termine era più breve rispetto al gruppo pretermine. Tuttavia, da 0,5 a 1 settimana prima del parto, le contrazioni dei pazienti pretermine e a termine erano simili e non è stato possibile identificare alcun parametro discriminante. I risultati ottenuti da Leman sono coerenti con quelli di un altro studio condotto da Marque, il quale ha dimostrato che è possibile rilevare un aumento del rischio di parto pretermine utilizzando l'elaborazione del segnale EHG già a 27 settimane di gestazione. In questi studi, diversi algoritmi di rete neurale basati su parametri correlati alla frequenza dell'EHG sono stati utilizzati per prevedere la nascita pretermine. A seconda dell'algoritmo impiegato, i parametri hanno dimostrato una sensibilità compresa tra l'85,0% e il 90,0% e una specificità tra il 91,0% e il 93,0% nella previsione del parto pretermine [16].

2.2.2 Analisi non lineare

La complessità dei meccanismi fisiologici sottostanti ai sistemi biologici è ben nota e spesso caratterizzata da processi non lineari che variano nel tempo. Questa non linearità è attribuibile all'interazione intricata tra miliardi di cellule e alle intricate reti di feedback presenti nei sistemi biologici.

Uno studio condotto da Nagarajan nel 2003 ha utilizzato una gerarchia di algoritmi surrogati per esaminare la natura del processo che genera le contrazioni durante il travaglio. I risultati di questo studio hanno rivelato che le contrazioni uterine sono generate da processi non lineari, il che significa che il comportamento delle contrazioni è complesso e non può essere completamente descritto da relazioni lineari. Le tecniche di elaborazione del segnale non lineare offrono quindi l'opportunità di ottenere ulteriori informazioni sui cambiamenti fisiologici durante la gravidanza e nelle fasi vicine al travaglio rispetto alle tecniche lineari. Questo approccio può essere utile per una migliore comprensione dei processi biologici coinvolti nelle contrazioni uterine e nell'attività elettromiografica uterina in generale.

L'inizio del travaglio è associato a cambiamenti nella connettività delle cellule miometriali che possono influenzare la regolarità del segnale EHG misurato. Alcuni studi hanno esaminato l'entropia approssimativa come misura della complessità del segnale EHG in relazione al travaglio pretermine. In pazienti con sintomi di travaglio pretermine tra la ventiquattresima e la trentaquattresima settimana di gravidanza, è stato osservato un aumento significativo dell'entropia approssimativa calcolata nella banda di frequenza da 0,24 a 4 Hz in pazienti che hanno effettivamente partorito prematuramente entro 7 giorni. Questo suggerisce che il segnale EHG diventa più complesso e meno prevedibile con l'avvicinarsi del travaglio. Tuttavia, è importante notare che l'entropia

approssimativa può essere influenzata dalla lunghezza dei segnali, rendendola potenzialmente distorta e sensibile al numero di campioni del segnale.

Alcuni autori preferiscono utilizzare l'entropia del campione, che è meno influenzata dalla lunghezza del segnale e comporta una maggiore coerenza. Tuttavia, ci sono risultati contrastanti, alcuni studi hanno osservato una diminuzione dell'entropia del campione con l'avanzare della gravidanza, indicando una maggiore prevedibilità dei segnali EHG durante il travaglio imminente. Altri studi hanno riportato differenze statisticamente significative tra l'entropia del campione nei record di parto pretermine e a termine. In generale, sembra che l'entropia del campione potrebbe essere più utile nel discriminare tra diverse fasi del travaglio piuttosto che nella previsione del parto pretermine [17].

2.2.3 Analisi di propagazione e accoppiamento

Nel contesto della previsione del parto pretermine (PTB) utilizzando l'EHG, la maggior parte degli studi si è tradizionalmente concentrata sull'analisi dell'eccitabilità uterina locale, cioè la misurazione di parametri univariati dalle registrazioni dell'EHG di superficie. Tuttavia, data l'importanza della propagazione dell'attività elettrica uterina nell'efficacia delle contrazioni uterine, l'analisi bivariata è emersa come una tecnica che potrebbe migliorare la capacità dell'EHG di predire l'orizzonte temporale del travaglio, sia esso a termine o pretermine. Negli ultimi anni, ci sono stati significativi progressi negli studi che si sono concentrati sulla stima della velocità di conduzione, sui modelli di propagazione, sulla sincronizzazione e sull'accoppiamento delle registrazioni dell'EHG provenienti da diversi siti sull'addome. Questa analisi bivariata e la comprensione della propagazione dell'attività elettrica uterina possono contribuire a una migliore previsione del travaglio. In altre parole, l'analisi bivariata considera l'interazione tra i segnali EHG registrati da diverse regioni dell'addome, valutando la velocità con cui l'attività elettrica uterina si propaga attraverso il miometrio. Questo tipo di analisi fornisce informazioni sul comportamento coordinato delle contrazioni uterine, che è cruciale per la loro efficacia nel processo di parto. Il miglioramento della comprensione di questi aspetti può essere prezioso per identificare i cambiamenti nella dinamica uterina e quindi contribuire a una previsione più accurata del parto pretermine o del parto a termine [17].

La velocità di conduzione (CV) è un parametro importante da considerare nella valutazione dell'attività elettrica uterina e nella previsione del PTB. Il CV rappresenta la velocità alla quale un potenziale d'azione si propaga lungo una fibra o un tessuto. Nella previsione del PTB utilizzando l'EHG, ci sono stati diversi studi che si sono concentrati sulla stima del CV, sia in esperimenti in vitro che in vivo, attraverso registrazioni EHG invasive o non invasive in animali in gravidanza. Tuttavia, è importante notare che i risultati relativi al CV possono variare tra diversi studi a causa delle diverse metodologie utilizzate, delle configurazioni degli elettrodi e delle limitazioni tecniche. Alcuni studi hanno riportato valori di CV significativamente più alti nelle donne che hanno partorito entro un breve periodo di tempo dalla registrazione rispetto a quelle che hanno partorito più tardi, sia per le gravidanze a termine che per quelle pretermine.

Ad esempio, uno studio di Lucovnik ha valutato il CV dei potenziali d'azione nelle registrazioni EHG di superficie e ha osservato valori di CV più alti con l'avvicinarsi del travaglio sia nelle gravidanze a termine che pretermine. Tuttavia, è importante notare che questo studio ha utilizzato una metodologia che richiedeva l'identificazione visiva delle esplosioni dei potenziali d'azione, il che può essere una limitazione pratica per l'uso clinico.

Un altro studio condotto da de Lau ha proposto una tecnica automatica per calcolare il CV utilizzando l'approccio di massima verosimiglianza che potrebbe essere più pratico per l'applicazione clinica, ma richiede ancora ulteriori sviluppi e conferme. Va notato che il calcolo del CV può comportare diverse limitazioni e sfide, tra cui la necessità di identificare in modo accurato i picchi e i potenziali d'azione nelle registrazioni EHG, nonché la scelta delle distanze interelettrodo ottimali.

Per quanto riguarda i modelli di propagazione dell'attività elettrica uterina, al momento non sembrano esserci studi specifici che esplorino il CV e la direzione di propagazione nella previsione del PTB utilizzando registrazioni di superficie dell'EHG. Tuttavia, alcuni studi hanno evidenziato che i modelli di propagazione dell'EHG possono essere complessi e imprevedibili durante il travaglio, con contrazioni che possono iniziare in diverse aree del miometrio. In generale, la stima del CV e l'analisi dei modelli di propagazione dell'EHG potrebbero offrire ulteriori informazioni nella previsione del PTB, ma è necessaria ulteriore ricerca per comprendere appieno il loro ruolo e la loro utilità clinica in questo contesto [17].

L'analisi dei parametri di accoppiamento e sincronizzazione dei segnali uterini è un'area di ricerca che potrebbe avere il potenziale per la previsione del PTB. Tuttavia, la maggior parte degli studi in questo campo è stata condotta su donne che hanno partorito a termine, e ci sono state poche ricerche specifiche che coinvolgono donne che hanno partorito pretermine. Questa è una lacuna significativa nella ricerca che dovrebbe essere affrontata per sviluppare modelli di previsione più accurati per il PTB. Gli studi che hanno analizzato la connettività e la sincronizzazione dei segnali uterini utilizzano spesso matrici di connettività tra i canali EHG, valutando parametri di sincronizzazione come la coerenza di fase, la parte immaginaria della coerenza e altri. Questi parametri possono aiutare a identificare pattern di attività elettrica uterina e comprenderne l'evoluzione durante la gravidanza e il travaglio. Tuttavia, finora, non sembra esserci una chiara distinzione nei risultati tra gravidanze a termine e pretermine quando si analizzano questi parametri di sincronizzazione. Ciò potrebbe essere dovuto al fatto che i meccanismi sottostanti al travaglio a termine e pretermine potrebbero essere simili, ma la principale differenza è il momento in cui si verifica il travaglio.

L'analisi dei parametri di accoppiamento e sincronizzazione dei segnali uterini potrebbe avere potenziale nella previsione del PTB, ma richiede ulteriori ricerche specifiche che coinvolgano donne con PTB al fine di sviluppare modelli predittivi accurati per questa condizione [17].

2.3 Confronto con Catetere a Pressione Intrauterina e Tocodinamometro Esterno

Ogni anno, in Unione Europea, assistiamo a oltre cinque milioni di parti. In questo contesto, il monitoraggio dell'attività uterina durante il travaglio è condotto principalmente mediante tre metodologie: TOCO, IUPC ed EHG. La comunità scientifica ha dedicato vari studi a confrontare tali tecniche, focalizzandosi prevalentemente su aspetti diagnostici, interpretabilità e outcome legati al parto.

Ciascuna di queste tecniche presenta vantaggi e limitazioni sia dal punto di vista del personale medico che delle pazienti coinvolte. Ad esempio, il TOCO è un metodo non invasivo che rileva le variazioni della parete addominale. Solitamente, viene applicato dal personale infermieristico e le versioni più recenti sono dotate di connessioni wireless. Un ostacolo significativo legato al TOCO riguarda la perdita del segnale in seguito ai movimenti materni [15]. In effetti, si è riscontrato un periodo considerevole di mancata registrazione dell'attività uterina causato da questo inconveniente. Per ottenere registrazioni di qualità accettabile, questa tecnica richiede frequenti ricollocamenti del sensore e il serraggio adeguato della cintura addominale. In alternativa, l'EHG misura l'attività elettrica uterina in modo non invasivo attraverso elettrodi adesivi posizionati sull'addome, operazione che può essere effettuata dal personale infermieristico. Questi elettrodi, grazie alle loro proprietà adesive, potrebbero essere meno sensibili agli spostamenti materni rispetto al TOCO [18]. Tuttavia, per ottenere acquisizioni accurate, è necessario ridurre l'impedenza cutanea mediante carta vetrata abrasiva, e i cerotti addominali devono essere rimossi dopo il parto. Infine, IUPC, considerato lo standard aureo, misura direttamente e con precisione le variazioni di pressione all'interno della cavità uterina, tuttavia, il suo utilizzo è vincolato alla rottura delle membrane amniotiche. Inoltre, tale approccio può comportare gravi complicazioni, tra cui la perforazione della placenta o della parete uterina; la sua inserzione richiede la competenza di ostetrici esperti, e questa competenza potrebbe non sempre essere immediatamente disponibile [19].

In uno studio prospettico di accuratezza diagnostica condotto presso il Centro Medico Máxima a Veldhoven, nei Paesi Bassi, sono state reclutate donne in stato di gravidanza a termine, con feto singolo in presentazione cefalica. Una volta che queste donne avevano raggiunto lo stadio di travaglio attivo, sono state collegate simultaneamente a tre diversi monitor: TOCO, IUPC ed EHG per una durata di due ore. Per ciascuna paziente, sono stati utilizzati tre monitor di cardiotocografia identici per registrare in tempo reale i tocogrammi nel sistema elettronico del paziente. Per valutare le preferenze delle pazienti in merito alle diverse metodologie di monitoraggio uterino, è stato compilato un questionario dalle partecipanti entro poche ore dal parto. Dei 52 soggetti che hanno preso parte allo studio, l'80,8% (IC 95%; 68,4–89,8%) ha manifestato una preferenza per l'EHG come metodo di monitoraggio uterino, mentre il 17,3% (IC 95%; 8,82-29,4%) ha preferito l'IUPC e solo l'1,9% (IC 95%; 0,1-9,1%) ha optato per il TOCO. La suddivisione in sottogruppi basati

sull'obesità (non obesa o obesa) e sull'uso di analgesici nel travaglio non ha rivelato differenze significative nelle preferenze espresse dalle donne. Inoltre, alle partorienti è stato chiesto di esprimere una preferenza tra i metodi di monitoraggio esterni attraverso una scala continua, in cui -50 rappresentava il TOCO e +50 l'EKG. Questa valutazione ha chiaramente indicato una forte preferenza per l'EKG, con un punteggio medio di 38,7. Le preferenze delle pazienti in merito alle tecniche di monitoraggio dell'attività uterina rivestono un ruolo di rilievo nella pratica clinica. L'adozione di tecniche ben accolte dalle pazienti potrebbe notevolmente migliorare l'esperienza del travaglio e del parto. È incoraggiante constatare che le pazienti abbiano manifestato una chiara preferenza per l'EKG, attribuendo punteggi elevati in termini di qualità e sottolineando il comfort e la sicurezza che questa tecnica offre. Questi risultati possono contribuire alla presa di decisioni mediche e alla scelta delle metodologie di monitoraggio dell'attività uterina in ambiente ospedaliero [19].

In un secondo studio, sono state utilizzate 150 registrazioni di attività uterina provenienti dallo studio precedente. Le donne in stato di gravidanza sono state monitorate contemporaneamente con le tre diverse metodologie durante lo stadio di travaglio attivo. Al fine di ottenere una valutazione più obiettiva e rappresentativa dei tracciati dell'attività uterina, un gruppo eterogeneo di osservatori provenienti da vari ospedali del paese è stato coinvolto nell'analisi. Ciascuno dei 150 tracciati è stato presentato ai sei osservatori in ordine casuale, uno alla volta. Ogni osservatore ha annotato le contrazioni per ciascun tracciato e ha valutato l'interpretabilità dei tracciati assegnando un punteggio di 2 (buono), 1 (moderato) o 0 (scarso) (come illustrato nella tabella 1). Sono state poi sommate le contrazioni marcate per ciascun tracciato, insieme ai punteggi qualitativi attribuiti dagli osservatori.

PUNTEGGI ASSEGNATI	IUPC	TOCO	EKG
2 (BUONO)	285 (95%)	78 (26%)	197 (66%)
1 (MODERATO)	15 (5%)	85 (28%)	86 (29%)
0 (POCO)	0 (0%)	137 (46%)	17 (5,7%)
PUNTEGGIO MEDIO	1,95*	0,80*	1,60*
95% CI	1,92-1,98	0,74-0,86	1,51-1,69

CI= intervallo di confidenza

Tabella 1: valutazione qualitativa dell'interpretabilità dei tracciati da tre tecniche di monitoraggio uterino

I risultati hanno indicato che le registrazioni ottenute tramite l'IUPC hanno ottenuto il punteggio più alto in termini di qualità e di accordo tra gli osservatori, con un coefficiente di correlazione intraclasse significativamente più elevato rispetto sia alle registrazioni ottenute tramite l'EKG che al TOCO. Tuttavia, l'EKG, pur avvicinandosi al punteggio di qualità assegnato all'IUPC, è emerso

come la migliore alternativa non invasiva. L'EHG ha già dimostrato di superare i difetti sia del TOCO che dell'IUPC, essendo una metodologia non invasiva e meno soggetta all'influenza del movimento materno o all'obesità. Inoltre, le donne coinvolte nello studio hanno preferito l'EHG rispetto al TOCO e all'IUPC, citando il comfort e la sicurezza come ragioni per la loro preferenza.

In un contesto clinico quotidiano, in cui la sicurezza riveste un ruolo di primaria importanza, le tecniche di monitoraggio non invasive risultano preferibili. L'EHG emerge come una valida alternativa al TOCO, ottenendo punteggi di qualità notevolmente superiori. Va tuttavia evidenziato che, nel caso dell'EHG, si è registrata una minore concordanza tra gli osservatori nella valutazione della qualità dei tracciati rispetto alle tecniche più consolidate, quali il TOCO e l'IUPC. Questa divergenza potrebbe derivare dal fatto che l'EHG rappresenta una tecnica relativamente nuova, e pertanto i professionisti potrebbero necessitare di una formazione e di un'esperienza più uniformi per valutare in modo coerente i tracciati [12].

3 Metodi per la valutazione del parto pretermine utilizzando il segnale elettromiografico uterino

La previsione della nascita pretermine rappresenta una sfida di rilevanza cruciale nell'ambito dell'ostetricia e della medicina perinatale. Il parto pretermine comporta notevoli rischi per la salute del neonato, e pertanto la capacità di identificare le donne a rischio riveste un'importanza fondamentale per il miglioramento dell'esito delle gravidanze. In questo contesto, l'utilizzo dell'EHG, un metodo di registrazione dell'attività elettrica del muscolo uterino e delle contrazioni uterine, si configura come un approccio innovativo nella ricerca di strumenti predittivi per il parto pretermine.

Le ragioni che rendono interessante l'analisi dell'EHG ai fini della previsione del parto pretermine comprendono diversi aspetti:

- Informazioni fisiologiche: L'EHG racchiude preziose informazioni sulle attività elettrofisiologiche del muscolo uterino. Durante il corso della gravidanza, il muscolo uterino subisce notevoli modifiche in preparazione al travaglio e al parto, l'analisi dell'EHG consente una migliore comprensione di tali cambiamenti.
- Monitoraggio non invasivo: Contrariamente ad altre tecniche di monitoraggio che potrebbero richiedere l'inserimento di cateteri o metodi invasivi, l'EHG può essere registrato in modo non invasivo dalla superficie dell'addome materno. Questo aspetto comporta benefici significativi in termini di sicurezza per la madre e il feto.
- Rivelazione precoce dei segnali di rischio: L'EHG potrebbe individuare segnali iniziali di modifiche nell'attività uterina associati al parto pretermine. La capacità di individuare tali segnali precoci può consentire interventi preventivi o terapeutici tempestivi, contribuendo a mitigare il rischio di parto pretermine.
- Potenziale per trattamenti mirati: La possibilità di identificare le donne a rischio di parto pretermine può consentire l'adozione di trattamenti mirati per ridurre tale rischio. Ad esempio, l'impiego di tocolitici o di altre terapie potrebbe essere valutato come misura preventiva contro il travaglio pretermine.
- Ricerca sui meccanismi sottostanti: Lo studio dell'EHG e delle sue variazioni nel corso della gravidanza può fornire preziose informazioni riguardo ai meccanismi biologici che conducono al parto pretermine. Questo aspetto è fondamentale per lo sviluppo di nuove strategie di prevenzione.

In sintesi, l'analisi dell'EHG costituisce un campo di ricerca promettente nell'ambito della previsione del parto pretermine. Tuttavia, è importante sottolineare che si tratta di un settore in evoluzione, e ulteriori studi e sviluppi sono necessari per migliorare la precisione e l'efficacia di questo approccio.

La previsione del parto pretermine rimane un ambito incerto, ma numerosi scienziati si dedicano attivamente alla ricerca di metodi non invasivi al fine di migliorarne la predittività. Nel prosieguo di questo capitolo, esamineremo le diverse tecniche e gli studi proposti per la caratterizzazione automatica del parto pretermine e a termine attraverso l'analisi del segnale EHG [20].

3.1 Caratterizzazione e classificazione automatica delle registrazioni uterine pretermine e a termine, Franc Jager

Ipotesi e obiettivi

Il primo studio che esamineremo si propone di sviluppare un nuovo e migliorato metodo per la previsione automatica della nascita pretermine. Questo approccio introduce i valori delle ampiezze dei picchi degli spettri di potenza normalizzati del segnale come un nuovo marcatore biofisico per valutare in modo preliminare o precoce il rischio di parto pretermine.

È importante sottolineare che la gravidanza è un processo complesso e ancora poco compreso, con molti meccanismi fisiologici che influenzano l'utero. Non si limita solo alle contrazioni efficienti, che costituiscono solo una piccola parte della durata complessiva della gravidanza. Al di fuori degli intervalli di contrazione, possono verificarsi altre attività elettriche a frequenze più elevate, che sono altrettanto significative. La durata degli intervalli di contrazione rappresenta solo una frazione minima di questo periodo, mentre il resto è caratterizzato da altre attività elettriche e intervalli in cui le contrazioni non sono efficaci per la progressione del travaglio.

Gli approcci convenzionali alla previsione della nascita pretermine si sono finora concentrati esclusivamente sugli intervalli di contrazione chiaramente identificabili nei registri EHG relativi a gravidanze a termine e pretermine. Questo approccio presenta alcune limitazioni significative, in quanto nelle fasi iniziali della gravidanza le contrazioni sono rare e distanziate nel tempo. Di conseguenza, si dispone di un quantitativo limitato di dati per condurre analisi dettagliate, riducendo così la capacità di prevedere la nascita pretermine con settimane o mesi di anticipo e di intervenire tempestivamente con trattamenti preventivi.

Esistono prove che suggeriscono che i parametri estratti dagli intervalli di non contrazione, noti come intervalli fittizi, che non presentano alcuna attività elettrica uterina evidente a causa dell'assenza di contrazioni, possano fornire risultati di classificazione comparabili, se non leggermente migliori, rispetto a quelli derivati dagli intervalli di contrazione (entropia del campione, frequenza mediana, ampiezza di picco degli spettri di potenza normalizzati). Di conseguenza, sembra che gli intervalli tra le contrazioni contengano informazioni cruciali per migliorare la previsione della nascita pretermine. Utilizzare l'intero registro, che comprende sia intervalli di contrazione che intervalli di non contrazione, potrebbe condurre a prestazioni di classificazione

superiori, eliminando al contempo la necessità di avere una conoscenza esperta preventiva o di sottoporre i dati a un processo di annotazione automatica degli intervalli di contrazione. Fino a questo momento, non sono stati condotti studi che abbiano indagato gli intervalli di non contrazione basati sui segnali EHG, e inoltre, nessuno ha effettuato un'analisi della frequenza del segnale TOCO nella banda superiore a 1,0 Hz. Pertanto, allo scopo di ottenere una comprensione più approfondita dei processi fisiologici legati all'utero, si è deciso di esaminare l'intero spettro dei segnali EHG e TOCO durante gli intervalli di non contrazione, con particolare attenzione alla banda di frequenza superiore a 1,0 Hz, che può fornire informazioni sull'attività elettrica e meccanica dell'utero correlata al battito cardiaco materno. In breve, l'obiettivo principale dello studio è caratterizzare le registrazioni uterine di donne in gravidanza (pretermine e a termine) e donne non gravide utilizzando spettri di potenza e spettrogrammi normalizzati dei segnali EHG e TOCO registrati simultaneamente [20].

La ricerca si è concentrata quindi sullo sviluppo di una serie di dati contenenti registrazioni uterine di donne in gravidanza a termine, pretermine e non gravide. I risultati hanno rivelato che le ampiezze di picco degli spettri di potenza normalizzati dei segnali EHG e TOCO nella banda di frequenza 1,0-2,2 Hz, che riflettono l'attività elettrica e meccanica dell'utero dovuta al battito cardiaco materno, sono elevate durante le gravidanze a termine quando il parto è lontano, ma basse quando il parto è imminente. Inoltre, questi picchi sono bassi anche durante le gravidanze pretermine, indicando un potenziale rischio di parto pretermine, e sono scarsamente presenti nelle donne non gravide. Di conseguenza, è stato proposto l'uso delle ampiezze di picco degli spettri di potenza normalizzati nella banda di frequenza 1,0-2,2 Hz come nuovo marcatore biofisico per valutare precocemente il rischio di parto pretermine. È stata anche esaminata l'importanza dell'influenza del cuore materno sulle registrazioni uterine durante la gravidanza, valutando quanto accuratamente i dati delle donne non gravide possano essere distinti dai dati delle donne gravide. Infine, è stata condotta un'analisi delle prestazioni del metodo per classificare i parti pretermine e quelli a termine basandosi sull'intero registro EHG del "Term-Preterm ElectroHysteroGram DataSet" con tocogramma di nuova concezione (TPEHGT DS). Questa valutazione ha rivelato che le ampiezze di picco degli spettri di potenza normalizzati, calcolati dagli intervalli di non contrazione, offrono un'accuratezza di classificazione abbastanza comparabile e leggermente superiore nella distinzione tra parti pretermine e a termine [20].

Database e metodo

Il dataset utilizzato è il TPEHGT DS, esso contiene 26 registrazioni dell'EHG della durata di 30 min, ognuna con tre segnali EHG e un quarto segnale TOCO registrato contemporaneamente. Queste registrazioni sono state effettuate su donne in gravidanza, e sono presenti anche cinque registrazioni di 30 min provenienti da donne non incinte. I dati sono stati raccolti presso il Centro Medico Universitario di Lubiana, Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia, con il consenso delle donne coinvolte. La configurazione dell'apparecchiatura e il protocollo di registrazione, inclusa la

posizione degli elettrodi, sono stati gli stessi utilizzati per la raccolta dei dati nel TPEHG DB. Le registrazioni delle donne incinte comprendono sia gravidanze che hanno portato a un parto pretermine spontaneo (13 registrazioni da otto gravidanze) sia gravidanze che hanno portato a un parto a termine spontaneo (13 registrazioni da dieci gravidanze). La durata media della gravidanza al momento della registrazione è stata di 30,2 settimane con una deviazione standard di 2,76 settimane. I tempi medi del parto per le registrazioni pretermine e a termine sono stati rispettivamente di 33,7 settimane e 38,1 settimane [20].

Le registrazioni dell'EHG sono state acquisite mediante l'utilizzo di quattro elettrodi AgCl posizionati sulla superficie addominale. Il quarto segnale è stato ottenuto tramite il TOCO, registrato mediante un cardiocografo. Prima del processo di campionamento, sia i segnali dell'EHG che quelli del TOCO sono stati sottoposti a filtraggio attraverso un filtro analogico Butterworth a tre poli con una banda passante compresa tra 0,0 e 5,0 Hz.

Nel dataset TPEHGT DS, sono inclusi 47 intervalli annotati come "intervalli di contrazione" nei registri delle donne con gravidanze pretermine, insieme a 47 intervalli non annotati come contrazioni, che sono stati definiti come "intervalli fittizi". Nei registri delle donne a termine, sono presenti 53 intervalli annotati come contrazioni e 53 intervalli fittizi. Per quanto riguarda i registri delle donne non gravide, sono inclusi 53 intervalli fittizi. L'annotazione manuale di questi intervalli è stata effettuata utilizzando un'interfaccia utente grafica in combinazione con un editor di annotazioni. Questa interfaccia consentiva di visualizzare sia i segnali originali che le annotazioni modificate, oltre a calcolare e visualizzare gli spettrogrammi dei segnali. Un esempio di annotazione, segnali originali e spettrogrammi per un registro pretermine del TPEHGT DS dopo l'annotazione manuale è mostrato nella figura 15. Per quanto riguarda l'annotazione degli intervalli fittizi nei registri, è stata scelta una lunghezza approssimativamente simile a quella degli intervalli di contrazione vicini già annotati. Questa scelta è stata fatta al fine di garantire una risoluzione di frequenza comparabile durante la decomposizione di Fourier.

In dettaglio, le lunghezze medie degli intervalli di contrazione erano di circa 82 s con una deviazione standard di circa 48 s nei registri pretermine e di 88 secondi con una deviazione standard di circa 36 s nei registri a termine. Gli intervalli fittizi nelle registrazioni pretermine e termine avevano lunghezze medie di circa 83 s con una deviazione standard di circa 46 s. Nei registri delle donne non gravide, gli intervalli fittizi avevano una lunghezza media di circa 92 s [20].

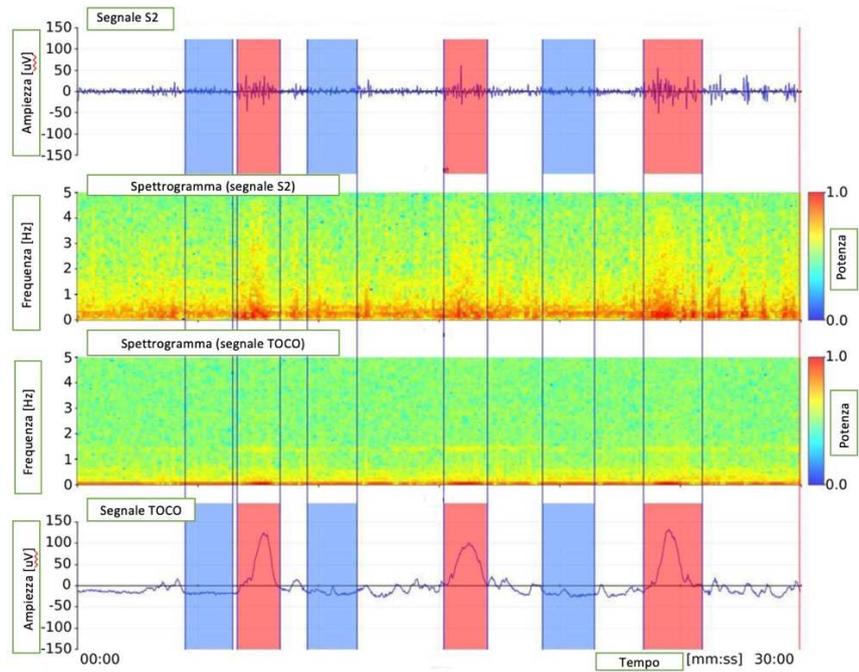


Figura 15: Annotazioni manuali di tre contrazioni e tre intervalli fittizi di caso pretermine registrato alla ventiseiesima settimana

La figura 16 mostra esempi di annotazioni, segnali originali e spettrogrammi per un registro di donna non incinta del TPEHGT DS, evidenziando le lunghezze degli intervalli fittizi.

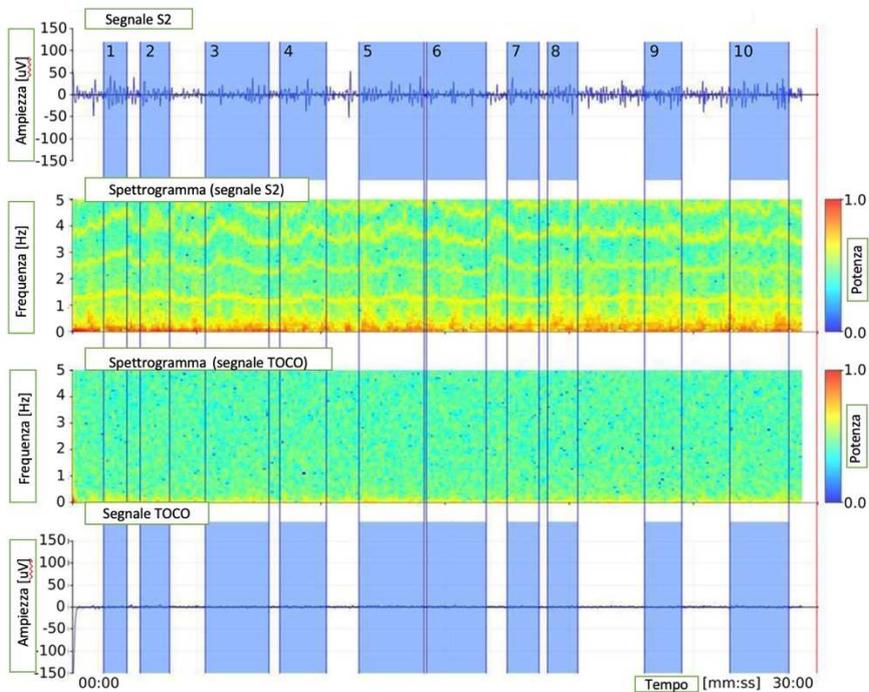


Figura 16: Annotazioni manuali degli intervalli fittizi per donne non gravide

L'approccio per la caratterizzazione e la classificazione delle contrazioni e degli intervalli fittizi nelle registrazioni uterine si basa su quattro bande di frequenza strettamente separate. Queste bande consentono di considerare l'influenza della frequenza cardiaca materna sull'attività elettrica e meccanica dell'utero, nonché di valutare le prestazioni di classificazione per la previsione del parto pretermine. In particolare, si cercano caratteristiche legate a bande di frequenza specifiche che corrispondono a diversi meccanismi fisiologici.

Nel contesto di questo studio, l'obiettivo principale era dimostrare l'importanza dell'influenza della frequenza cardiaca materna sull'utero per ottenere una previsione accurata del parto pretermine attraverso compiti di classificazione. Per questo scopo, è stato scelto di utilizzare il classificatore QDA, che si è dimostrato affidabile nel distinguere tra le fasi di gravidanza, contrazioni del travaglio e registrazioni pretermine e a termine, sia precoci che tardive, all'interno del Database TPEHG.

Per mitigare il problema dell'overfitting e ottenere risultati più accurati in termini di fiducia nella capacità predittiva della classificazione, è stato adottato un approccio di bilanciamento dei dati. In particolare, è stato utilizzato il metodo Standard Synthetic Minority Over-sampling Technique (SMOTE) per bilanciare il numero di contrazioni e intervalli fittizi nel TPEHGT DS. Inoltre, il metodo Adaptive Synthetic Sampling Approach (ADASYN) è stato impiegato per bilanciare i record relativi alle nascite pretermine e a termine all'interno del TPEHG DB [20].

Risultati e discussione

I record del TPEHGT DS sono stati suddivisi in due gruppi: "non in travaglio" e "in travaglio". Tuttavia, va notato che esiste una mancanza di concordanza nelle definizioni dell'inizio del travaglio, e il limite di tre settimane è stato scelto intenzionalmente, seppur in modo relativamente precoce.

Inizialmente, sono stati analizzati diversi record pretermine e a termine dei due gruppi attraverso la rappresentazione spettrogramma tempo-frequenza. Durante questa analisi, è emerso che l'attività cardiaca materna è significativamente più intensa durante le contrazioni a termine, e che l'attività nei segnali EHG è anche più intensa negli intervalli fittizi rispetto agli intervalli di contrazione.

Da queste osservazioni relative alle contrazioni e agli intervalli fittizi, è emersa l'importante constatazione che l'utero reagisce in modo significativo all'attività cardiaca materna durante le gravidanze a termine nella fase di non travaglio. Inoltre, l'analisi delle distribuzioni di entropia spettrale (SE) per gli intervalli di contrazione e gli intervalli fittizi nei segnali S1, S2, S3 e TOCO delle donne incinte ha rivelato una separabilità che può essere sfruttata per la classificazione tra intervalli pretermine e intervalli a termine.

Infine, le distribuzioni di SE per gli intervalli fittizi delle donne non incinte nel segnale TOCO hanno mostrato un elevato livello di separazione tra gli intervalli fittizi delle donne non incinte e gli

intervalli di contrazione e fittizi delle donne incinte. Questo suggerisce che le caratteristiche spettrali dei segnali TOCO possono essere utilizzate con successo per distinguere le registrazioni di donne non gravide da quelle delle donne gravide in diversi stati, inclusi i periodi di contrazione e non travaglio [20].

Per la classificazione degli intervalli di contrazione o fittizi all'interno del TPEHGT DS, distinti tra pretermine e a termine, sono state estratte e valutate diverse caratteristiche in ciascuna delle quattro bande di frequenza B0, B1, B2 e B3 da ciascun segnale in input relativamente agli intervalli di contrazione o fittizi. Questo processo ha portato all'identificazione delle seguenti caratteristiche per ciascun segnale:

- Entropia Spettrale: Questa misura riflette la complessità del segnale spettrale. Maggiori valori di entropia indicano maggiore complessità nello spettro del segnale.
- Frequenza Mediana dello spettro di potenza normalizzato: Questa caratteristica rappresenta la frequenza centrale del picco nello spettro di potenza normalizzato del segnale. Può essere utilizzata per identificare le frequenze dominanti nei segnali.
- Ampiezza di Picco (PA) dello spettro di potenza normalizzato: Questa misura riflette l'ampiezza del picco nello spettro di potenza normalizzato del segnale. Può essere utilizzata per valutare la forza delle frequenze dominanti.

Nel contesto della classificazione tra record pretermine e a termine, le caratteristiche PA nelle bande di frequenza B1, B2 e B3, in particolare per gli intervalli fittizi, si sono dimostrate essere le più rilevanti. Questo indica una forte influenza dell'ECG materno sull'attività uterina, confermando l'importanza di considerare l'attività cardiaca materna nella previsione della nascita pretermine. Per selezionare le caratteristiche più rilevanti, è stato utilizzato il metodo SFS (Sequential Forward Selection). Inoltre, a causa della loro ortogonalità, i segnali EHG S2 e S3 sono stati utilizzati per classificare i record pretermine e a termine, fornendo 22 caratteristiche candidate che sono state poi oggetto di selezione e analisi [20].

L'influenza del segnale ECG materno sull'utero è stata oggetto di valutazione sia dal punto di vista elettrico che meccanico. Il cuore materno è situato vicino all'utero e produce un segnale elettrico molto forte, il più intenso del corpo. Il rapporto tra le ampiezze dei segnali ECG ed EHG è approssimativamente di 20, il che suggerisce che il segnale ECG materno è molto rilevante all'interno dei segnali EHG e potrebbe includere armoniche più elevate. All'analisi dei record uterini a termine non in travaglio del TPEHGT DS e dei record EHG precoci del TPEHG DB, è emerso che c'è una continua attività nella banda di frequenza B1 per i segnali EHG, probabilmente dovuta al battito cardiaco materno. Questa attività è persistente per tutta la durata dei record e può essere attribuita all'influenza elettrica del cuore materno sull'utero.

Inoltre, è stato scoperto che l'influenza del cuore materno sull'utero è misurabile anche dal punto di vista meccanico attraverso l'analisi delle frequenze del segnale TOCO nella regione delle frequenze superiori a 1,0 Hz. Questa scoperta è di rilevanza significativa, poiché suggerisce che l'attività meccanica del cuore materno può essere osservata nei segnali TOCO. Gli spettrogrammi e gli spettri di potenza del segnale TOCO per i record a termine non in travaglio del TPEHGT DS hanno chiaramente rivelato la presenza di una forte componente spettrale nella banda di frequenza B1, associata al battito cardiaco materno. Questi risultati sottolineano l'importanza di considerare sia l'aspetto elettrico che meccanico dell'influenza del cuore materno nell'analisi dei segnali uterini, specialmente in relazione alla previsione della nascita pretermine.

Per quanto riguarda i segnali EHG, l'influenza del cuore materno è stata riscontrata in tutti e tre i segnali (S1, S2 e S3), ma è risultata particolarmente intensa nel segnale EHG S1. Questo è stato evidenziato dalle ampiezze di picco degli spettri di potenza normalizzati nelle bande di frequenza B1, B2 e B3, con le ampiezze più elevate riscontrate nel segnale EHG S1. Inoltre, le entropie campionarie del segnale TOCO nella banda di frequenza B1 sono risultate significativamente più basse rispetto alle entropie campionarie dei segnali EHG S1, S2 e S3. Questa discrepanza suggerisce una maggiore regolarità del segnale TOCO nella banda di frequenza B1 o una maggiore influenza del cuore materno sull'utero dal punto di vista meccanico nelle donne incinte.

Nel caso del segnale TOCO, l'influenza del cuore materno è stata osservata nei registri delle donne incinte sia negli intervalli di contrazione che negli intervalli fittizi. Questa influenza è stata evidenziata principalmente nella banda di frequenza B1, che è associata alle frequenze cardiache con armoniche più alte. Tuttavia, nei registri delle donne non incinte, le ampiezze di picco degli spettri di potenza normalizzati del segnale TOCO negli intervalli fittizi non hanno rivelato picchi significativi nelle bande di frequenza B1, B2 o B3, dove ci si aspetterebbe la presenza di frequenze cardiache materna. Inoltre, l'entropia campionaria degli intervalli fittizi delle donne non incinte nel segnale TOCO nella banda di frequenza B1 è risultata molto alta e molto più alta rispetto alle entropie campionarie dei segnali TOCO degli intervalli di contrazione e fittizi delle donne incinte. Ciò suggerisce una regolarità molto bassa del segnale TOCO nella banda di frequenza B1 o una presenza molto debole di un meccanismo fisiologico con comportamento periodico nelle donne non incinte.

In sintesi, l'analisi ha confermato che l'influenza del cuore materno è presente nei segnali EHG e TOCO delle donne incinte, ma è meno evidente o del tutto assente nei segnali TOCO delle donne non incinte. La presenza di quest'influenza è stata evidenziata in specifiche bande di frequenza, con l'ampiezza delle frequenze cardiache materna più intensa nei segnali EHG S1 e nel segnale TOCO delle donne incinte. I risultati delle analisi condotte hanno rivelato un'elevata efficacia nella classificazione dei segnali uterini delle donne incinte rispetto a quelle non incinte. Le prestazioni di classificazione, misurate in termini di accuratezza e area sotto la curva ROC, hanno raggiunto il 100% o valori vicini al 100% per tutti i compiti di classificazione. Questi risultati suggeriscono che

le caratteristiche dei segnali EHG e TOCO dei record uterini sono molto diverse tra donne incinte e donne non incinte. In particolare, quando sono stati utilizzati il segnale EHG S2 e il segnale TOCO per la classificazione, è stata necessaria solo una caratteristica: l'entropia campionaria del segnale TOCO nella banda di frequenza B2 o B3. Questo ha prodotto prestazioni di classificazione del 100%.

I risultati dimostrano che le differenze nei segnali uterini tra donne incinte e donne non incinte sono così significative che una singola caratteristica può essere sufficiente per una classificazione accurata. Questo è particolarmente evidente nel caso del segnale TOCO, suggerendo che l'influenza del cuore materno sull'utero è appena presente dal punto di vista meccanico nelle donne non incinte (Figura 17) [20].

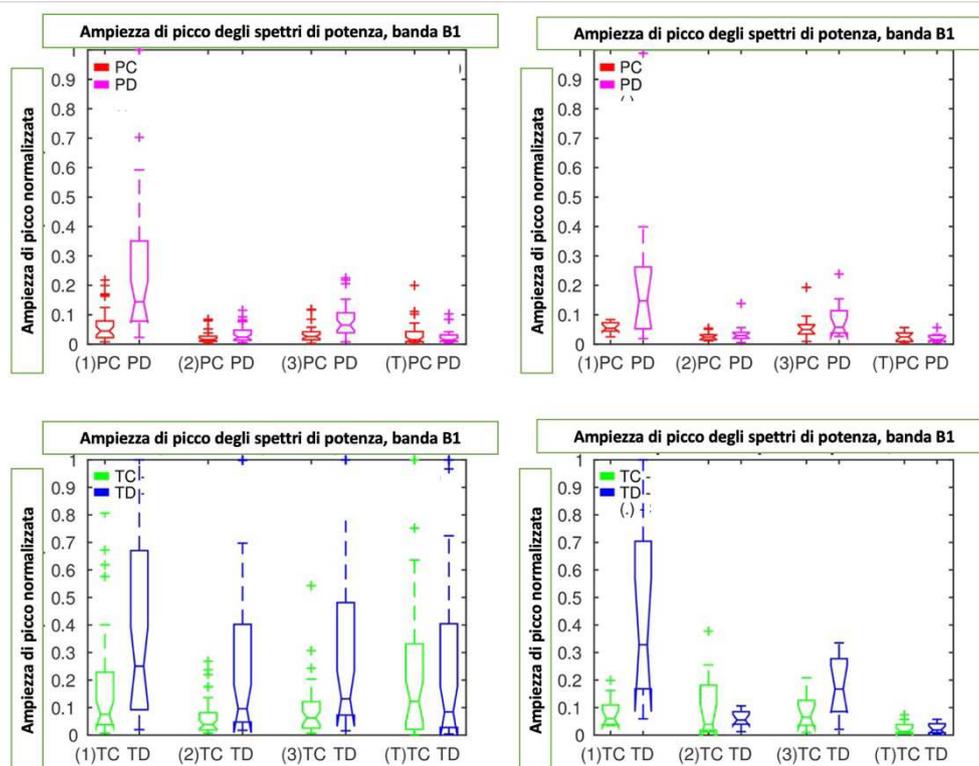


Figura 17: andamenti dei picchi normalizzati PA, nella banda di frequenza B1 dei segnali, per gruppi di intervalli di contrazioni, fittizi pretermine e a termine, non in travaglio e in travaglio

Inoltre, i risultati suggeriscono che l'influenza elettromeccanica del cuore materno è maggiore nelle gravidanze a termine rispetto a quelle pretermine ed è massima nella fase a termine non in travaglio della gravidanza. Questo basso livello di influenza elettromeccanica nelle donne incinte potrebbe indicare l'avvicinarsi del travaglio o il pericolo di parto prematuro. Pertanto, il monitoraggio degli spettri di frequenza e degli spettrogrammi dei segnali EHG e TOCO per valutare l'intensità dell'influenza del cuore materno su tali segnali potrebbe diventare parte delle indagini cliniche durante la valutazione preliminare del rischio di parto prematuro [20].

3.2 Previsione di nascite pretermine dalle registrazioni di elettrosterogramma tramite apprendimento profondo, Goldsztejn Uri

Ipotesi e obiettivi

Qui presentiamo un modello di “deep learning” che predice le nascite pretermine direttamente dalle misurazioni dell'EHG, senza tener conto di caratteristiche ottenute manualmente. Pertanto, il modello proposto non è sensibile alle diverse implementazioni di caratteristiche specifiche o al modo in cui vengono segmentate le contrazioni uterine. Lo studio è stato sviluppato utilizzando le misurazioni EHG e informazioni cliniche supplementari provenienti da due database pubblici e si è dimostrato di poter prevedere le nascite pretermine nelle madri in gravidanza intorno alla trentunesima settimana di gestazione. L'accuratezza predittiva è stata vicina a quella ottenuta utilizzando le misurazioni della lunghezza cervicale e della fibronectina alfa per prevedere i parti pretermine nelle madri con sintomi di travaglio pretermine ed entro una settimana dal parto. Inoltre, analizzando le componenti della misurazione che contribuiscono alle previsioni del modello, si è dimostrato che è possibile prevedere le nascite pretermine utilizzando tempi di registrazione brevi, facilitando così l'adozione clinica e l'implementazione a domicilio delle misurazioni EHG. È incoraggiante osservare che i risultati siano in linea con le osservazioni di Jager, che suggeriscono che le nascite pretermine possono essere previste con accuratezza anche utilizzando brevi registrazioni delle misurazioni EHG. Questo conferma ulteriormente il potenziale delle misurazioni EHG come strumento di predizione delle nascite pretermine e rafforza l'idea che l'uso di brevi intervalli contrattili o non contrattili possa essere altrettanto efficace delle registrazioni più lunghe.

L'uso di questo modello di previsione, basato su una rete neurale ricorrente e sulle trasformate di Fourier a breve termine delle registrazioni EHG, è un approccio innovativo per prevedere le nascite pretermine direttamente dalle misurazioni EHG delle madri in gravidanza. Questo studio apre quindi la strada a trattamenti benefici finalizzati a ridurre l'incidenza delle nascite pretermine, consentendo una diagnosi più tempestiva e precisa e, di conseguenza, l'implementazione di interventi preventivi mirati per le madri a rischio. Questo modello offre vantaggi significativi rispetto ai modelli basati su caratteristiche specifiche o segmentazione delle contrazioni uterine, rendendo la previsione delle nascite pretermine più automatizzata e accurata [21].

Database e metodo

Nel modello sono stati utilizzati due set di dati provenienti da Physionet, combinando informazioni dal "Term-Preterm EHG Database" (TPEHG DB) e dal "Term-Preterm ElectroHysteroGram DataSet" (TPEHGT DS). Questi set di dati comprendono registrazioni bipolari dell'EHG, con

ciascuna registrazione della durata approssimativa di 30 min, e informazioni cliniche raccolte da madri in gravidanza durante le normali visite prenatali. Entrambi i set di dati sono stati acquisiti presso il Centro Medico Universitario di Lubiana, utilizzando lo stesso protocollo e lo stesso dispositivo di registrazione. Il TPEHG DB è composto da 300 registrazioni, ognuna proveniente da una madre diversa a circa la 22^a o 32^a settimana di gravidanza. Il TPEHGT DS, invece, contiene 26 registrazioni provenienti da 18 madri diverse, acquisite a circa la 31^a settimana di gravidanza. La metà dei campioni nel TPEHGT DS corrisponde a madri che hanno partorito in modo prematuro, mentre gli altri 13 record corrispondono a parti avvenuti a termine. Durante la progettazione di questi set di dati, sono state escluse le madri il cui travaglio è stato indotto o che hanno subito un taglio cesareo. Sono state incluse le registrazioni di entrambi i set di dati ottenute dopo la ventiseiesima settimana di gestazione, scelta giustificata dalla necessità di avere dati relativi a una fase più avanzata della gravidanza.

È stata selezionata una singola registrazione per madre nel TPEHGT DS, con una preferenza per l'ultima registrazione durante la gravidanza, una decisione valida per evitare il potenziale sovrapprendimento del modello dovuto alla presenza di più registrazioni dalla stessa madre. Questa scelta consente di mantenere l'indipendenza delle registrazioni e di focalizzare l'attenzione sulle caratteristiche predittive degli esiti della gravidanza anziché su eventuali caratteristiche specifiche delle madri. Complessivamente sono stata utilizzate 159 registrazioni provenienti da madri diverse, di cui il 18,9% ha partorito pretermine; la selezione dei dati è stata effettuata con attenzione per garantire la qualità e la rappresentatività dei dati per lo scopo di ricerca. Questo è fondamentale per ottenere risultati affidabili e generalizzabili nello sviluppo del modello di previsione delle nascite pretermine.

È stata sviluppata una metodologia completa per lo sviluppo di modelli di classificazione e regressione per prevedere l'esito del parto, includendo la previsione di parto a termine o pretermine e l'età gestazionale al momento del parto. La metodologia sembra includere tre approcci principali:

- Modelli di classificazione: modelli addestrati per prevedere esiti categoriali, cioè se il parto sarà a termine o pretermine. Essi forniscono una risposta binaria basata su un'analisi delle informazioni cliniche, delle misurazioni EHG o di entrambe le fonti di dati.
- Modelli di regressione: modelli progettati per prevedere l'età gestazionale al momento del parto. Questo tipo di modello può fornire una previsione numerica dell'età gestazionale in settimane o giorni. Inoltre, si è identificato il valore di 37 settimane come soglia per classificare una gravidanza come a termine o pretermine.
- Combinazione di informazioni: si è considerata anche un'analisi combinata di informazioni cliniche e misurazioni EHG, sfruttando l'informazione da entrambe le fonti per migliorare le previsioni.

Questi modelli di previsione, sviluppati con MATLAB 2020a, sono riassunti in un diagramma a blocchi nella Figura 18.

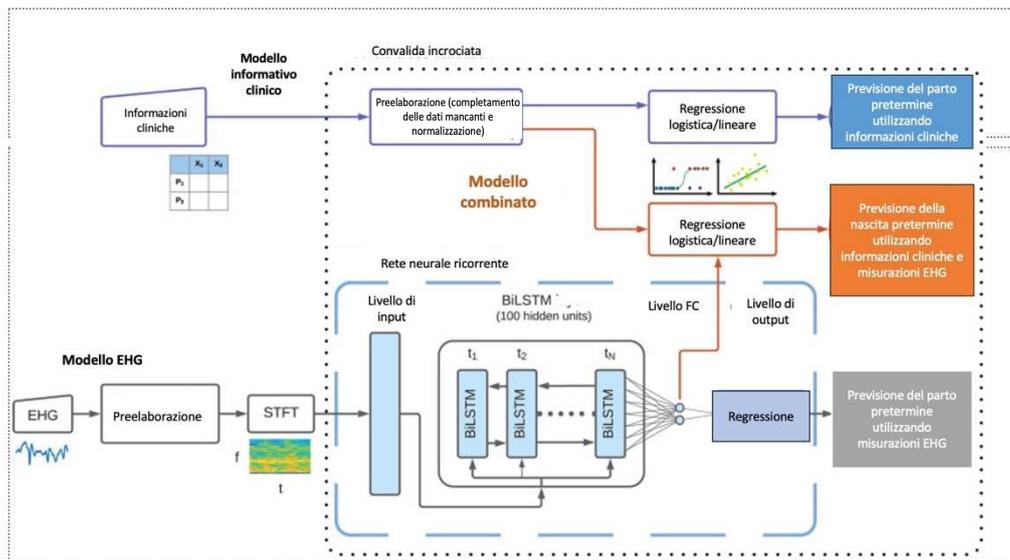


Figura 18: Diagramma dei tre modelli di classificazione e regressione sviluppati in questo studio

In primo luogo, utilizzando solo le informazioni cliniche delle registrazioni, è stato previsto se ogni madre avesse partorito pretermine o a termine. Sono stati utilizzati dei predittori ovvero l'età materna, l'età gestazionale al momento della registrazione, il peso, il fatto che le madri avessero partorito in precedenza, avessero abortito gravidanze in precedenza, avessero riportato sanguinamento vaginale nel primo trimestre, avessero riportato sanguinamento vaginale nel secondo trimestre o fossero fumatrici. Pertanto, i dati di addestramento non contengono alcuna informazione proveniente dall'insieme di test e il modello fa previsioni su ogni campione del set di dati di test utilizzando solo le informazioni del set di formazione.

Successivamente sono stati progettati i due tipi di modelli di regressione per gestire differenti obiettivi:

- **Regressione logistica:** un modello addestrato per prevedere se i parti erano pretermine o a termine. La regressione logistica è una tecnica utilizzata per modellare variabili di output binarie o categoriali.
- **Regressione lineare:** modello addestrato per prevedere l'età gestazionale alla nascita. La regressione lineare è utilizzata per modellare relazioni tra variabili di output continue.

Entrambi i modelli sono stati addestrati per analizzare i dati raccolti, in particolare le informazioni cliniche e le misurazioni EHG, al fine di prevedere esiti legati alla gravidanza, come il parto

pretermine e l'età gestazionale alla nascita. Una parte essenziale del processo di sviluppo dei modelli di previsione è la fase di preelaborazione delle informazioni cliniche. Questa fase comprende due operazioni principali:

- Completamento delle voci mancanti: questa operazione comporta il riempimento dei dati mancanti nelle informazioni cliniche, importante per garantire che il modello abbia tutte le informazioni necessarie per fare previsioni accurate. Il metodo specifico utilizzato per il completamento delle voci mancanti può variare in base al tipo di dati e alle esigenze dell'analisi.
- Normalizzazione dei dati di ingresso: la normalizzazione è un passaggio fondamentale nella preelaborazione dei dati. Consiste nel trasformare i dati in modo che abbiano una scala comune o uno specifico intervallo di valori. Questo è importante quando si utilizzano dati di diverse unità di misura o scale. La normalizzazione dei dati aiuta a garantire che le caratteristiche siano confrontabili tra loro e che il modello non sia influenzato da unità di misura diverse [21].

Nello studio sono stati quindi sviluppati modelli di previsione per determinare se le madri avrebbero partorito pretermine o a termine utilizzando solo le misurazioni dell'EHG. Nel processo di previsione, è stato utilizzato solo il primo segnale (S1) nei database. Il segnale EHG S1 rappresenta la differenza di potenziale elettrico tra due elettrodi posizionati sull'addome della madre, ed è uno dei segnali più comuni utilizzati per monitorare l'attività uterina durante la gravidanza. L'approccio di utilizzare solo il segnale S1 è in linea con la raccomandazione di Garcia-Casado.

Tutte le misurazioni EHG sono state pre-elaborate per migliorare la qualità dei dati e successivamente trasformate nel dominio tempo-frequenza, utilizzando la trasformata di Fourier a breve termine (STFT). La trasformata di Fourier consente di esaminare le variazioni nel tempo e nella frequenza del segnale EHG, consentendo così di analizzare i processi non stazionari, come le contrazioni uterine, che possono variare in intensità e frequenza nel corso della gravidanza. Questa metodologia consente di ottenere una rappresentazione dettagliata delle caratteristiche dinamiche del segnale EHG, fornendo informazioni utili per la previsione del parto pretermine.

In accordo con i suggerimenti di Vandewiele, è stata utilizzata una rete neurale ricorrente profonda (RNN) per prevedere gli esiti delle gravidanze dalle misurazioni EHG, sviluppando un'architettura di rete dedicata a questo compito. Le RNN sono particolarmente adatte per trattare dati sequenziali come le misurazioni EHG che variano nel tempo; esse utilizzano il "set di addestramento", costituito da campioni etichettati con il rispettivo esito della gravidanza, per apprendere le caratteristiche che predicano gli esiti delle gravidanze. In questo studio, è stata sviluppata una RNN dedicata a questo compito, che è costituita da diversi strati che apprendono rappresentazioni sempre più astratte dei dati per prevedere gli esiti della gravidanza.

La RNN è costituita da una serie di strati che vengono addestrati per apprendere molteplici astrazioni dei dati utili per mettere in relazione i dati di input con le previsioni. Il primo strato della rete è uno strato di ingresso di sequenza che riorganizza le matrici STFT in modo che le colonne delle matrici STFT, che catturano il contenuto spettrale delle misurazioni durante gli intervalli di tempo scorrevoli, diventino un insieme di caratteristiche per il passo temporale corrispondente nella RNN. Questo strato di ingresso alimenta una serie di celle bidirezionali a memoria a breve termine (BiLSTM) con cento stati nascosti. Le celle BiLSTM sono in grado di apprendere modelli da dati sequenziali: nel nostro caso, queste celle sono destinate ad apprendere modelli dalle variazioni spettrali delle misure EHG nel tempo. Architetture di rete simili, che utilizzano celle a memoria a breve termine (LSTM) e BiLSTM, sono state utilizzate con successo per apprendere rappresentazioni informative dei dati dalle STFT in varie applicazioni. L'uso di RNN e l'architettura specifica che è stata sviluppata in questo metodo consentono di sfruttare al meglio le informazioni contenute nei dati EHG per prevedere gli esiti della gravidanza, contribuendo all'obiettivo di identificare e gestire le gravidanze a rischio in modo efficace [21].

Risultati

In primo luogo, si è cercato di prevedere le nascite pretermine utilizzando solo le informazioni cliniche, che integrano le misurazioni dell'EHG. Sono stati sviluppati i due modelli: un modello di regressione logistica per determinare se una gravidanza sarebbe risultata in un parto pretermine e un modello di regressione lineare per prevedere l'età gestazionale al momento del parto, come descritto precedentemente. L'AUC (Area Under the Curve) è una misura comune utilizzata per valutare le prestazioni dei modelli di classificazione e regressione. Nello studio qui proposto si è ottenuto un valore di AUC pari a 0,65 (per il modello di classificazione) e 0,67 (per il modello di regressione); valori che indicano una buona capacità del modello sia di discriminare tra nascite pretermine e a termine, sia di predire l'età gestazionale.

Successivamente nello studio è stata progettata una rete neurale, le cui previsioni hanno superato quelle dei modelli di informazione clinica. Il modello di classificazione addestrato sulle misurazioni dell'EHG è stato in grado di prevedere le nascite pretermine con un'AUC di 0,74 (95% CI: 0,73-0,76), mentre il modello di regressione ha previsto le nascite pretermine con un'AUC di 0,70 (95% CI: 0,68-0,73).

La Figura 19 mostra le curve caratteristiche di funzionamento del ricevitore (ROC) per i modelli di classificazione e regressione addestrati utilizzando diversi tipi di dati: informazioni cliniche, sole misurazioni EHG, e una combinazione di informazioni cliniche e misurazioni EHG [21].

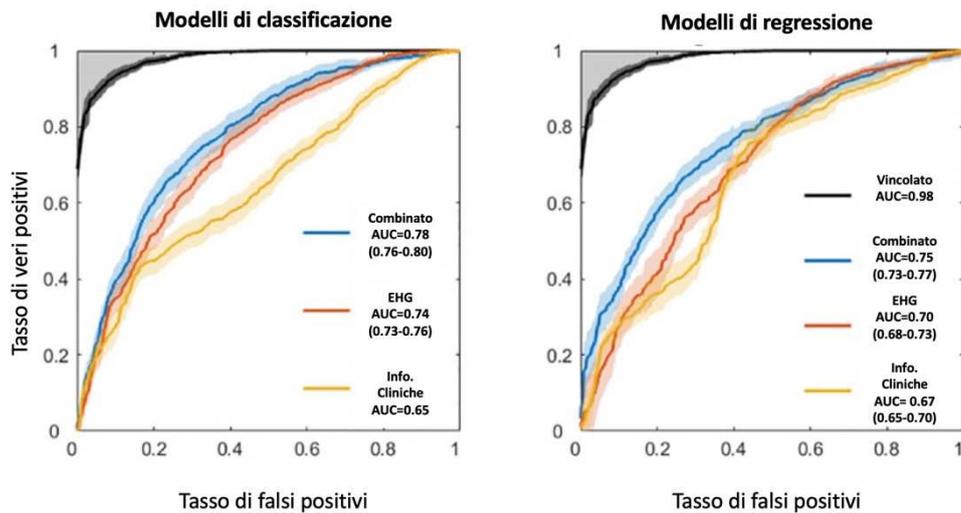


Figura 19: prestazioni dei modelli per la previsione delle nascite pretermine

Le curve ROC sono un modo comune di visualizzare le prestazioni di un modello di classificazione, e la loro forma e posizione rispetto alla linea di casuale (linea diagonale) forniscono indicazioni sull'accuratezza del modello. Dai risultati risulta che:

- I modelli di classificazione basati sulle misurazioni EHG superano quelli basati sulle sole informazioni cliniche, indipendentemente dalla natura dei dati utilizzati (classificazione o regressione).
- I modelli di regressione basati sulle misurazioni EHG sono più performanti dei modelli di classificazione basati sugli stessi dati EHG.
- L'uso concomitante di informazioni cliniche e misurazioni EHG produce i migliori risultati in termini di prestazioni del modello.

Queste osservazioni suggeriscono che le misurazioni EHG sono informative e contribuiscono notevolmente alla capacità di previsione dei modelli, e che l'integrazione di informazioni cliniche con misurazioni EHG migliora ulteriormente le prestazioni. Tuttavia, è importante notare che i modelli basati su misurazioni EHG sembrano essere più performanti nei compiti di regressione rispetto a quelli di classificazione.

Si è sviluppato un metodo di apprendimento profondo per la previsione delle nascite pretermine direttamente dai dati, senza la necessità di utilizzare caratteristiche costruite manualmente, annotazioni manuali o misurazioni contemporanee della tocografia. Pertanto, il metodo potenzialmente consente la previsione automatica delle nascite pretermine basandosi su registrazioni EHG [21].

Per valutare le prestazioni pratiche del metodo, si è condotto un confronto tra le sue prestazioni e quelle riportate in altri studi e tecnologie per la previsione delle nascite pretermine. Questo confronto è stato condotto utilizzando dati provenienti da studi pubblicati su riviste scientifiche che avevano una metodologia solida e riportavano l'Area Under the Curve (AUC) delle previsioni e che includevano almeno 50 madri in gravidanza. Dal confronto emerge che il metodo presenta prestazioni superiori rispetto ai metodi esistenti per la previsione delle nascite pretermine. È fondamentale evidenziare che il metodo supera addirittura i biomarcatori considerati come "gold standard" per la previsione delle nascite pretermine, come la lunghezza cervicale e la fibronectina alfa, in questa specifica attività. Inoltre, le prestazioni del metodo nella previsione delle nascite pretermine nelle madri intorno alla trentunesima settimana di gestazione si avvicinano notevolmente alle prestazioni dei test "gold standard" per la previsione della nascita pretermine entro una sola settimana nelle madri con sintomi di travaglio pretermine. Questi risultati sostengono le scoperte precedenti che indicano la possibilità di prevedere la nascita prematura attraverso le misurazioni EHG a partire dalla trentunesima settimana di gestazione. In aggiunta, è stato condotto uno studio per analizzare come le componenti temporali e spettrali delle misurazioni EHG contribuiscano alle previsioni generate dal nostro modello. Si è rilevato che le componenti ad alta frequenza delle misurazioni EHG sono più indicative delle nascite pretermine. Una possibile spiegazione di questa tendenza è che le bande di frequenza più elevate includono armoniche spettrali dell'attività elettrica presente nelle misurazioni EHG, e quindi potrebbero contenere maggiori informazioni spettrali [21].

3.3 Selezione ottimizzata del sottoinsieme di caratteristiche mediante algoritmo genetico per la previsione del travaglio pretermine sulla base dell'elettroisterografia, Felix Nieto-del-Amor

Premessa

Negli studi precedente illustrati, sono stati comunemente utilizzati algoritmi di classificazione complessi, che coinvolgevano la trasformazione non lineare delle caratteristiche di input basate su parametri EHG, ma che risultavano difficili da interpretare per gli operatori medici. Di conseguenza è di fondamentale importanza sviluppare sistemi di previsione del travaglio pretermine che facciano uso di algoritmi semplici e facilmente interpretabili, al fine di migliorare la trasferibilità della tecnica EHG alla pratica clinica e ottenere la fiducia degli ostetrici nei risultati del modello di previsione.

Ipotesi e obiettivi

In un nuovo studio si è utilizzato un algoritmo genetico per identificare un sottoinsieme ottimale di caratteristiche in grado di prevedere il travaglio pretermine utilizzando algoritmi di classificazione

più semplici. Nello studio, sono stati impiegati un totale di 203 parametri derivati da 326 registrazioni EHG multicanale, unitamente a dati ostetrici, come caratteristiche di input. Sono stati progettati e validati tre classificatori di base, basati rispettivamente sull'algoritmo "k-nearest neighbors", analisi discriminante lineare (LDA) e regressione logistica (LR). I risultati ottenuti dimostrano che parametri EHG temporali, spettrali e non lineari, calcolati in varie larghezze di banda da registrazioni multicanale, forniscono informazioni complementari nella previsione del travaglio pretermine. L'obiettivo principale di questo studio è quindi quello di sviluppare sistemi di previsione facilmente interpretabili basati su caratteristiche EHG per la previsione del travaglio pretermine in donne sottoposte a controlli regolari e, in parallelo, determinare la loro capacità di generalizzazione per dati in ingresso mai interpretati in precedenza dai classificatori [22].

Database e metodo

Nel corso dello studio, sono stati utilizzati due database pubblici di segnali EHG disponibili su PhysioNet: il "Term-Preterm EHG Database" (TPEHG DB) e il "The Term-Preterm EHG Dataset with tocogram" (TPEHGT DS). Per garantire l'omogeneità dei dati utilizzati per ciascun paziente, sono state prese in considerazione solo le registrazioni EHG provenienti da entrambi i database al fine di effettuare previsioni sul travaglio pretermine. In altre parole, i segnali del tocogramma inclusi nel TPEHGT DS sono stati esclusi dalla nostra analisi. Dal punto di vista fisiologico, le registrazioni EHG ottenute da donne in gravidanza nel terzo trimestre, lontano dal momento del parto, possono presentare vari tipi di contrazioni uterine, tra cui onde di Alvarez, contrazioni di Braxton Hicks, contrazioni pretermine e, in misura minore, le cosiddette "onde a banda a bassa frequenza di lunga durata". I picchi nell' EHG associati a queste contrazioni uterine tendono ad avere un'ampiezza molto bassa, causando sottili variazioni rispetto all'attività di base. Di conseguenza, risulta estremamente difficile identificare con precisione l'inizio e la fine di queste contrazioni uterine nelle registrazioni EHG, il che può portare a un certo grado di incertezza nei risultati ottenuti da tali registrazioni. Studi precedenti hanno dimostrato che l'analisi dell'intera finestra temporale dei segnali EHG può essere utilizzata per caratterizzarli in modo efficace, avendo anche il vantaggio aggiuntivo di non richiedere l'identificazione precisa delle contrazioni uterine nelle registrazioni. Nel contesto di questo studio è stato adottato lo stesso approccio di analisi per caratterizzare i segnali. Le caratteristiche EHG delle registrazioni sono state analizzate in finestre temporali di 120 secondi con una sovrapposizione del 50%. Successivamente si è calcolato il valore mediano di tutte le finestre analizzate in ciascuna registrazione al fine di ottenere un singolo valore rappresentativo per ciascun parametro EHG. Nel contesto di questo studio, sono stati elaborati un totale di 66 parametri temporali, spettrali e non lineari per ciascun canale di registrazione e per ciascuna sessione. È importante sottolineare che il segnale EHG è noto per contenere due componenti principali: la Fast Wave Low (FWL) e la Fast Wave High (FWH), che sono associate rispettivamente alla propagabilità del segnale e all'eccitabilità cellulare. L'energia di queste componenti è distribuita principalmente nelle seguenti fasce di frequenza: FWL nell'intervallo 0,2-3,34 Hz e FWH a circa 0,34 Hz. Si è calcolata l'ampiezza da picco a picco per rappresentare l'ampiezza del segnale di

diverse componenti EHG in quattro diverse larghezze di banda: l'intera larghezza di banda EHG da 0,1 a 4 Hz, la larghezza di banda FWH da 0,34 a 4 Hz, l'intervallo da 0,2 a 0,34 Hz e l'intervallo da 0,34 a 1 Hz, in cui è principalmente distribuita l'energia delle componenti FWL e FWH. Nello studio sono stati proposti diversi parametri spettrali al fine di quantificare la distribuzione del contenuto spettrale del segnale EHG, questi parametri sono: frequenza media (MeanF), frequenza dominante (DF), decili dello spettro di potenza (D1,...,D9), energia normalizzata (NormEn), rapporto di energia ad alta e bassa frequenza (H/L), rapporto del momento spettrale (SpMR) e l'energia di Teager.

Nello studio è stata impiegata la tecnica di sovracampionamento della minoranza sintetica (SMOTE) con valore k pari a 5, permettendo di ottenere un insieme di dati bilanciato tra i casi di travaglio pretermine e quelli a termine. Successivamente è stato adottato il metodo di convalida "holdout" tradizionale per progettare e convalidare i classificatori, garantendo una valutazione affidabile delle loro prestazioni. Per la selezione delle caratteristiche è stata eseguita un'analisi multidimensionale, inoltre è stata valutata la capacità discriminante di ciascuna caratteristica utilizzata nel distinguere i parti pretermine da quelli a termine attraverso un test statistico. Per far ciò è stato utilizzato il Wilcoxon Rank-Sum Test. Il set iniziale di caratteristiche è stato valutato utilizzando un algoritmo genetico per adattare queste caratteristiche ai classificatori di regressione logistica (LR), analisi discriminante lineare (LDA) e k -nearest neighbor (KNN). L'algoritmo genetico è una strategia di ricerca ispirata ai processi di evoluzione naturale ed è ampiamente utilizzato per selezionare il sottoinsieme ottimale di caratteristiche nell'ambito della progettazione di sistemi assistiti da computer per il riconoscimento dei modelli in varie applicazioni biomediche [22].

Risultati

Attraverso l'utilizzo dell'algoritmo genetico per la selezione delle caratteristiche, è stata dimostrata la fattibilità di sviluppare un sistema di previsione del travaglio pretermine con elevata capacità di generalizzazione, utilizzando algoritmi semplici e di facile interpretazione come LDA, LR e KNN. Questo sistema ha raggiunto un punteggio F1 superiore all'80% per i dati che non erano stati precedentemente utilizzati nel modello. Poiché l'efficacia di questi semplici classificatori dipende principalmente dalle informazioni integrate nelle caratteristiche, ciò dovrebbe contribuire a guadagnare la fiducia degli ostetrici nei risultati del modello di previsione del travaglio pretermine, avvicinando così la tecnica EHG all'applicazione pratica in campo clinico [22].

Un ulteriore vantaggio del modello di previsione proposto è la sua efficienza computazionale rispetto all'utilizzo del "Principal Component Analysis" (PCA). Questo modello non richiede il calcolo di tutti i parametri, rendendolo quindi più adatto per l'implementazione su dispositivi portatili grazie al minor costo computazionale associato. Il tempo totale richiesto per ciascun classificatore di base (implementato con LR, LDA e KNN) per ottenere il risultato dalla funzione di input, è stato di soli 0,094 secondi. Ciò indica che i risultati delle previsioni possono essere ottenuti praticamente in tempo reale subito dopo la registrazione.

I risultati ottenuti nello studio hanno evidenziato la presenza di ridondanza tra diversi parametri spettrali e, al contempo, la complementarità tra parametri temporali, spettrali e non lineari. Questo risultato è comprensibile in quanto questi parametri rappresentano i diversi aspetti coinvolti nell'efficacia delle contrazioni uterine: intensità, eccitabilità e dinamica non lineare. I risultati hanno chiaramente mostrato la complementarità delle caratteristiche EHG estratte da diversi canali, evidenziando l'importanza della registrazione multicanale per la previsione del travaglio pretermine. È stato utilizzato lo stesso approccio (algoritmo genetico + classificatore LDA, LR o KNN), per sviluppare un sistema di previsione del travaglio pretermine utilizzando solo le informazioni estratte da ciascun singolo canale, ed è stato calcolato un indice di efficienza media per valutare l'efficacia complessiva dell'attività elettrica uterina dalle registrazioni multicanale. Tuttavia, si è scoperto che le prestazioni del modello basato sui singoli canali erano notevolmente inferiori (meno del 70%) rispetto a quelle ottenute utilizzando l'intera registrazione multicanale. Questo risultato suggerisce che la registrazione multicanale fornisce una rappresentazione più affidabile dello stato elettrofisiologico complessivo dell'utero rispetto all'utilizzo di singoli canali separatamente [22].

Nello studio, si è dimostrato che l'uso di una semplice aggregazione di classificatori di ensemble, con un meta-livello basato solo su una strategia di voto a maggioranza, può migliorare ulteriormente le prestazioni di classificazione, ottenendo metriche medie più elevate e riducendo la variabilità tra le diverse partizioni. Tuttavia, è possibile esplorare ulteriormente l'utilizzo di algoritmi di meta-apprendimento per migliorare ancora di più le prestazioni di classificazione. È importante notare che, anche se l'uso di questi complessi algoritmi di ensemble può portare a prestazioni migliori, gli ostetrici potrebbero trovare difficile interpretarli, il che è un aspetto importante da considerare quando si cerca di trasferire la tecnica EHG alla pratica clinica [22].

3.4 Confronto e discussione dei metodi

Molti sforzi si sono concentrati sullo sviluppo di modelli di previsione del travaglio pretermine basati sulle caratteristiche dell'EHG e hanno raggiunto un'accuratezza del classificatore superiore al 95%. Nonostante i risultati promettenti dei primi due sistemi di previsione precedentemente esposti, non hanno avuto un impatto significativo sulla pratica clinica. Ciò è dovuto a diversi fattori. In primo luogo, questi sistemi utilizzano reti neurali o algoritmi simili, che comportano trasformazioni non lineari delle caratteristiche EHG in ingresso in uno spazio ad alta dimensione, in cui i dati delle classi target offrono una migliore separabilità lineare. In questo modo si possono ottenere buone prestazioni di predizione anche quando le caratteristiche di ingresso non contengono apparentemente informazioni per differenziare le classi target. Tuttavia, gli ostetrici spesso considerano questo tipo di algoritmi di classificazione come una scatola nera o un gadget matematico a causa della loro difficile interpretazione, e quindi trovano difficile fidarsi delle previsioni di questi classificatori complessi. Al contrario, gli ostetrici hanno familiarità con l'analisi discriminante lineare (LDA), la regressione logistica (LR) e i k-nearest neighbors (KNN), algoritmi semplici e facili da interpretare. Inoltre, poiché si evita la trasformazione non lineare dei dati, la definizione delle caratteristiche EHG

di input utilizzate per ottenere il modello di previsione contribuisce anche a una migliore comprensione del meccanismo elettrofisiologico uterino associato al travaglio. È quindi fondamentale sviluppare sistemi di previsione del travaglio pretermine che utilizzino algoritmi semplici e facilmente interpretabili per migliorare la trasferibilità della tecnica EHG alla pratica clinica, guadagnando la fiducia degli ostetrici nei risultati del modello di previsione. Quindi il modello di previsione di Felix Nieto-del-Amor, che utilizza solo le misurazioni dell'EHG e ha ottenuto buoni risultati, sembra essere il più promettente. Tuttavia, la scelta del miglior modello dipende dai requisiti specifici e dalle esigenze della pratica clinica, nonché dalla disponibilità di dati e risorse.

Il modello di Nieto-del-Amor, come descritto precedentemente, ha l'obiettivo di prevedere nascite pretermine direttamente dalle misurazioni EHG, evitando caratteristiche complesse e concentrandosi su modelli più interpretabili. Questo approccio semplificato potrebbe essere preferito da medici ed ostetrici che desiderano una maggiore comprensione del processo decisionale del modello. I risultati dello studio sono paragonabili a quelli ottenuti utilizzando altre tecniche, come una rete neurale e la riduzione della dimensione dei dati tramite PCA, con un'Area Under the Curve (AUC) simile a 88,2%. Ciò suggerisce che l'ottimizzazione delle informazioni nello spazio delle caratteristiche ha permesso di evitare l'uso di complessi metodi di classificazione come le reti neurali. Tuttavia, è importante notare che rispetto agli studi precedenti, le prestazioni del modello qui proposto potrebbero apparire leggermente inferiori. Questo potrebbe essere dovuto al diverso metodo di convalida utilizzato, poiché la mancanza di un set di dati di test precedentemente non utilizzato nel modello potrebbe aver sovrastimato le prestazioni del modello stesso [22].

Conclusione

L'obiettivo principale della tesi consisteva nell'esaminare i diversi approcci sviluppati per prevedere il parto pretermine attraverso l'analisi del segnale elettromiografico uterino (EHG), come documentato nella letteratura recente, mettendo in rilievo i progressi compiuti nella ricerca. Dai vari studi considerati emerge il notevole impegno degli ultimi anni nel progettare metodi che sfruttino il segnale EHG, tradizionalmente trascurato, per identificare in modo precoce e più accurato il rischio di parto pretermine.

Nonostante l'uso attuale del segnale EHG sia limitato, gli studi condotti con i dati attualmente disponibili hanno introdotto diverse novità interessanti. Si sono identificati nuovi marcatori biofisici per valutare il parto pretermine, è stata evidenziata l'importanza dell'influenza del cuore materno sull'utero, e l'utilità superiore degli intervalli fittizi rispetto a quelli di contrazione è stata dimostrata, semplificando l'indagine clinica e rendendola possibile anche nelle prime settimane di gravidanza. In aggiunta, si è creato un sistema di reti neurali che ha manifestato chiari benefici rispetto ai modelli tradizionali basati su caratteristiche specifiche o sulla segmentazione delle contrazioni uterine, rendendo la previsione delle nascite pretermine più automatizzata e precisa.

I primi due modelli menzionati impiegano reti neurali o algoritmi affini, i quali, sebbene dimostrino buone prestazioni predittive, sono percepiti come "scatole nere" dagli operatori ostetrici. Tale opacità li rende complessi da interpretare e di conseguenza difficilmente accettati. Gli ostetrici mostrano una preferenza per algoritmi più chiari e interpretabili, come l'analisi discriminante lineare, la regressione logistica e i k-nearest neighbors. Si enfatizza la necessità di sviluppare sistemi di previsione che adottino algoritmi più accessibili per instillare fiducia tra gli operatori ostetrici e facilitare l'integrazione pratica. Il modello di previsione proposto da Felix Nieto-del-Amor, basato sulle misurazioni dell'EHG, emerge come promettente, anche se la scelta del modello ottimale deve considerare le specifiche esigenze cliniche e la disponibilità di dati e risorse.

In sintesi, sebbene attualmente il suo utilizzo sia limitato, il segnale EHG potrebbe rappresentare il prossimo passo evolutivo nel monitoraggio delle contrazioni uterine e nella previsione del parto pretermine, offrendo un supporto pratico agli operatori per la diagnosi e l'intervento immediato.

Bibliografia

- [1] R. Tortora, Competenze di igiene e cultura medico-sanitaria, Clitt, 2023.

- [2] H. Guyton, Fisiologia medica, Edra-Masson, 2017, tredicesima edizione.

- [3] K. S. Saladin, Anatomia umana, Piccin, 2017.

- [4] Roger C. Young, M. Ponnila S. e S. Neil S. , «Monitoring uterine contractions during labor: current challenges and future directions,» *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. Volume 228, n. Issue 5, pp. s1192-s1208, May 2023.

- [5] Ponnila S. Marinescu MD, Roger C. Giovane MD e Neil S. Seligman MD, «Monitoring uterine contractions during labor: current challenges and future directions,» *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, pp. S1192-S1208, 2023.

- [6] B. Andrew M., S. Anatoly e . T. M. Steven , «Myometrial function in prematurity,» *est Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, vol. Volume 21, n. Issue 5, pp. Pages 807-819, October 2007.

- [7] MD, Holger Maul, MMS, Wiliam L. Maner, BSc, George R. Saade e Robert E. Garfield, PhD, «The physiology of uterine contractions,» *Clin Perinatol* 30, pp. 665-676, 2003.

- [8] B. F. e C. M.T, Ginecologia e Ostetricia, Esculapio, 2014, quarta edizione.

- [9] Roger B. Newman e MD, «Uterine Contraction Assessment,» *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, pp. 341-367, 2005.
- [10] L. Zanoio, B. E. e Z. G., *Ginecologia e ostetricia*, Edra S.p.A., 2013, seconda edizione.
- [11] O. Mandile, «Catetere a pressione intrauterina Encyclopedia del progetto Embryo (2017-07-18),,» *Encyclopedia del progetto Embryo* , n. ISSN:1940-5030, 2017.
- [12] J. G. Tissink, M. B. V. d. Hout, J. P. Dieleman, M. E. Wesrerhuis, K. M. Thijssen e S. Guid, «Qualitative assessment of interpretability and observer agreement of three uterine monitoring techniques,» *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, pp. 142-146, Volume 255. December 2020.
- [13] Saifon Chawanpaiboon, Ann-Beth Moller, Mercedes Bonet, Joshua P. Vogel, Kanokwaroon Watananirun e Pisake Lumbiganon, «The global epidemiology of preterm birth,» *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, vol. Volume 52, pp. 3-12, October 2018.
- [14] Jennifer F Culhane , Prof Robert L Goldenberg, Prof Jay D Iams MD e Prof Roberto Romero, «Epidemiology and causes of preterm birth,» *The Lancet*, vol. 371, pp. 75-84, January 2008.
- [15] J. Garcia-Casado, «Electrohysterography in the diagnosis of preterm birth: a review,» *Physiological Measurement*, p. 39, 2018.
- [16] M. P. Mischì, Vinken Maartje P.G.C., Oei S Guid MD e Rabotti Chiara MSc, «Accuracy of Frequency-Related Parameters of the Electrohysterogram for Predicting Preterm Delivery,» p 529-541 August 2009.

- [17] G. Prats-Boluda, Garcia-Casado J, Ye-Lin Y, Mas-Cabo J, Alberola-Rubio J e Perales A., «Electrohysterography in the diagnosis of preterm birth: a review,» vol. 39(2):02TR01, 2018, Feb 26.
- [18] PhD, Diodo Ayres-de-Campos MD e Zilma Nogueira-Reis, «Technical characteristics of current cardiotocographic monitors,» *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, vol. 30, pp. 22-32, 2016.
- [19] T. Kirsten M.J. , V. Marion W.C. e W. Michelle E. M. H. , «Uterine Monitoring Techniques from Patients' and Users' Perspectives,» *Thieme Medical Publishers 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA.*, pp. e184-e191, 2018.
- [20] L. Sonja , G. Ksenija e Franc Jager, «Characterization and automatic classification of preterm and term uterine records,» *PLoS ONE 13(8): e0202125.*, 2018.
- [21] A. N. Uri Goldsztejn, «Predicting preterm births from electrohysterogram recordings via deep learning,» *PLoS One*, vol. 18(5), n. e0285219, 2023.
- [22] P.-B. Gema, N.-d.-A. Félix , L. Jose , M. Diaz, O. R. Monfort e A. V. Diago, «Optimized Feature Subset Selection Using Genetic Algorithm for Preterm Labor Prediction Based on Electrohysterography,» *Sensors (Basel)*, vol. 12;21(10):3350. doi: 10.3390/s21103350. PMID: 34065847; PMCID: PMC8151582., 2021 .
- [23] Fondazione confalonieri ragonese, «Monitoraggio cardiotocografico in travaglio,» 6 giugno 2018. [Online].
- [24] R. Coruso , S. Moretti e M. Esposito, «Evaluation of the cardiotocographic specificity in antepartum diagnosis,» vol. 51(5), pp. 165-167, 1999.

[25] Villa Francesco Giulio, Ostetricia: patologia della gravidanza, Milano,Roma: Opera Medica, 1911.

[26] Enciclopedia Treccani, «treccani.it,» 2000. [Online]. Available: <https://www.treccani.it/enciclopedia/utero>.

[27] R. Tortora, Competenze di igiene e cultura medico-sanitaria, Clitt, 2023.