



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI INGEGNERIA

Corso di Laurea Triennale in Ingegneria Biomedica

**Valutazione automatica delle differenze
tocografiche delle contrazioni uterine tra i parti
pretermine ed a termine**

**Automatic evaluation of tocographic differences in
uterine contractions between preterm and term
deliveries**

Relatrice: Dott.ssa Agnese Sbröllini

Tesi di laurea di:

Correlatrice: Prof.ssa Laura Burattini

Cristina De Giorgi

Correlatore: Dott. Alessandro Mengarelli

Anno Accademico 2022/2023

ABSTRACT

La gravidanza è la condizione fisiologica della donna che inizia con il concepimento del feto e continua con il suo sviluppo fino al momento del parto. Essa comporta tante modificazioni anatomiche e fisiologiche per la gestante, che è importante conoscere per non identificarle come patologiche. Sicuramente però una delle parti più importanti della gravidanza è il monitoraggio delle contrazioni uterine. Le contrazioni si presentano in diverse fasi della gravidanza assumendo caratteristiche differenti e sono fondamentali per assicurare il benessere della madre ma soprattutto del feto, in quanto attraverso la loro analisi si cerca di prevedere e di evitare la condizione di parto pretermine.

La prematurità è definita dall'età gestazionale a cui nascono i bambini e un bambino nato prima della 37 settimana di gestazione è considerato prematuro. I rischi per un bambino prematuro possono interessare diversi apparati e sono fondamentali da evitare in quanto spesso lasciano delle disfunzioni residue per tutta la vita dell'individuo. Da qui l'importanza dell'identificazione del rischio di parto pretermine, che può avvenire attraverso varie tecniche e metodi, ma quello che verrà preso in considerazione in questo studio si baserà sul segnale tocografico (TOCO).

La cardiotocografia è una registrazione composita della frequenza cardiaca fetale e dell'attività uterina materna della quale si misurano numero di contrazioni, durata, tono basale e intensità. Durante il travaglio fornisce un'indicazione continua della risposta fetale alle contrazioni e agli interventi uterini. Essa è ottenuta tramite un trasduttore a ultrasuoni posizionato sull'addome della madre e il suo risultato è il tocogramma. Il segnale tocografico è quello che interessa le contrazioni uterine e, come la maggior parte dei segnali, dopo la sua acquisizione va in contro ad una serie di processamenti e di pre-elaborazioni fino ad arrivare poi all'estrazione delle caratteristiche e alla valutazione delle stesse. Il segnale può essere inoltre digitalizzato per ovviare a problematiche scaturite dal fatto che il tracciato ottenuto viene ispezionato attraverso analisi visiva, perciò molto spesso la diagnosi è soggetta all'interpretazione dell'operatore. Questo è uno dei vari esempi che si possono fare riguardo ai limiti della cardiotocografia che, nonostante sia la

valutazione clinica più popolare del benessere fetale in tutto il mondo, molto spesso non raggiunge gli obiettivi che si propone e risulta inefficace.

Ad oggi la previsione della nascita pretermine è ancora incerta e continua la ricerca di metodi non invasivi per migliorarla. Il segnale tocografico finora sottovalutato, attraverso studi più recenti, è in realtà in via di sviluppo e si sta rivelando sempre più utile per la valutazione del parto pretermine.

Un aspetto molto interessante può essere proprio quello di andare a conoscere i diversi metodi sviluppati presenti in letteratura per la caratterizzazione del parto pretermine e a termine attraverso l'analisi del segnale tocografico accompagnato da quello elettroisterografico (EHG). Di ognuno dei tre studi proposti andremo ad analizzare le ipotesi iniziali, gli obiettivi che si propone, l'eventuale estrazione delle caratteristiche ed il metodo e infine seguiranno discussione e conclusione di ognuno di essi per andare a verificare effettivamente le eventuali novità apportate nella ricerca.

Molto brevemente 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 pericolo di parto pretermine; il secondo ha come scopo quello di valutare la capacità delle ampiezze della velocità di conduzione e delle direzioni di propagazione delle onde dell'elettroisterogramma (EHG), accompagnate dal segnale TOCO, nel distinguere meglio tra registrazioni pretermine e a termine e infine il terzo, attraverso lo sviluppo di una rete neurale profonda, propone un metodo del tutto nuovo e migliorato per la previsione semiautomatica della nascita pretermine, caratterizzando i record uterini in termini di entropia campionaria ed entropia wavelet.

La trattazione di questi metodi presenti in letteratura è interessante per capire di più sullo studio e il monitoraggio della gravidanza. Inoltre permette di conoscere i punti di partenza e i risultati della ricerca sottolineando l'importanza di ampliare la conoscenza in questo ambito e dare un contributo significativo allo sviluppo delle tecniche di previsione del parto pretermine.

INDICE

INTRODUZIONE	I
Capitolo 1. La gravidanza e le contrazioni uterine.....	1
1.1 ANATOMIA E FISIOLOGIA DELLA GRAVIDANZA.....	1
1.2 CONTRAZIONI UTERINE: CAUSE E TIPOLOGIE	7
1.3 DEFINIZIONE DI PREMATURITÀ E DIAGNOSI	10
1.4 COMPLICANZE E RISCHI NEONATALI DELLA PREMATURITÀ	11
Capitolo 2. Il segnale tocografico.....	17
2.1 COS'È L'ESAME CARDIOTOCOGRAFICO	17
2.2 ELABORAZIONE DEL SEGNALE TOCOGRAFICO.....	18
2.2.1 Acquisizione dei dati	19
2.2.2 Filtraggio e segmentazione del segnale.....	22
2.2.3 Estrazione delle caratteristiche	24
2.2.4 Valutazione delle caratteristiche.....	25
2.3 DIGITALIZZAZIONE DEL SEGNALE.....	28
2.4 LIMITI DELLA CARDIOTOCOGRAFIA	30
Capitolo 3. Metodi per la valutazione del parto pretermine utilizzando il segnale tocografico	34
3.1 CARATTERIZZAZIONE E CLASSIFICAZIONE AUTOMATICA DELLE REGISTRAZIONI UTERINE PRETERMINE E A TERMINE	34
3.2 VALUTAZIONE DELLA VELOCITÀ E DELLA DIREZIONALITÀ DELL'ATTIVITÀ ELETTRICA UTERINA PER LA PREVISIONE DELLA NASCITA PRETERMINE.....	45
3.3 RETE NEURALE PROFONDA PER LA CLASSIFICAZIONE SEMIAUTOMATICA DELLE REGISTRAZIONI UTERINE A TERMINE E PRETERMINE	52
DISCUSSIONE E CONCLUSIONE	IV
Bibliografia	VI

INTRODUZIONE

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce pretermine i bambini che nascono vivi prima delle 37 settimane di età gestazionale. Secondo un'indagine dell'OMS, ogni anno nascono 15 milioni di bambini pretermine, pari a un decimo del numero totale delle nascite. Ciò genera un grave problema poiché la nascita pretermine è la principale causa di morbilità del bambino e raggiunge circa il 50% del totale delle morti perinatali. Un milione di bambini muore ogni anno per complicazioni legate alla nascita pretermine e molti bambini prematuri che sopravvivono devono affrontare difficoltà di apprendimento, vista e udito. Pertanto, la previsione precoce della nascita pretermine può migliorare la salute dei neonati. Adottare tempestivamente le misure mediche appropriate e ritardare il parto il più possibile può cambiare significativamente la vita del bambino. Di conseguenza, è urgentemente necessario un metodo efficace per prevedere la nascita pretermine.

Le complicazioni della gravidanza devono essere identificate quindi prima del parto pretermine per mettere in atto gli interventi opportuni e salvare vite.

Nonostante la sua importanza, la previsione della nascita prematura non è in realtà ancora molto sviluppata e molti ricercatori stanno cercando approcci non invasivi per migliorarne la prevedibilità. L'analisi dei segnali elettrosterografici (EHG) è una tecnologia in tempo reale e non invasiva, che consente la valutazione quantitativa delle contrazioni uterine meccaniche durante la gravidanza. Secondo i metodi pubblicati, i segnali EHG sembrano offrire informazioni sufficienti per prevedere la nascita prematura e possono predire la nascita pretermine in modo più preciso rispetto agli approcci clinici tradizionali, come ad esempio il catetere a pressione intrauterina (IUPC). In realtà grazie a studi più recenti, la misurazione della pressione uterina meccanica utilizzando il tocodinometro esterno (segnale TOCO) è stata definita come altro metodo efficace per monitorare le contrazioni uterine meccaniche durante il periodo della gravidanza. È stato dimostrato infatti nei diversi studi che andremo ad analizzare che il segnale tocografico è efficace per la classificazione e il riconoscimento delle contrazioni uterine e quindi per una valutazione di parto pretermine.

Un aspetto molto interessante è costituito infatti dall'applicazione contemporanea delle due tecniche di monitoraggio delle contrazioni uterine, quindi affiancare il TOCO al segnale elettrosterografico (EHG) è di fondamentale importanza per ottenere dei nuovi risultati e andare avanti con la ricerca e lo sviluppo in questo campo.

Lo scopo di questa tesi è quindi quello di analizzare gli studi presenti in letteratura che facciano riferimento al segnale tocografico, mettendo in risalto i risultati più importanti ottenuti e le novità apportate da ognuno di essi. Alla luce di queste conclusioni sarebbe auspicabile un'evoluzione della capacità di previsione di queste tecniche, con l'obiettivo di giungere quindi al metodo più semplice e veloce per limitare il più possibile le nascite pretermine.

Capitolo 1. La gravidanza e le contrazioni uterine

1.1 Anatomia e fisiologia della gravidanza

La gravidanza comporta in tutti gli organi e i sistemi materni una serie di modificazioni fisiologiche anche se la maggior parte ritorna alla normalità dopo il parto. In generale, le modificazioni sono più evidenti nelle gravidanze multiple rispetto alle gravidanze singole.

Apparato riproduttivo – Utero

L'aumento del volume è maggiore a livello del fondo uterino e a livello della zona di inserzione placentare (come si può notare in Figura 1). L'aumento del volume uterino è dovuto a ipertrofia e stretching delle cellule muscolari. Si ha un aumento del tessuto fibroso soprattutto a livello degli strati esterni e un aumento della componente elastica tissutale su tutta la parete.

Il volume dell'utero varia da un iniziale dimensione di 7.5 cm per 5 cm a 35 cm per 25 cm a termine di gravidanza ed il suo peso varia da 50 g a 1000 g assumendo una capacità circa 500-1000 volte maggiore.

La contrattilità uterina, a differenza di quanto comunemente si pensa, è presente fin dal primo trimestre con contrazioni irregolari e non dolorose che aumentano nel secondo trimestre diventano irregolari ma più dolorose. Si chiamano contrazioni di Brexton Hicks e tendono a intensificarsi nelle ultime settimane di gravidanza.

In figura 1 oltre all'aumento del volume uterino notiamo il conseguente riposizionamento degli organi interni della donna, come stomaco intestino e pancreas, per accogliere il feto. (G. Pescetto, 2017)

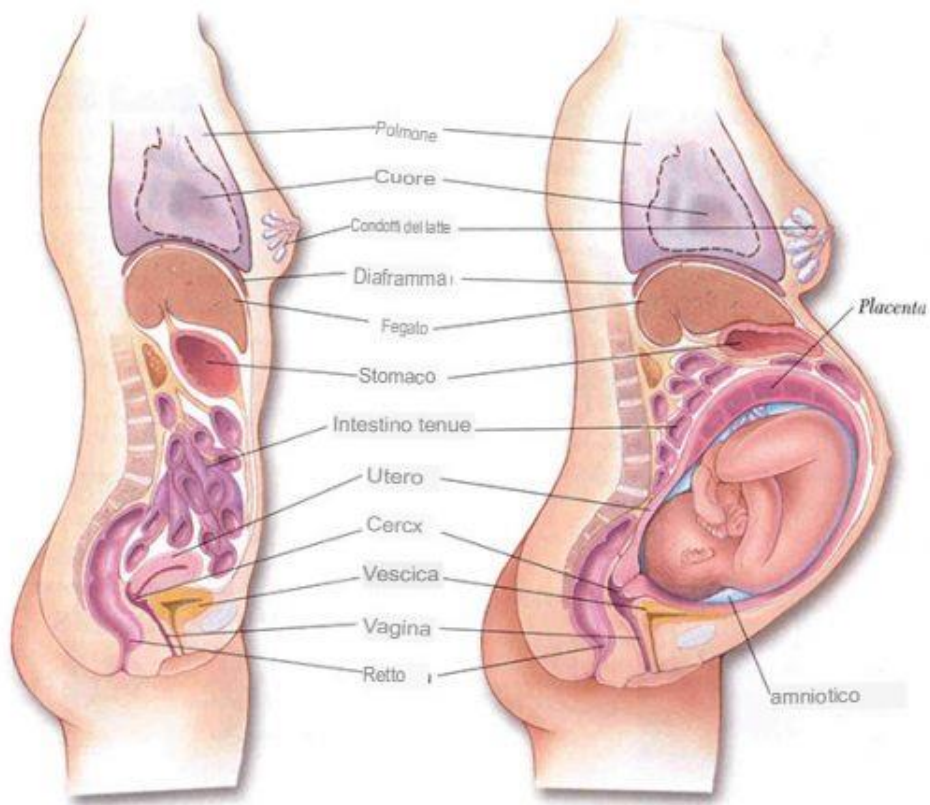


Figura 1: anatomia della donna in gravidanza

Sistema cardiovascolare

La gittata cardiaca aumenta dal 30 al 50% a partire dalla 6° settimana di gestazione e raggiunge il suo massimo tra la 16° e la 28° settimana (di solito intorno alla 24° settimana). Resta vicino a livelli di picco fino a dopo la 30° settimana. La gittata cardiaca diventa sensibile alla posizione del corpo; posizioni che causano compressione della vena cava da parte dell'utero aumentato di volume (es., la posizione sdraiata), determinano la maggiore riduzione della gittata cardiaca. In media, la gittata cardiaca solitamente diminuisce leggermente dalla 30° settimana sino all'inizio del travaglio. Durante il travaglio la gittata cardiaca aumenta di un ulteriore 30%. Dopo il parto, l'utero si contrae e la gittata cardiaca scende drasticamente a un valore pari al 15-25% al di sopra del normale, poi diminuisce

lentamente nel corso delle successive 3-4 settimane fino a raggiungere il livello pregravidico alla 6° settimana dopo il parto.

L'aumento della gittata cardiaca durante la gravidanza è dovuto prevalentemente alle richieste della circolazione utero-placentare. Mentre la placenta e il feto si sviluppano, il flusso sanguigno verso la cavità uterina deve aumentare fino a circa 1 L/min (20% della gittata cardiaca normale) a termine della gravidanza. Le aumentate richieste della cute (per la regolazione della temperatura) e dei reni (per l'escrezione dei prodotti di scarto fetali) giustificano una parte dell'incremento della gittata cardiaca.

Per aumentare la gittata cardiaca, la frequenza cardiaca aumenta dal normale valore di 70 fino a 90 bpm; anche il volume sistolico aumenta. Durante il 2° trimestre, la pressione arteriosa in genere diminuisce nonostante la gittata cardiaca e i livelli di renina e angiotensina aumentino, perché la circolazione utero-placentare si espande e la resistenza vascolare sistemica diminuisce per via della diminuzione di viscosità del sangue. Durante il 3° trimestre, la pressione arteriosa può ritornare ai valori normali. Nelle gravidanze gemellari, la gittata cardiaca aumenta ulteriormente e la pressione arteriosa diastolica alla 20° settimana è inferiore rispetto a quella riscontrata nella gravidanza singola.

La circolazione iperdinamica della gravidanza aumenta la frequenza di soffi funzionali e accentua i suoni cardiaci. Una radiografia (RX) o un ECG possono mostrare che il cuore è dislocato in una posizione orizzontale, ruotato verso sinistra e con un diametro trasverso aumentato. Extrasistoli sopra-ventricolari o ventricolari sono di comune riscontro in gravidanza. Tutte queste modificazioni sono fisiologiche e non devono indurre a una diagnosi errata di cardiopatia. (Artal-Mittelmark, 2022)

Funzione ematologica

Il volume totale di sangue aumenta proporzionalmente alla gittata cardiaca, ma l'aumento del volume plasmatico è maggiore (intorno al 50%, solitamente di circa 1600 mL per un totale di 5200 mL) rispetto alla massa dei globuli rossi (circa 25%); pertanto l'emoglobina si riduce per diluizione, da 13,3 a circa 12,1 g/dL. Questa

anemia da diluizione diminuisce la viscosità del sangue. Nelle gravidanze gemellari la massa totale sanguigna materna aumenta in misura maggiore (di circa il 60%).

La conta dei globuli bianchi aumenta lievemente da 9000 a 12 000/mcL. Una marcata leucocitosi, rappresentata da una concentrazione dei globuli bianchi maggiore o uguale a 20 000/mcL, si verifica durante il travaglio e nei primi giorni del post-partum.

La necessità di ferro aumenta fino a un totale di circa 1 g durante l'intera gravidanza ed è più alta durante la 2a metà della gravidanza (da 6 a 7 mg/die). Il feto e la placenta utilizzano circa 300 mg di ferro e l'aumento della massa materna di globuli rossi richiede un ulteriore apporto di 500 mg. È necessario un apporto supplementare di ferro per prevenire un'ulteriore riduzione dei livelli di emoglobina poiché la quantità assorbita con la dieta e quella prelevata dalle riserve di ferro (in media, 300-500 mg) è in genere insufficiente a soddisfare il fabbisogno della gravidanza.

Funzione renale

Le modificazioni della funzione renale vanno quasi di pari passo con quelle della funzione cardiaca. La velocità di filtrazione glomerulare aumenta dal 30 al 50%, raggiunge il suo massimo tra la 16° e la 24° settimana di gestazione e permane a tali livelli fino quasi al termine. Il flusso plasmatico renale aumenta in maniera proporzionale alla velocità di filtrazione glomerulare. Una marcata dilatazione degli ureteri è dovuta alle influenze ormonali (soprattutto del progesterone) e all'ostacolo rappresentato dalla pressione dell'utero aumentato di volume sugli ureteri. Nel post-partum, il sistema collettore urinario può richiedere un periodo di almeno 12 settimane prima di ritornare alla norma.

Apparato respiratorio

La funzionalità respiratoria cambia in parte poiché il progesterone aumenta e in parte perché l'utero ingrandito interferisce con l'espansione polmonare. Il progesterone trasmette al cervello il segnale di ridurre i livelli di diossido di carbonio (CO₂). All'abbassamento dei livelli di CO₂ corrisponde un aumento del volume corrente, del volume minuto e della frequenza respiratoria nonché un

aumento del pH plasmatico. Il consumo di ossigeno aumenta di circa il 20% per soddisfare le accresciute necessità metaboliche del feto, della placenta e di numerosi organi materni. Le riserve inspiratoria ed espiratoria, il volume e la capacità residui e la PCO₂ (pressione parziale) plasmatica diminuiscono. La capacità vitale e la PCO₂ plasmatica non subiscono variazioni. La circonferenza toracica aumenta di circa 10 cm.

Si verificano iperemia e edema considerevole delle vie respiratorie. A volte si verifica un'ostruzione nasofaringea sintomatica e congestione nasale, le trombe di Eustachio possono temporaneamente bloccarsi e il tono e la qualità della voce si modificano. (Artal-Mittelmark, 2022)

Fisiologia gastrointestinale ed epatobiliare

Con il procedere della gravidanza, la compressione esercitata dall'utero in crescita sul retto e sull'ultimo tratto del colon può determinare stipsi. La motilità gastrointestinale si riduce perché gli elevati livelli di progesterone determinano il rilassamento della muscolatura liscia. La piroisi gastrica e le eruttazioni sono di frequente riscontro e sono dovute, verosimilmente, al ritardato svuotamento gastrico e al reflusso gastroesofageo dovuti al rilassamento dello sfintere esofageo inferiore e dello iato diaframmatico. La produzione di acido cloridrico diminuisce; pertanto l'ulcera gastroduodenale è poco frequente in gravidanza e le ulcere preesistenti spesso migliorano.

L'incidenza delle malattie della colecisti in qualche modo aumenta. La gravidanza ha un discreto effetto nocivo sulla funzione epatica, specialmente sul trasporto della bile. I valori degli esami della funzionalità epatica di routine sono normali, ma il livello della fosfatasi alcalina aumenta progressivamente durante il 3o trimestre e può essere da 2 a 3 volte superiore rispetto a quello normale a termine della gravidanza; l'aumento è dovuto alla produzione placentare di questo enzima piuttosto che a una disfunzione epatica.

Sistema endocrino

La gravidanza altera la funzione della maggior parte delle ghiandole endocrine, in parte perché la placenta produce ormoni e in parte perché la maggior parte degli ormoni circola in una forma legata alle proteine e il legame alle proteine aumenta in gravidanza.

La placenta produce un ormone (simile all'ormone stimolante la tiroide) che aumenta la funzionalità tiroidea determinando iperplasia, incremento della vascolarizzazione e un moderato aumento delle dimensioni della ghiandola. L'estrogeno stimola gli epatociti, causando un aumento dei livelli di globulina legante la tiroide; in tal modo i livelli di ormoni tiroidei liberi rimangono normali. Gli effetti degli ormoni tiroidei tendono ad aumentare e possono simulare un quadro di ipertiroidismo, con tachicardia, palpitazioni, sudorazione eccessiva e instabilità emotiva. Tuttavia, un ipertiroidismo vero si verifica solo nello 0,08% delle gravidanze.

L'aumentata produzione di corticosteroidi, e l'aumentata produzione da parte della placenta di progesterone, determinano insulino-resistenza e un incremento del fabbisogno di insulina stessa, così come lo stress della gravidanza e, probabilmente l'aumento dei livelli di lattogeno placentare umano. L'insulinasi prodotta dalla placenta può inoltre aumentare il fabbisogno di insulina, cosicché le pazienti affette da diabete gestazionale sviluppano spesso forme più manifeste di diabete.

La placenta produce l'ormone stimolante il melanocita (MSH), che aumenta la pigmentazione cutanea nella tarda gravidanza.

L'ipofisi si ingrossa di circa il 135% in gravidanza. I livelli plasmatici materni di prolattina aumentano di circa 10 volte. La principale funzione dell'incremento della prolattina è quella di assicurare la lattazione. Il livello ritorna nella norma nel post-partum, anche nelle donne che allattano.

Apparato cutaneo

I livelli aumentati di estrogeni, di progesterone e dell'ormone stimolante il melanocita (MSH) contribuiscono alle alterazioni pigmentarie, tuttavia l'esatta patogenesi resta sconosciuta. Queste modificazioni comprendono: il melasma

(maschera della gravidanza), rappresentato da una pigmentazione a macchie di colorito brunastro che si manifesta sulla fronte e sugli zigomi e linea nigra, ovvero una linea scura che compare lungo l'addome.

Il melasma causato dalla gravidanza regredisce generalmente entro un anno.

Aumenta anche l'incidenza di angiomi stellati (in genere soltanto al di sopra della vita) e di capillari dilatati con pareti sottili (specialmente a livello degli arti inferiori) durante la gravidanza. (Artal-Mittelmark, 2022)

1.2 Contrazioni uterine: cause e tipologie

La funzione principale del tessuto muscolare è la contrazione. Questo vale anche per l'utero grazie al suo spesso strato muscolare (il “miometrio”) riesce ad aumentare di volume nei mesi di gestazione e a contrarsi durante il travaglio e il parto e questa sua funzione inizia con la maturazione sessuale. Durante la gravidanza condizioni particolari sono determinate dalla crescente distensione della cavità uterina. Le contrazioni uterine che si verificano durante l'intero arco della gravidanza sono causate da diversi fattori, alcuni fisiologici altri patologici, e a seconda del momento in cui compaiono e delle loro caratteristiche, possono descrivere un evento piuttosto che un altro e avere quindi funzioni differenti.

Le contrazioni uterine iniziano con la gravidanza e hanno caratteristiche differenti proprio in base all'epoca gestazionale e alla loro funzione. Le distinguiamo in 4 tipologie principali:

1. Contrazioni preparatorie o di Braxton Hicks: si verifica un indurimento addominale percepito come fastidioso ma non doloroso. Possono iniziare nelle ultime sei settimane di gravidanza, durano circa 30-60 s ma sono sporadiche. Il loro scopo è quello di preparare l'utero e l'intero organismo femminile.

2. Contrazioni del periodo dilatativo: durante la prima fase del travaglio le contrazioni diventeranno sempre più frequenti (da una all'ora a una ogni tre-quattro min), sempre più durature (60-70 s) e soprattutto percepite come più dolorose dalla donna. La loro funzione è quella di permettere le modificazioni della cervice uterina (la parte inferiore dell'utero) e, in particolare, la sua dilatazione, fino a raggiungere i 10 cm circa (dilatazione completa).
3. Contrazioni del periodo espulsivo: simili alle precedenti per caratteristiche, incentivano la spinta addominale della gestante. Sono infatti contrazioni che permettono alla donna di spingere e al bambino di venire al mondo e nascere.
4. Contrazioni del post-partum e del puerperio: nelle prime due ore dopo il parto, queste contrazioni compaiono per permettere la fuoriuscita della placenta e delle membrane amniocoriali (le membrane che hanno racchiuso il feto e il liquido amniotico). Successivamente, gli indurimenti addominali involontari si presentano durante l'allattamento; infatti il neonato, con la suzione, stimola la produzione di ossitocina che farà contrarre sia l'utero che le ghiandole mammarie con la conseguente fuoriuscita del latte; quindi grazie alla suzione del neonato l'utero potrà pulirsi adeguatamente e fare ritorno alle dimensioni pre-gravidanza.

Diversamente dall'attività contrattile debole con intervalli che raggiunge anche diverse ore, dalla ventesima settimana di gravidanza compaiono anche le cosiddette onde di Alvarez cioè contrazioni irregolari e localizzate con pressione intrauterina di 3-5 mmHg circa e con una frequenza pari ad un minuto. Infatti con l'avanzare della gravidanza, le contrazioni diventano tra loro sempre più ravvicinate nel tempo e sempre più dolorose con effetti e conseguenze ben diversi da quelle delle contrazioni di Braxton Hicks: mentre i dolori iniziali si manifestavano in maniera dipendente dalle diverse sensibilità delle gestanti, nel periodo del travaglio si somma il dolore della dilatazione della cervice per la preparazione dell'espulsione del feto ma il fenomeno resta comunque involontario vale a dire non controllabile dalla donna, sebbene ci sia comunque una parziale dipendenza dal sistema nervoso centrale e, in particolare, dalle emozioni materne.

Oltre all'azione involontaria, l'intermittenza è un'altra caratteristica della contrazione che descrive la presenza di pause lunghe all'incirca 8-10 minuti all'inizio del travaglio e, parallelamente all'incremento della dilatazione, diminuiscono fino a 2-3 minuti di durata; al contrario, il tempo della singola contrazione parte da una breve durata di 30 s circa fino a raggiungere circa un minuto di durata. Il meccanismo prevede tre fasi: l'inizio della propagazione che avviene in corrispondenza della parte alta del fondo dell'utero, una sorta di pacemaker non differenziato anatomicamente, l'acme della contrazione in cui si raggiunge la massima pressione intrauterina in seguito alla propagazione della contrazione ed infine il rilassamento dell'utero. (Figura 2) (G. Pescetto, 2017)

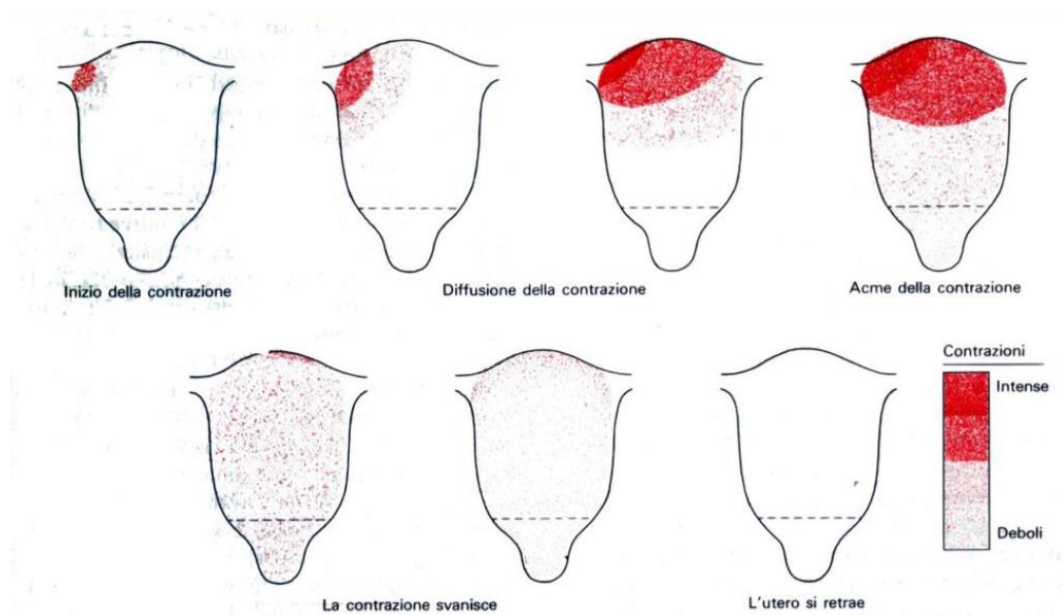


Figura 2: Propagazione della contrazione uterina.

1.3 Definizione di prematurità e diagnosi

Un bambino nato prima della 37 settimana di gestazione è considerato prematuro.

La prematurità è definita dall'età gestazionale a cui nascono i bambini. In passato, ogni neonato con peso < 2,5 kg era definito prematuro. Anche se i neonati prematuri tendono a essere piccoli, questa definizione basata sul peso non è corretta poiché molti neonati con peso < 2,5 kg sono maturi o post-termine e piccoli per l'età gestazionale; essi presentano aspetto differente e problemi diversi.

Neonati prematuri, nonché neonati pretermine tardivi delle dimensioni di alcuni neonati a termine, hanno aumentate morbilità e mortalità rispetto ai neonati a termine a causa della loro prematurità.

Età gestazionale

L'età gestazionale si definisce genericamente come il numero di settimane tra il primo giorno dell'ultimo ciclo mestruale normale della madre e il giorno del parto. Più precisamente, l'età gestazionale è la differenza tra 14 giorni prima della data del concepimento e la data del parto. L'età gestazionale non è l'età embrionale effettiva del feto, ma è lo standard universale tra ostetrici e neonatologi per descrivere la maturazione fetale.

La nascita prima di 37 settimane di gestazione è considerata prematura, i neonati prematuri sono ulteriormente classificati in diverse categorie in base al numero esatto di settimane di gestazione. Vengono infatti considerati estremamente pretermine se l'età gestazionale è inferiore a 28 settimane, molto pretermine se è inferiore dalle 28 alle 31 settimane e 6/7 giorni, moderatamente pretermine dalle 32 alle 33 e 6/7 giorni, tardo pretermine dalle 34 alle 36 e 6/7 giorni.

Peso alla nascita

I neonati prematuri tendono a essere più piccoli dei neonati a termine e sono classificati per peso alla nascita. Se il peso è minore di 1000 g viene considerato

peso estremamente basso alla nascita; se compreso tra 1000 a 1499 g molto basso mentre tra 1500 a 2500 g semplicemente basso. (Balest, 2022)

Diagnosi

I criteri per diagnosticare un travaglio pretermine non sono precisi perché l'eziologia e la sequenza di eventi che precedono il parto pretermine non sono ancora completamente compresi. Contrazioni uterine dolorose, pressione al basso ventre, aumento delle perdite vaginali e dolore lombare sono associati al parto pretermine, ma questi sintomi sono comuni anche in donne con gravidanze a normale evoluzione, rendendo quindi complessa la diagnosi di travaglio pretermine. Questa difficoltà diagnostica si traduce in una overdiagnosis in più del 50% di donne che si presentano con i sintomi di travaglio pretermine. Controlli clinici (visita vaginale, valutazione dell'attività contrattile), biochimici (fibronectina, IGF-BP1 fosforilata, PAMG-1) e biofisici (valutazione della cervicometria) da soli o in associazione sono stati utilizzati al fine di distinguere le donne che sono in travaglio pretermine da quelle che non lo sono; il valore predittivo positivo e negativo dei diversi strumenti diagnostici è condizionato dalle caratteristiche della donna esaminata (epoca gestazionale, a basso medio alto rischio di PPT). (Ragonese, Gestione del parto pretermine, 2020)

1.4 Complicanze e rischi neonatali della prematurità

L'incidenza e la gravità delle complicanze neonatali della prematurità aumentano con la diminuzione dell'età gestazionale e del peso alla nascita. Alcune complicanze (es. enterocolite necrotizzante, retinopatia della prematurità, displasia broncopolmonare, emorragia intraventricolare) sono rare nei neonati pretermine tardivi. La maggior parte delle complicanze è legata alla disfunzione per immaturità degli organi. In alcuni casi, le complicanze si risolvono del tutto; in altri, vi sono disfunzioni organiche residue.

Sistema cardiaco

L'incidenza complessiva dei difetti cardiaci congeniti strutturali tra i neonati prematuri è bassa. La complicazione cardiaca più frequente è il Dotto Arterioso Pervio, ovvero la persistenza della connessione fetale tra aorta e arteria polmonare dopo la nascita (vedi figura 3). Vi è un'elevata probabilità che il dotto arterioso non riesca a chiudersi dopo la nascita nei neonati prematuri. L'incidenza del dotto arterioso pervio aumenta con l'aumentare della prematurità; la pervietà del dotto arterioso si verifica in quasi la metà dei neonati con peso alla nascita < 1750 g e in circa l'80% di quelli < 1000 g. Da un terzo a una metà circa dei neonati con dotto arterioso pervio hanno un certo grado di insufficienza cardiaca. I neonati prematuri ≤ 29 settimane di gestazione che hanno la sindrome da distress respiratorio hanno un rischio del 65-88% di dotto arterioso pervio sintomatico. Se i bambini alla nascita sono ≥ 30 settimane di gestazione, il dotto si chiude spontaneamente nel 98% dei casi dal momento della dimissione ospedaliera. (Balest, 2022)

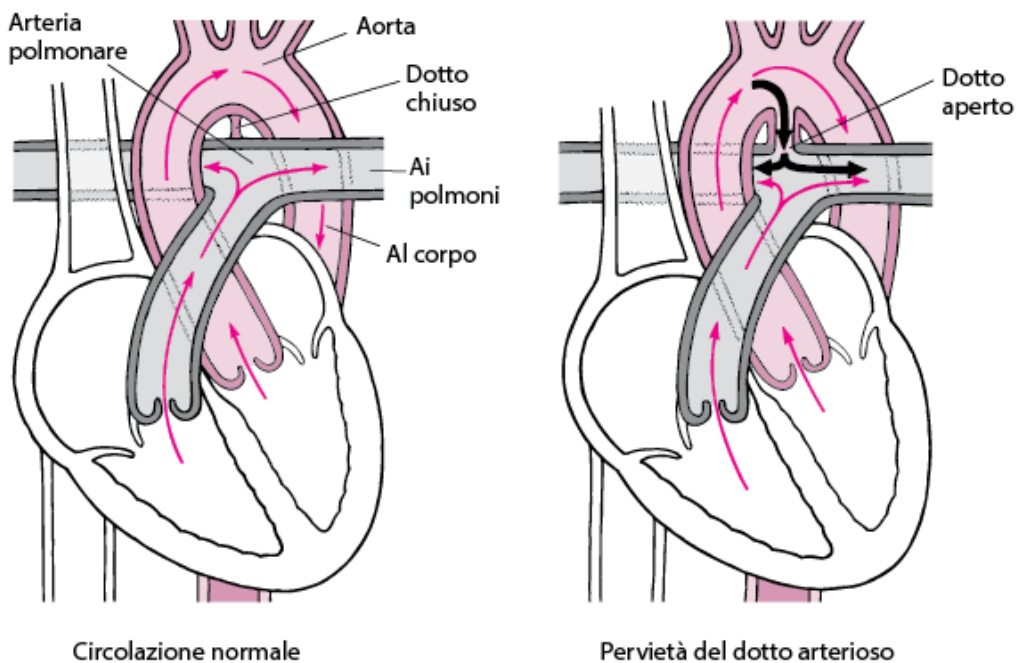


Figura 3: confronto tra cuore normale e cuore con dotto arterioso pervio

Disturbo del sistema nervoso centrale

Le complicanze del sistema nervoso centrale comprendono: scarsi riflessi di suzione e di deglutizione (può essere necessario alimentare il neonato con sondino), episodi di apnea emorragia intraventricolare e ritardi nello sviluppo e/o cognitivi.

L'imaturità del centro respiratorio a livello del tronco encefalico comporta episodi di apnea (apnea centrale). L'apnea può anche dipendere soltanto dall'ostruzione ipofaringea (apnea ostruttiva). Entrambi potrebbero essere presenti (apnea mista).

I neonati prematuri, in particolare quelli con un'anamnesi positiva per sepsi, enterocolite necrotizzante, ipossia, ed emorragie intraventricolare e/o peri-ventricolare, sono a rischio di ritardi nello sviluppo e cognitivi. Questi neonati richiedono un attento follow up durante il primo anno di vita per identificare disfunzioni uditive, visive e ritardi dello sviluppo psicomotorio.

Occhi

Le complicanze oculari comprendono retinopatia del prematuro e miopia e/o strabismo. La vascolarizzazione retinica non è completa fino quasi al termine della gravidanza. Il parto prematuro può interferire con il normale processo di vascolarizzazione, con conseguente sviluppo di vasi anomali e, talvolta, difetti della vista inclusa la cecità (retinopatia del prematuro). L'incidenza della retinopatia del prematuro è inversamente proporzionale all'età gestazionale. La malattia di solito si manifesta tra le 32 e le 34 settimane di età gestazionale. (Balest, 2022)

Tratto gastrointestinale

Le complicanze gastrointestinali comprendono: intolleranza alimentare, con un aumento del rischio di aspirazione e enterocolite necrotizzante.

L'intolleranza alimentare è estremamente frequente perché i neonati prematuri hanno un piccolo stomaco, riflessi di suzione e di deglutizione immaturi e

inadeguata motilità gastrica ed intestinale. Questi fattori impediscono un'adeguata alimentazione per via orale o tramite sondino nasogastrico e rappresentano un rischio d'inalazione. La tolleranza alimentare solitamente aumenta nel tempo.

Infezioni e reni

Le complicanze infettive comprendono sepsi e meningite.

La sepsi o la meningite sono di circa 4 volte più probabili nel neonato prematuro, verificandosi in quasi il 25% dei neonati con peso molto basso alla nascita. L'aumentata probabilità è dovuta alla necessità di impiantare cateteri intravascolari e tubi endotracheali a permanenza, alla presenza di aree di cute lesa e alla marcata riduzione dei livelli di immunoglobuline sieriche.

Le complicanze renali invece comprendono acidosi metabolica e deficit di crescita.

La funzione renale è limitata, così le soglie di concentrazione e diluizione delle urine sono diminuite. Un'acidosi metabolica e un ritardo di crescita tardivi possono risultare dall'incapacità del rene immaturo di eliminare gli acidi fissi che si accumulano in caso di dieta ad alto contenuto proteico, e come risultato della crescita ossea.

Polmoni

Le complicanze polmonari comprendono: sindrome da distress respiratorio, insufficienza respiratoria della prematurità e malattia polmonare cronica (displasia broncopolmonare).

A prescindere dalla causa, molti bambini estremamente prematuri e molto prematuri hanno persistente sofferenza respiratoria e una continua necessità di supporto respiratorio.

Il supporto respiratorio può essere somministrato con aria ambiente o con ossigeno supplementare. Se è richiesto ossigeno supplementare, deve essere utilizzata la più

bassa concentrazione di ossigeno in grado di mantenere livelli target di saturazione dell'ossigeno del 90-95%. (Balest, 2022)

Problemi metabolici

Le complicanze metaboliche comprendono ipoglicemia e iperglicemia e malattia metabolica delle ossa (osteopenia della prematurità).

La malattia del metabolismo osseo con osteopenia è comune, in particolare nei neonati estremamente prematuri. È causato da un'insufficiente assunzione di calcio, fosforo e vitamina D ed è esacerbato dalla somministrazione di diuretici e corticosteroidi. Anche il latte materno ha calcio e fosforo insufficienti e deve essere fortificato. La supplementazione di vitamina D è necessaria per ottimizzare l'assorbimento intestinale del calcio e controllare l'escrezione urinaria.

L'ipotiroidismo congenito, caratterizzato da bassa tiroxina (T4) ed elevati livelli di ormone stimolante la tiroide (TSH), è molto più comune tra i neonati prematuri rispetto ai neonati a termine. Nei neonati con peso alla nascita < 1500 g, l'aumento dell'ormone stimolante la tiroide (TSH) può essere ritardato per diverse settimane, rendendo necessario uno screening ripetuto per il rilevamento. (Wassner AJ, 2013)

Sofferenza fetale acuta e paralisi cerebrale

L'acidosi fetale è una condizione in cui il sangue del feto, a causa di mancanza di ossigeno, diventa acido, cioè a basso pH. Questa è una delle complicazioni più diffuse e pericolose. La sofferenza fetale acuta è una grave perturbazione dell'omeostasi fetale dovuta a un deficit degli scambi respiratori materno-fetali che avviene di norma durante il travaglio, con conseguente ipossia; un altro termine con cui si indica la stessa condizione è asfissia intrapartum. Al fine di uniformare il linguaggio utilizzato correntemente, la Classificazione Internazionale delle Malattie (1998) identifica, come condizione di sofferenza fetale, la presenza di acidemia fetale metabolica escludendo, dalla definizione stessa, l'equilibrio acido-base anomalo transitorio, le anomalie del ritmo e/o della

frequenza cardiaca fetale e il liquido tinto di meconio. Nel neonato asfittico, l'ipossia e l'ischemia cerebrale vanno di pari passo e si parla, pertanto, di danno ipossi-ischemico. Una delle principali condizioni cliniche responsabile di danno cerebrale, da carenza di ossigeno, è proprio l'encefalopatia ipossico-ischemica (HIE). (Morgera)

In vista di questi disturbi e complicanze ai quali possono essere soggetti i neonati pretermine, viene messa ancora di più in evidenza l'importanza di identificare e prevedere un parto pre-termine tramite lo sviluppo e l'utilizzo di tecniche sempre più efficaci e sicure.

Capitolo 2. Il segnale tocografico

2.1 Cos'è l'esame cardiotocografico

La cardiotocografia (CTG) è una registrazione composta della frequenza cardiaca fetale (dall'inglese fetal heart rate FHR; bpm) caratterizzata da frequenza, variabilità, accelerazioni, decelerazioni e dell'attività uterina materna (UCs; mmHg), della quale si misurano numero di contrazioni, durata, tono basale e intensità. Durante la gravidanza, la CTG è un test diagnostico della condizione e del benessere fetale ogni volta che insorgono complicanze acute o croniche. Durante il travaglio, la CTG fornisce un'indicazione continua della risposta fetale alle contrazioni e agli interventi uterini. Essa è ottenuta tramite un trasduttore a ultrasuoni posizionato sull'addome della madre. (Spencer, 1992)

L'efficacia della cardiotocografia intrapartum è stata valutata nella maggioranza dei casi sui feti a termine. Vi sono poche evidenze scientifiche riguardo alla valutazione del monitoraggio intrapartum dei feti pretermine e al suo valore nel ridurre la mortalità perinatale e gli esiti neonatali. Si afferma che una CTG normale è rassicurante e indica che il feto sta sostenendo bene il travaglio, un tracciato sospetto invece non indica necessariamente che sia presente un'ipossia o acidosi fetale. I feti pretermine hanno una ridotta risposta adattativa allo stress rispetto a quelli a termine e il passaggio da una CTG rassicurante a una non rassicurante avviene più frequentemente e con maggior rapidità: è quindi necessaria tempestività nell'identificazione dei segni cardiotocografici d'allarme per valutare le scelte cliniche d'intervento. Le modificazioni fisiologiche della frequenza cardiaca nelle diverse epoche gestazionali e lo sviluppo dei sistemi cardiovascolare e neurologico giustificano le variazioni dei parametri della CTG nei feti pretermine. (Ragonese, Gestione del parto pretermine, 2020)

Il risultato di questo esame è il tocogramma, un tracciato sul quale saranno visibili due linee: la linea corrispondente alla frequenza cardiaca e la linea corrispondente alle contrazioni uterine, indicate con dei picchi quando sono più forti e da una linea

piatta se assenti. L'asse delle ascisse rappresenta il tempo, mentre l'asse delle ordinate rappresenta l'intensità delle contrazioni.

Questo tracciato verrà analizzato per valutare il benessere fetale secondo una serie di parametri che andremo ad elencare e descrivere successivamente.

2.2 Elaborazione del segnale tocografico

Cosa si registra?

Si monitora l'attività uterina (numero di contrazioni, durata, tono basale), che è ciò che andremo ad analizzare più nel dettaglio.

Il fenomeno della contrazione dell'utero materno viene registrato misurando la pressione intrauterina in millimetri di mercurio (mmHg) o in kilo Pascal (kPa) al variare del tempo: l'andamento ondulatorio e a campana riflette il meccanismo di propagazione dell'impulso che nasce a livello del fondo uterino in prossimità dell'inserzione delle tube, in particolare quella destra, come una sorta di pacemaker naturale e si diffonde in tutto il corpo per poi infine rilassarsi in maniera graduale. Come nel caso della FHR, anche il tracciato dell'attività contrattile è caratterizzata da diversi parametri (vedi figura 4): il primo è la linea di base, chiamata anche tono a riposo, ed indica la pressione più bassa che si può registrare fra due contrazioni; la durata è l'intervallo di tempo dall'inizio della contrazione al suo rilassamento; la frequenza è invece il numero delle contrazioni che si verificano ogni 10 minuti di tempo e, infine, l'ampiezza o intensità della contrazione rappresenta la differenza fra il tono basale e l'acme, quindi il range di pressione in cui varia la contrazione. (Ragonese, 2018)

Con il toco dinamometro può essere valutata con attendibilità solo la frequenza delle contrazioni, ma un aumento della loro intensità e della loro durata può contribuire a cambiamenti della FHR. (Ragonese, 2018)

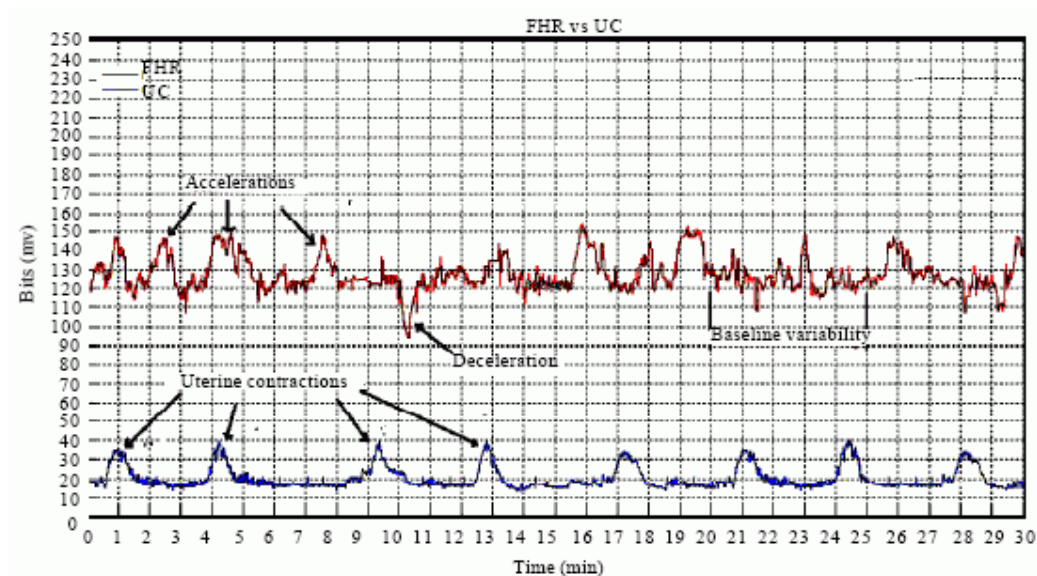


Figura 4: Tracciato CTG (contrazioni uterine in blu)

Processamento del segnale

Il processamento del segnale è una parte fondamentale dell'analisi e dell'interpretazione dei segnali uterini registrati durante la gravidanza. Le tecniche del processamento del segnale possono variare a seconda dell'obiettivo dell'analisi, ma in generale, includono l'acquisizione dei dati, la pre-elaborazione, la segmentazione, l'estrazione delle caratteristiche, l'analisi temporale e spettrale, la classificazione e la diagnosi e infine l'interpretazione e il monitoraggio. Andiamo a vedere nello specifico alcune di queste tecniche.

2.2.1 Acquisizione dei dati

Per quanto riguarda l'acquisizione dei dati essa può avvenire mediante l'utilizzo di un metodo di rilevazione del segnale interno o esterno. Nello specifico il metodo esterno è un esame semplice, non invasivo, e privo di rischi sia per la gestante che per il feto. Si esegue poggiando due trasduttori sull'addome materno che vengono

mantenuti in posizione mediante due fasce elastiche (vedi Figura 5). Il primo trasduttore, il toco, si posiziona sull'addome materno a livello del fondo dell'utero e rileva le contrazioni. Il sensore registra le variazioni di pressione della parete addominale dovute alle contrazioni e questi dati vengono tradotti in un grafico stampato dalla macchina. Il cardio, una sonda ad ultrasuoni (come quella dell'ecografo), rileva la frequenza cardiaca fetale (FHR) e l'operatore si occupa di poggiarla sull'addome materno in base alla posizione del dorso del feto individuata in seguito all'utilizzo delle manovre di Leopold.

L'apparecchio traduce le variazioni del battito anche in questo caso in un grafico, che viene stampato in forma cartacea.

È richiesta una durata minima di 20 minuti per interpretare correttamente una registrazione CTG a causa dei cambiamenti nello stato di sonno e dell'attività uterina. La velocità della registrazione è in genere di 1 cm al minuto e 10 minuti intercorrono fra gli intervalli stampati sulla carta millimetrata. (Cappadona)

Se non risulta possibile acquisire un segnale adeguato con la rilevazione esterna o se si sospetta un'aritmia fetale, in assenza di controindicazioni, la rilevazione interna risulta essere la tecnica d'elezione. (Ragonese, 2018)

Nei cardiotocografi classici, le due sonde sono collegate da cavetti al corpo centrale dell'apparecchio e durante la misurazione la futura mamma deve rimanere ferma. Se i bambini sono due si utilizza lo stesso apparecchio misurando prima il cuore di un fratellino, poi l'altro. La difficoltà aumenta se i nascituri sono tre o più.

La cardiotocografia può essere effettuata a partire dalla 30esima settimana di gravidanza, ma di norma è raccomandata dalla 37esima. Salvo indicazioni specifiche, si ripete l'esame una volta a settimana fino all'insorgere del travaglio. Ogni sessione di monitoraggio ha una durata minima di mezz'ora. È possibile che in questo lasso di tempo il bambino sia addormentato e la frequenza risulti pertanto più regolare e monotona rispetto allo stato di veglia. In questi casi si attende qualche minuto che il piccolo si svegli, oppure si tenta di ridestarlo con un delicato massaggio o somministrando alla donna una bevanda zuccherata.

In corso di travaglio, la cardiocotografia viene normalmente ripetuta ogni mezz'ora, ma se le circostanze lo rendono necessario, la misurazione può essere continua per tutta la durata. Alcuni punti nascita seguono questa prassi di routine, per intervenire tempestivamente in presenza di segni che facciano sospettare una sofferenza fetale. (Cappadona)

La scala orizzontale utilizzata per la registrazione e rappresentazione grafica del CTG è comunemente nota come “velocità di scorrimento della carta”. Sono disponibili tre velocità, ossia 1, 2 e 3 cm/min. È importante che la velocità di scorrimento sia uniformata in ciascun centro, in quanto l'interpretazione del CTG può differire in base alla velocità di scorrimento utilizzata (ad esempio, la variabilità a 3 cm/minuto appare ridotta ad un clinico abituato ad utilizzare una velocità di 1 cm/min). Nella maggioranza dei Paesi Europei si utilizza la velocità di scorrimento della carta di 1cm/minuto. (Ragonese, 2018)



Figura 5: Cardiotocografo esterno

2.2.2 Filtraggio e segmentazione del segnale

Filtraggio

La pre-elaborazione del segnale comprende in particolare tecniche di filtraggio e di rimozione degli artefatti dovuti al movimento della paziente o a disturbi esterni che devono essere identificati e rimossi o corretti.

Tra le tecniche di filtraggio comuni per il segnale tocografico troviamo quindi il filtro tipo passa-basso, spesso utilizzato per rimuovere le componenti ad alta frequenza. Questo tipo di filtro consente di mantenere solo le componenti a bassa frequenza che sono rilevanti per il monitoraggio delle contrazioni uterine. L'altro filtro molto utilizzato è il filtro di notch, che serve a rimuovere interferenze a frequenze specifiche, generalmente 50-60 Hz. Ad esempio, possono essere utilizzati per eliminare il rumore causato da apparecchiature elettroniche o da altre sorgenti di interferenza. Il filtro di Kalman è un filtro ricorsivo utilizzato per stimare lo stato di un sistema dinamico in presenza di rumore. Può essere applicato per rimuovere il rumore e migliorare la stima delle contrazioni uterine. Si possono anche utilizzare filtri adattivi e filtri cosiddetti media mobile: i primi servono per eliminare componenti di rumore che possono variare nel tempo, si adattano automaticamente alle condizioni del segnale per rimuovere il rumore; quelli media mobile invece calcolano la media dei campioni in una finestra mobile e sostituiscono ciascun campione con il valore medio della finestra e ciò può essere molto efficace nel livellare piccole fluttuazioni nel segnale. Infine è da non escludere la possibilità di eseguire sempre un filtraggio manuale, questo metodo richiede comunque un'analisi attenta dei dati da parte di un operatore esperto.

L'efficacia del filtraggio dipenderà dalle sorgenti di rumore presenti. È importante selezionare e configurare il tipo di filtro appropriato in base alle caratteristiche del segnale e alle esigenze dell'applicazione. Inoltre, il filtraggio deve essere eseguito con attenzione per evitare la distorsione del segnale utile. (Cappadona)

Segmentazione

La segmentazione del segnale tocografico è un processo che consiste nel dividere il segnale in segmenti più piccoli o finestre temporali, al fine di analizzare le contrazioni uterine o altre caratteristiche rilevanti del segnale in modo più dettagliato. La segmentazione è una parte cruciale dell'elaborazione del segnale e può essere effettuata in vari modi a seconda degli obiettivi dell'analisi, inoltre una segmentazione accurata è fondamentale per l'interpretazione dei dati tocografici. Ci sono diversi metodi di segmentazione, uno di questi è la segmentazione basata su soglia. Questo metodo implica l'applicazione di una soglia al segnale per identificare le regioni in cui l'attività supera una certa intensità. Ad esempio, è possibile definire una soglia di intensità e identificare le contrazioni uterine quando il segnale supera questa soglia. Le regioni sopra la soglia possono quindi essere considerate come segmenti. Per quanto riguarda invece la segmentazione basata su derivate, vengono calcolate le derivate del segnale, come la derivata prima o seconda, per identificare i punti di massima variazione. Questi punti possono essere utilizzati come indicatori di inizio e fine di una contrazione uterina o di altre caratteristiche di interesse.

C'è poi la segmentazione basata su algoritmi di rilevamento di picchi che possono essere utilizzati per individuare i picchi nel segnale che spesso corrispondono all'inizio e alla fine delle contrazioni uterine. Una volta identificati i picchi, è possibile segmentare il segnale in base a essi.

In alcuni casi, è possibile suddividere il segnale EHG in finestre temporali fisse di lunghezza predeterminata. Ad esempio, si possono utilizzare finestre di 5 minuti per analizzare l'attività uterina durante intervalli di tempo specifici. Questo è invece il metodo di segmentazione basata su finestre temporali fisse. Infine ci sono delle tecniche basate su metodi più avanzati, le quali utilizzano tecniche di apprendimento automatico, come reti neurali artificiali o algoritmi di clustering, per identificare automaticamente le regioni di interesse nel segnale EHG. (Spencer, 1992)

2.2.3 Estrazione delle caratteristiche

Questa è una fase cruciale nell'analisi dei dati e nell'interpretazione delle contrazioni uterine. Le caratteristiche estratte sono utilizzate per descrivere e quantificare l'attività uterina e possono essere utilizzate per scopi diagnostici o di monitoraggio. L'estrazione dipenderà dagli obiettivi dell'analisi e dalle specifiche necessità cliniche e, una volta estratte queste caratteristiche, possono essere utilizzate per valutare la progressione del travaglio, diagnosticare condizioni mediche o monitorare la salute della madre e del feto.

Tra le caratteristiche principali troviamo la frequenza delle contrazioni che indica quante contrazioni si verificano in un determinato periodo di tempo. Può essere calcolata contando il numero di picchi corrispondenti alle contrazioni nell'intervallo di interesse. La durata delle contrazioni rappresenta quanto tempo dura ciascuna contrazione uterina. Può essere calcolata misurando l'intervallo di tempo tra l'inizio e la fine di ciascuna contrazione. Altro parametro molto importante è l'intensità delle contrazioni che è una misura dell'ampiezza del segnale durante una contrazione. Può essere calcolata utilizzando la media o il picco dell'ampiezza all'interno di ciascuna contrazione. L'intervallo di tempo tra la fine di una contrazione e l'inizio della successiva è un'altra caratteristica da considerare in quanto può essere utilizzata per valutare la regolarità delle contrazioni.

Molto importanti sono anche le caratteristiche spettrali. L'analisi spettrale può essere utilizzata per estrarre caratteristiche frequenziali dal segnale, come la frequenza dominante o le bande di frequenza significative.

Altre caratteristiche possono essere estratte dalla forma d'onda del segnale, come la pendenza dei picchi delle contrazioni, l'asimmetria delle contrazioni e così via.

La valutazione di alcune di queste caratteristiche verrà trattata in seguito nel paragrafo dedicato del terzo capitolo. (Cappadona)

2.2.4 Valutazione delle caratteristiche

Contrazioni uterine

In condizioni standard il valore medio della linea di base, misurato tramite un catetere di pressione intrauterino, è all'incirca di 10 mmHg e può variare fino a raggiungere il valore di 20 mmHg, come nel caso di eccessiva stimolazione con ossitocina: in questo caso, possono insorgere problematiche nello scambio materno-fetale poiché la pressione eguaglia quella interna alla camera intervillosa. L'ampiezza della contrazione uterina varia a seconda dello stadio in cui si trova la donna nel periodo antecedente al parto: all'inizio del travaglio si hanno valori che si aggirano attorno ai 25 mmHg, nel periodo della dilatazione si raddoppia e, infine, in fase di espulsione fetale si raggiungono anche i 60-80 mmHg. Per quanto riguarda la frequenza, essa aumenta da 3-5 fino a 5-7 contrazioni registrate in 10 minuti ma dipende fortemente dai singoli casi e dalle specifiche condizioni materne; inoltre, la durata non si modifica nel periodo di travaglio ma rimane più o meno costante intorno ai 60-80 s per poter permettere il necessario scambio materno-fetale di sostanze gassose. La durata in ogni caso può oscillare in un intervallo di tempo tra i 45 e i 120 s (vedi Figura 6).

L'attività contrattile aumenta in maniera graduale a partire dal verificarsi delle contrazioni di Braxton Hicks: in particolare, si può osservare un incremento progressivo dell'intensità e della frequenza come indice di maturazione della cervice dell'utero materno; inoltre, anche successivamente all'espulsione del feto si possono registrare ulteriori contrazioni date dall'accorciamento delle fibre miometriali mirato all'adattamento alla nuova condizione postpartum e favorisce così il distacco degli annessi fetali, tra cui la placenta.

Le contrazioni sono essenziali per la progressione del travaglio, ma comprimono i vasi del miometrio e possono causare una riduzione transitoria della perfusione placentare e/o compressione del cordone ombelicale.

Con il termine tachisistolia si indica un'eccessiva frequenza delle contrazioni ed è definita come la presenza di più di 5 contrazioni in 10 min, in due periodi di 10 min

successivi, oppure complessivamente come media in un periodo di 30 min. (Ragonese, 2018)

Quindi l'attività contrattile uterina è definita normale se sono presenti fino a 5 contrazioni in 10 min e per un'osservazione di 30 min, si parla invece di attività uterina eccessiva in presenza di più di 5 contrazioni in 10 min, senza alterazioni della FHR (tachisistolia), o in presenza di contrazioni uterine che durano più di 2 min e/o che si verificano ogni 60 s, senza alterazione della FHR. (Morgera)

L'aumento della frequenza delle contrazioni uterine, quindi la condizione di tachisistolia, è una componente del gruppo di condizioni causali che possono portare a ipossia e acidosi fetale e aumentare il rischio di danno neurologico neonatale. Uno studio si è occupato in particolare di rivalutare e ridefinire il limite della frequenza delle contrazioni uterine. Abbiamo visto come per la maggior parte delle società ostetriche internazionali, 5 contrazioni ogni 10 min in media su 30 min sono considerate il limite superiore della normale attività uterina, ma si ipotizza che potrebbe essere più sicuro adottare un limite massimo di 4 contrazioni ogni 10 min. Durante l'ultima ora prima del parto, un limite a 4 contrazioni per 10 min ha funzionato meglio di un limite a 5 contrazioni per 10 min per consentire l'identificazione precoce dei rischi di esiti anomali. Quanto più a lungo l'UCF veniva aumentato, tanto peggiori erano i risultati misurati e le contrazioni della regione >4 ma ≤ 5 contrazioni identificavano l'inizio di un peggioramento delle condizioni.

In conclusione abbassare la soglia raccomandata da 5 a 4 contrazioni per periodo di 10 min come media su 30 min facilita il rilevamento precoce di feti potenzialmente compromessi e fornisce anche un contributo importante a un approccio contestualizzato multicomponente alla valutazione del rischio. (Marco I Evans, 2021)

Interpretazione e classificazione dei tracciati

La Cardiotocografia ci permette di individuare e distinguere segnali di ipossia lieve-media e pattern correlati invece all'ipossia grave, con alto rischio di acidosi

metabolica del feto. Essa infatti non è uno strumento facile e non si la può apprendere correttamente senza una adeguata formazione di base. Ogni sala parto deve fare riferimento ad una classificazione della cardiocografia discussa e condivisa: tutta l'equipe, medici ed ostetriche, deve fare della classificazione uno strumento comunicativo fondamentale, perché tutti in sala parto devono parlare la stessa lingua e ogni parola utilizzata deve avere per tutti lo stesso significato semantico e clinico. (Danti)

I due parametri registrati tramite la CTG, cioè la frequenza cardiaca fetale e l'attività contrattile dell'utero, sono strettamente correlati per la diagnosi in gravidanza: ad esempio, un basso valore di tono a riposo della pressione intrauterina può compromettere il meccanismo di ossigenazione fetale e spiegare la presenza di decelerazioni tardive o di tipo II.

Nel caso in cui vengano rilevate due contrazioni a distanza di tempo inferiore ai due minuti, va effettuato il monitoraggio per almeno 10 minuti; se troppo ravvicinate o rallentate, con una variazione dei movimenti fetali, è fondamentale intervenire per evitare un travaglio prolungato e rischi per il bambino.

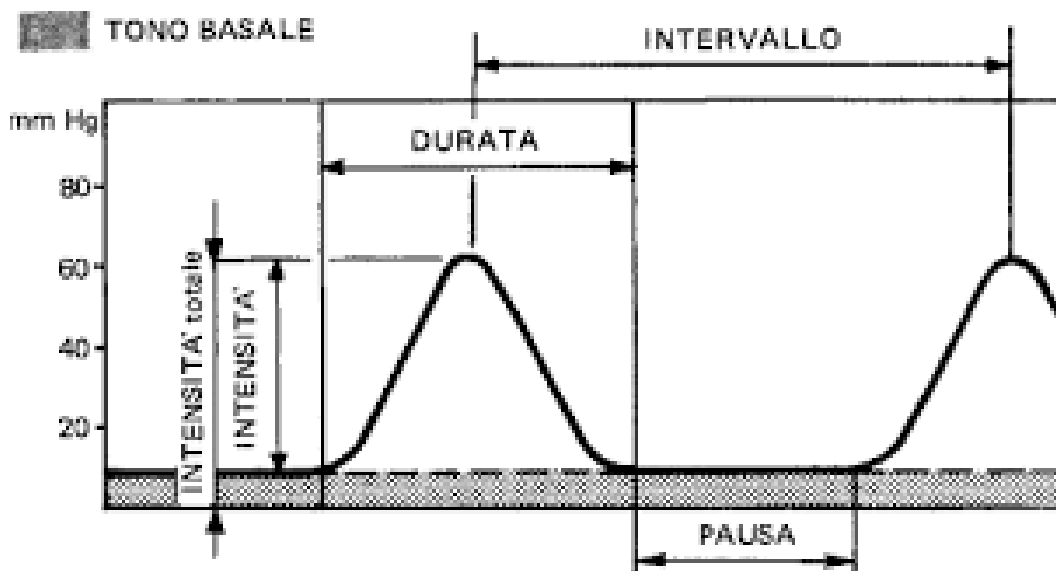


Figura 6: Parametri che vengono valutati per la classificazione del tracciato

2.3 Digitalizzazione del segnale

Nonostante la disponibilità di altri test, la cardiocografia (CTG) rimane la valutazione clinica più popolare per la valutazione del benessere fetale in tutto il mondo. I medici in genere interpretano i due segnali CTG acquisiti simultaneamente mediante ispezione visiva. Di conseguenza, la diagnosi è soggettiva e fortemente dipendente dall'esperienza del clinico, per cui la sensibilità e la specificità del CTG sono ancora lungi dall'essere soddisfacenti. L'analisi CTG computerizzata è stata proposta per contrastare la variabilità inter-soggetto dell'interpretazione visiva del CTG e per aumentarne l'affidabilità. Tuttavia, la mancanza di database di segnali digitali ha limitato la diffusione delle procedure automatiche di analisi CTG.

Per molto tempo i referti CTG sono stati stampati su carta per la consultazione clinica, pratica ancora oggi molto diffusa. Di conseguenza, gli ospedali materni hanno archiviato database di referti cartacei che occupano molto spazio, sono difficili da gestire, sono soggetti a deterioramento nel tempo e soprattutto non vengono utilizzati negli studi retrospettivi per promuovere l'analisi CTG computerizzata.

Recentemente, una procedura software denominata "eCTG" è stata proposta per estrarre segnali FHR e UC da immagini CTG digitali, rappresentando uno strumento adatto per trasformare i database CTG cartacei in database CTG digitali, che sono molto più facili da archiviare, mantenere e gestire e più utili per gli studi di ricerca come sottolineavamo precedentemente. Il processo di scansione è abbastanza semplice, ma la qualità dell'immagine risultante dipende dalle impostazioni dello scanner e sulla capacità dell'utente/scanner di evitare l'effetto vite (orientamento dell'immagine rispetto allo scanner). Chiaramente, la qualità dei segnali FHR e UC estratti dipende dalla qualità dell'immagine CTG scansionata.

I segnali CTG originali vengono tracciati su una griglia CTG e salvati in base alle caratteristiche (formato, risoluzione e vite) scelte dall'utente. Le immagini CTG

digitali ottenute vengono inviate a eCTG per ottenere i segnali CTG estratti, come possiamo vedere dallo schema in Figura 7 (segue).

(Sbrollini Agnese B. L., 2019)

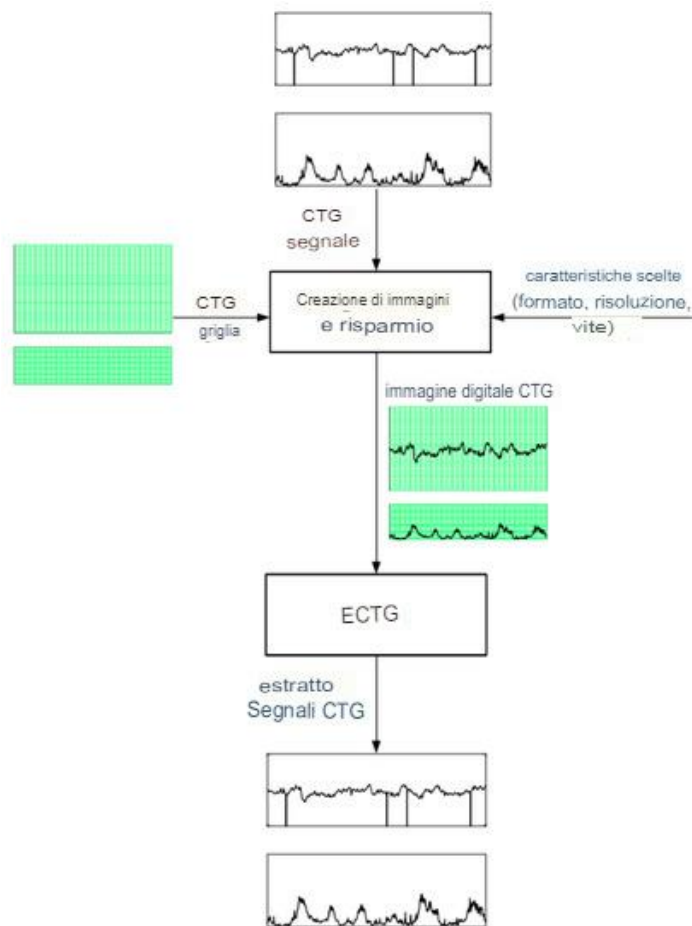


Figura 7: Processo per ottenere i segnali estratti a partire dalle immagini CTG digitali. (Sbrollini Agnese B. L., 2019)

Frequenza di campionamento

La cardiocografia (CTG) viene generalmente fornita su tracce stampate e la digitalizzazione del segnale CTG è importante per le valutazioni successive. In genere, i tracciati FHR e UC vengono analizzati visivamente e interpretati dai medici. Recentemente, sono state sviluppate applicazioni software come CTG Analyser per supportare l'interpretazione visiva del CTG rendendola più obiettiva e indipendente dall'esperienza del medico. L'analisi automatica del CTG richiede la digitalizzazione delle tracce CTG e quindi la valutazione di una corretta frequenza di campionamento (SF) che minimizzi gli sforzi computazionali senza compromettere l'interpretazione del CTG. Le tracce FHR e UC, originariamente campionate a 4 Hz, sono state sotto-campionate a 2 Hz, 1 Hz, 0,4 Hz e 0,2 Hz e analizzate automaticamente utilizzando l'analizzatore CTG. Alla fine, i risultati ottenuti attraverso l'analisi automatica sono stati confrontati con annotazioni visive, prese come riferimento. Un indice statistico cumulativo (CSI), compreso tra 0,00% e 100,00%, è stato definito come una combinazione lineare di valore predittivo positivo, sensibilità, tasso di falsi positivi e tasso di falsi negativi. La frequenza di campionamento ottimale è stata definita come quella che massimizza il CSI. Se CSI mostrava lo stesso valore per più di una frequenza di campionamento, la più bassa veniva selezionata come ottimale poiché riduceva al minimo gli sforzi computazionali. I risultati indicano che la frequenza ottimale per FHR è di 2 Hz (CSI \geq 85,41%), mentre la frequenza ottimale per UC è di 0,2 Hz (CSI = 75,21%). (Sbrollini Agnese B. L., 2019)

2.4 Limiti della cardiocografia

Per quanto l'esame cardiocografico abbia degli obiettivi finali diagnostici molto importanti, purtroppo non sempre riesce a raggiungerli e infatti esso presenta delle limitazioni.

La storia dell'implementazione clinica di questa metodica inizialmente si era correlata ad una diminuzione delle morti fetali durante il travaglio di parto e questo ha generato aspettative elevate e alimentato la speranza di poter dimezzare in poco tempo la mortalità e morbilità perinatale, tanto che fu proposto l'utilizzo della cardiocografia per identificare tempestivamente i feti a rischio neurologico e ridurre, quindi, del 50% i casi di ritardo mentale severo, erroneamente ritenuti per metà parto-correlati.

Purtroppo però le aspettative riposte in questa metodica si sono rivelate molto superiori a quello che realmente essa poteva offrire.

Va sottolineato che la cardiocografia è in grado di dare informazioni sul benessere fetale solo nel momento in cui viene effettuata la registrazione e non ha pertanto alcuna capacità predittiva per gli eventi acuti.

Inoltre se è facile distinguere una situazione di perfetta normalità e una invece di patologia grave e prolungata, non è chiaro il significato di modificazioni peggiorative intermedie e soprattutto per quanto tempo un feto sano a termine possa tollerarle.

Quello che emerge ad oggi dalle evidenze scientifiche è che la cardiocografia continua durante il travaglio è utile nelle gravide a rischio elevato di ipossia, ma non è di vantaggio rispetto all'auscultazione intermittente nelle donne a basso rischio. (Alfirevic Z, 2017)

Data l'esistenza di limiti documentati della cardiocografia di cui bisogna essere a conoscenza per un buon uso di questa tecnologia, se ne citano i principali. Il primo consiste in un'alta incidenza di falsi positivi: nonostante esista una forte associazione tra alcuni pattern di frequenza cardiaca fetale e lo stato di ipossia/acidosi la loro capacità di individuare neonati con o senza acidosi metabolica è limitata. Per questo motivo questi pattern CTG possono essere considerati degli indicatori dotati di elevata sensibilità, ma con bassa specificità e basso valore predittivo positivo.

Il secondo limite è rappresentato dalla presenza di significative differenze interpretative sia inter sia intra operatore: la soggettività nell'analisi delle caratteristiche cardiocografiche è un limite non trascurabile. Esiste una notevole

differenza nell'interpretazione della CTG sia intra che interosservatore legata all'elevato numero di fattori che influenzano il ritmo cardiaco fetale e anche gli esperti non concordano fra loro sull'interpretazione di uno stesso tracciato.

L'interpretazione del tracciato quindi dipende molto dalla valutazione dell'operatore, con una lettura dei dati variabile a seconda dello specialista. Questo limite però può essere superato grazie alla cardiocografia computerizzata, ossia il monitor viene collegato ad un computer, al quale sono trasmessi tutti i dati e i valori del battito fetale al minuto, per essere letti. Se ci sono dei valori non rassicuranti vengono segnalati dal programma in tempo reale senza errori di interpretazione. (Ji Young Kwon, 2016)

Gli altri limiti invece comprendono la mancanza di un sistema di classificazione univoco, la presenza di differenze nelle tecniche di registrazione e di artefatti tecnici e il fatto che la CTG sia una rappresentazione di un segnale indiretto delle condizioni fetali.

Uno degli studi a conferma dell'alto tasso di falsi positivi è stato svolto da Ana Pinas ed Edwin Chandraharan, i quali sostengono che sebbene il CTG sia stato inizialmente sviluppato come strumento di screening per prevedere l'ipossia fetale, il suo valore predittivo positivo per l'ipossia fetale intrapartum è solo del 30% circa. Anche se sono state sviluppate diverse classificazioni internazionali con l'obiettivo di definire combinazioni di caratteristiche che aiutano a predire l'ipossia fetale intrapartum, il tasso di falsi positivi del CTG è elevato (60%). Inoltre, non si è verificato un miglioramento dimostrabile nel tasso di paralisi cerebrale o di morti perinatali dall'introduzione del CTG nella pratica clinica circa 45 anni fa. Tuttavia, si è verificato un aumento significativo dei tagli cesarei intrapartum e dei parti vaginali operativi. Sfortunatamente, le linee guida esistenti utilizzano l'interpretazione visiva del CTG basata sul "riconoscimento del modello", che è irto di variabilità inter e intra osservatore. Infatti come detto prima una delle limitazioni è proprio la mancanza di un sistema di classificazione e interpretazione univoco. Pertanto, i medici devono comprendere la fisiologia alla base dei cambiamenti della frequenza cardiaca fetale e rispondere di conseguenza, invece di affidarsi esclusivamente alle linee guida per la gestione. (Ana Pinas, 2015)

Un altro studio a cui possiamo fare riferimento ha come obiettivo quello di valutare l'efficacia del CTG prenatale (sia valutazioni tradizionali che computerizzate) nel migliorare i risultati per madri e bambini durante e dopo la gravidanza. La conclusione a cui sono arrivati gli autori dello studio afferma però che non vi è alcuna prova chiara che il CTG prenatale migliori l'esito perinatale, ma sono necessari ulteriori studi incentrati sull'uso del CTG computerizzato in popolazioni specifiche di donne con aumentato rischio di complicanze. (Grivell RM, 2015)

Un ultimo esempio molto significativo ci viene dato dalla rete delle unità di medicina materno-fetale dell'Istituto nazionale per la salute infantile e lo sviluppo umano (NICHD MFMU), la quale ha eseguito uno studio osservazionale prospettico in cieco sulla frequenza delle contrazioni uterine per rilevare e prevedere rispettivamente il travaglio e il parto pretermine. L'obiettivo dello studio era valutare la sensibilità, la specificità e il valore predittivo positivo e negativo di varie misure della frequenza di contrazione uterina. I dati raccolti da 306 donne hanno rivelato che la frequenza delle contrazioni era significativamente maggiore nelle donne che alla fine avrebbero partorito prima piuttosto che dopo la 35a settimana di gestazione. Tuttavia, sia la sensibilità che il valore predittivo positivo di qualsiasi misura della frequenza di contrazione per prevedere la nascita pretermine erano scarsi. La frequenza delle contrazioni non è aumentata significativamente entro 1 o 2 settimane da un episodio di travaglio pretermine. Questi risultati servono a spiegare l'assenza di un'associazione tra sorveglianza basata sulle contrazioni e parto pretermine in studi randomizzati condotti in donne a rischio di parto pretermine. (Iams, 2003)

Capitolo 3. Metodi per la valutazione del parto pretermine utilizzando il segnale tocografico

Per quanto notevole possa sembrare oggi, la prevenzione della nascita pretermine non è sempre stata vista come un obiettivo desiderabile. Il travaglio prematuro era visto come il risultato naturale e probabilmente desiderabile di qualcosa di anormale durante la gravidanza che minacciava la salute della madre e/o del feto. C'era una notevole riluttanza a interferire con il travaglio pretermine per ragioni sia scientifiche che sociali. (Iams, 2003)

Ad oggi la previsione della nascita pretermine è ancora incerta e numerosi scienziati sono alla ricerca di metodi non invasivi per migliorarne la prevedibilità. Ciò che andremo a trattare in questo capitolo saranno proprio i diversi metodi proposti per la caratterizzazione del parto pretermine e a termine attraverso l'analisi del segnale tocografico.

3.1 Caratterizzazione e classificazione automatica delle registrazioni uterine pretermine e a termine

Ipotesi e obiettivi

Il primo studio che andiamo a esaminare si propone di sviluppare un metodo nuovo e migliorato per la previsione automatica della nascita pretermine.

Esso propone i valori delle ampiezze di picco degli spettri di potenza normalizzati del segnale come nuovo marcatore biofisico per la valutazione preliminare di pericolo di parto pretermine.

Iniziamo col sottolineare che la gravidanza è un processo lungo e tutti i meccanismi fisiologici alla base dell'utero e la loro evoluzione, sono ancora poco compresi. Si ritiene quindi che i segnali di eccitabilità dell'utero non siano limitati a eventi contrattili efficienti, che rappresentano solo una piccola frazione della durata totale

della gravidanza, ma importanti meccanismi fisiologici possono essere presenti anche al di fuori degli intervalli di contrazione e a frequenze più elevate. (Franc Jager S. L., 2018)

La durata degli intervalli di contrazione quindi rappresenta solo una parte di questo periodo, mentre nel resto si verificano altre attività elettriche e intervalli fittizi, ovvero intervalli in cui le contrazioni sono inefficaci e non danno un contributo alla progressione del travaglio. Il motivo per cui si considerano anche gli intervalli fittizi è quello non solo di sfruttare al meglio tutto il segnale nel suo complesso, ma anche quello di avere informazioni importanti sullo stato e sul comportamento dell'utero durante la gravidanza, in quanto si vanno ad analizzare due situazioni opposte per avere un confronto significativo tra la normalità ed eventuale condizione patologica. (Franc Jager K. G., 2020)

Finora nessuno degli studi è stato dedicato agli intervalli di non contrazione e inoltre nessuno era dedicato all'analisi della frequenza del tocogramma esterno (segnale TOCO) nella banda di frequenza superiore a 1,0 Hz. Perciò per comprendere meglio il comportamento dei processi fisiologici uterini, si è deciso di “ascoltare” l’utero, per la prima volta durante gli intervalli di non contrazione, attraverso l’intero spettro dei segnali elettroisterografici (EHG) e TOCO, fino a 5,0 Hz, e di prestare particolare attenzione alla banda di frequenza superiore a 1,0 Hz, che trasporta informazioni sull'attività elettrica e meccanica dell'utero dovuta al cuore materno.

L’EHG è una tecnica che registra in modo non invasivo l’attività elettrica associata alla contrazione delle cellule miometriali dell’utero della parete addominale materna.

Riassumendo quindi in breve gli obiettivi dello studio, si vogliono caratterizzare le registrazioni uterine dei segnali EHG accompagnati dal segnale TOCO registrato simultaneamente per donne incinte (pretermine, a termine) e per donne non incinte, in termini di spettri di potenza e spettrogrammi normalizzati.

Si passerà poi a verificare l'ipotesi che la regione di frequenza dei segnali EHG e TOCO superiore a 1,0 Hz, contenente le componenti di frequenza dovute all'influenza del cuore materno (frequenza cardiaca materna con armoniche più elevate), fornisce caratteristiche importanti per la previsione efficiente della nascita pretermine. Successivamente si verificherà anche l’ipotesi secondo cui gli intervalli

di non contrazione dei registri uterini, sono ugualmente o addirittura più importanti per la previsione accurata della nascita pretermine rispetto agli intervalli di contrazione, come abbiamo anticipato poco prima.

Innanzitutto si vanno quindi a caratterizzare quantitativamente gli spettri di potenza degli intervalli di non contrazione oltre agli spettri di potenza degli intervalli di contrazione uterina, utilizzando i segnali EHG e TOCO delle donne incinte e non gravide. Si dimostra che l'influenza del cuore materno sull'utero in senso elettromeccanico è misurabile tramite l'analisi del dominio della frequenza dei segnali nella regione di frequenza superiore a 1,0 Hz.

I risultati della caratterizzazione hanno rivelato che le ampiezze di picco degli spettri di potenza normalizzati dei segnali della contrazione e degli intervalli fittizi nella banda di frequenza 1,0-2,2 Hz, sono elevati solo durante le gravidanze a termine, quando il parto è ancora lontano e sono bassi quando il parto è vicino. Si nota però che queste ampiezze di picco sono basse anche durante le gravidanze pretermine, quando si suppone che il parto sia ancora lontano, suggerendo quindi il pericolo di parto pretermine, e sono bassi o appena presenti anche per le donne non incinte.

Inoltre, si verifica l'entità dell'influenza del cuore materno su un utero gravido in senso elettromeccanico attraverso l'accuratezza della classificazione ottenuta per i dati delle donne non incinte rispetto ai dati delle donne incinte. Infine, sono state valutate le prestazioni di classificazione del metodo proposto per classificare i parti pretermine e quelli a termine sulla base dell'intero record EHG del DB TPEHG. Da questa valutazione si è dedotto che le ampiezze di picco degli spettri di potenza normalizzati, ottenuti da intervalli di non contrazione, forniscono un'accuratezza di classificazione abbastanza comparabile e leggermente superiore nella classificazione dei parti pretermine e a termine rispetto a queste caratteristiche ottenute dagli intervalli di contrazione. (Franc Jager S. L., 2018)

Database e tecnica di estrazione delle feature

Il database utilizzato è il DataSet Term-Preterm ElectroHysteroGram con Tocogramma di nuova concezione (TPEHGT DS), il quale contiene 26 registrazioni EHG uterine di 30 minuti a tre segnali con il quarto segnale TOCO esterno registrato simultaneamente di donne in gravidanza e altri cinque record uterini di 30 minuti (EHG e segnali TOCO) di donne non incinte. I documenti sono stati raccolti presso il Centro medico universitario di Lubiana, Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia.

Dopo una prima analisi si identificano 47 intervalli annotati relativi alle contrazioni uterine (intervalli di contrazione) e 47 intervalli di non contrazione (fittizi) nelle registrazioni pretermine del TPEHGT DS, altri 53 intervalli annotati di contrazione e 53 intervalli fittizi nelle registrazioni a termine, e di nuovo 53 intervalli fittizi annotati nei registri delle donne non incinte. Per la procedura di annotazione manuale, nello studio hanno utilizzato l'interfaccia utente grafica e l'editor di annotazioni. Oltre a visualizzare i segnali originali e modificare le annotazioni, l'interfaccia utente grafica consente anche di calcolare e visualizzare gli spettrogrammi dei segnali. In Figura 8 possiamo notare annotazioni, segnali originali e spettrogrammi di segnali originali, di una registrazione pretermine del TPEHGT DS dopo la procedura di annotazione manuale. L'inizio e la fine della contrazione negli intervalli sono impostati in base agli inizi e agli spostamenti delle deflessioni visibili nel segnale TOCO, che devono essere accompagnati da forti raffiche simultanee nei segnali EHG. I casi ambigui e i casi contaminati da artefatti da movimento non sono stati annotati. Successivamente in ogni registrazione sono stati annotati un numero di intervalli fittizi pari al numero di intervalli di contrazione già annotati. L'inizio e la fine degli intervalli fittizi sono stati impostati negli intervalli del segnale senza deflessione visibile nel segnale TOCO e senza attività simultanea nei segnali EHG, evitando nuovamente artefatti da movimento. Si è deciso che le lunghezze degli intervalli fittizi fossero approssimativamente della stessa lunghezza di quelle degli intervalli di contrazione vicini già annotati, fornendo così una risoluzione di frequenza quanto più possibile comparabile durante la decomposizione di Fourier. Si è deciso poi che la lunghezza degli intervalli fittizi nei registri di donne non incinte fosse approssimativamente della stessa lunghezza ottenuta per gli intervalli di contrazione annotati. La Figura 9

invece mostra annotazioni, segnali originali e spettrogrammi di segnali originali, di un record di donna non incinta del TPEHGT DS. La durata media e le deviazioni standard pretermine e a termine degli intervalli di contrazione erano $82 (\pm 48)$ sec e $88 (\pm 36)$ sec, per le donne pretermine e a termine gli intervalli fittizio erano $83 (\pm 46)$ sec e $89 (\pm 46)$ sec, mentre per le donne non in gravidanza gli intervalli fittizio erano $92 (\pm 37)$ sez. (Franc Jager S. L., 2018)

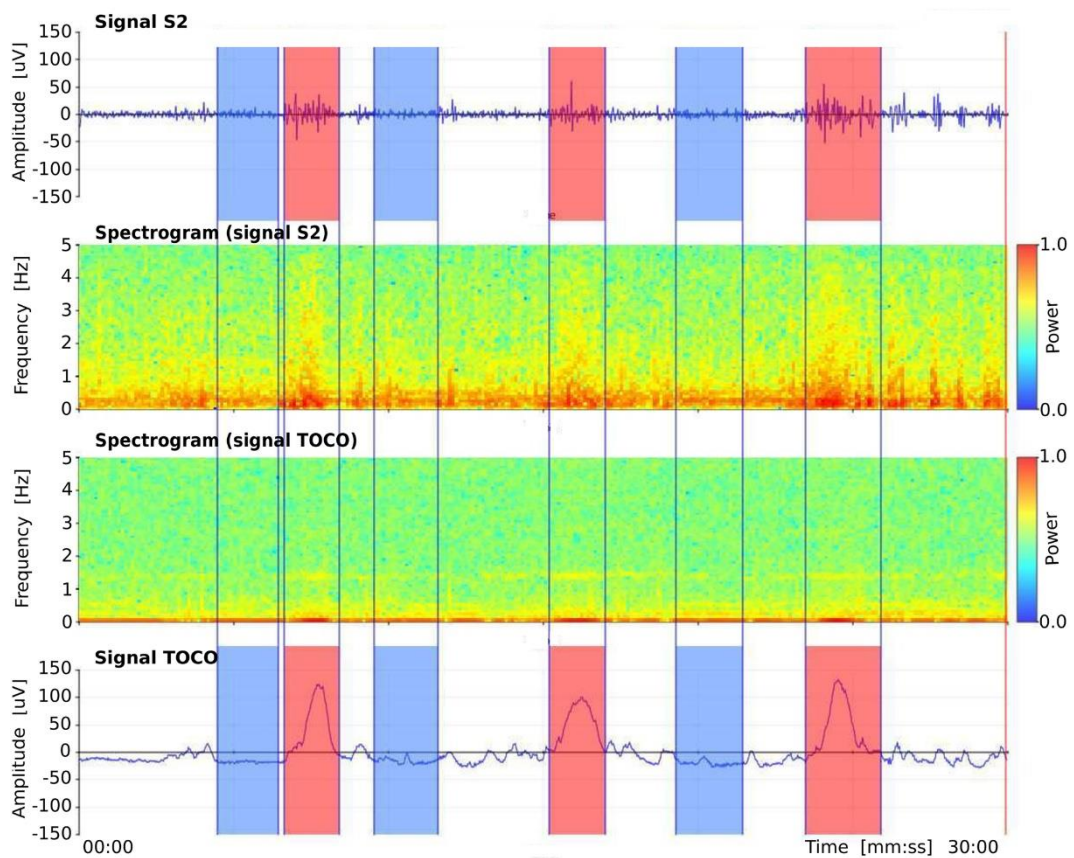


Figura 8: Annotazioni manuali di tre contrazioni e tre intervalli fittizi di caso pretermine registrato alla 26esima settimana.

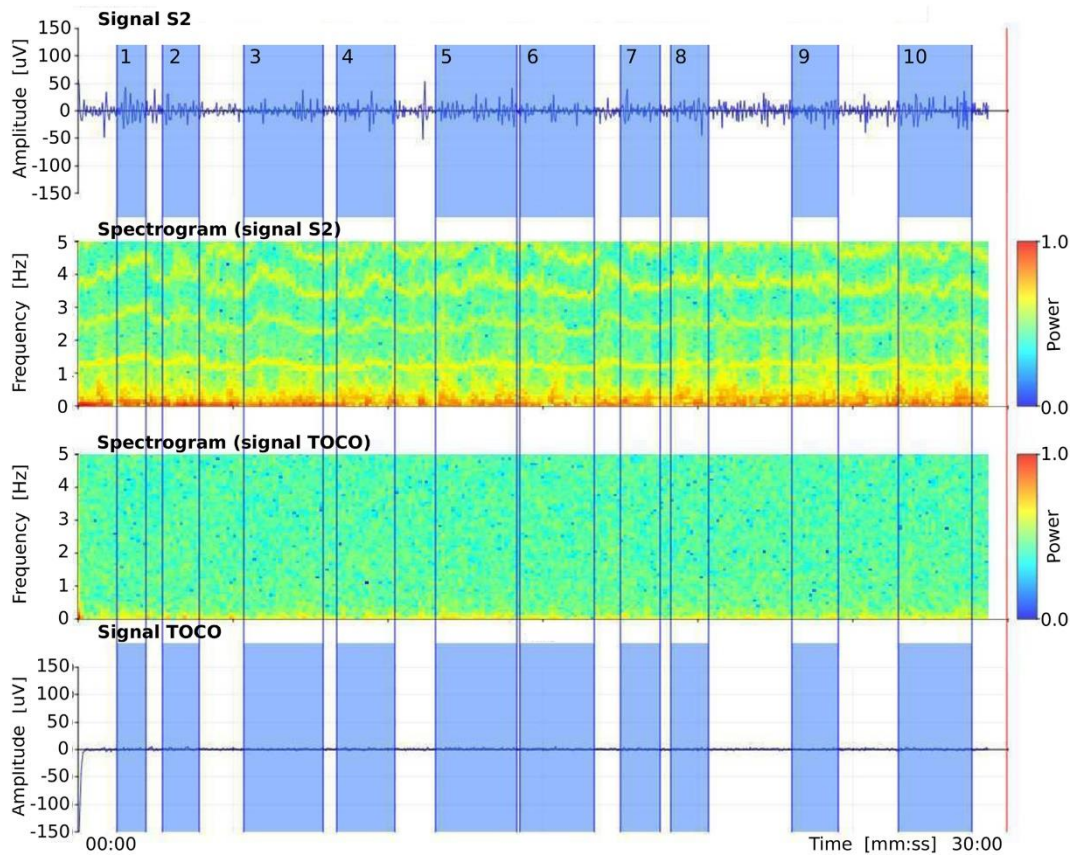


Figura 9: Annotazioni manuali degli intervalli fittizi per donne non gravide

Generalmente i meccanismi fisiologici risiedono in diverse bande di frequenza localmente stazionarie e con intensità diverse, mentre il contenuto di frequenza corrispondente e le intensità dei meccanismi nelle bande variano con il progredire della gravidanza. Al di sotto di 1,0 Hz è prevista un'attività connessa alle contrazioni nei segnali EHG e TOCO delle registrazioni uterine, mentre al di sopra di 1,0 Hz è prevista un'attività separata e forte connessa ad un altro meccanismo ovvero la componente di frequenza dell'ECG materno. Pertanto, l'approccio per la caratterizzazione e la classificazione delle contrazioni e degli intervalli fittizi delle registrazioni uterine (composte dai segnali EHG e TOCO) si basano su quattro bande di frequenza separate ossia la banda B0 tra 0,08 e 1,0 Hz, la banda B1 da 1,0 Hz a 2,2 Hz, la B2 da 2,2 Hz a 3,5 Hz e la B3 da 3,5 Hz a 5,0 Hz. Le bande di frequenza scelte consentono di caratterizzare l'influenza del cuore materno in termini di frequenza cardiaca (B1), e della sua seconda (B2) e terza (B3) armonica,

elettrica (EHG) e l'attività meccanica (TOCO) dell'utero separatamente dall'influenza delle contrazioni (B0). Consentono inoltre di effettuare test delle prestazioni di classificazione per prevedere la nascita pretermine quando le caratteristiche sono correlate a bande di frequenza strettamente separate che corrispondono a diversi meccanismi fisiologici.

Le caratteristiche selezionate per la caratterizzazione e la classificazione di contrazione o intervalli fittizi o intere registrazioni, sono la frequenza mediana dello spettro di potenza e l'ampiezza di picco dello spettro di potenza normalizzato. Queste caratteristiche hanno la capacità di stimare direttamente la presenza e l'entità dei meccanismi fisiologici sottostanti in bande di frequenza separate. Per stimare la capacità delle singole caratteristiche di separare gli intervalli pretermine da quelli a termine ma anche di separare l'intero record EHG pretermine e a termine, è stato utilizzato il metodo t-test a due campioni con una stima della varianza aggregata, il criterio di Bhattacharyya, ovvero l'errore di classificazione minimo ottenibile o limite di Chernoff e il criterio dell'entropia relativa.

Anche se l'intero insieme di caratteristiche ha un'interpretazione o un significato fisiologico spiegabile, è necessario ridurre il numero di caratteristiche discriminative per semplificare il lavoro del classificatore e per migliorare l'accuratezza della classificazione. L'utilizzo di tutte le funzionalità potrebbe avere un impatto negativo sulle prestazioni della classificazione a causa della correlazione tra le funzionalità e quindi la presenza di informazioni ridondanti. Per selezionare i migliori sottoinsiemi di caratteristiche viene utilizzata la strategia di ricerca di selezione delle caratteristiche con il metodo Sequential Forward Selection (SFS). Il metodo SFS seleziona un sottoinsieme di funzionalità aggiungendole in sequenza finché non viene soddisfatta una determinata condizione di arresto. (Franc Jager S. L., 2018)

Metodo

Successivamente all'annotazione manuale della contrazione, degli intervalli fittizi, o di nessuno dei due, in una registrazione uterina 'R', tutti i segnali selezionati (o disponibili) della registrazione vengono pre-elaborati utilizzando un primo sistema lineare passa-banda che produce il record R0 – 3. Successivamente con un banco di filtri passa-banda a fase lineare con frequenze di taglio corrispondenti alle bande di frequenza B0, B1, B2 e B3, vengono prodotti sotto-record R0, R1, R2, R3. Il segnale TOCO viene elaborato allo stesso modo dei segnali EHG in tutte le procedure. Viene poi derivata l'entropia del campione (SE) per ciascun segnale di un intervallo di dati annotati (contrazione o fittizi), oppure per ciascun segnale dell'intero record o per ciascuno dei sotto-record R0, R1, R2, R3, che corrispondono alle bande di frequenza B0, B1, B2 e B3. Successivamente, viene applicata la finestra di ponderazione di Hanning per attenuare la dispersione spettrale e gli spettri di potenza vengono calcolati utilizzando la trasformata di Fourier. Gli spettri di potenza vengono quindi livellati utilizzando una media mobile sull'intervallo di frequenza di 0,1 Hz e normalizzati in base ai loro componenti massimi. Segue l'estrazione della frequenza mediana MF e l'ampiezza del picco PA dello spettro di potenza normalizzato sempre per ciascun segnale dell'intervallo di dati annotati, per ciascun segnale dell'intera registrazione o per ciascuna delle bande di frequenza: B0, B1, B2 e B3. Infine, le caratteristiche estratte dell'intervallo di dati annotati, o dell'intero record, portano a un classificatore che giudica il pericolo di nascita pretermine. Tra i classificatori testati, la massima accuratezza di classificazione ottenuta è stata per il classificatore QDA (Quadratic Discriminant Analysis). In figura 10 viene rappresentato in modo più schematico e intuitivo il diagramma di flusso di elaborazione del segnale del metodo proposto. (Franc Jager S. L., 2018)

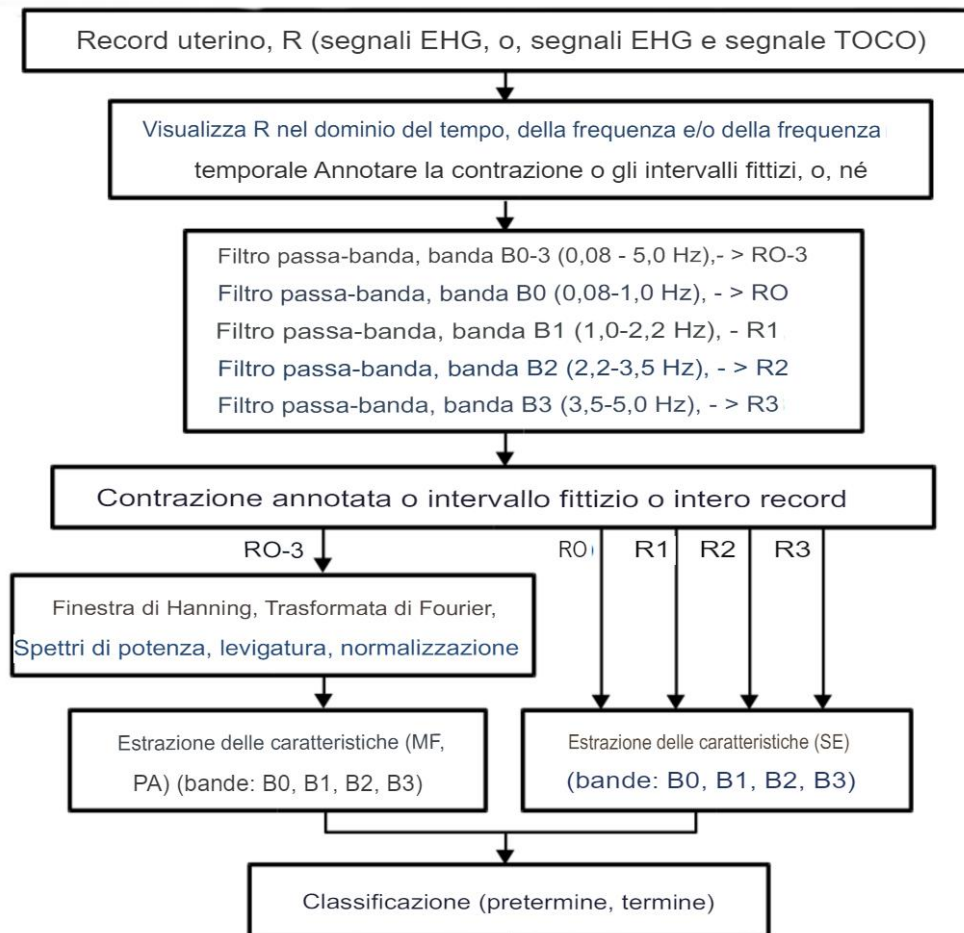


Figura 10: Diagramma di flusso di elaborazione del segnale

Discussione e conclusione

In conclusione, per quanto riguarda la misura dell'influenza elettromeccanica del cuore materno sull'utero, si conclude che per le donne incinte è maggiore nelle gravidanze a termine che in quelle pretermine ed è massima nella fase a termine della gravidanza senza travaglio. Il basso livello di questa influenza elettromeccanica per le donne incinte suggerisce l'avvicinarsi del travaglio o il pericolo di un parto pretermine. Il monitoraggio degli spettri di frequenza e degli spettrogrammi dei segnali EHG e TOCO per individuare l'intensità dell'influenza del cuore materno sui segnali può diventare parte dell'indagine clinica durante la valutazione preliminare del pericolo di parto pretermine. I box plot in figura 11 delle ampiezze di picco normalizzate (PA), rappresentano nella banda di frequenza

B1 i segnali S1, S2, S3 e TOCO, per pretermine e termine, non travaglio e travaglio, sia gruppi di contrazione che intervalli fittizi. I box plot rivelano che l'influenza del cuore materno è più forte nel segnale S1 per gli intervalli fittizi. L'attività cardiaca materna è molto più forte per la contrazione e gli intervalli fittizi a termine che per la contrazione e gli intervalli fittizi pretermine. Inoltre è elevata per i gruppi senza travaglio a termine e per i gruppi con travaglio a termine ma non per i gruppi senza travaglio pretermine e con travaglio pretermine per entrambi i tipi di intervalli. Se il travaglio è ravvicinato o se esiste il pericolo di parto pretermine, l'attività è bassa.

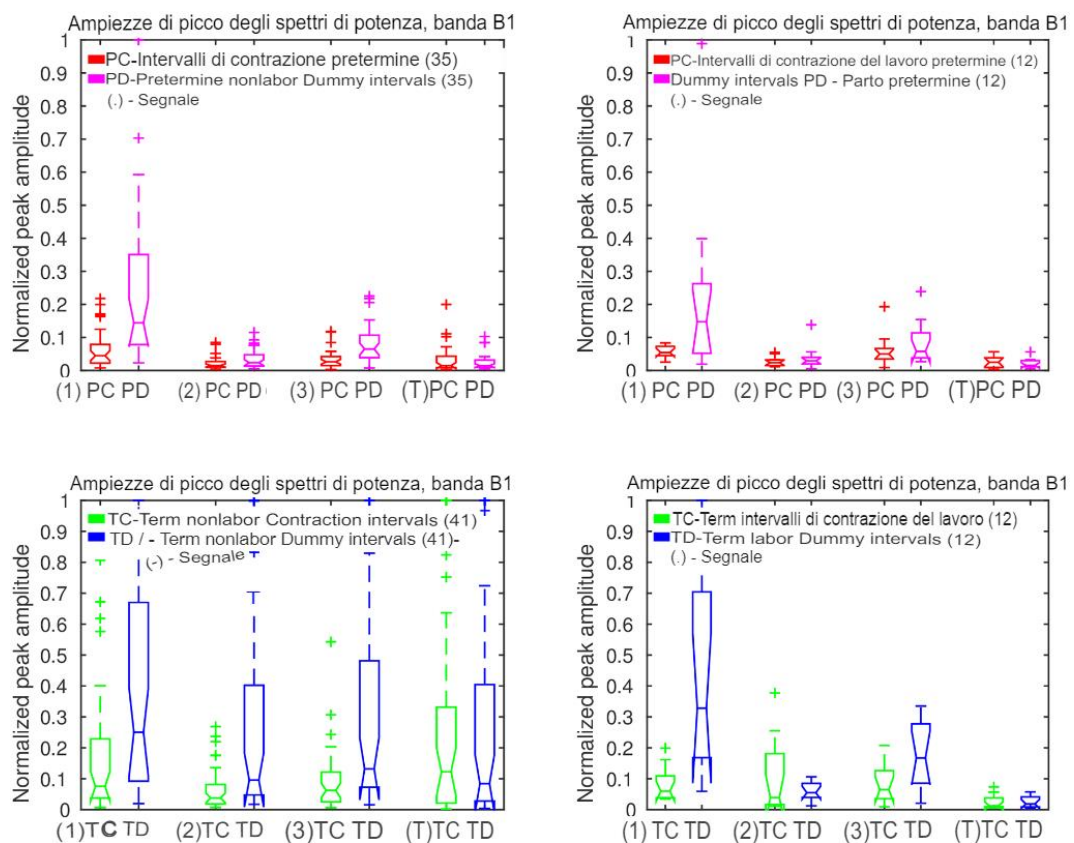


Figura 11: Diagrammi con box plot delle ampiezze di picco normalizzate (PA), nella banda di frequenza B1 dei segnali S1, S2, S3 e TOCO.

Si propone quindi come nuovo marcatore biofisico per la valutazione preliminare del rischio di parto pretermine il valore dell'ampiezza di picco dello spettro di potenza normalizzato del segnale EHG S2, che stima la propagazione elettrica lungo l'utero in direzione verticale e del segnale TOCO che stima l'attività meccanica dell'utero in direzione verticale, nella banda di frequenza B1, che descrive l'attività elettromeccanica dell'utero dovuta al cuore materno. Inoltre, il segnale EHG S2, o il segnale TOCO, potrebbero essere utilizzati individualmente per la valutazione preliminare del rischio di parto pretermine.

Recentemente, secondo la letteratura, la tocografia esterna è stata ritenuta un approccio poco promettente per predire il rischio di parto pretermine. Tuttavia, questo studio riporta l'importanza della tocografia esterna nel predire la nascita pretermine. Gli scopi principali di questo studio erano la caratterizzazione quantitativa delle registrazioni uterine e lo sviluppo e la sperimentazione di un nuovo metodo per prevedere la nascita pretermine. Le innovazioni apportate sono state quindi la definizione di un nuovo marcatore biofisico, la conferma dell'ipotesi che la regione di frequenza delle registrazioni uterine superiori a 1,0 Hz fornisce caratteristiche importanti per un'efficiente previsione del parto pretermine e infine anche la conferma dell'ipotesi che gli intervalli fittizi sono ugualmente o addirittura più importanti per predire la nascita pretermine rispetto agli intervalli di contrazione, suggerendo così una tecnica clinica nuova e semplice, piuttosto che dover cercare gli intervalli di contrazione. Infatti il metodo è adatto anche per l'uso clinico nelle prime fasi della gravidanza, intorno alla 23a settimana, quando le contrazioni possono essere presenti o meno. Il contributo più importante apportato da questo studio è il metodo migliorato per prevedere la nascita pretermine. Il metodo testato sul DB TPEHG disponibile al pubblico ha sovraperformato tutti gli altri metodi attualmente esistenti.

Fino ad ora, altri metodi non consideravano l'ECG materno come qualcosa da considerare. Tuttavia, in questo articolo è stato dimostrato che l'influenza del cuore materno sull'utero in senso elettrico e meccanico è un importante meccanismo fisiologico e svolge un ruolo molto importante durante la gravidanza e durante la diagnosi di parto pretermine. I risultati della caratterizzazione e classificazione hanno mostrato un'elevata correlazione tra nascita pretermine o a termine e l'intensità dell'influenza del cuore materno sull'utero. (Franc Jager S. L., 2018)

3.2 Valutazione della velocità e della direzionalità dell'attività elettrica uterina per la previsione della nascita pretermine

Premessa

Questo studio è strettamente collegato a quello trattato precedentemente, infatti, lo stesso gruppo di ricerca ha sfruttato le dimostrazioni dello studio precedente per andare a sviluppare una tecnica alternativa di caratterizzazione del parto pretermine e a termine, che si basa sulla valutazione della velocità e della direzionalità dell'attività elettrica uterina. Viene sfruttata in particolare la dimostrazione che l'eccitabilità dell'utero non è limitata a eventi contrattili efficienti, che rappresentano solo una piccola frazione della durata totale della gravidanza, ma comprende meccanismi fisiologici importanti anche durante gli intervalli fittizi e a frequenze più elevate superiori a 1,0 Hz. Per questo motivo, in questo studio, sia gli intervalli fittizi che quelli di contrazione sono stati studiati in bande di frequenza separate al di sotto e al di sopra di 1,0 Hz, proprio come nello studio precedente, anche se gli intervalli sono leggermente diversi (B0', Bb, B1, B2 e B3). Inoltre viene utilizzato lo stesso database DataSet Term-Preterm ElectroHysteroGram con Tocogramma sul quale vengono fatte le stesse annotazioni e individuati gli stessi intervalli di contrazione e fittizi, perciò non ci soffermeremo molto sulla descrizione dello stesso. (Franc Jager K. G., 2020)

Ipotesi e obiettivi

Lo scopo del presente studio è quello di valutare la capacità delle ampiezze della velocità di conduzione e delle direzioni di propagazione delle onde dell'elettroisterogramma (EHG), affiancate dal segnale TOCO, nel distinguere meglio tra registrazioni di superficie pretermine e a termine. Utilizzando la correlazione incrociata a breve termine tra coppie di segnali EHG bipolari (superiore e inferiore, sinistro e destro), sono state stimate le velocità di conduzione e le loro direzioni.

Volendo riassumere gli obiettivi principali dello studio partiamo innanzitutto da quello di caratterizzare gli intervalli fittizi e di contrazione dei record in termini di

ampiezze della velocità di conduzione e direzioni della velocità di conduzione del potenziale elettrico superficiale EHG; successivamente si vuole testare l'ipotesi che le caratteristiche appena definite, le percentuali e le velocità medie di conduzione nella direzione verticale e orizzontale derivate dalle bande di frequenza superiori a 1,0 Hz, sono importanti per la previsione efficiente delle nascite pretermine, ed eventualmente identificare nuovi e semplici marcatori biofisici. Si vogliono confrontare infine le prestazioni di classificazione individuale delle caratteristiche appena definite con le prestazioni delle caratteristiche di entropia del campione precedentemente stabilite dei segnali EHG originali.

In questo studio, è stata utilizzata la tecnica della correlazione incrociata a breve termine per stimare le velocità di conduzione e le direzioni di propagazione delle onde EHG. La tecnica è stata applicata su interi intervalli fittizi e di contrazione e su intere registrazioni comprendenti il segnale TOCO, utilizzando una varietà di bande di frequenza selezionate al di sotto e al di sopra di 1,0 Hz. Al di sotto di 1,0 Hz, come già specificato in precedenza, si prevede principalmente il meccanismo fisiologico delle contrazioni, mentre al di sopra di 1,0 Hz si prevede l'influenza della frequenza cardiaca materna sull'utero. La caratterizzazione degli intervalli fittizi e di contrazione non ha rivelato alcuna direzione di propagazione continua ovvia o preferita, ma in media è stata trovata una percentuale significativamente più bassa di vettori di velocità nella direzione verticale e una percentuale significativamente più alta di vettori di velocità nella direzione orizzontale per gli intervalli fittizi prematuri nelle bande di frequenza superiori a 1.0 Hz. Il minor numero di onde di propagazione in direzione verticale rappresenta una ridotta influenza del cuore materno sull'utero in direzione verticale per le gravidanze pretermine. Questo è un nuovo importante indicatore per valutare il rischio di parto pretermine. L'accuratezza della classificazione individuale di queste caratteristiche appena definite e delle coppie di caratteristiche ottenute da intervalli fittizi di registrazioni nella regione di frequenza superiore a 1,0 Hz, ha prodotto accuratèzze di classificazione più elevate rispetto a queste stesse caratteristiche ottenute dagli intervalli di contrazione. (Franc Jager K. G., 2020)

Metodo e risultati

La tecnica fondamentale di questo studio è la correlazione incrociata tra due segnali, definibile come una procedura che identifica la somiglianza tra due segnali, o anche come una misura della somiglianza di questi due segnali per diversi spostamenti temporali o ritardi. Per stimare la velocità di conduzione di un'onda EHG e la sua direzione sulla superficie dell'addome, cioè in due dimensioni, utilizzando i segnali e la correlazione incrociata, sono necessari almeno quattro segnali, misurati da almeno quattro elettrodi. La correlazione incrociata tra il segnale orizzontale superiore S1 (differenza di potenziale elettrico tra gli elettrodi E2 ed E1) e il segnale orizzontale inferiore S3 (differenza di potenziale tra E3 ed E4), produrrà una stima della somiglianza, o dello spostamento della somiglianza, tra i segnali orizzontali S1 e S3. La stessa cosa avviene tra i segnali verticali S2 e S4. Questi due spostamenti calcolati consentono quindi il calcolo dell'ampiezza della velocità di conduzione e della direzione di propagazione di un'onda EHG. Le registrazioni forniscono solo tre segnali ma ne sono necessari quattro, perciò il quarto si deriva come differenza tra gli elettrodi E4 ed E1.

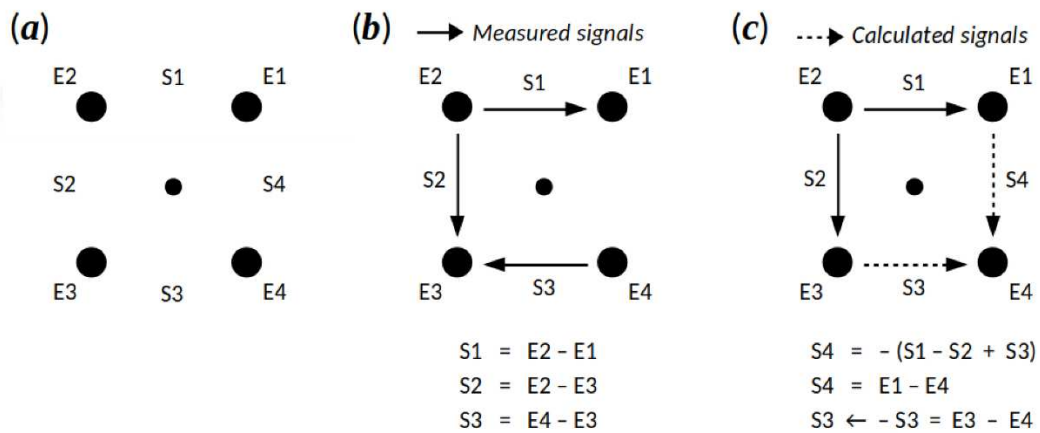


Figura 12: Posizione degli elettrodi e misura dei segnali e dei loro orientamenti.

In realtà per questo studio viene utilizzata la correlazione di breve durata, che è più specifica grazie all'utilizzo di finestre e intervalli di correlazione. La diffusione dei potenziali elettrici avviene in onde e la fonte di propagazione delle onde EHG non

è nota, ma è possibile misurare le variazioni dei potenziali elettrici sulla superficie addominale. Poiché i potenziali elettrici vengono misurati dalla superficie addominale in due dimensioni, si assume che le onde EHG siano onde planari. Le origini, le direzioni e le ampiezze delle onde EHG non sono note e variano nel tempo, ma si ipotizza che la propagazione sia lineare durante ogni intervallo di correlazione, consentendo così uno sfruttamento e una stima robusti passo dopo passo delle velocità e delle direzioni. Utilizzando la correlazione incrociata di breve durata tra le coppie di segnali, gli spostamenti verticali e orizzontali tra le coppie di segnali sono noti per ciascun intervallo di correlazione.

Le caratteristiche di propagazione dell'EHG selezionate per separare i record pretermine e a termine sono: la percentuale degli intervalli di correlazione con i vettori di velocità nella direzione verticale (P_v) e orizzontale (P_h), la velocità media di conduzione in direzione verticale (V_v) e orizzontale (V_h) e i rispettivi rapporti tra queste due percentuali e le due velocità. Le capacità di separazione e classificazione di queste caratteristiche di propagazione dell'EHG sono state confrontate con le capacità della caratteristica entropia di segnale del campione. Questa caratteristica ha già dimostrato il suo elevato potere di classificazione nel classificare i record pretermine e a termine. Per stimare quindi la capacità delle singole caratteristiche selezionate di separare tra intervalli fittizi e di contrazione pretermine e a termine, è stato utilizzato un test t a due campioni con una stima della varianza aggregata. Anche in questo caso il classificatore utilizzato è stato il classificatore QDA menzionato nel paragrafo precedente.

Passando ai risultati e alla separazione vera e propria dei gruppi pretermine e a termine, per una migliore comprensione, consideriamo le percentuali dei vettori di velocità orizzontale P_h , il rapporto tra le percentuali dei vettori velocità nella direzione verticale e orizzontale, le ampiezze medie della velocità di conduzione nella direzione verticale V_v e orizzontale V_h , rappresentate attraverso dei box plot per gruppi pretermine e a termine di intervalli fittizi e di contrazione nelle bande di frequenza B_0' , B_b , B_1 , B_2 e B_3 . I box plot rivelano le distribuzioni dei vettori delle caratteristiche e la loro sovrapposizione tra le classi pretermine e quelle a termine. In figura 13 vediamo un esempio di un box plot di una sola delle caratteristiche (in questo caso P_h) dove vengono evidenziati gli intervalli pretermine e a termine.

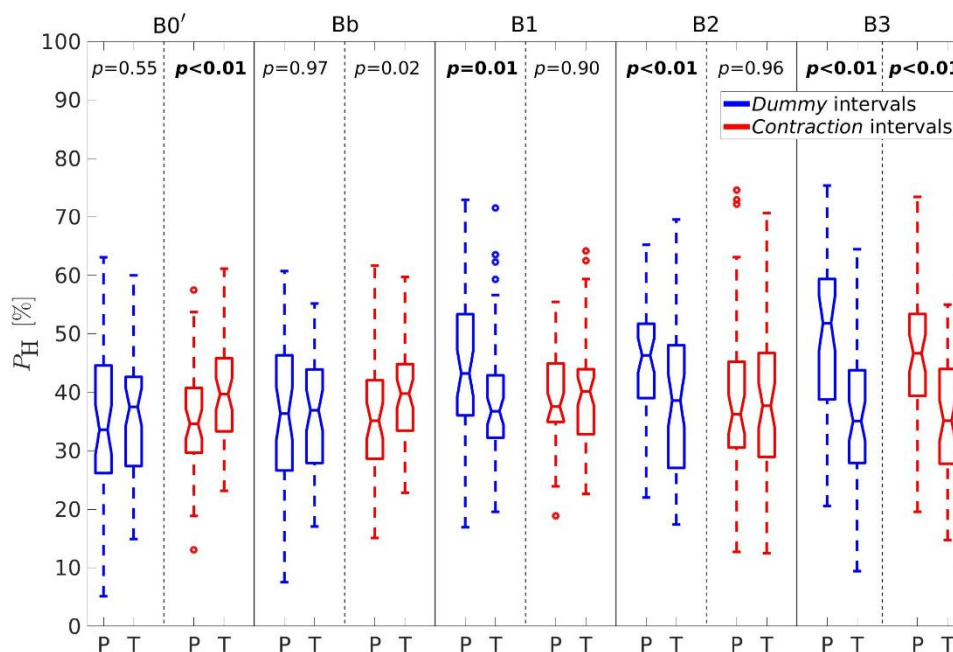


Figura 13: Box plot delle percentuali degli intervalli di correlazione con i vettori di velocità nella direzione orizzontale, P_H . P: intervalli pretermine, T: a termine.

Si può subito notare nel box plot che le percentuali degli intervalli di correlazione con i vettori di velocità nella direzione orizzontale sono significativamente più alti per gli intervalli fittizi pretermine rispetto agli intervalli fittizi a termine nelle bande B1, B2 e B3. Le percentuali sono significativamente più alte anche per gli intervalli di contrazione pretermine rispetto agli intervalli di contrazione a termine nella fascia B3, ma sono più basse nella fascia B0' rispetto agli stessi intervalli.

Per quanto riguarda le ampiezze medie della velocità di conduzione nella direzione verticale, riferite però ad un altro box plot, risultano essere più basse delle altre nella fascia B1 per entrambi i tipi di intervalli ed entrambi i tipi di record. Le velocità verticali sono significativamente più elevate per gli intervalli fittizi e di contrazione pretermine rispetto agli stessi intervalli ma a termine nelle bande B0' e Bb. Sono

inoltre più alti per gli intervalli fittizi a termine rispetto a quelli pretermine nella fascia B2.

Esiste un modello simile (sempre in riferimento ad un altro box plot) con le ampiezze medie della velocità di conduzione nella direzione orizzontale. Le velocità di conduzione medie sembrano essere più basse nella banda B1 per entrambi i tipi di intervalli e per entrambi i tipi di registrazioni. Le velocità orizzontali sono significativamente più elevate per gli intervalli fittizi pretermine rispetto agli intervalli fittizi a termine nelle bande B0' e Bb. Sono anche significativamente più alti per gli intervalli di contrazione pretermine rispetto agli intervalli di contrazione a termine nella fascia B3.

Le entropie del campione più elevate del segnale sono nella banda Bb. Le entropie del campione sono significativamente e costantemente inferiori per gli intervalli fittizi e di contrazione pretermine, rispetto agli intervalli fittizi e di contrazione a termine nelle bande B1, B2 e B3. Tuttavia, le entropie del campione sono significativamente più elevate per gli intervalli di contrazione pretermine rispetto agli intervalli di contrazione a termine nella fascia B0'.

Questi risultati che mettono in evidenza una differenza tra situazioni pretermine e a termine ci portano a classificare le suddette caratteristiche come marcatori per la valutazione del parto pretermine. (Franc Jager K. G., 2020)

Discussione e conclusione

Dai vari studi che hanno utilizzato questo approccio non è stata trovata in realtà alcuna direzione ovvia o più frequente dei modelli di propagazione del potenziale d'azione superficiale, nemmeno all'interno della stessa contrazione. Non è stato possibile quindi evidenziare una direzione preferita di propagazione del singolo potenziale d'azione poiché le direzioni di propagazione erano molto variabili. Inoltre, non è stato trovato alcun modello o traiettoria evidente dei vettori di velocità.

In ogni caso, l'obiettivo principale dello studio non era quello di stimare le velocità di conduzione precise ma di trovare una stima affidabile delle percentuali e delle

velocità medie di conduzione nelle direzioni verticale e orizzontale, insieme ai loro rapporti, in diverse bande di frequenza, e l'identificazione successiva di nuove caratteristiche utili per separare tra registrazioni pretermine e a termine.

In media è stata trovata una percentuale significativamente più alta di vettori di velocità nella direzione orizzontale e una percentuale significativamente più bassa di vettori di velocità nella direzione verticale per gli intervalli fittizi pretermine. Le percentuali dei vettori di velocità nella verticale Pv e orizzontale Ph, le direzioni nella regione di frequenza superiore a 1,0 Hz si sono rivelate marcatori significativi e preziosi per differenziare tra registrazioni pretermine e a termine e aiutano a comprendere ulteriormente il comportamento dell'utero durante la gravidanza. Inoltre le entropie del campione sono molto più basse per gli intervalli fittizi pretermine rispetto agli intervalli fittizi a termine in ciascuna delle bande di frequenza B1, B2 e B3.

Gli intervalli fittizi nelle bande Bb, B1, B2 e B3 hanno prodotto prestazioni di classificazione più elevate rispetto agli intervalli di contrazione. Questi risultati confermano l'ipotesi che gli intervalli fittizi e la regione di frequenza superiore a 1,0 Hz, sono ugualmente o anche più importanti per prevedere la nascita pretermine di quanto lo siano gli intervalli di contrazione. La novità importante è che se si utilizza questo approccio "fittizio", non è necessario attendere o cercare intervalli di contrazione durante l'indagine clinica. L'indagine clinica può essere eseguita anche all'inizio della gravidanza in cui gli intervalli di contrazione possono essere presenti o meno.

In conclusione le novità effettivamente apportate comprendono sicuramente lo sviluppo di una tecnica di correlazione incrociata di breve durata relativamente semplice per stimare e caratterizzare le ampiezze e le direzioni della velocità di conduzione della propagazione del potenziale elettrico superficiale EHG. Successivamente si conferma anche l'ipotesi che le caratteristiche appena definite sono caratteristiche o marcatori molto utili per aiutare a prevedere la nascita pretermine.

I risultati raggiunti e descritti in questo studio possono essere un punto di partenza per nuovi studi che esplorino ancora più a fondo la comprensione dei meccanismi fisiologici dell'utero coinvolti durante la gravidanza. (Franc Jager K. G., 2020)

3.3 Rete neurale profonda per la classificazione semiautomatica delle registrazioni uterine a termine e pretermine

Ipotesi e obiettivi

Attualmente, il segnale tocografico (TOCO) rappresenta una tecnologia in tempo reale e non invasiva che può essere impiegata per prevedere la nascita pretermine. A questo scopo, viene sviluppata la rete neurale profonda basata su autoencoder sparso. La rete neurale profonda ha tre livelli, inclusa una rete SSAE (stacked sparse autoencoder) con due livelli nascosti e un livello softmax finale. Tutte le 26 registrazioni del database TPEHGT DS corrispondenti agli intervalli di contrazione uterina e agli intervalli di non contrazione sono stati segmentati manualmente e le caratteristiche estratte da due algoritmi di estrazione delle caratteristiche sono state 20, tra cui l'entropia del campione e l'entropia wavelet. Successivamente, la rete SSAE viene adottata per apprendere funzionalità di alto livello da funzionalità grezze mediante un apprendimento non supervisionato. Il livello softmax viene invece aggiunto nella parte superiore della rete SSAE per la classificazione. I risultati della ricerca sperimentale mostrano che le prestazioni della rete neurale profonda possono raggiungere una sensibilità del 98,2%, una specificità del 97,74% e un'accuratezza del 97,9%. Queste prestazioni superano i modelli di confronto, tra cui le reti di credenze profonde (DBN) e la macchina di apprendimento estremo gerarchico (H-ELM).

Volendo quindi riassumere gli obiettivi di questo studio possiamo dire che esso si propone di sviluppare un metodo nuovo e migliorato per la previsione semiautomatica della nascita pretermine, caratterizzando i record uterini del database TPEHGT DS in termini di entropia campionaria ed entropia wavelet. Questo a dimostrazione del fatto che l'estrazione di funzionalità di alto livello basata sulla rete SSAE è efficace e ciò avviene tramite la valutazione delle prestazioni di classificazione del nuovo metodo. (Lili Chen, 2020)

Database e tecnica di estrazione delle feature

Per lo studio viene utilizzato sempre il database Term-Preterm EHG DataSet with Tocogram (TPEHGT DS) che è stato sviluppato dall'Università di Lubiana ed è disponibile gratuitamente sul sito web Physionet.

Prima dell'estrazione delle caratteristiche viene effettuata una pre-elaborazione dei record uterini. Le 26 registrazioni uterine sono state segmentate manualmente. Come visto anche prima, da 13 registrazioni a termine, sono stati segmentati manualmente 53 intervalli di contrazione e 53 segmenti di intervalli fittizi in una serie di intervalli di segnale per 1024 punti di segnale. Allo stesso modo, per 13 registrazioni pretermine, sono stati segmentati 47 intervalli di contrazione e 47 segmenti di intervalli fittizi in una serie di intervalli di segnale pretermine per 1024 punti di segnale. Ogni 1024 punti di segnale (51,2 s) viene identificato un campione. Da questi intervalli di segnale sono stati raccolti 450 campioni a termine e 450 campioni pretermine

L'entropia del campione (SampEn) e l'entropia wavelet vengono utilizzate per estrarre caratteristiche da tutti i campioni. L'entropia del campione, che è dettata da un suo algoritmo, non è solo uno strumento utile per valutare la complessità dei segnali di serie temporali, ma può anche essere utilizzata per sequenze di breve durata. In questo studio, l'entropia del campione estrae quattro caratteristiche da ogni campione e queste quattro caratteristiche sono denominate rispettivamente entropia 1, entropia 2, entropia 3 ed entropia 4. L'entropia wavelet, che a sua volta è descritta dal suo algoritmo, è stata utilizzata per estrarre invece 16 caratteristiche da ogni campione. Sulla base dei quattro coefficienti ottenuti, l'entropia del campione estrae quattro caratteristiche da ciascun canale del campione. Quindi l'entropia wavelet estrae 16 caratteristiche dai quattro canali del campione.

L'unità di base per la costruzione della rete neurale profonda è l'autoencoder sparso (SAE) e lo strato softmax. SAE è una rete di apprendimento non supervisionato in grado di apprendere funzionalità avanzate dai dati di input. Il livello softmax è la regressione logistica per prevedere la probabilità. SSAE è una rete profonda, composta da più livelli di codificatori automatici sparsi. Il codificatore automatico sparso impilato addestra ciascun livello per inizializzare il processo e dopo aver completato questa fase di addestramento, viene utilizzato un algoritmo detto di

retropropagazione per ottimizzare i risultati regolando i parametri strato per strato. Poiché questo studio è stato applicato per classificare tra termine e pretermine, gli strati di "decodificazione" del SSAE vengono scartati e l'ultimo strato nascosto è collegato allo strato softmax. (Lili Chen, 2020)

Metodo

Nei lavori di ricerca esistenti, nonostante siano stati ottenuti buoni risultati, non è molto chiaro quale sarebbe la caratteristica migliore per raggiungere le massime prestazioni. Tuttavia, l'algoritmo di deep learning con più livelli nascosti possiede la capacità di apprendere automaticamente caratteristiche più efficaci dai dati grezzi, in modo che le caratteristiche intrinseche dei dati originali possano essere espresse al meglio.

Ispirato alle buone prestazioni del deep learning, è stato proposto un approccio basato sulla rete neurale profonda per la classificazione tra parto a termine e pretermine.

Dopo aver ottenuto le caratteristiche di tutti i campioni attraverso i passaggi e le tecniche visti nella sezione precedente e aver definito la rete neurale utilizzata, passiamo al cuore del metodo di classificazione, dove la DNN (Deep Neural Network) costruita può essere utilizzata per distinguere tra parto prematuro e parto a termine. Il set di training e il set di test sono stati divisi in base al metodo di convalida incrociata 10 volte. Il modello DNN utilizza una convalida incrociata 10 volte con 30 ripetizioni e il suo valore medio viene utilizzato come prestazione finale del modello. Dopo che la DNN è stata addestrata dal set di addestramento, è possibile applicarla per prevedere il set di test. Volendo avere un risultato della buona riuscita della classificazione in termini di percentuale, in Figura 14 abbiamo la matrice di confusione dei risultati, che rappresenta molto bene il quadro complessivo. I numeri "1" e "2" che si trovano sulle coordinate orizzontali e verticali rappresentano rispettivamente l'etichetta pretermine e l'etichetta del termine. Pertanto, 44 campioni pretermine sono previsti correttamente e solo 1

campione pretermine viene classificato erroneamente come parto a termine. Allo stesso modo, i campioni a termine di 45 vengono previsti correttamente e nessun campione di parto a termine viene erroneamente diagnosticato come campione pretermine. Delle 44 previsioni relative ai campioni prematuri, il 100% è corretto. Su 46 esempi di previsioni di parto a termine, il 97,8% è giusto e il 2,2% è sbagliato. Dei casi prematuri, il 97,8% è classificato correttamente come campione pretermine e il 2,2% è classificato erroneamente come parto a termine. Nel complesso, il 98,9% delle previsioni sono corrette e l'1,1% errate. (Lili Chen, 2020)

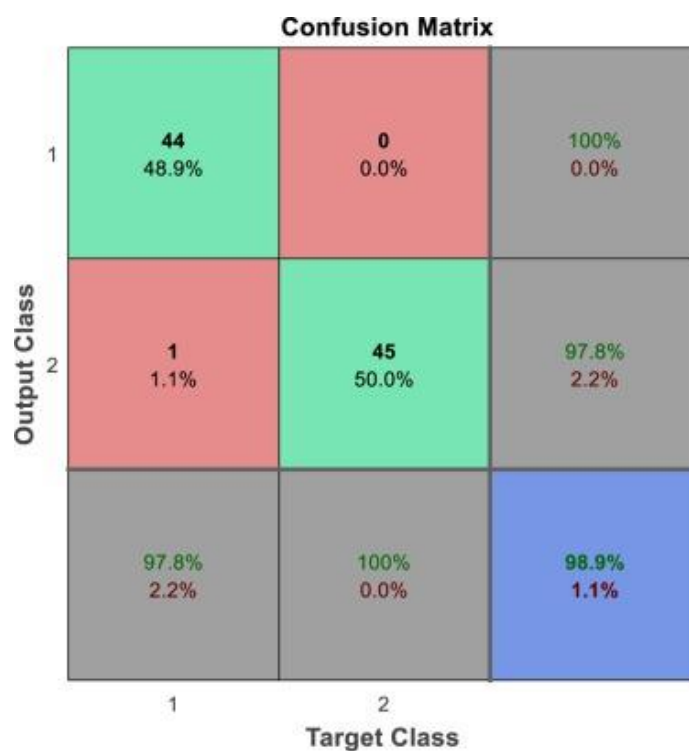


Figura 14: Matrice di confusione dei risultati della classificazione.

Discussione e conclusione

Sebbene si ottengano buone prestazioni, ci sono ancora alcune limitazioni in questo lavoro. Innanzitutto sono richiesti intervalli di contrazione della segmentazione manuale e intervalli fittizi. In secondo luogo, il database TPEHGT DS fornisce solo

26 registrazioni uterine. Considerando i dati su piccola scala, gli intervalli di contrazione o gli intervalli fittizi non possono essere inseriti direttamente nella rete neurale profonda per estrarre caratteristiche per prevedere la nascita pretermine. Pertanto, l'estrazione efficace delle funzionalità si basa su algoritmi di progettazione manuale. In terzo luogo, è possibile ottenere solo una previsione semiautomatica della nascita pretermine. In teoria, all'aumentare dei dati, la rete neurale profonda otterrà prestazioni migliori. In futuro, l'obiettivo è quello di sviluppare più registrazioni uterine (senza limitarsi alle 26 attuali) per addestrare la rete neurale profonda e eseguire esperimenti con il nuovo set di dati per migliorare le prestazioni del metodo. Alla fine si otterrà la previsione automatica della nascita pretermine.

In questo articolo, viene proposto un deep learning efficace come approccio per la classificazione semiautomatica delle registrazioni uterine a termine e pretermine. Grazie all'estrazione delle caratteristiche dai segnali EHG e TOCO prima della classificazione, l'apprendimento delle caratteristiche degli autoencoder sparsi in pila (SSAE) diventa efficiente. Confrontando le prestazioni di classificazione, il metodo proposto supera gli esperimenti di confronto inclusi DBN e H-ELM. Pertanto, questo studio può essere efficacemente utilizzato per la classificazione semiautomatica tra parto a termine e pretermine.

Confronto del metodo proposto con il metodo precedente

Il metodo appena descritto si rivela più efficace rispetto ai metodi pubblicati precedentemente che sfruttano lo stesso database. La tabella 1 riassume la letteratura pubblicata utilizzando il TPEHGT DS negli ultimi anni. Il metodo proposto viene confrontato con il metodo analizzato nel primo paragrafo utilizzando quattro indici diversi. Per quanto riguarda la sensibilità (SEN) e l'accuratezza (ACC), il metodo proposto supera l'altro di almeno il 7,02% di sensibilità, 5,74% di specificità e 6,39% di miglioramento dell'accuratezza e ha un miglioramento dell'AUC di almeno il 2,04%. (Lili Chen, 2020)

Metodo (Anno)	Segnali	Intervalli/campioni	SEN (%)	SPE (%)	ACC (%)	AUC (%)
Jager (2018)	S2 e S3	Contrazione	89%	89%	88,68%	0,9404
		Fittizi	87%	91%	88,79%	0,9585
	S2 e TOCO	Contrazione	89%	92%	90,57%	0,9565
		Fittizi	91%	92%	91,51%	0,9556
Metodo proposto	EHG1, EHG2, EHG3 e TOCO	Segmentare manualmente i campioni pretermine e i campioni a termine	98,02%	97,74%	97,90%	0,9789

Tabella 1: Confronto della validità del metodo proposto con i metodi pubblicati.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONE

Lo scopo principale di questa tesi era quello di analizzare i vari metodi sviluppati per la previsione del parto pretermine basati sul segnale tocografico e presenti nella letteratura recente, mettendo in evidenza i progressi apportati alla ricerca.

Dagli studi presi in considerazione si sono evidenziati gli sforzi che negli ultimi anni si stanno compiendo per sviluppare metodi che sfruttino il segnale TOCO, finora non abbastanza considerato, capaci di identificare precocemente e con più accuratezza il rischio di parto pretermine. Bisogna anche sottolineare che le tecniche presentate possiedono un grandissimo potenziale poiché questo tipo di studio è ancora in fase di sviluppo in quanto da poco si è dimostrata l'effettiva utilità del segnale TOCO.

Facendo riferimento ai primi due studi analizzati, potrebbe essere molto promettente la combinazione di più metodi che hanno degli elementi in comune per effettuare diagnosi tempestive di situazioni pretermine. Ad esempio, partendo dallo stesso database e dalla stessa analisi del segnale, si potrebbero applicare tecniche combinate per ottenere contemporaneamente tipologie diverse di marcatori o di caratteristiche importanti per la valutazione di una situazione a termine o pretermine, per poi confrontarli o sceglierne i più significativi. Guardando al terzo studio invece un'altra frontiera potrebbe essere quella dello sviluppo di nuovi metodi legati al deep learning e all'intelligenza artificiale, che è un campo ancora da esplorare e con molte potenzialità da sfruttare. Sono possibili infatti ulteriori indagini utilizzando tecniche di selezione delle caratteristiche basate sull'apprendimento automatico al fine di cercare un insieme ottimale di caratteristiche e una maggiore precisione di classificazione.

Sfortunatamente, ad oggi diversi studi ostacolano la diffusione dei metodi basati sull'analisi del segnale tocografico. Uno dei motivi principali è la mancanza di database opportuni.

Lo sviluppo della ricerca in questo ambito dipende molto infatti anche dalla presenza di ricchi database contenenti il segnale TOCO, perciò un altro aspetto che

viene messo in evidenza è quello di far sì che in futuro vengano sviluppate sempre più registrazioni uterine per eseguire poi esperimenti con il nuovo set di dati.

Si prevede già di sviluppare un nuovo database più ampio che conterrà molti nuovi record uterini (segnali EHG e segnale TOCO), registrati due volte durante la gravidanza (intorno alla 23a e alla 31a settimana di gravidanza), con parti spontanei (pretermine e a termine), indotti e con taglio cesareo. Questo database consentirà molti nuovi studi legati all'ulteriore caratterizzazione delle registrazioni uterine e all'ulteriore sviluppo di metodi avanzati per la previsione efficiente della nascita pretermine.

Tuttavia gli studi che hanno utilizzato il database per ora a disposizione, hanno apportato diverse novità interessanti. Si è raggiunta la definizione di nuovi marcatori biofisici per la valutazione del parto pretermine, si è dimostrata l'importanza dell'influenza del cuore materno sull'utero e l'utilità superiore degli intervalli fittizi rispetto a quelli di contrazione, semplificando l'indagine clinica e rendendola possibile anche nelle prime settimane di gravidanza. Infine è stata anche sviluppata una rete neurale profonda in grado di automatizzare il processo di identificazione, il che potrebbe dimostrarsi molto utile per aumentare la velocità della valutazione di casi pretermine e della scelta delle misure mediche necessarie, aspetto di fondamentale importanza in questo campo.

Pertanto, sebbene ancora di impiego limitato, l'uso del segnale tocografico potrebbe essere il prossimo passo nell'evoluzione del monitoraggio delle contrazioni uterine e la previsione del parto pretermine, fornendo un aiuto concreto agli operatori per la diagnosi e l'immediato intervento.

Bibliografia

Alfirevic Z, D. D. (2017). Continuous cardiotocography (CTG) as a form of electronic fetal monitoring (EFM) for fetal assessment during labour. Tratto da Cochrane Database of Systematic Reviews; 2: 10.

Ana Pinas, E. C. (2015, giugno 25). Cardiotocografia continua durante il travaglio: analisi, classificazione e gestione. Tratto da pubmed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov.ezproxy.cad.univpm.it/26165747/>;30: 33-47.

Artal-Mittelmark, R. (2022, settembre). manuali MSD. Tratto da MSD manuals: <https://www.msdmanuals.com/it-it/professionale/ginecologia-e-ostetricia/approccio-alla-donna-in-gravidanza-e-assistenza-prenatale/fisiologia-della-gravidanza>; quinta edizione.

Balest, A. L. (2022, ottobre). Neonati pretermine. Tratto da msd manuals: <https://www.msdmanuals.com/it-it/professionale/pediatria/problemi-perinatali/neonati-pretermine>; seconda edizione.

Cappadona, R. (s.d.). la lettura del cardiotocogramma. Tratto da università degli studi di ferrara-corso di laurea in ostetricia: <https://www.unife.it/medicina/ostetricia/studiare/minisiti/promozione-e-mantenimento-alla-salute/scienze-infermieristiche-ostetrico-ginecologiche/lettura-delctg.pdf>; prima edizione.

Danti, L. (s.d.). Ipossia fetale in travaglio di parto: che fare? Tratto da Aogoi: <https://www.aogoi.it/media/1633/pp9-19.pdf>; 27: 2010-2027.

Franc Jager, K. G. (2020, Dicembre 20). Valutazione della velocità e della direzionalità dell'attività elettrica uterina per la previsione della nascita pretermine utilizzando le registrazioni di superficie EHG. Tratto da PubMed: <https://www.mdpi.com/1424-8220/20/24/7328#B5-sensors-20-07328>;20: 24.

Franc Jager, S. L. (2018, Agosto 28). Characterization and automatic classification. Tratto da PubMed: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0202125#sec001>;10: 1371.

G. Pescetto, L. De Cecco, D. Pecorari, N. Ragni (Aprile 2017). *Ginecologia e Ostetricia*; 2: 1048.

Grivell RM, A. Z. (2015, settembre 12). *Cardiotocografia prenatale per la valutazione fetale*. Tratto da Pubmed: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ezproxy.cad.univpm.it/26363287/>; 9: 2015.

Maude, R Foureur, M, Gynecologists, A. C. (2009). *Intrapartum fetal hearth rate monitoring*. Tratto da: <https://opus.lib.uts.edu.au/handle/10453/9722>; 40(1): 24-30.

Iams, J. D. (2003, giungo). *Cosa abbiamo imparato sulle contrazioni uterine e sulla nascita pretermine?* Tratto da Scopus: <https://www-sciencedirect-com.ezproxy.cad.univpm.it/science/article/pii/S0146000503000181?via%3Dihub>; 27: 204-211.

Iams, J. D. (2003, giugno 27). *Cosa abbiamo imparato sulle contrazioni uterine e sulla nascita pretermine? Lo studio di previsione HUAM*. Tratto da Pubmed: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ezproxy.cad.univpm.it/12889587/>; 27: 204-211.

Jäger, F. (2012, Agosto 21). *Term-Preterm EHG Database*. Tratto da PhysioNet: <https://physionet.org/content/tpehgdb/1.0.1/>.

Ji Young Kwon, I. Y. (2016, Marzo). *Monitoraggio della frequenza cardiaca fetale: dal Doppler all'analisi computerizzata*. Tratto da Pubmed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27004196/>; 2: 79-84.

Lili Chen, H. X. (2020, Maggio). *Rete neurale profonda per la classificazione semiautomatica delle registrazioni uterine a termine e pretermine*. Tratto da Scopus: <https://www-sciencedirect-com.ezproxy.cad.univpm.it/science/article/pii/S09333365719302568?via%3Dihub#sec0045;105>: 1018-1025.

Marco I Evans, D. W. (2021, Novembre 3). *Frequenza delle contrazioni uterine nell'ultima ora del travaglio: quante contrazioni sono troppe?* Tratto da Pubmed: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ezproxy.cad.univpm.it/34732091/> 25:8698-8705.

Morgera, R. (s.d.). *Cardiotocografia antepartum e intrapartum*. Tratto da Servizi Ambulatoriali e Day Service Ostetrico-Ginecologico, casa di cura ospedale

internazionale, Napoli: <https://www.aogoi.it/media/3800/71-78-cardiotocografia-antepartum-e-intrapartum.pdf>;2: 114-192.

Ragonese, F. C. (2018, giugno). Monitoraggio cardiotocografico in travaglio. Tratto da Aogoi: https://www.aogoi.it/media/5068/lg_monitoraggiocardiotocotravaglio-2018.pdf; prima edizione.

Ragonese, F. C. (2020, settembre). Gestione del parto pretermine. su mandato sigo, aogoi,agui. Tratto da Aogoi: https://www.sigo.it/wp-content/uploads/2020/10/LG_GestionePartoPretermine.pdf; prima edizione.

Sbrollini Agnese, B. L. (2019, Maggio). Cardiotocografia digitale: qual è la frequenza di campionamento ottimale? Tratto da Scopus: <https://www-scopus-com.ezproxy.cad.univpm.it/record/display.uri?eid=2-s2.0-85062261858&origin=reflist>; 51: 210 - 215.

Sbrollini Agnese, B. L. (2019, Ottobre 5). Estrazione di segnali cardiotocografici digitali da immagini cardiotocografiche digitali: robustezza della procedura eCTG. Tratto da Scopus: <https://www-scopus-com.ezproxy.cad.univpm.it/record/display.uri?origin=recordpage&zone=relatedDocuments&eid=2-s2.0-85073740679&noHighlight=false&sort=plf-f&src=s&sid=353dafa40b38bfa3a007c1b2482d2271&sot=b&sdt=b&sl=23&s=TITLE-ABS-KEY%28tocogram%29&relpos=1>; 8: 10.

Spencer, J. (1992, Luglio). Ruolo della cardiotocografia. Tratto da PubMed: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ezproxy.cad.univpm.it/1504694/>;2: 115-128.

Wassner AJ, B. R. (2013). Hypothyroidism in the newborn period. Tratto da PubMed: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4122274/>;5: 449-454.