



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI INGEGNERIA

Corso di Laurea triennale in Ingegneria Biomedica

**ALBERI DECISIONALI IN
CARDIOTOCOGRAFIA UTILIZZANDO IL pH
EMATICO COME GOLD STANDARD**

*Decisional tree in cardiocography using hematic pH as gold
standard*

Relatore: Prof.ssa Laura Burattini

Correlatore: Dott.ssa Agnese Sbroolini

Tesi di Laurea di:

Laura Galassi

Anno Accademico 2019/2020

ABSTRACT

Lo scopo di questa tesi è quello di individuare un sistema oggettivo, che attraverso l'utilizzo degli alberi decisionali, attui una classificazione, tra feti sani e patologici, in base al pH ematico, partendo dall'analisi delle caratteristiche di un tracciato CTG. Lo sviluppo prenatale è caratterizzato dalla fase embrionale, in cui hanno luogo i progressi più evidenti, e da quella fetale, in cui avviene il differenziamento e lo sviluppo di tessuti e organi. Il fine principale della diagnosi prenatale è di individuare la popolazione a rischio: l'identificazione precoce del neonato ad alto rischio è estremamente importante per ridurre la mortalità neonatale. Spesso, durante il travaglio, si verifica ipossiemia, generalmente ben tollerata, tuttavia c'è la possibilità che si instauri un quadro di ipossia, con successiva eventuale acidosi metabolica (valutabile dalla misurazione del pH ematico fetale). La cardiocotografia (CTG) è il test clinico usato maggiormente durante la gravidanza o in fase di travaglio, consiste nella registrazione non invasiva e simultanea della frequenza cardiaca fetale e dell'attività uterina materna e dovrebbe essere utilizzata in caso si presenti il rischio di ipossia o di acidosi fetale. L'analisi del tracciato CTG e la sua classificazione si basano sull'identificazione di alcune caratteristiche fondamentali (linea di base, variabilità, accelerazioni, decelerazioni, contrazioni uterine). Un qualunque problema di classificazione può sempre essere trattato, attraverso l'utilizzo dell'intelligenza artificiale, in forma di albero di decisione. Gli alberi decisionali sono una tecnica affidabile ed efficace, facile da capire e da eseguire, particolarmente appropriati per supportare il processo decisionale in medicina. L'alto grado di soggettività nell'interpretazione del tracciato CTG costituisce un limite non trascurabile, l'utilizzo degli alberi decisionali consente di superarlo. 552 registrazioni CTG, sono state classificate in base al valore del pH ematico fetale: sono considerati casi i feti che riportano un valore di pH inferiore a 7.1 (seguendo questo criterio i controlli sono risultati essere 496, mentre 56 i casi).

Sono state poi considerate 24 variabili standard cardiotocografiche per ciascuna registrazione. In seguito sono stati identificati, in base a considerazioni cliniche, 6 sets di features differenti. Sono state considerate tre tipologie di albero decisionale: Coarse, Medium e Fine. Per ovviare al problema della differenza del numero di casi e controlli, è stato associato un peso ad ogni classe (pari alla prevalenza della classe opposta). Come algoritmo di apprendimento è stato usato il Node Splitting Rules. I modelli sono stati creati seguendo due metodi di analisi: l'analisi standard comporta la divisione del database in un training dataset (70% dei casi e 70% dei controlli) e in un test dataset (formato dai restanti 30%). È stato effettuato l'addestramento, per le tre tipologie di albero decisionale, dei 6 sets di caratteristiche, tenendo conto dei pesi tra le classi, analogamente è stato usato il metodo della la Cross-Validazione di tipo Leave-One-Out. Per valutare la buona predizione delle classi, per entrambe le analisi, viene analizzata la matrice di confusione di ogni modello e si calcolano alcuni parametri statistici: accuratezza, sensibilità, specificità, valore predittivo positivo, valore predittivo negativo. In generale i risultati riportano accuratezze, specificità e valori predittivi negativi elevati, mentre i valori predittivi positivi e le sensibilità sono, nella maggior parte dei modelli testati, inferiori al 50%, ciò implica un'incapacità nella classificazione corretta dei casi: l'utilizzo di questa tecnica, sebbene risponda alla necessità di trovare un sistema oggettivo che possa superare i limiti dell'interpretazione medica, presenta ancora delle criticità da superare.

INDICE

I. INTRODUZIONE	IV
Capitolo 1 La gravidanza e il periodo neonatale	1
1.1 Sviluppo prenatale	1
1.1.1 <i>Prima, seconda e terza settimana di sviluppo</i>	2
1.1.2 <i>Dalla quarta all'ottava settimana di sviluppo</i>	8
1.1.3 <i>Dalla nona settimana alla nascita: il periodo fetale</i>	9
1.1.4 <i>Apparato cardiovascolare e circolazione fetale</i>	10
1.1.5 <i>Apparato respiratorio</i>	14
1.1.6 <i>Sistema nervoso</i>	16
1.2 Diagnostica prenatale	18
1.2.1 <i>Ecografia</i>	19
1.2.2 <i>Fonocardiografia fetale</i>	19
1.2.3 <i>Elettrocardiografia fetale</i>	20
1.2.4 <i>Magnetocardiografia fetale</i>	21
1.2.5 <i>Amniocentesi</i>	22
1.2.6 <i>Villocentesi</i>	23
1.2.7 <i>Funicolocentesi</i>	25
1.3 Fisiologia del parto e gli stadi del travaglio	25
1.4 Indice di Apgar e benessere neonatale	27
1.5 Rischi e patologie fetali	30
1.5.1 <i>Importanza dell'ossigenazione fetale e ipossia</i>	30
1.5.2 <i>Acidosi</i>	31
1.5.3 <i>Rischi correlati</i>	33
1.5.4 <i>Cause di alterazione dell'ossigenazione</i>	35
Capitolo 2 Cardiotocografia	37
2.1 Introduzione alla cardiotocografia	37

2.2	Acquisizione del tracciato cardiocografico	38
2.2.1	<i>Posizione della madre per l'acquisizione del tracciato</i>	38
2.2.2	<i>Utilizzo della telemetria</i>	38
2.2.3	<i>Rappresentazione grafica del tracciato cardiocografico</i>	39
2.2.4	<i>Rilevazione del segnale cardiocografico esterna ed interna</i>	40
2.2.5	<i>Differenziazione del battito cardiaco fetale e materno</i>	43
2.2.6	<i>Rilevazione simultanea della frequenza cardiaca materna</i>	45
2.2.7	<i>Rilevazione delle contrazioni uterine esterna ed interna</i>	46
2.3	Analisi del tracciato	47
2.3.1	<i>Linea di base</i>	47
2.3.2	<i>Variabilità</i>	50
2.3.3	<i>Accelerazioni</i>	52
2.3.4	<i>Decelerazioni</i>	53
2.3.5	<i>Pattern sinusoidale e pseudo-sinusoidale</i>	56
2.3.6	<i>Stati comportamentali fetali</i>	58
2.3.7	<i>Contrazioni</i>	58
2.4	Classificazione del tracciato	59
2.5	Limiti della cardiocografia	61
Capitolo 3	Impiego dell'intelligenza artificiale per la classificazione	64
3.1	Introduzione all'intelligenza artificiale	64
3.1.1	<i>Definizione di intelligenza artificiale</i>	64
3.1.2	<i>Impiego dell'intelligenza artificiale in ambito medico</i>	66
3.2	Alberi decisionali	70
3.2.1	<i>Definizione e struttura di albero</i>	70
3.2.2	<i>Albero decisionale come mezzo di classificazione</i>	72
3.2.3	<i>Esempio di problema decisionale</i>	73
3.2.4	<i>Indice di Shannon-Wiener e guadagno informativo</i>	76
3.2.5	<i>Curva di apprendimento</i>	79
3.2.6	<i>Problematiche degli alberi decisionali</i>	80
3.2.7	<i>Vantaggio degli alberi decisionali in medicina</i>	81

Capitolo 4	Utilizzo degli alberi decisionali per la classificazione di feti in base al ph ematico fetale	82
4.1	Descrizione del database	82
4.2	Analisi statistica delle caratteristiche	83
4.3	Creazione degli alberi decisionali	85
	4.3.1 <i>Analisi standard</i>	86
	4.3.2 <i>Analisi basata su Cross-Validazione</i>	86
4.4	Risultati	87
	4.4.1 <i>Analisi statistica delle caratteristiche</i>	87
	4.4.2 <i>Analisi standard</i>	88
	4.4.3 <i>Analisi basata su Cross-Validazione</i>	101
4.5	Discussione	Error! Bookmark not defined.
II.	CONCLUSIONE	VI
III.	BIBLIOGRAFIA	VIII
IV.	RINGRAZIAMENTI	XXI

I. INTRODUZIONE

L'identificazione precoce dei neonati e dei feti ad alto rischio è estremamente importante al fine di ridurre la morbilità e la mortalità neonatale. L'obiettivo principale della diagnosi prenatale è quello di identificare la popolazione a rischio. Il metodo di valutazione delle condizioni fetali usato maggiormente durante la gravidanza, o in fase di travaglio, è la cardiocografia (CTG). Il monitoraggio CTG in continuo dovrebbe essere utilizzato in tutte le condizioni in cui sussista un rischio di ipossia o di acidosi fetale. È bene sottolineare però, che la CTG presenta un limite non trascurabile, legato all'alto grado di soggettività nell'interpretazione, con conseguente scarsa riproducibilità, sia per quanto riguarda l'analisi delle singole variabili cardiocografiche, sia per l'intero tracciato. Il sistema di classificazione scelto e l'esperienza dei clinici coinvolti possono svolgere un ruolo fondamentale nell'ottenere classificazioni coerenti.

Un qualunque problema di classificazione può sempre essere trattato, attraverso l'utilizzo dell'intelligenza artificiale, in forma di albero decisionale. Gli alberi di decisione sono una tecnica decisionale affidabile ed efficace, che permette una classificazione accurata attraverso una semplice rappresentazione della conoscenza raccolta. Hanno l'indiscusso vantaggio della semplicità: sono facili da capire e da eseguire, per questi motivi sono particolarmente appropriati per supportare il processo decisionale in medicina.

Lo scopo di questa tesi è dunque quello di individuare un sistema oggettivo, che attraverso l'utilizzo degli alberi decisionali, sia in grado di attuare una classificazione in base al pH ematico fetale, partendo dall'analisi delle caratteristiche che si possono riscontrare in un tracciato CTG, con il fine di migliorare la correttezza e l'oggettività nell'identificazione di feti sani e patologici.

“For the monitoring (EFM) to be effective, the test must be performed correctly; its results must then be interpreted satisfactorily; and finally, this interpretation must provoke an appropriate response”¹.

¹Grant A, O'Brien N, Joy MT, Hennessy E, MacDonald D. Cerebral palsy among children born during the Dublin randomised trial of intrapartum monitoring. *Lancet*. 1989;2:1233–1236.

Capitolo 1 La gravidanza e il periodo neonatale

1.1 Sviluppo prenatale

Lo sviluppo dell'essere umano è un processo continuo che inizia quando un oocita (cellula uovo) di una femmina viene fecondato da uno spermatozoo di un maschio. La divisione cellulare, la migrazione cellulare, la morte cellulare programmata (apoptosi), il differenziamento, la crescita e il riarrangiamento cellulare, trasformano l'oocita fecondato, una cellula totipotente altamente specializzata chiamata zigote, in un essere umano pluricellulare. È consuetudine dividere lo sviluppo dell'uomo in un periodo prenatale (prima della nascita) e postnatale (dopo la nascita). Lo sviluppo prenatale, che va dalla fecondazione alla nascita, si suddivide in due periodi principali: quello embrionale e quello fetale. I progressi più evidenti hanno luogo tra la terza e l'ottava settimana, cioè nel periodo embrionale. Nel periodo fetale si verifica il differenziamento e lo sviluppo di tessuti e organi e aumenta la velocità di crescita corporea (Figura 1.1).

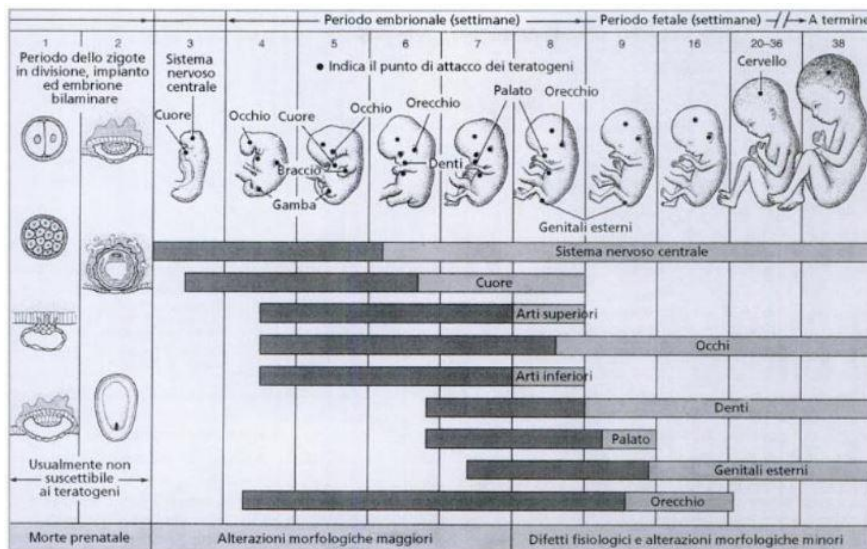


Figura 1.1²: Sviluppo prenatale.

²Moore KL. Before we are born: basic embryology and birth defect. 2 ed. WB Saunders. Philadelphia. 1997.

1.1.1 Prima, seconda e terza settimana di sviluppo

Gli oociti sono prodotti dalle ovaie ed espulsi durante l'ovulazione. Le fimbrie delle tube uterine spingono l'oocita nell'ampolla, dove può essere fecondato. Gli spermatozoi invece sono prodotti nei testicoli (spermatogenesi) e immagazzinati nell'epididimo. L'eiaculazione del liquido seminale determina la deposizione di milioni di spermatozoi nella vagina, diverse centinaia passano attraverso l'utero ed entrano nelle tube uterine. Con il contatto tra l'oocita e uno spermatozoo, avviene la fecondazione, di conseguenza si formano un oocita maturo, il cui nucleo costituisce il pronucleo femminile, e il pronucleo maschile, dalla testa dello spermatozoo. La fecondazione è completa quando i pronuclei maschile e femminile si uniscono e i cromosomi materni e paterni si mescolano, formando lo zigote. Mentre attraversa la tuba uterina in direzione dell'utero, lo zigote inizia la sua segmentazione (una serie di divisioni mitotiche) in un certo numero di cellule piccole, i blastomeri (Figura 1.2 A-B). Circa 3 giorni dopo la fecondazione avviene la morulazione: si forma la morula, una sfera di 8-16 blastomeri, che entra nell'utero (Figura 1.2 C-D). Nella morula compare una cavità, che la trasforma in una blastocisti, costituita da due tipi di cellule (Figura 1.2 E): le più esterne vanno a formare il trofoblasto, il quale successivamente andrà a comporre le strutture extraembrionali e la parte embrionale della placenta, all'interno della blastocisti invece, si trovano le cellule del bottone embrionale, le quali daranno origine all'embrione vero e proprio. Da 4 a 5 giorni dopo la fecondazione, la zona pellucida (membrana glicoproteica che avvolge la blastocisti) viene eliminata (Figura 1.2 F) e il trofoblasto aderisce all'epitelio endometriale, inizia così, al termine della prima settimana, l'impianto, che si completerà entro la fine della seconda settimana (Figura 1.4 B).

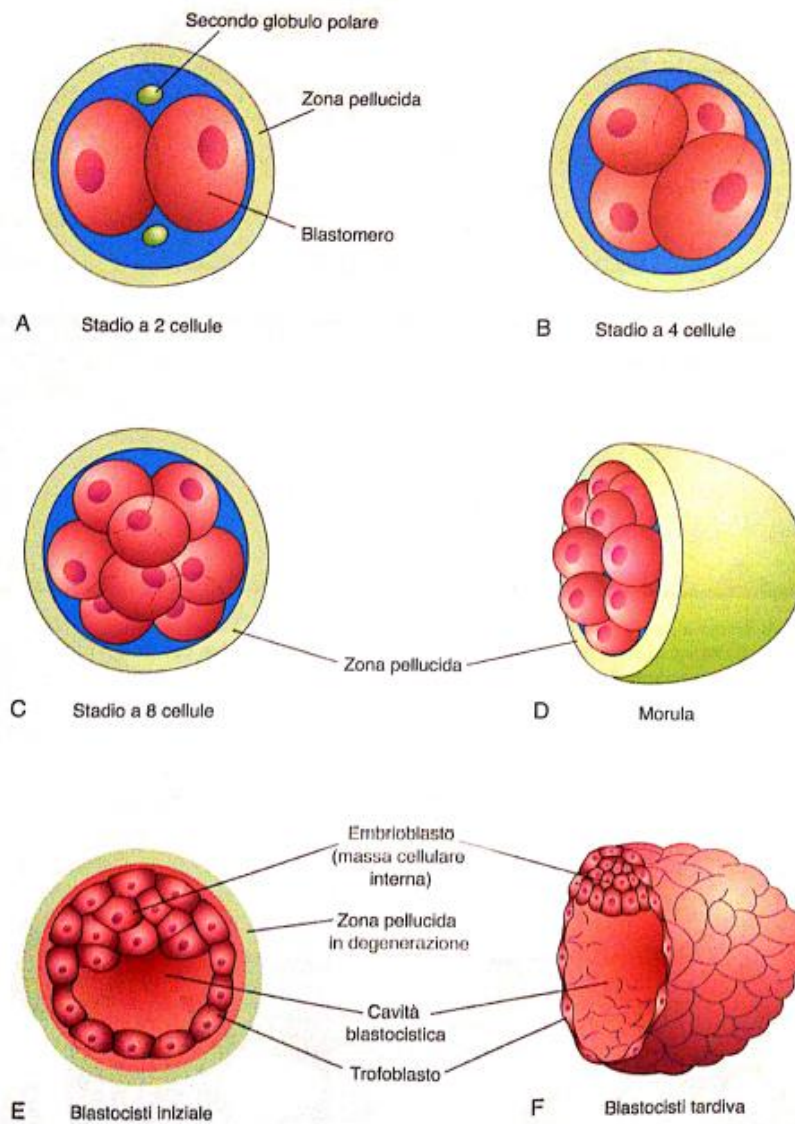


Figura 1.2³: Segmentazione dello zigote.

La parte di trofoblasto, entrata in contatto con la parete uterina, si differenzia in due strati: un citotrofoblasto interno e un sinciziotrofoblasto esterno (Figura 1.3). Durante l'ottavo giorno anche le cellule del bottone embrionale si differenziano in epiblasto (strato interno e spesso di cellule alte e cilindriche) e in ipoblasto (strato

³Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. Lo sviluppo prenatale dell'uomo: Embriologia ad orientamento clinico. Edra. Decima edizione. Milano. 2017.

esterno di cellule sottili) (Figura 1.3). All'interno dell'epiblasto compare una cavità, l'amnios o cavità amniotica (Figura 1.3). Si forma così un disco diviso in due strati sovrapposti (epiblasto e ipoblasto), il disco germinale embrionale bilaminare. Tra l'ottavo e il nono giorno sulla superficie interna del citotrofoblasto compaiono delle cellule di forma appiattita, provenienti dall'ipoblasto, che formano la membrana esocelomatica (di Heuser). Questa, assieme alle cellule dell'ipoblasto, delimita la cavità esocelomatica o sacco vitellino primario (Figura 1.3).

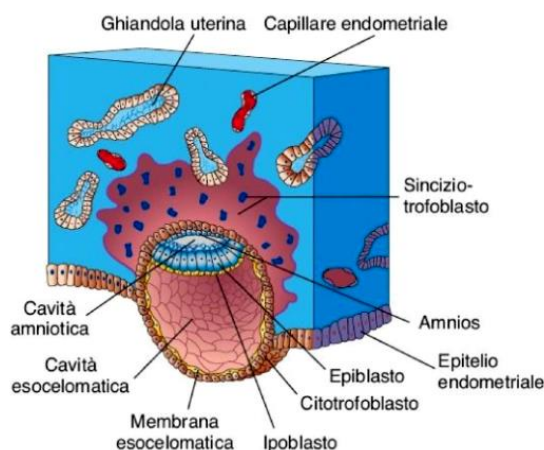


Figura 1.3³: Sezione di blastocisti di circa 8 giorni parzialmente inclusa nell'endometrio uterino.

Il sinciziotrofoblasto erode i tessuti endometriali e compaiono su di esso alcune lacune piene di sangue (giorni 8 e 9); la fusione delle lacune adiacenti porta alla formazione di una rete lacunare (giorni 10 e 11); il sinciziotrofoblasto erode i vasi sanguigni endometriali, permettendo al sangue materno di filtrare all'interno e all'esterno della rete lacunare, generando così una circolazione utero-placentare (giorni 11 e 12). Nel tredicesimo giorno delle colonne provenienti dal citotrofoblasto iniziano a penetrare nel sinciziotrofoblasto, formando delle estroflessioni, i villi coriali primari (Figura 1.4 A), che consentono un'ulteriore comunicazione tra embrione e madre. Tra lo stato più interno del citotrofoblasto e le cellule embrionali compare il mesoderma extraembrionale (strato di tessuto

connettivo lasso), all'interno del quale si forma la cavità corionica o celoma extraembrionale (Figura 1.4 A). La parte di mesoderma extraembrionale che sormonta l'ammios prende il nome di mesoderma extraembrionale somatopleurico, mentre la parte che circonda il sacco vitellino primario, si chiama mesoderma extraembrionale splancopleurico (Figura 1.4 A). Il tessuto connettivo, al di sotto dell'epitelio endometriale, subisce la reazione deciduale: le cellule che lo compongono si gonfiano arricchendosi di lipidi e glicogeno, per garantire il nutrimento all'embrione nelle fasi iniziali dello sviluppo. Avviene inoltre (giorno 13), la formazione di una strozzatura nel sacco vitellino primario a livello della zona di passaggio tra le cellule dell'ipoblasto e la membrana esocelomatica (Figura 1.4 A), diventando sempre più evidente, fino al distacco. La parte superiore (ipoblastica) costituisce il sacco vitellino secondario, mentre quella inferiore (esocelomatica) forma una cisti che verrà presto riassorbita (Figura 1.4 B). La placca precordale si sviluppa come ispessimento localizzato dell'ipoblasto (Figura 1.4 B), ed indica la futura regione craniale dell'embrione e il futuro sito della bocca.

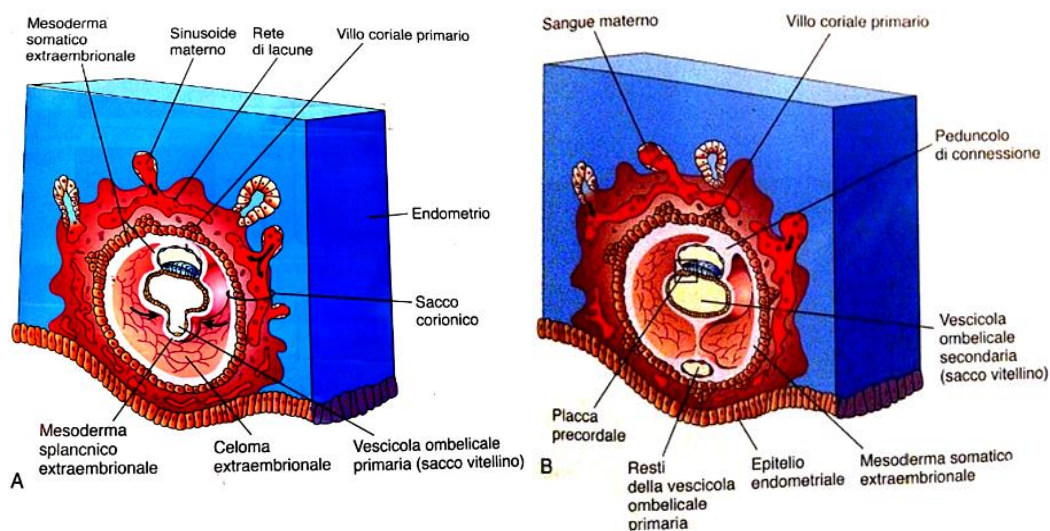


Figura 1.4³: A, Embrione di 13 giorni. B, Embrione di 14 giorni.

Durante la terza settimana avvengono diversi eventi concatenati, tra l'epiblasto e l'ipoblasto. La gastrulazione è il processo che porta alla formazione, dal disco embrionale bi laminare, del disco embrionale trilaminare. All'inizio della terza settimana compare un ispessimento sulla superficie dell'epiblasto, la linea primitiva, risultato dell'invaginazione di alcune cellule epiblastiche nell'ipoblasto, dalla fusione di queste cellule si forma l'endoderma, il nuovo foglietto embrionale. Poco distante dalla linea primitiva si viene a formare un nodo di cellule, sempre di natura epiblastica, il nodo primitivo e una fossetta, la quale permette di individuare l'asse cranio-caudale dell'embrione (il punto in cui compare la fossetta corrisponde alla zona craniale). Le cellule che invece si staccano dall'epiblasto, ma che non raggiungono l'ipoblasto, si vanno a inserire nello spazio intermedio, formando il mesoderma, mentre tutte le cellule rimaste nell'epiblasto compongono l'ectoderma. Alla fine della gastrulazione si ottengono tre dischi: ectoderma, mesoderma ed endoderma, dunque un disco germinale embrionale trilaminare (Figura 1.5).

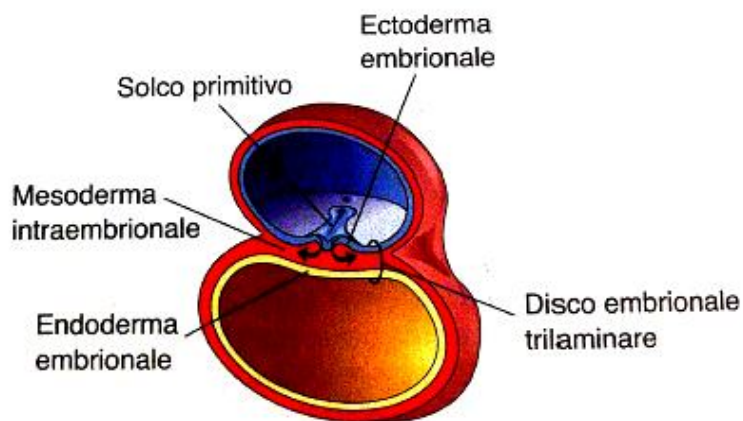


Figura 1.5³: Sezione trasversale del disco embrionale al termine della terza settimana.

Un altro evento, che si sussegue alla gastrulazione, è la notogenesi, che ha origine al livello della fossetta primitiva. Alcune cellule dal mesoderma iniziano a disporsi in colonna, formando il processo notocordale (Figura 1.6 A). Le cellule che provengono dall'ectoderma si invaginano a loro volta all'interno del mesoderma, formando il canale cordale (Figura 1.6 B), che scendendo fino all'endoderma, collega l'amnios al sacco vitellino, attraverso il così detto canale neuroenterico (Figura 1.6 C). Verso il diciannovesimo giorno queste cellule tendono a richiudersi e a formare la notocorda (Figura 1.6 D), l'asse primordiale dell'embrione, attorno a cui si forma lo scheletro assile (la colonna vertebrale).

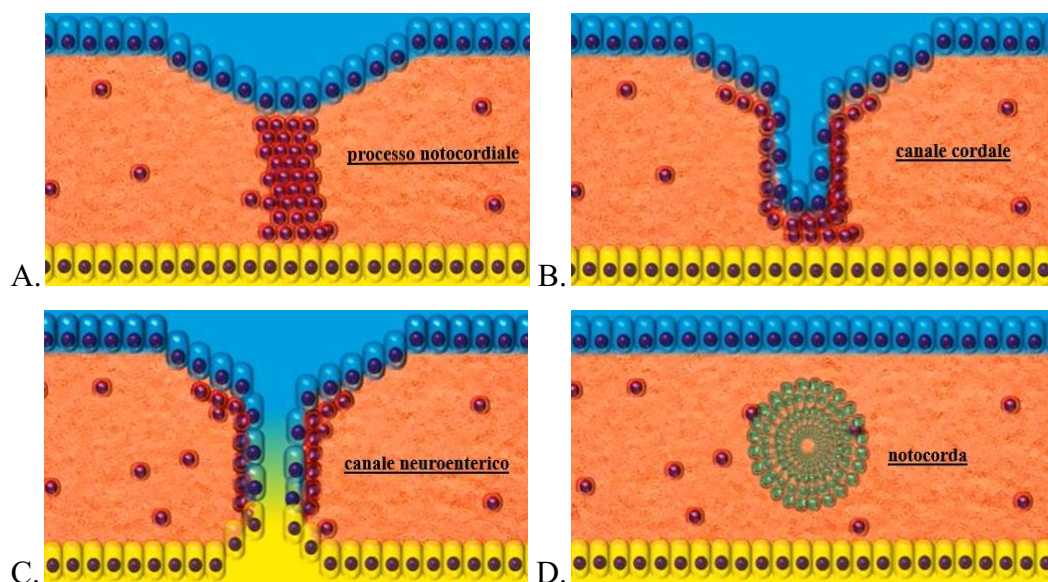


Figura 1.6: Processo di notogenesi.

Sempre durante la terza settimana avviene anche la comparsa dell'allantoide (Figura 1.7), un piccolo diverticolo formato da cellule dell'endoderma, che si immette nel peduncolo di connessione (struttura che collega il sacco vitellino secondario con il trofoblasto). L'allantoide si sviluppa come un piccolo peduncolo denominato uraco, i cui vasi sanguigni, nell'adulto, diventeranno le arterie ombelicali.

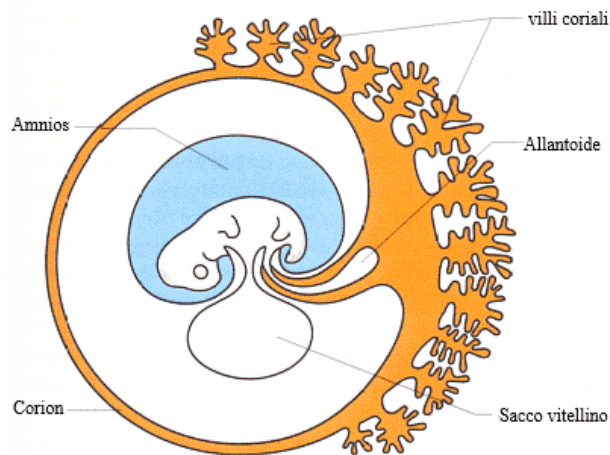


Figura 1.7: Allantoide.

Nella terza settimana vi è un ulteriore sviluppo al livello dei villi: i villi primari diventano villi secondari, caratterizzati dal mesoderma extraembrionale e dalle cellule del citotrofoblasto. Quando iniziano a comparire cellule differenziate in cellule endoteliale e dunque compaiono i capillari sanguigni, allora si parla di villi terziari.

1.1.2 Dalla quarta all'ottava settimana di sviluppo

All'inizio della quarta settimana, il disco embrionale piatto trilaminare si trasforma in un embrione cilindrico a forma di C. L'ectoderma accresce più velocemente rispetto agli altri due foglietti e tende a richiudersi su questi, ciò porta alla formazione di pieghe, tra cui gli archi faringei o branchiali, che daranno vita a tutte le strutture della testa e del collo. Durante la quarta settimana avviene l'organogenesi: i tre foglietti germinativi si differenziano in vari tessuti e organi, alla fine del periodo embrionale vengono definiti gli abbozzi di tutti i principali organi. L'endoderma si organizza in tre regioni, le quali daranno origine a strutture di diversi apparati: l'intestino anteriore, che darà origine all'intestino branchiale (bocca, naso, orecchie, collo, faringe, apparato respiratorio, stomaco, esofago, fegato, pancreas, colecisti, duodeno superiore), l'intestino medio (che

porta alla formazione dell'intestino tenue e crasso, del colon ascendente e dei 2/3 del trasverso) e l'intestino posteriore (che porta alla formazione di 1/3 del colon trasverso, del colon discendente, del retto, della vescica urinaria e dell'uretra). Il mesoderma evolve in più aree, che andranno a formare organi diversi. Avviene la formazione dei somiti, che daranno origine alle vertebre, alle scapole, alle costole, ma anche ai muscoli delle vertebre, del tronco e degli arti. Dato che dalla quarta all'ottava settimana iniziano a formarsi le strutture interne ed esterne più importanti, questo è il periodo critico dello sviluppo, perciò un disturbo in questa fase può dare origine a gravi anomalie congenite.

1.1.3 Dalla nona settimana alla nascita: il periodo fetale

L'evoluzione da embrione a feto è graduale ma il cambio di denominazione è significativo poiché indica lo sviluppo, da parte dell'embrione, delle sembianze umane, ben riconoscibili e la formazione dei primordi di tutti i sistemi e apparati. Il periodo fetale inizia 8 settimane dopo la fecondazione e termina con la nascita. È caratterizzato da un rapido accrescimento corporeo e differenziamento dei tessuti e dei sistemi. Durante questo periodo si verifica un progressivo rallentamento della crescita della testa rispetto al resto del corpo. Al termine della ventesima settimana compaiono il lanugo (peli sottili e soffici) e i capelli, la pelle viene coperta da vernice caseosa (una sostanza grassa), le palpebre rimangono chiuse per la maggior parte del tempo, iniziano ad aprirsi circa a 26 settimane. A questo punto il feto è in genere in grado di sopravvivere al di fuori dell'utero, principalmente grazie alla maturazione dell'apparato respiratorio. Fino a 30 settimane il feto ha un aspetto rossiccio e grinzoso, poiché la pelle è sottile e il grasso sottocutaneo praticamente assente, in genere si sviluppa rapidamente tra la ventiseiesima e la ventottesima settimana, donando al feto un aspetto liscio e sano. Il feto diventa meno vulnerabile agli aspetti teratogeni (che producono anomalie e malformazioni congenite) dei farmaci, dei virus e delle radiazioni, ma questi

fattori possono comunque interferire con la crescita e il normale sviluppo funzionale, specialmente dell'encefalo e degli occhi.

1.1.4 Apparato cardiovascolare e circolazione fetale

Il sistema cardiovascolare è il primo sistema fondamentale che inizia a funzionare nell'embrione, alla fine della terza settimana incomincia a svilupparsi e all'inizio della quarta il cuore primitivo inizia a battere. Due tubi cardiaci, formati dalla proliferazione delle cellule del mesoderma si uniscono e formano il sistema vascolare primitivo. Il cuore primitivo presenta cinque rigonfiamenti in continuità l'uno con l'altro: il tronco arterioso, il bulbo cardiaco, il ventricolo, l'atrio e il seno venoso (Figura 1.8). Questo cuore è in grado di contrarsi e di garantire una circolazione del sangue, ma non è ancora suddiviso in cuore destro e sinistro, ciò avviene tra la quarta e la settima settimana.

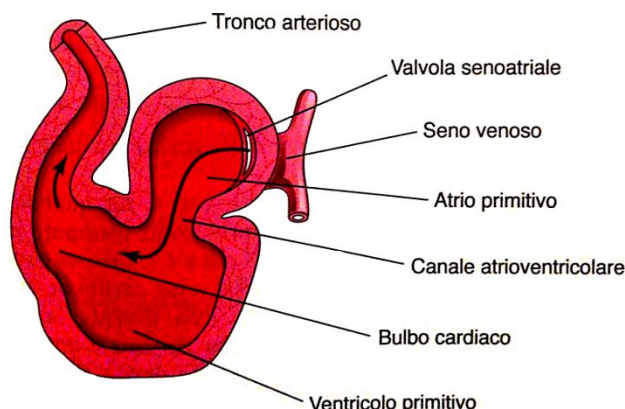


Figura 1.8³: Cuore primitivo durante la quarta settimana.



Figura 1.9³: Suddivisione dell'atrio primitivo.

Dalla superficie dorsale dell'atrio primitivo si origina un setto, septum primum, il quale divide l'atrio in una parte destra e una sinistra. Inizialmente rimane un'ampia comunicazione tra i due atri (ostium primum), che tende a ridursi man mano che il septum primum cresce. Alla sua destra si sviluppa un septum secundum in maniera tale da formare un'ampia comunicazione ovale, il forame ovale. Il septum primum tende così a regredire e a diventare la valvola del forame ovale: i due atri quindi non sono in costante comunicazione, alla fine dello sviluppo il sangue può passare dall'atrio destro al sinistro, ma, per via della presenza di questa valvola, non viceversa (Figura 1.9). Il seno venoso riceve le vene vitelline ed ombelicali e poi viene incorporato nella parete dell'atrio destro e si divide in due prolungamenti: a sinistra darà origine al seno coronarico e a destra alle vene cave superiore ed inferiore. Il tronco arterioso si distingue a sinistra nell'aorta ascendente e a destra nel tronco polmonare, il bulbo invece darà origine in parte al tronco polmonare e all'aorta ascendente e in parte ai ventricoli. Il ventricolo primitivo si svilupperà in due camere divise da una cresta, il setto interventricolare. Fino alla fine della settima settimana è presente un foro interventricolare, i ventricoli destro e sinistro sono dunque in comunicazione. Dopo la chiusura del foro il tronco polmonare rimane in comunicazione con il ventricolo destro, mentre l'aorta con il sinistro (Figura 1.10).

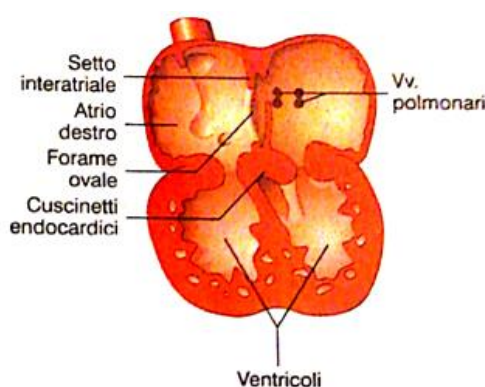


Figura 1.10⁴: Suddivisione del cuore nelle 4 camere.

⁴ Anastasi G, Capitani S, Carnazza ML et al. Trattato di Anatomia Umana. Volume 1. Quarta edizione. Edi.Ermes. 2006.

Quasi tutto il sangue fetale è una miscela di sangue ossigenato e deossigenato. Il feto ossigena il sangue a livello della placenta, mentre i polmoni diventano attivi solo dopo la nascita. La placenta è un organo che permette l'interscambio di gas ematici (O_2 e CO_2), sostanze nutritive e prodotti di scarto tra il sangue fetale e il sangue materno, è formata dunque da una parte dove scorrono i vasi del feto, e da una parte materna. Il sangue fetale raggiunge la placenta attraverso le arterie ombelicali, mentre dalla placenta, il sangue ritorna al feto, attraverso la vena ombelicale. Prima della nascita l'apparato circolatorio umano ha diverse caratteristiche speciali che permettono l'adattamento del corpo alla vita nell'utero. Oltre alla placenta, sono elementi essenziali della circolazione fetale le due arterie ombelicali, la vena ombelicale, il dotto venoso di Aranzio, il forame ovale, il dotto arterioso di Botallo e il cordone ombelicale. Come mostrato in Figura 1.11 la vena ombelicale attraversa l'ombelico e si immette nella vena porta, in parte arriva al fegato, tuttavia non è necessario che il fegato processi il sangue (lo ha già fatto la madre), dunque, attraverso il dotto venoso di Aranzio, parte del sangue arterioso materno può arrivare direttamente alla vena cava inferiore e mischiarsi al sangue venoso proveniente dagli organi sotto-diaframmatici. Una volta raggiunto l'atrio destro, per mezzo del forame ovale, il sangue artero-venoso passa all'atrio sinistro, una piccola parte tuttavia, scende nel ventricolo destro e nel tronco polmonare (il feto non può effettuare lo scambio di ossigeno nei polmoni e il sangue non vi può entrare poiché la resistenza all'interno è 10 volte superiore che nell'adulto), dunque, tramite il dotto arterioso di Botallo, il sangue che arriva al tronco polmonare viene dirottato all'aorta discendente (Figura 1.11).

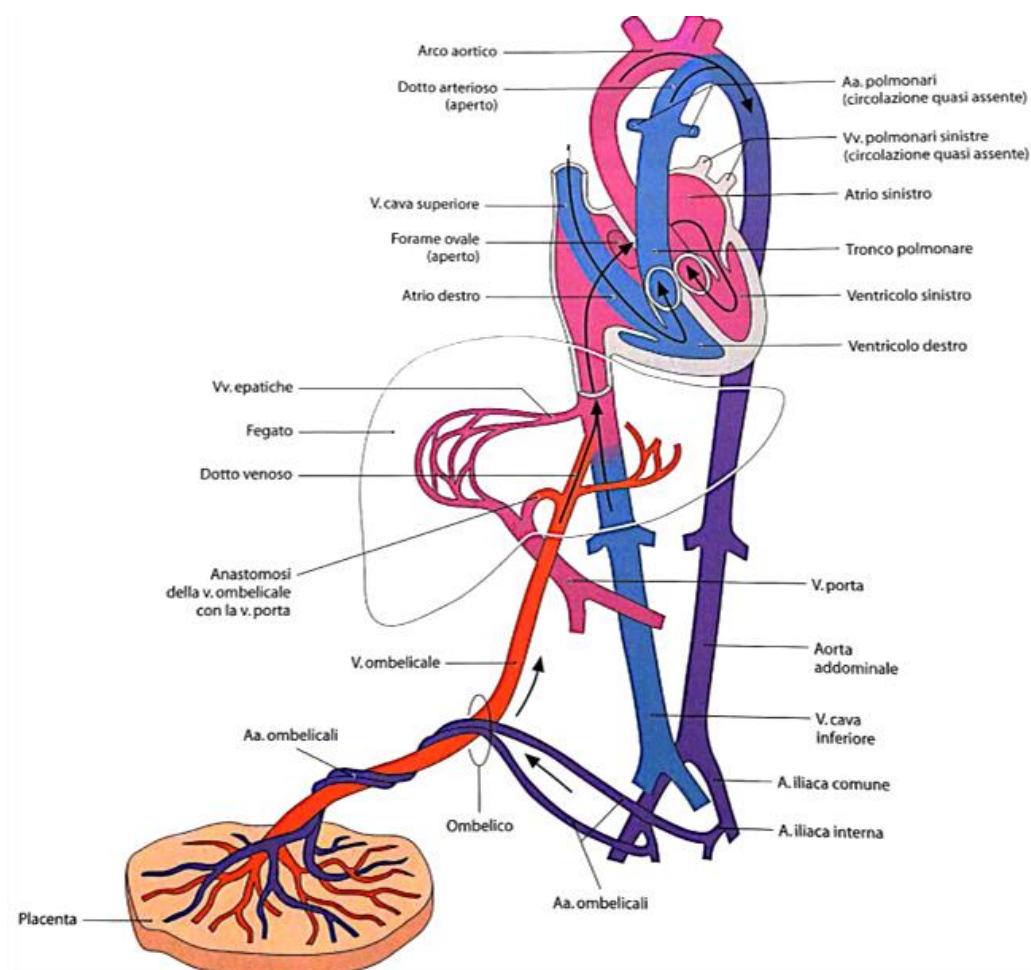


Figura 1.11⁵: Circolazione fetale.

Entro il primo anno di vita, si verificano alcuni cambiamenti nella circolazione per adattare il corpo alla vita extrauterina. La placenta e le porzioni dei vasi ombelicali all'esterno del corpo del bambino vengono rimosse o espulse al momento della nascita. La porzione interna della vena ombelicale si contrae e diviene fibrosa, formando in ultima istanza il legamento rotondo del fegato. Allo stesso modo le arterie ombelicali diventano i legamenti ombelicali e i dotti venoso e arterioso diventano i legamenti venoso e arterioso. Il forame ovale si chiude, costituendo una sottile regione della parete atriale destra chiamata fossa ovale.

⁵Gilroy AM, MacPherson BR, Ross LM. Prometheus. Atlante di Anatomia. Seconda Edizione. Edises. 2013.

1.1.5 Apparato respiratorio

Durante la quarta settimana di sviluppo iniziano a formarsi gli organi della parte inferiore dell'apparato respiratorio: laringe, trachea, bronchi e polmoni. Questo sistema ha origine da una depressione, il solco laringotracheale, presente sul pavimento dell'estremità caudale dell'intestino primitivo, ovvero la faringe primitiva (Figura 1.12).



Figura 1.12³: B, Sezione sagittale della metà craniale dell'embrione. C, Sezione orizzontale dell'embrione, che illustra il pavimento della faringe primitiva e la posizione del solco laringotracheale.

Il rivestimento endodermico del solco laringotracheale forma l'epitelio polmonare e le ghiandole della laringe, della trachea e dei bronchi, mentre dal mesoderma, che circonda l'intestino anteriore, si sviluppano il tessuto connettivo, la cartilagine e la muscolatura delle vie respiratorie. Entro la fine della quarta settimana, dal solco laringotracheale evagina, a forma di tasca, il diverticolo laringotracheale, la sua estremità distale si allarga per formare una gemma polmonare (o respiratoria) di forma globulare (Figura 1.13 B).

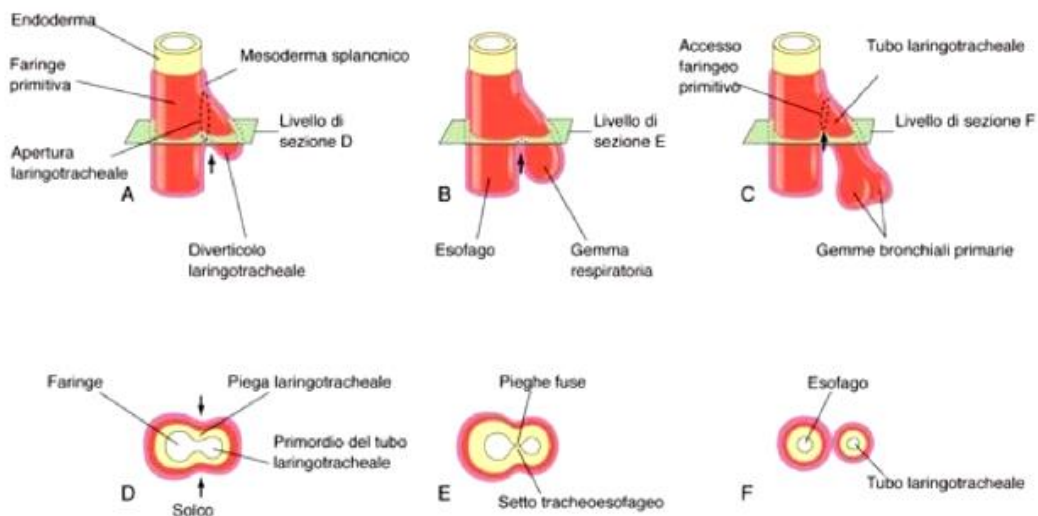


Figura 1.13³: Stadi successivi dello sviluppo del setto tracheoesofageo durante la quarta e la quinta settimana. A-C Viste laterali. D-F Sezioni trasversali.

Il diverticolo si separa dalla faringe primitiva, pur mantenendosi in comunicazione con essa mediante l'accesso laringeo primitivo (Figura 1.13 C), si sviluppano le pieghe tracheoesofagee (Figura 1.13 D) e, entro la fine della quinta settimana, si fondono (Figura 1.13 E) formando il setto tracheoesofageo, il quale separa la porzione craniale dell'intestino anteriore in una porzione ventrale, il tubo laringotracheale, che darà origine alla laringe, alla trachea, ai bronchi e ai polmoni, e in una parte dorsale, primordio dell'orofaringe e dell'esofago (Figura 1.13 F). La gemma respiratoria in seguito si suddivide in due gemme bronchiali (Figura 1.13 C), che tendono a dilatarsi per formare il bronco principale, il quale successivamente si divide a sua volta in diramazioni (Figura 1.14). La ramificazione continua approssimativamente fino alla formazione di 17 ordini (dopo la nascita si sviluppano ulteriori sette ordini di ramificazioni). Lo sviluppo dei polmoni invece viene suddiviso in quattro stadi: pseudoghiandolare (6-16 settimane), canalicolare (16-26 settimane), sacco terminale (dalla settimana 26 alla nascita) e alveolare (da 32 settimane fino agli 8 anni di età). È importante sottolineare che nelle settimane 20-22 inizia la produzione di surfattante

(complessa miscela di fosfolipidi e proteine) da parte degli pneumociti di tipo II; questo forma una pellicola sulle pareti interne dei sacchi alveolari, facilitando l'espansione, ma soprattutto evitando il collasso durante l'espirazione. La produzione di surfattante aumenta negli stadi ultimi della gravidanza, particolarmente nelle ultime 2 settimane.

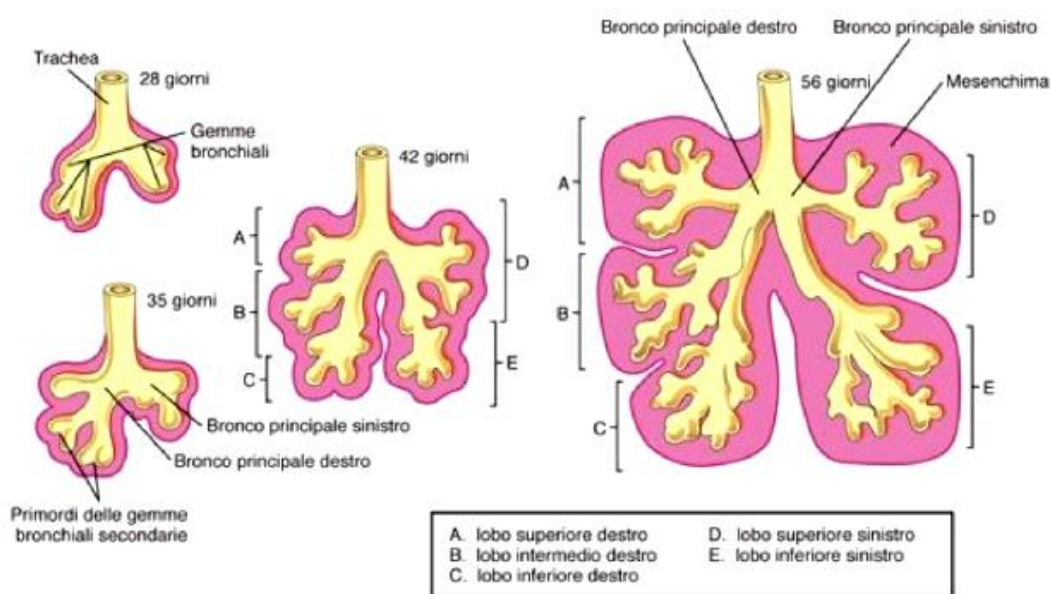


Figura 1.14³: Stadi successivi dello sviluppo delle cellule bronchiali, dei bronchi e dei polmoni.

1.1.6 Sistema nervoso

I primi segni dello sviluppo del sistema nervoso appaiono nel corso della terza settimana, quando si rende evidente la placca neurale (ispessimento dell'ectoderma). Durante la quarta settimana, con il ripiegamento della placca neurale all'interno del mesoderma, avviene la neurulazione, processo che porta alla formazione del tubo neurale (Figura 1.15), il quale si svilupperà andando a formare il Sistema Nervoso Centrale (SNC), dunque encefalo e midollo spinale. Una popolazione di cellule, la cresta neurale, rimane al di fuori del tubo neurale e darà origine a gran parte del Sistema Nervoso Periferico (SNP) e Autonomo (SNA).

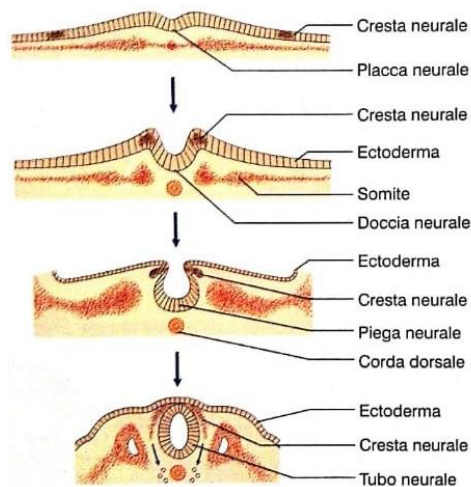


Figura 1.15⁶: Sviluppo del tubo neurale.

La parte caudale del tubo neurale mantiene un'organizzazione tubolare e dà origine al midollo spinale, mentre l'estremità craniale all'encefalo. Quest'ultimo appare inizialmente suddiviso in tre cavità, dette cervello anteriore (prosencefalo), medio (mesencefalo) e posteriore (rombencefalo). Successivamente, per ulteriore suddivisione del cervello anteriore (che si separa in telencefalo e in diencefalo) e del cervello posteriore (che si separa in metencefalo e in mielencefalo), il tubo neurale viene suddiviso in cinque vescicole, da cui prenderanno origine le regioni principali del sistema nervoso adulto. Dal telencefalo si sviluppano gli emisferi cerebrali, i nuclei della base, l'ippocampo e l'amidgala; dal diencefalo si sviluppano il talamo, l'ipotalamo e i calici ottici, che formano le retine; dal metencefalo derivano il ponte e il cervelletto; dal mielencefalo origina il midollo allungato (bulbo); mentre il mesencefalo resta tale nell'adulto. Il tubo del lume neurale dà origine ai ventricoli dell'encefalo e al canale centrale del midollo spinale e del midollo allungato (Figura 1.16). Le pareti del tubo neurale si ispessiscono per la proliferazione di cellule neuro epiteliali, da cui originano tutte le cellule nervose e le cellule macrogliali del SNC.

⁶ Anastasi G, Capitani S, Carnazza ML et al. Trattato di Anatomia Umana. Volume 3. Quarta edizione. Edi.Ermes. 2006.

Vescicola primaria		Regione		Struttura
Tubo neurale	Proencefalo	Telencefalo		Corteccia cerebrale, sostanza bianca telencefalica e nuclei
		Diencefalo		
	Mesencefalo*			Tetto, tegmento e peduncoli cerebrali
	Romboencefalo	Metencefalo	Cervelletto	Corteccia cerebellare, nuclei cerebellari e peduncoli cerebellari
			Ponte*	
Mielencefalo		Midollo allungato (bulbo)*	Nuclei e sostanza bianca	

* Mesencefalo, ponte e midollo allungato vengono anche complessivamente indicati con il termine di tronco encefalico.

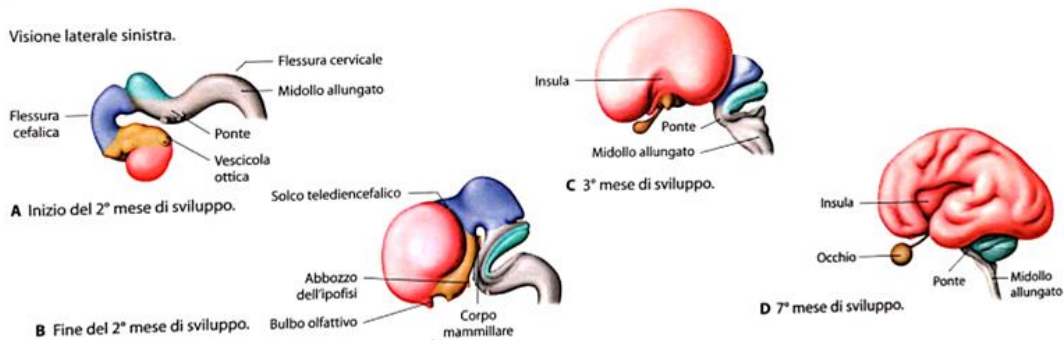


Figura 1.16⁵: Sviluppo dell'encefalo nell'embrione.

1.2 Diagnostica prenatale

La perinatologia è quel ramo della medicina che si occupa del benessere del feto e del neonato. Esistono vari metodi di valutazione delle condizioni fetali, invasivi e non invasivi. L'obiettivo principale della diagnosi prenatale è quello di identificare la popolazione a rischio. Le tecniche non invasive come la cardiocografia (vedi capitolo 2), l'ecografia, la fonocardiografia, l'elettrocardiografia o la magnetografia fetale, i test sierologici sul sangue materno e la ricerca di cellule fetali su sangue materno, sono in grado di ridefinire il rischio verso alcune cromosomopatie o patologie malformative che devono essere meglio riconosciute e contestualizzate. Queste tecniche consentono di effettuare quasi esclusivamente una diagnosi probabilistica, non permettono infatti di fare un'esclusione certa (anche se si avvicinano molto) o di identificare direttamente le anomalie cromosomiche, consentono però di distinguere tra pazienti a basso e alto rischio. Villocentesi, amniocentesi, funicolocentesi o

cordonocentesi rientrano invece tra le tecniche invasive e consentono una diagnosi certa.

1.2.1 Ecografia

Grazie alla sua ampia disponibilità, al basso costo, alla qualità delle immagini e all'assenza di effetti avversi noti, l'ecografia è il principale metodo di diagnostica per la valutazione fetale. Attraverso un'ecografia è possibile visualizzare il sacco corionico e il suo contenuto, la presenza di gravidanze multiple, le dimensioni ed eventuali anomalie della placenta e del feto. Permette inoltre una misurazione accurata del diametro biparietale del cranio del feto, da cui è possibile derivare una stima precisa dell'età e della lunghezza del feto. L'ecografia, eseguita tra 16 e 22 settimane di gestazione (includendo la premorfologica che va fatta tra la sedicesima e la diciottesima settimana e la morfologica tra la diciottesima e la ventesima settimana), individua un tasso di anomalie fetali dell'80-85%, relativamente alle malformazioni maggiori.

Il primo screening che viene effettuato durante il primo trimestre è un test combinato, basato sulla valutazione contemporanea dell'età materna, del dosaggio biochimico della proteina plasmatica A (PAPP-A), della frazione libera della β gonadotropina corionica umana (free- β hCG) e della translucenza nucale (test ecografico in cui viene misurato lo spessore della fessura all'altezza della cute nucale del feto).

1.2.2 Fonocardiografia fetale

La fonocardiografia consente la registrazione grafica dei fenomeni acustici causati dal cuore. Permette così di analizzare le caratteristiche dei toni cardiaci, di valutare le singole componenti dei toni stessi e di rilevare la presenza di eventuali reperti patologici.⁴ Mediante l'applicazione di un microfono (collegato ad un sistema di amplificazione e registrazione) sull'addome della madre o

l'introduzione di una sonda acustica direttamente nella cavità uterina, è possibile registrare la frequenza cardiaca fetale. I toni fetali, negli ultimi mesi di gravidanza hanno caratteristiche ben precise. Il primo tono è formato in media da 3-4 oscillazioni principali, di cui le prime due di frequenza leggermente superiore alla terza, con durata media di 70-80 ms. Dopo una piccola pausa di circa 120-140 ms, il secondo tono è caratterizzato da oscillazioni mono o bifasicolari in media di 20 ms. Il terzo tono, non sempre presente, è costituito da una o due oscillazioni di piccola ampiezza e bassa frequenza, seguite da una grande pausa di 180-200 ms. Nel feto normale non si apprezzano soffi, considerati generalmente indice di compressione del funicolo.⁷ Mediante l'analisi dei rumori cardiaci registrati, è possibile determinare difetti cardiaci congeniti e altre particolarità nel terzo trimestre di gravidanza. Ciò rende possibile uno screening precoce (generalmente combinato alla cardiocografia) effettuabile anche da caso attraverso sistemi di telemedicina.⁸

1.2.3 Elettrocardiografia fetale

L'elettrocardiografia fetale (fECG) si basa sulla rilevazioni di derivazioni bipolare esterne, dalla parete addominale materna. La fECG riflette l'attività elettrica del cuore fetale e trasporta un'enorme quantità di informazioni. Sfortunatamente, le tecnologie attuali sono in grado di rilevare e identificare solo una parte di esse: al momento la frequenza cardiaca fetale e la sua variabilità sono gli unici parametri che possono essere ottenuti con sufficiente precisione. Questo tipo di monitoraggio presenta alcuni inconvenienti: un basso rapporto segnale-disturbo, la possibile comparsa di onde parassite ad alta frequenza (ritenute erroneamente causa di grave sofferenza fetale), la

⁷Enciclopedia medica italiana: Equilibrio-Genetica umana. Volume 6. Edizione 2. USES. 1978

⁸Kovács F, Horváth C, Balogh AT, Hosszú G. Fetal phonocardiography--past and future possibilities. *Comput Methods Programs Biomed.* 2011 Oct. 104(1): 19-25. doi: 10.1016/j.cmpb.2010.10.006. Epub 2010 Dec 10.

registrazione contemporanea del tracciato materno e l'incompletezza del complesso elettrico cardiaco fetale, difatti il tracciato risulta caratterizzato da onde rapide corrispondenti al complesso QRS, mentre possono essere assenti le onde P e T.⁷ Per ovviare a questi inconvenienti sono stati introdotti dei sistemi di derivazioni che, avvicinandosi più direttamente al feto, permettono di ottenere tracciati più puri e più completi. I dispositivi diagnostici di oggi sono in grado di estrarre più informazioni solo con un approccio invasivo, utilizzando un elettrodo transvaginale posizionabile sul cuoio capelluto fetale, tuttavia, questo metodo può essere utilizzato solo dopo la rottura del liquido amniotico. Questo approccio invasivo di monitoraggio fECG rende possibile determinare il rischio di ipossia, ma occorre sottolineare, che a causa della sua invasività, è associato a molti svantaggi, come il rischio di introdurre infezioni o fluttuazioni significative nella linea isoelettrica.⁹

1.2.4 Magnetocardiografia fetale

La magnetocardiografia è una tecnica diagnostica non invasiva, in grado di registrare l'attività elettrica del cuore. L'impiego di questa procedura può essere finalizzato allo studio del legame tra la frequenza cardiaca e il Sistema Nervoso Autonomo. Il SNA difatti regola la frequenza cardiaca attraverso il sistema simpatico e parasimpatico, interagendo con diverse aree del cervello come l'amigdala, il sistema cerebrale e le varie regioni corticali. Presumibilmente, la frequenza cardiaca e la sua variabilità possono essere considerati indici dello sviluppo autonomo del feto.¹⁰ La magnetocardiografia fetale (fMCG), analogo magnetico della fECG, è il metodo più diretto e preciso per valutare il ritmo e l'attività elettrica cardiaca fetale. Fornisce misurazioni accurate e affidabili degli eventi elettrofisiologici del cuore fetale ed è in grado di studiare i feti con malattie

⁹ Jaros R, Martinek R, Kahankova R. Non-Adaptive Methods for Fetal ECG Signal Processing: A Review and Appraisal. *Sensors (Basel)*. 2018 Oct 27;18(11). doi: 10.3390/s18113648.

¹⁰ Arduini D, Rizzo G. *Il benessere fetale: Vantaggi e limiti della cardiotocografia*. Edra. 2017.

cardiache congenite.¹¹ Vengono utilizzati dei sensori per registrare in sicurezza i campi magnetici generati dal cuore fetale e, amplificando i segnali registrati, si produce una traccia simile a quella dell'ECG convenzionale. Una valutazione completa del feto con fECG e fMCG può essere giustificata per diagnosi ad alto rischio, come la sindrome del QT lungo (LQTS), in particolare quando subentra il bisogno di determinate cure in utero per ridurre la possibilità di morte fetale.¹² Negli ultimi anni, l'efficacia della fMCG per la diagnosi e la prognosi di gravi aritmie fetali è stata ampiamente riconosciuta. La capacità di misurare direttamente e con precisione gli intervalli delle forme d'onda, compresi quelli dovuti alla ripolarizzazione, è un vantaggio fondamentale della fMCG rispetto alla fECG e consente una diagnosi differenziale più accurata dell'aritmia fetale.¹³ Questa procedura di monitoraggio fornisce un progresso significativo nel campo tecnologico per l'analisi dei complessi QRS e delle forme d'onda PQRST dopo la ventesima settimana di gestazione.¹⁴ Nonostante i suoi significativi benefici, il suo impiego rimane limitato a causa degli elevati costi di manutenzione.¹⁵

1.2.5 Amniocentesi

L'amniocentesi consiste nel prelievo di un campione di liquido amniotico attraverso l'addome mediante l'uso di una siringa. Generalmente viene effettuata tra la quindicesima e la diciottesima settimana, poiché prima di allora la quantità

¹¹Escalona-Vargas D, Wu HT, Frasch MG, Eswaran H. A Comparison of Five Algorithms for Fetal Magnetocardiography Signal Extraction. *Cardiovasc Eng Technol*. 2018 Sep;9(3):483-487. doi: 10.1007/s13239-018-0351-4. Epub 2018 Mar 26.

¹²Desai L, Wakai R, Tsao S, Strasburger J, Gotteiner N, Patel A. Fetal diagnosis of KCNQ1-variant long QT syndrome using fetal echocardiography and magnetocardiography. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2020 Mar 13. doi: 10.1111/pace.13900.

¹³Strand SA, Strasburger JF, Wakai RT. Fetal magnetocardiogram waveform characteristics. *Physiol Meas*. 2019 Mar 22. doi: 10.1088/1361-6579/ab0a2c.

¹⁴Quinn A, Weir A, Shahani U, Bain R, Maas P, Donaldson G. Antenatal fetal magnetocardiography: a new method for fetal surveillance? *Br J Obstet Gynaecol*. 1994 Oct;101(10):866-70.

¹⁵Eswaran H, Escalona-Vargas D, Bolin EH, Wilson JD, Lowery CL. Fetal magnetocardiography using optically pumped magnetometers: a more adaptable and less expensive alternative? *Prenat Diagn*. 2017 Feb; 37(2):193-196. doi: 10.1002/pd.4976. Epub 2017 Jan 19.

di liquido amniotico è relativamente scarsa e il numero di cellule fetali presenti nel liquido non è sufficiente da permettere il loro successo colturale (sono state provate delle modalità di prelievo in fase più precoce attraverso tecniche di filtraggio, ma non hanno avuto riscontro). Mediante l'ausilio di sonda ecografica, con l'ago si attraversa la parete addominale, arrivando nella cavità uterina e nel sacco amniotico, si prelevano le cellule di sfaldamento fetali, che vengono messe in coltura per realizzare una linea cellulare su cui studiare l'assetto cromosomico. La quantità di liquido prelevata è standard, circa 20 ml, tale da non ledere l'unità feto-placentare. Bisogna tener conto, tramite un'ecografia preliminare, della posizione del feto, dell'età e soprattutto del numero di feti. L'amniocentesi può portare a complicanze immediate: necessità di ripetizione dell'esame, contrazioni dolorose, emorragia, perdite di liquido amniotico. Inoltre, c'è circa l'1% di rischio di aborto, di sovrainfezioni e danni al feto, causati dalla puntura dell'ago. L'amniocentesi può finalizzata anche allo studio dell'alfa-fetoproteina (AFP), una glicoproteina sintetizzata nel fegato, nella vescicola ombelicale e nell'intestino del feto (procedura effettuata durante lo screening del secondo semestre). In genere solo piccole quantità di AFP entrano nel liquido amniotico, dunque un'alta concentrazione può essere indice di gravi anomalie fetali, e patologie del Sistema Nervoso Centrale, come per esempio un difetto di chiusura del tubo neurale, mentre se la concentrazione risulta più bassa del normale il feto potrebbe essere affetto da aberrazioni cromosomiche.³

1.2.6 Villocentesi

La villocentesi (CVS – Chorionic Villus Sampling) è una tecnica invasiva e può essere eseguita tramite due vie di accesso: via trans-cervicale o trans-addominale (più agevole, più accessibile, più usata). La paziente è posizionata supina, il prelievo, in campo sterile, viene effettuato mediante un ago da 20 g, guidato da ecografia, l'entrata è rapida per minimizzare il dolore e nella procedura vengono

effettuati movimenti di avanzamento e retrazione. Lo studio preliminare dell'utero è fondamentale per il successo della tecnica. Ha la stessa invasività e le medesime complicanze dell'amniocentesi, ma può essere effettuata nel primo trimestre di gravidanza piuttosto che nel secondo. Diventa più sicura attorno alla dodicesima settimana, se eseguita troppo precocemente il rischio di complicanze nel feto aumenta. La procedura presenta difficoltà maggiori rispetto a quelle riscontrate nell'amniocentesi, poiché le strutture sono meno sviluppate. Può portare a dolore nella sede di inserzione addominale, spotting (piccole perdite ematiche uterine) lieve e transitorio, infezione e tasso di morte fetale circa dell'1%. La CVS non è una procedura più invasiva dell'amniocentesi, però insiste su una fase della gravidanza (il primo trimestre) più delicata e correlata ad un maggiore rischio di abortività. Dal momento che il trofoblasto è di provenienza embrionale e presenta il medesimo patrimonio genetico dell'embrione, possono essere effettuate su questo materiale le stesse indagini citogenetiche, biochimiche e sul DNA effettuate con l'amniocentesi. I risultati possono essere così disponibili in un'età gestazionale più precoce rispetto all'amniocentesi, riducendo il periodo di incertezza e permettendo un'eventuale interruzione di gravidanza nel primo trimestre. Tuttavia, l'AFP non può essere valutata in questo stadio e lo screening per le anomalie del tubo neurale deve comunque essere effettuato, mediante esame ecografico, durante la sedicesima settimana di gestazione. Il successo dell'analisi cromosomica per la CVS è pari a quello dell'amniocentesi (>99%), tuttavia, il 2% dei tests eseguiti danno risultati ambigui a causa del mosaicismo cromosomico (presenza contemporanea nello stesso individuo di linee cellulari con numero di cromosomi differente). Quindi si raccomanda l'esecuzione successiva di un'amniocentesi, per stabilire in maniera inequivocabile se il feto presenta un'anomalia cromosomica, o di una funicolocentesi, con l'esame del sangue fetale, procedura ancora più accurata nella diagnostica di un mosaicismo.

1.2.7 Funicolocentesi

La funicolocentesi o cordocentesi consiste nel prelievo percutaneo di sangue (da 0.5 a 2 ml) dal cordone ombelicale. È una procedura che va eseguita dopo la ventesima settimana. Il rischio di aborto, dopo il prelievo, va dal 3-5%. Sono necessari dai 3 ai 7 giorni per analizzare al microscopio le cellule fetali dopo essere state messe in coltura. La procedura consente la diagnosi di diverse anomalie fetali come la diminuzione della crescita fetale, l'infezione, l'anemia fetale e l'aneuploidia (aberrazione cromosomica dovuta alla presenza di un numero di cromosomi maggiore o minore rispetto al normale assetto diploide); permette inoltre di trattare direttamente il feto, anche per mezzo di trasfusioni di sacche di globuli rossi per il trattamento dell'anemia dovuta a isoimmunizzazione.³ Si può dover ricorrere alla funicolocentesi in caso di mosaicismi riscontrato sul liquido amniotico e sui villi coriali o in caso di fallimento delle altre procedure invasive.¹⁶

1.3 Fisiologia del parto e gli stadi del travaglio

Il parto o nascita è il processo durante il quale il feto, la placenta e le membrane fetali sono espulse dalle vie genitali della madre. Il travaglio è la sequenza di contrazione uterine involontarie, che porta ad una dilatazione della cervice uterina e all'espulsione del feto e della placenta dall'utero. È un processo continuo ma viene generalmente diviso in tre stadi: durante il primo stadio avviene la dilatazione della cervice e l'intero processo dilatativo, le contrazioni dolorose e regolari si presentano ogni 10 minuti; la durata media di questa fase è di circa 12 ore nella prima gravidanza (primipare) e circa 7 ore nelle gravidanze successive (multipare). Il secondo stadio del travaglio è caratterizzato dall'espulsione: il feto scende attraverso la cervice e la vagina e, una volta uscito dal corpo della madre,

¹⁶Zanoio L, Barcellona E, Zacché G. Ginecologia e ostetricia. Edra-Masson. Seconda edizione. ElsevierHealth Sciences. 2013.

prende il nome di neonato; la durata media della seconda fase è di 50 minuti per la primipare e 20 minuti per le multipare. Il terzo stadio ha inizio dopo la nascita e termina con l'espulsione della placenta e delle membrane, generalmente ha una durata di 15 minuti, se non avviene entro i primi 60 minuti dal parto si parla di placenta ritenuta.³ I fattori che scatenano il travaglio non sono del tutto noti, ma sono sicuramente correlati all'azione di diversi ormoni. Il progesterone svolge un ruolo fondamentale nella prosecuzione della gravidanza e, sebbene la sua concentrazione non vari significativamente all'inizio del parto, è stata osservata una riduzione del rapporto progesterone/estrogeni: la diminuzione del progesterone riduce il suo effetto di rilasciamento sui miociti uterini, mentre l'incremento degli estrogeni facilita l'attività contrattile uterina, l'utero diventa più eccitabile per l'aumento delle giunzioni tra i miociti e la produzione delle prostaglandine. Il ruolo di queste sembra essere centrale, l'utero, come la placenta, sintetizza e rilascia grandi quantità di prostaglandine, che agiscono sulle cellule muscolari stimolando la contrazione. Inoltre potenziano la contrazione indotta nelle cellule uterine dall'ossitocina, promuovendo la formazione di giunzioni strette e permettendo l'assottigliamento del collo dell'utero nelle prime fasi del parto. Le prostaglandine possono far iniziare il parto in maniera fisiologica, la loro concentrazione aumenta sia nel sangue che nel liquido amniotico. Inoltre è stato dimostrato che la riduzione di hCG (gonadotropina corionica umana) si riduce progressivamente durante il terzo trimestre e questo può contribuire all'aumento dell'attività contrattile in preparazione al parto. Soprattutto in questa fase è stato riscontrato nella madre un aumento della secrezione dell'ormone stimolante la produzione di corticotropina (corticotropin-releasing hormone, CRH), questo facilita la secrezione di DHEAS (Deidroepiandrosterone principale ormone steroideo) e l'aumento in circolo di estrogeni. È probabile che la maturazione finale del feto prima del parto, sia facilitata dall'aumento del cortisolo ematico, che porta anche all'incremento del

metabolismo basale (dispendio energetico dell'organismo in condizioni normali di riposo)nel terzo trimestre della gravidanza.¹⁷

1.4 Indice di Apgar e benessere neonatale

Il 90% dei neonati alla nascita, subito dopo il parto, viene considerato sano e presenta delle caratteristiche tipiche. È opportuno osservare se il neonato piange, se è reattivo, tonico e se non presenta cianosi cutanea, eseguendo un primo esame obiettivo che valuti i principali segni vitali nei primi minuti dopo l'espletamento del parto. Al primo e al quinto minuto di vita, si procede quindi all'assegnazione del punteggio di Apgar, indice ideato dal medico Virginia Apgar nel 1953, il cui valore esprime la vitalità del neonato e permette di escludere la necessità di rianimazione. Tale punteggio prevede la valutazione di 5 parametri: battito cardiaco, attività respiratoria, tono muscolare, riflessi (come la risposta agli stimoli, la reattività) e colorito. In relazione alle condizioni del neonato, per ciascun parametro è prevista l'assegnazione di un punteggio da 0 a 2, dalla cui somma si ottiene il valore finale dell'indice di Apgar (Tabella 1.1). Un punteggio tra 7 e 10 è considerato normale, tra 4 e 6 indica una modica depressione della vitalità neonatale e dunque la necessità di iniziali manovre rianimatorie, un valore minore di 3 equivale ad una vitalità gravemente depressa e implica l'immediata rianimazione cardio-respiratoria. In generale se l'indice finale risulta minore di 7 va ripetuta la valutazione dopo 5 minuti, fino a che le condizioni cliniche non si stabilizzino. La prematurità, l'asfissia perinatale, l'assunzione di farmaci da parte della madre (anestesia, sedativi) e patologie congenite respiratorie, cardiache o neurologiche possono inficiare l'indice di Apgar¹⁸. L'identificazione precoce del neonato ad alto rischio (Tabella 1.2) è estremamente importante al fine di ridurre

¹⁷ Conti F. Fisiologia medica: 2. Edi.Ermes. Seconda edizione. 2010.

¹⁸Zappulla F, Franzoni E, Faldella G, Bonvicini M, Martini S, Cazzato S, Corzani A, Paolucci P, Pasini A, Gargantini L, Trifirò G. Pediatria: Generale e specialistica. Società Editrice Esculapio. Dodicesima edizione. 2015.

la morbilità e la mortalità neonatale. Tuttavia, è importante ricordare che l'indice di Apgar, utilizzato come predittore di acidosi metabolica, presenta alcuni limiti, infatti il suo valore non si altera se l'ipossia fetale è in forma lieve, inoltre l'assegnazione dell'indice è in parte soggettiva¹⁹ e punteggi bassi possono essere dovuti a cause diverse dall'ipossia, come prematurità, traumi da parto, infezioni, aspirazione di meconio, anomalie congenite, lesioni persistenti, farmaci somministrati alla madre²⁰.

Tabella 1.1¹⁸: Punteggi di Apgar.

Parametri	0	1	2
Battito cardiaco	Assente	<100 bpm	>100 bpm
Attività respiratoria	Assente	Irregolare	Pianto valido
Tono muscolare	Assente	Ipotonica	Tono adeguato
Risposta agli stimoli	Assente	Scarsa	Pianto vivace, risposta motoria
Colorito	Pallido	Cianotico	Roseo

¹⁹O'Donnell CP, et al. Interobserver variability of the 5-minute Apgar score. J Pediatr. 2006;149(4):486-9.

²⁰ Arduini D. et al. Monitoraggio cardiotocografico in travaglio. Fondazione confalonieri ragonese su mandato SIGO, AOGOI, AGUI. Giugno 2018.

Tabella 1.2²¹: Fattori associati ad una nascita ad alto rischio.

Fattori materni	<ul style="list-style-type: none"> - Et� materna <16 e >40 anni - Povert� - Fumo - Uso di alcool e/o droghe - Malnutrizione - Trauma materno - Malattie materne
Anamnesi ostetrica	<ul style="list-style-type: none"> - Pregressa gravidanza esitata in morte endouterina o morte neonatale o nella nascita di una neonato prematura e/o con ittero severo e/o con distress respiratorio e/o con malformazioni - Assunzione di farmaci - Emorragia vaginale - Rottura prematura delle membrane - Infezione - Gestosi - Isoimmunizzazione
Fattori fetali	<ul style="list-style-type: none"> - Gemellarit� - Ritardo di crescita intrauterino - Macrosomia - Anormalit� della frequenza e/o del ritmo cardiaco - Diminuzione dei movimenti - Polidramnios (indice AF1 superiore a 250 mm) - Oligodramnios (indice AF! Inferiore a 50 mm)
Travaglio e parto	<ul style="list-style-type: none"> - Travaglio prematuro (<37 settimane) - Postmaturit� (>42 settimane) - Travaglio precipitoso - Travaglio prolungato - Febbre e/o ipertensione materna - Presentazione podalica - Liquido amniotico tinto di meconio - Prolasso del funicolo - Taglio cesario - Placenta previa e distacco di placenta
Neonato	<ul style="list-style-type: none"> - Basso peso (<2500 g) - Neonato piccolo per l'et� di gestazione (SGA) - Neonato grosso per l'et� di gestazione (LGA) - Basso punteggio di Apgar a 5 minuti - Basso punteggio di Apgar a 15 minuti - Pallore o shock - Malformazioni congenite

²¹Zuccotti GV. Manuale di pediatria. La pratica clinica. Societ  Editrice Esculapio. Bologna. Febbraio 2019.

1.5 Rischi e patologie fetali

1.5.1 *Importanza dell'ossigenazione fetale e ipossia*

Tutte le cellule umane necessitano di ossigeno e glucosio per mantenere un metabolismo aerobio, principale fonte di energia. Il glucosio viene di solito immagazzinato e mobilizzato al bisogno, tuttavia, la totale mancanza di ossigeno, anche solo per pochi minuti, rappresenta un evento critico per la cellula. Durante la vita fetale, l'apporto di ossigeno dipende dalla respirazione e dalla circolazione materna, dalla perfusione placentare, dagli scambi gassosi attraverso la placenta, dalla circolazione ombelicale e fetale. Un'alterazione di uno qualunque di questi sistemi può causare un calo della concentrazione di ossigeno a livello del sangue arterioso fetale (ipossiemia), successivamente a livello tissutale (ipossia) ed infine a livello degli organi centrali (asfissia). L'ipossiemia è la fase iniziale del ridotto apporto di ossigeno e si caratterizza per la presenza di una ridotta saturazione di ossigeno nel sangue arterioso. Questa fase può durare per giorni poiché il feto riesce ad adattarsi ottimizzando i processi di captazione dell'ossigeno e riducendo i propri movimenti per risparmiare energie. Per ipossia si intende la riduzione dell'ossigeno negli organi periferici, come conseguenza del processo di centralizzazione del flusso, che ha lo scopo di preservare gli organi nobili (cuore, sistema nervoso centrale), può durare alcune ore. Quando la riduzione dell'ossigeno si estende anche agli organi centrali si parla di asfissia²². Durante il travaglio, in quasi tutti i feti, si verifica un certo grado di ipossiemia, generalmente ben tollerato. Tuttavia, a seconda dell'entità, della durata e della ripetitività degli eventi responsabili del ridotto apporto di ossigeno fetale e delle riserve metaboliche che il feto ha ad inizio travaglio, c'è la possibilità che si instauri un quadro di ipossia, con successiva eventuale acidosi metabolica. Se l'ipossia e la conseguente acidosi metabolica raggiungono livelli estremi, il feto è

²²Yli BM, et al. Pathophysiology of foetal oxygenation and cell damage during labour. Best Pract Res Clin ObstetGynaecol. 2016; 30:9-21.

a rischio di compromissione neurologica a lungo termine²³. Il feto dispone infatti, di meccanismi di compenso ed ampie riserve, è molto resistente all'ipossia, tanto che è in grado di sopportare agevolmente condizioni di acidosi che sarebbero gravemente lesive o fatali per l'adulto.^{24,25} L'emoglobina fetale ha una diversa affinità per l'ossigeno rispetto a quella dell'adulto e la gittata cardiaca del feto è, proporzionalmente al peso, nettamente superiore. Solo dopo la vanificazione dei meccanismi di compenso e l'esaurimento delle riserve, si verifica la patologia fetale ipossica propriamente detta. Considerato che nella pratica clinica la concentrazione di ossigeno nei tessuti non può essere quantificata, l'insorgenza di ipossia fetale può essere accertata solamente dalla documentazione dell'acidosi metabolica.²⁰

1.5.2 Acidosi

Un ridotto smaltimento di anidride carbonica (CO₂), attraverso la placenta, determina un aumento della sua concentrazione ematica. La combinazione di CO₂ e acqua porta alla formazione di acido carbonico (H₂CO₃), con conseguente acidemia respiratoria. Il processo è velocemente reversibile con il ripristino degli scambi gassosi placentari, dal momento che la CO₂ attraversa rapidamente la placenta. Non ci sono evidenze che l'acidemia respiratoria isolata possa essere responsabile di un danno sul feto. È ben più importante sottolineare che quando s'instaura un quadro di ipossia, il metabolismo anaerobio garantisce la produzione cellulare di energia per un periodo di tempo limitato, inoltre questo processo, rispetto al metabolismo aerobio, produce un quantitativo di energia circa 19 volte inferiore e causa un accumulo di acido lattico all'interno della cellula, con il successivo passaggio nell'ambiente extracellulare e nella circolazione fetale. L'aumentata concentrazione di ioni idrogeno di origine intracellulare nella

²³ ACOG Technical Bulletin: Fetal heart rate patterns, Number 207. July 1995.

²⁴ ACOG Practice Bulletin No. 70: Intrapartum fetal heart rate monitoring Obstet Gynecol. 2005; 6:1453-1460.

²⁵ ACOG Practice Bulletin No. 106: Intrapartum fetal heart rate monitoring: nomenclature, interpretation, and general management principles. Obstet Gynecol. 2009; 114:192-202.

circolazione fetale è chiamata acidemia metabolica. Tale processo è direttamente proporzionale alla concentrazione di ioni idrogeno nei tessuti, per questo motivo il termine acidosi metabolica è frequentemente utilizzato come sinonimo. Gli ioni idrogeno dell'acido lattico attraversano molto lentamente la placenta, ma sono tamponati dalle basi circolanti, costituite principalmente dal bicarbonato, dall'emoglobina e dalle proteine plasmatiche. L'esaurimento di questi agenti tampone determina una progressiva incapacità di neutralizzare gli ioni idrogeno, con conseguente accumulo di questi, e infine provocando la distruzione degli enzimi cellulari e danni tissutali. L'acidosi metabolica può essere valutata attraverso un prelievo di sangue arterioso e venoso dal cordone ombelicale, immediatamente dopo il parto; questa procedura consente la misurazione del pH, della pressione parziale di anidride carbonica ($p\text{CO}_2$), dei valori di acido carbonico (HCO_3^-) e del deficit di basi (BD) che ne derivano. Il valore del pH tuttavia è condizionato sia dall'acidosi respiratoria (considerata non pericolosa) che da quella metabolica, la quale è però misurabile anche mediante il Base Excess (BE). All'inizio del travaglio il feto sano presenta un valore medio di BE di circa -2 mmol/l, quindi, si stima che, prima di raggiungere la soglia critica di -12mmol/l, il feto abbia una riserva di 10 mmol/l. Durante il primo stadio di un travaglio normale viene consumata 1 mmol/l ogni 3-6 ore e nel secondo stadio 1 mmol/l ogni ora, è infatti noto che lo stress è nettamente maggiore nel periodo espulsivo²⁶. Pertanto, nel caso ipotetico di una primipara con un travaglio di durata media, un feto sano consuma circa 3 mmol/l, ne deriva che durante il travaglio un lieve aumento di acidosi è inevitabile, ma anche fisiologico e tollerato (Tabella 1.3).²⁷ Solo quando si superano determinati valori può esservi compromissione neurologica a lungo termine. La valutazione dei gas e il dosaggio

²⁶Ross MG, Gala R. Use of umbilical artery base excess: algorithm for the timing of hypoxic injury. *Am J ObstetGynecol.* 2002;187:1-9.

²⁷ Danti L, Di Tommaso M, Maffetti G, Carfagna M. *Cardiotocografia guida pratica.* Ed. Piccin. 2010.

dei lattati nel sangue del cordone ombelicale, o nella circolazione neonatale durante i primi minuti di vita, rappresentano ad oggi le uniche metodiche valide per quantificare obiettivamente lo stato di ipossia/acidosi alla nascita. È inoltre importante ricordare che la presenza di acidosi metabolica non esclude la coesistenza di altri fattori che possano contribuire a causare depressione neonatale o esiti neurologici (per esempio prematurità, traumi da parto, infezioni, aspirazione di meconio, anomalie congenite certe, lesioni pre-esistenti, ipossia neonatale). Analogamente, l'assenza di acidosi metabolica alla nascita non esclude che possa essersi verificata ipossia/acidosi durante la gravidanza.²⁰

Tabella 1.3²⁷: Valori di riferimento per il PH e il BE.

	PH	BE
Valori normali	>7.20	<-4 mmol/L
Lieve acidosi respiratoria	7.15-7.20	>-4 <-8 mmol/L
Modesta acidosi respiratoria	7-7.15	>-8<-12 mmol/L
Acidosi metabolica	<7	>-12 mmol/L

1.5.3 *Rischi correlati*

L'ipossia e l'acidosi intrapartum possono portare a disfunzioni neurologiche a breve termine, identificate come encefalopatie ipossico-ischemiche (EII). Le EII son correlate ad acidosi metabolica²⁸, ad un indice di Apgar persistentemente basso, a segni precoci di edema cerebrale, a cambiamenti nel tono muscolare e nei movimenti di suzione, a convulsioni o coma nelle prime 48 ore di vita²⁹. Vengono distinti, secondo lo Sarnat Score³⁰, tre stadi clinici di severità della EII (Tabella 1.4): il primo è caratterizzato dall'assenza di convulsioni e la maggior parte dei

²⁸ ACOG Task force on neonatal encephalopathy and cerebral palsy. American College of Obstetricians and Gynecologists. Neonatal encephalopathy and cerebral palsy: executive summary. *Obstet Gynecol.* 2004;103:780.

²⁹Levene MI, et al. Comparison of two methods of predicting outcome in perinatal asphyxia. *Lancet.* 1986;1 (8472):67-9.

³⁰Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol.* 1976 ;33 (10):696-705.

neonati non sviluppa danni neurologici a lungo termine; la presenza di convulsioni è tipica del secondo grado, associata ad un rischio del 20-30% di morte o sequele neurologiche importanti; il terzo grado comporta lo stato di coma, la maggior parte dei neonati muore o sviluppa alterazioni neurologiche a lungo termine³¹. Il danno neuronale che caratterizza l'EII è di tipo ischemico ed è causato da una riduzione dell'apporto ematico cerebrale, a causa dell'interruzione del flusso placentare e dello scambio di gas durante il travaglio, oppure di una riduzione dell'ossigenazione tissutale, che può portare ad alterazioni disventilatorie neonatali, come la sindrome da inalazione di meconio¹⁸. È importante ribadire che esistono altre cause non ipossiche di encefalopatia neonatale: può associarsi ad alterazione del sistema cardiovascolare, gastrointestinale, ematologico, polmonare o renale. La complicanza neurologica a lungo termine più frequentemente associata ad ipossia/acidosi intrapartum è la paralisi cerebrale di tipo quadriplegico spastico o di tipo discinetico, tuttavia nei paesi sviluppati solo il 10-20% delle paralisi cerebrali sono causate dall'asfissia alla nascita³²: cause più frequenti sono le infezioni, le patologie congenite, le malattie metaboliche, i disordini coagulativi, l'ipossia ante-partum e post-partum e le complicanze associate ai traumi da parto e alla prematurità.²⁰

Tabella 1.4²¹: Sarnat Score³⁰.

	Lieve (grado I)	Moderata (grado II)	Grave (grado III)
Livello di coscienza	Ipereccitabilità	Letargia	Stupore
Tono muscolare	Normale	Ipotonica	Flaccido
Suzione	Debole	Debole o assente	Assente
Pupille	Midriasi	Miosi	Variabili
Convulsioni	Assenti	Focali o multifocali	Non comuni

³¹ Dennis J, Chalmers I. Very early neonatal seizure rate: a possible epidemiological indicator of the quality of perinatal care. *Br J ObstetGynaecol.* 1982;89 (6):418-26.

³² Blair E, Stanley FJ. Intrapartum asphyxia: a rare cause of cerebral palsy. *J Pediatr.* 1988;113(2):515-9.

1.5.4 Cause di alterazione dell'ossigenazione

Le contrazioni uterine comprimono i vasi sanguigni materni all'interno del miometrio, diminuendo la perfusione placentare³³, con possibile temporanea riduzione degli scambi gassosi materno - fetali. Se durante le contrazioni il cordone ombelicale viene compresso, si possono verificare transitorie riduzioni del flusso ematico intracordonale, con conseguente riduzione dell'apporto di ossigeno fetale, questo evento è frequente e generalmente ben tollerato dal feto. La frequenza, la durata, l'intensità e l'intervallo tra contrazioni uterine sono fattori determinanti per garantire un'adeguata ossigenazione fetale: un'eccessiva attività contrattile uterina è spesso responsabile di una ossigenazione ridotta e pertanto andrebbe evitata. Sia durante il travaglio spontaneo che indotto, in presenza di un'eccessiva contrattilità uterina, si consiglia la riduzione o la sospensione dell'infusione di ossitocina e la somministrazione di farmaci tocolitici (farmaci capaci di inibire le contrazioni). Anche altre complicanze intrapartum possono interferire con l'ossigenazione fetale, alcune hanno origine materna, come nel caso di preeclampsia, complicanze respiratorie acute, arresto cardio-respiratorio conseguente a un'embolia di liquido amniotico o ad un tromboembolismo polmonare, un'improvvisa ipotensione materna che può avvenire dopo l'analgesia³⁴. Altre importanti cause di alterazione dell'ossigenazione fetale possono essere il liquido amniotico tinto di meconio, il distacco della placenta e la rottura dell'utero o il prolasso di funicolo (il cordone si trova di fronte alla parte presentata del feto, che quindi tende a comprimerlo), la distocia di spalla (blocco esercitato da parte della sinfisi materna sulla spalla anteriore del feto), l'incarceramento della testa nel parto podalico, la restrizione di crescita

³³ Reynolds F, et al. Analgesia in labour and fetal acid-base balance: A meta-analysis comparing epidural with systemic opioid analgesia. 2002;109: 1344-53.

³⁴ Reynolds SR, et al. Multiple simultaneous intervillous space pressures recorded in several regions of the hemochorial placenta in relation to functional anatomy of the fetal cotyledon. Am J Obstet Gynecol. 1968;102 (8):1128-34

intrauterina.³⁵ È importante segnalare che la postura materna supina può causare compressione aorto-cavale da parte dell'utero gravido, provocando una riduzione degli scambi gassosi placentari e ipossiemia temporanea. Cause più rare di ridotta ossigenazione fetale sono l'emorragia fetale, associata alla rottura di vasa previa (rottura dei vasi del cordone ombelicale che per anomalia attraversano la superficie uterina sopra l'orifizio uterino interno) e l'emorragia feto-materna (passaggio nella circolazione materna di eritrociti fetali). Tutte queste complicanze richiedono interventi specifici, volti all'individuazione e alla gestione delle cause coinvolte e alla decisione dei tempi di espletamento del parto, con l'obiettivo di evitare, da un lato l'ipossia e l'acidosi fetale prolungata, dall'altro interventi ostetrici non necessari.²⁰

³⁵Andres RL, et al. Association between umbilical blood gas parameters and neonatal morbidity and death in neonates with pathologic fetal acidemia. Am J Obstet Gynecol. 1999;181 (4):867-71.

Capitolo 2 Cardiotocografia

2.1 Introduzione alla cardiotocografia

Il test clinico usato maggiormente durante la gravidanza o in fase di travaglio, finalizzato ad accertare la buona salute del feto, è la cardiotocografia (CTG). Il termine cardiotocografia (dal greco “kardia”, cuore, e “tokos” contrazioni/parto) è quello che meglio descrive il monitoraggio in continuo della frequenza cardiaca fetale e dell’attività contrattile uterina. Alla fine degli anni ’60 sono stati messi in commercio i primi cardiotocografi e, nonostante la mancanza di prove relative ai benefici, la cardiotocografia è diventata una procedura di cura standard in molti paesi. La CTG (nota anche come monitoraggio fetale elettronico) è una tecnica non invasiva e priva di rischi sia per il feto che per la madre; consiste in due registrazioni simultanee: della frequenza cardiaca fetale (FHR – Fetal Heart Rate; bpm) e dell’attività uterina materna, generalmente indicata come contrazione uterina (UC– Uterine Contraction; mmHg). Vengono utilizzati due trasduttori separati: un sensore ad ultrasuoni, che emette continuamente ultrasuoni e rileva il movimento del cuore fetale in base alle caratteristiche del suono riflesso e un trasduttore di pressione, che fornisce informazioni sulle contrazioni uterine materne. Il monitoraggio CTG in continuo dovrebbe essere utilizzato in tutte le condizioni in cui sussista un rischio di ipossia o di acidosi fetale, causato da perdite ematiche vaginali e piressia materna, restrizione di crescita intrauterina, liquido tinto di meconio o eccessiva attività contrattile uterina, che si verifica più frequentemente in caso di travaglio indotto o accelerato. Il monitoraggio CTG in continuo è raccomandato anche quando vengono rilevate anomalie durante l’auscultazione fetale intermittente.^{36,37,38,39}

³⁶Sbrollini A. et al. CTG Analyzer: A graphical user interface for cardiotocography. 2017 39th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). Seogwipo. 2017: pp. 2606-2609.

2.2 Acquisizione del tracciato cardiocografico

2.2.1 Posizione della madre per l'acquisizione del tracciato

La posizione della madre durante l'acquisizione del tracciato è una caratteristica fondamentale. Infatti, sono stati osservati i cambiamenti della saturazione dell'ossigeno fetale in diverse posizioni materne: la posizione supina è associata a una saturazione di ossigeno fetale inferiore rispetto alla posizione laterale sinistra e si è verificata, come conseguenza, una sindrome ipotensiva supina⁴⁰. La postura materna supina può determinare la compressione aorto-cavale da parte dell'utero gravido, compromettendo la perfusione placentare e l'ossigenazione fetale: sarebbe quindi opportuno evitare il monitoraggio prolungato in questa postura (le posizioni sul fianco, seduta e ortostatica sono alternative preferibili)³⁸.

2.2.2 Utilizzo della telemetria

Nel campo della trasmissione e dello scambio di informazioni cliniche sono previsti risultati particolarmente positivi con lo sviluppo della telemetria dei dati. Nella medicina perinatale le tecnologie telemetriche vengono impiegate in diverse situazioni. La telemetria a breve distanza impiega dispositivi che utilizzano onde radio o tecniche laser per trasmettere dati dalla sorgente originale ad apparecchiature centralizzate; l'applicazione principale è proprio la trasmissione del segnale cardiocografico, ciò consente la misurazione in un

³⁷Agostinelli A, Grillo M, Biagini A, Giuliani C, Burattini L, Fioretti S, Di Nardo F, Giannubilo SR, Ciavattini A, Burattini L. Noninvasive fetal electrocardiography: an overview of the signal electrophysiological meaning recording procedures and processing techniques, *Ann. Noninvasive Electrocardiol.*, vol. 20, pp. 303-313, July 2015.

³⁸ Ayres-de-Campos D, Spong CY, Chandraran E. FIGO Intrapartum Fetal Monitoring Expert Consensus Panel. FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Cardiotocography. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015 Oct;131(1):13-24. doi: 10.1016/j.ijgo.2015.06.020.

³⁹ Freeman RK, Garite TJ. History of fetal monitoring. In: Freeman RK, Garite TJ, editors. *Fetal heart rate monitoring*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1981.

⁴⁰Carbonne B, Benachi A, Leveque ML, Cabrol D, Papiernik E. Maternal position during labor: effects on fetal oxygen saturation measured by pulse oximetry. *ObstetGynecol.* 88 (5) (1996).

ambiente più confortevole e accettabile e la deambulazione della paziente durante la registrazione. La trasmissione telemetrica della CTG può inoltre risolvere problemi di organizzazione quando il rapporto tra paziente e ostetrica supera 1:1. La telemetria CTG è stata utilizzata con buoni risultati per la prevenzione del travaglio pretermine; la conoscenza da parte della donna incinta della possibilità di monitorare continuamente, con la tecnologia telemetrica, la sua salute e la salute del feto, fornisce rassicurazione durante un periodo delicato quale quello della gravidanza⁴¹.

2.2.3 Rappresentazione grafica del tracciato cardiotocografico

La scala orizzontale utilizzata per la rappresentazione grafica del tracciato CTG è comunemente nota come velocità di scorrimento della carta e può essere 1, 2 o 3 cm/min. La maggior parte dei paesi utilizza 1 cm/min, infatti alcuni esperti³⁸ ritengono che questa velocità fornisca i dettagli sufficienti per un'analisi clinica e ha il vantaggio di ridurre la lunghezza della traccia. Tuttavia, altri ritengono³⁸ che i piccoli dettagli dei tracciati CTG vengano valutati meglio utilizzando velocità della carta più elevate. La scala verticale utilizzata per la registrazione e la visualizzazione può essere di 20 o 30 bpm/cm. È importante che la velocità di scorrimento sia uniformata in ciascun centro clinico: bisognerebbe utilizzare la scala di riferimento con cui gli operatori sanitari hanno più familiarità, poiché l'interpretazione della traccia dipende dal riconoscimento dei modelli, i quali possono apparire molto diversi (come mostrato in Figura 2.1). L'uso accidentale di scale, alle quali il personale non è abituato, può portare a errate interpretazioni delle funzionalità CTG, ad esempio la variabilità a 3 cm/min, ad un clinico abituato ad utilizzare una velocità di 1 cm/min, può apparire erroneamente ridotta.³⁸

⁴¹Di Renzo GC, Luzi G, Caserta G, Clerici G, Cosmi EV. The role of telemetry in perinatal monitoring J Perinat Med, 22 (6) (1994).

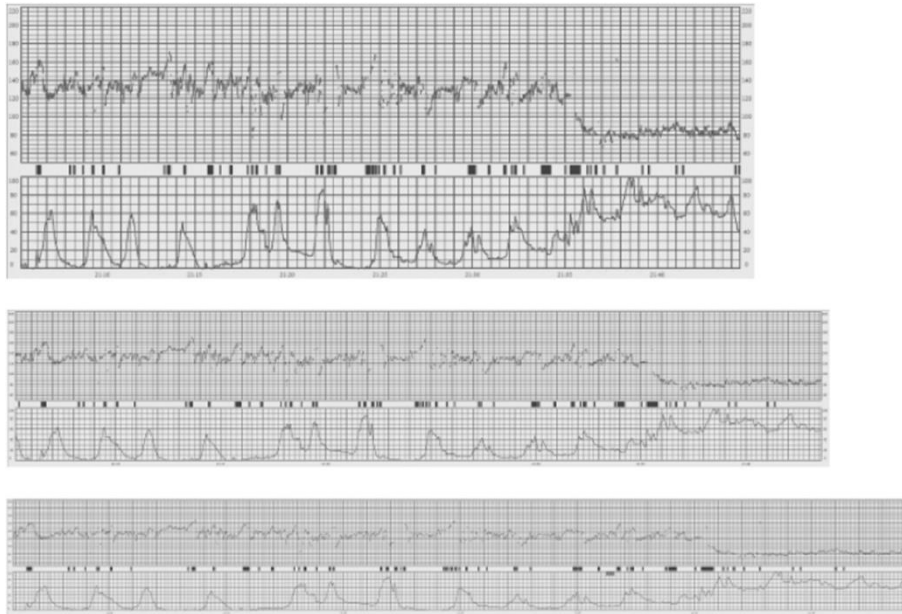


Figura 2.1³⁸: Monitoraggio della frequenza cardiaca materna negli ultimi 9 minuti della traccia. Monitoraggio della frequenza cardiaca fetale esterna a 1 cm/min (grafico in alto), 2 cm/min (grafico in mezzo) e 3 cm/min (grafico in basso).

2.2.4 Rilevazione del segnale cardiocografico esterna ed interna

La rilevazione della FHR con sonda esterna si avvale della metodica Doppler per ottenere e registrare il segnale generato dal movimento delle strutture cardiache fetali. Il segnale risultante, per fornire registrazioni di qualità adeguata, richiede la modulazione e l'autocorrelazione^{42,43,44}. Dalla raccolta dei dati e dall'elaborazione del segnale e della frequenza cardiaca fetale si generano errori. I cardiocografi odierni non sono difatti in grado di visualizzare le variazioni battito per battito della FHR, tuttavia, seppur come approssimazioni, i risultati ottenuti sono

⁴²Agostinelli A, Sbrollini A, Burattini L, Fioretti S, Di Nardo F, Burattini L. Noninvasive Fetal Electrocardiography Part II: Segmented-Beat Modulation Method for Signal Denoising. *Open Biomed Eng J.* 2017 Mar 31;11:25-35. doi: 10.2174/1874120701711010025.

⁴³Agostinelli A, Giuliani C, Fioretti S, Di Nardo F, Burattini L, Conti M, Martínez Madrid N, Seepold R, Orcioni S. A new segmented-beat modulation algorithm for maternal ECG estimation from abdominal recordings. *Mobile Networks for Biometric Data Analysis. Lecture Notes in Electrical Engineering.* Cham:Springer. vol. 392: pp. 247-258, 2016.

⁴⁴Agostinelli A, Fioretti S, Di Nardo F, Burattini L. Clinical application of the Segmented-Beat Modulation Method for fetal ECG extraction. *12th International Workshop on Intelligent Solutions in Embedded Systems WISES.* 2015: pp. 35-40

considerati sufficientemente accurati per l'analisi. Con la sonda esterna si possono riscontrare diversi limiti: perdite di segnale, registrazioni di aritmie fetali non accurate, artefatti come segnale raddoppiato (Figura 2.2) o viceversa dimezzato, o ancora captazione del battito cardiaco materno (Figura 2.1).



Figura 2.2³⁸: Doppio conteggio della frequenza cardiaca fetale durante le decelerazioni (freccie). Monitoraggio della frequenza cardiaca fetale esterna a 1 cm/min (grafico in alto), 2 cm/min (grafico in mezzo) e 3 cm/min (grafico in basso).

Durante la seconda fase del travaglio, con la discesa della testa del feto in profondità nel bacino, i medici spostano spesso il trasduttore addominale verso il bacino in modo da migliorare la qualità del segnale CTG osservato. In questa situazione però è possibile che il trasduttore raccolga le onde sonore che si riflettono nei movimenti dei vasi materni, ciò comporta la registrazione della frequenza cardiaca materna (MHR) che può imitare la FHR con potenziale esito avverso: il feto non viene monitorato durante questo periodo cruciale del travaglio di stress ipossico. L'uso dell'elettrodo per scalpo fetale è più accurato di un trasduttore esterno ed è raccomandato per il monitoraggio di feti con forte rischio di ipossia intrapartum o quando un trasduttore esterno non fornisce una traccia

tecnicamente soddisfacente⁴⁵. Tuttavia, in particolari casi clinici, in cui il feto è morto in travaglio, l'utilizzo del monitoraggio interno ha portato erroneamente allo scambio della registrazione FHR con la MHR⁴⁶, pertanto l'osservazione interna può ridurre l'errore ma non elimina totalmente la possibilità di registrazione errata della MHR⁴⁷. L'utilizzo dell'acquisizione interna fornisce una più accurata analisi degli intervalli tra cicli cardiaci successivi, ma è più costoso (richiede un elettrodo monouso), inoltre prevede un'adeguata dilatazione della cervice per collegare l'elettrodo al cuoio capelluto del feto. Tale elettrodo deve essere applicato solo dopo aver chiaramente identificato la parte del feto presentata e le strutture fetali delicate (come le fontanelle e le suture) che sono da evitare. Inoltre la rilevazione interna della FHR richiede la rottura delle membrane e presenta delle controindicazioni, principalmente correlate all'aumento del rischio di trasmissione verticale delle infezioni. Non dovrebbe essere usata nei pazienti con infezione da herpes genitale in fase attiva, in quelli sieropositivi all'epatite B, C, D, E o all'HIV^{48,49}, in caso di sospetti difetti della coagulazione fetale, di incertezza sulla parte fetale presentata o quando la rottura artificiale delle membrane è inappropriata. Il posizionamento dell'elettrodo fetale dovrebbe essere comunque evitato in feti molto pretermine (meno di 32 settimane di gestazione). Per queste ragioni il monitoraggio esterno della FHR è considerato il metodo iniziale di routine da usare durante il travaglio, a condizione che si ottenga un segnale sufficientemente accurato e si riconoscano le caratteristiche

⁴⁵ Bakker PC, Colenbrander GJ, Verstraeten AA, VanGeijn HP. The quality of intrapartum fetal heart rate monitoring. *Eur J ObstetGynecolReprod Biol.* 2004;116:22-7

⁴⁶ McWhinney NA, Knowles SS, Green HL, Gordon HH. Transmission of the maternal electrocardiograph via a fetal scalp electrode in the presence of intrauterine death. A Case report. *Br J ObstetGynaecol.* 1984;91:1046-8

⁴⁷ Nurani R, Chandharan E, Lowe V, Ugwumadu A, Arulkumaran S. Misidentification of maternal heart rate as fetal on cardiotocography during the second stage of labour: the role of the fetal electrocardiograph. *Acta ObstetGynecolScand*, 91 (12) (2012), pp. 1428-32

⁴⁸ Maiques V, Garcia-Tejedor A, Perales A, Navarro C. Intrapartum fetal invasive procedures and perinatal transmission of HIV. *Eur J ObstetGynecolReprod Biol*, 87 (1) (1999): pp. 63-7

⁴⁹ Kaye EM, Dooling EC. Neonatal herpes simplex meningoencephalitis associated with fetal monitor scalp electrodes. *Neurology.* 31 (8) (1981): pp. 1045-7

cardiotocografiche di base. I requisiti minimi affinché tale tecnica possa essere adeguatamente utilizzata sono il riposizionamento durante il secondo stadio del travaglio, la valutazione della frequenza cardiaca materna in caso di tracciato anormale e, nel caso permangano dubbi, la visualizzazione mediante il controllo ecografico del battito cardiaco fetale. Se non risulta possibile acquisire un segnale adeguato con la rilevazione esterna o se si sospetta un'aritmia fetale, in assenza di controindicazioni, è necessario utilizzare il monitoraggio interno. Nel caso di una gravidanza gemellare il monitoraggio FHR esterno dovrebbe essere effettuato mediante strumenti provvisti di due canali, che permettano il riconoscimento simultaneo di entrambi i cuori fetali. Tuttavia, alcuni esperti ritengono che, durante la seconda fase del travaglio se non sono presenti controindicazioni, il primo gemello debba preferibilmente essere monitorato con un elettrodo interno, per una migliore qualità del segnale⁵⁰(il monitoraggio esterno in questa fase è maggiormente influenzato dalla perdita di segnale).³⁸

2.2.5 *Differenziazione del battito cardiaco fetale e materno*

Poiché la CTG si basa sul riconoscimento di schemi, è essenziale comprendere le caratteristiche che differenziano la MHR dalla FHR. Si deve tenere presente che i suoni uditi e il tracciato ottenuto dalla registrazione della MHR possono essere molto simili a quelli della FHR^{51,52}. Ciò può avvenire soprattutto, ma non esclusivamente, in caso di ansietà materna o di somministrazione di terapie beta-mimetiche, che sono notoriamente causa di tachicardia materna (Figura 2.3). I normali apparecchi cardiotocografici possono erroneamente registrare come movimenti attivi fetali, i movimenti peristaltici intestinali, o altri movimenti

⁵⁰Bakker PC, Colenbrander GJ, Verstraeten AA, Van Geijn HP. Quality of intrapartum cardiotocography in twin deliveries. *Am J Obstet Gynecol.* 191 (6) (2004): pp. 2114-2119

⁵¹Paquette S, Moretti F, O'Reilly K, Ferraro ZM, Oppenheimer L. The incidence of maternal artefact during intrapartum fetal heart rate monitoring. *J ObstetGynaecol Can.* 2014;36(11):962–968. doi:10.1016/S1701-2163(15)30408-4

⁵²Murray ML. Maternal or fetal heart rate? Avoiding intrapartum misidentification. *J ObstetGynecol Neonatal Nurs.* 2004 Jan-Feb;33(1):93-104.

materni. Possono verificarsi diversi errori tra cui la registrazione della MHR che viene raddoppiata, in questi casi il feto, a causa dei movimenti o perché il battito cardiaco fetale si arresta, esce dal cono di ultrasuoni del trasduttore e quest'ultimo capta la MHR dall'aorta, dalle arterie iliache o dalle arterie uterine. I movimenti delle arterie materne vengono considerati quindi due volte e, conseguentemente, la MHR viene registrata come doppia, risultando così nello stesso range di normalità della FHR, rendendo molto difficile la corretta interpretazione (Figura 2.2)⁵³. In definitiva è importante ricordare che i patterns della MHR sono molto simili a quelli del FHR, le accelerazioni del FHR durante le contrazioni sono rare (4%) e le accelerazioni materne sono più numerose ed hanno maggiore ampiezza e durata di quelle fetali. Inoltre, la variabilità di base della MHR è maggiore rispetto alla FHR, le alterazioni più frequenti nella FHR sono le decelerazioni (89%) e il pattern della MHR è caratterizzato da una linea di base generalmente inferiore a 100 bpm, senza decelerazioni, con marcate accelerazioni che coincidono con le contrazioni.^{54,55,56}

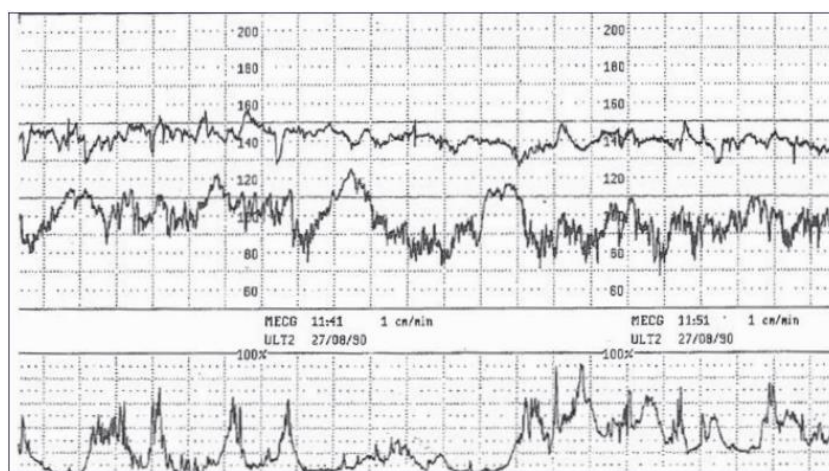


Figura 2.3²⁰: Analogie tra FHR (in alto) e MHR (in basso).

⁵³Gibb MF, Arulkumaran S. Fetal Monitoring in practice. Book for Mifwives 2008

⁵⁴Medical Device Allert. Fetal monitor/cardiocotograph (CTG). Issued: 28 June 2010

⁵⁵VAN Veen TR, et al. Maternal heart rate patterns in the first and second stages of labor. Acta ObstetGynecolScand. 2012; 91(5)

⁵⁶Arduini D. et al. Monitoraggio cardiocotografico in travaglio. Fondazione confalonieri ragonese su mandato SIGO, AOGOI, AGUI. Giugno 2018

2.2.6 Rilevazione simultanea della frequenza cardiaca materna

Il monitoraggio simultaneo della frequenza cardiaca materna può essere utile in specifiche condizioni di salute della madre e nei casi in cui è difficile distinguere tra frequenza cardiaca materna e fetale⁵⁷. Alcuni monitor CTG offrono la possibilità di un monitoraggio MHR continuo, mediante elettrocardiografia o pulsossimetria (Figura 2.4). In alcuni modelli recenti, quest'ultima tecnologia è stata incorporata nel tocodinamometro, consentendo il monitoraggio MHR continuo senza l'uso di apparecchiature aggiuntive. Il monitoraggio MHR simultaneo dovrebbe essere utilizzato specialmente durante la seconda fase del travaglio, quando i tracciati mostrano accelerazioni che coincidono con contrazioni e sforzi espulsivi, o quando la MHR è elevata.³⁸ Da un punto di vista fisiologico ciò è dovuto all'aumento del ritorno venoso materno durante una contrazione uterina, nonché all'ansia e al dolore, oltre all'aumento della frequenza cardiaca, durante la spinta attiva⁴⁷.

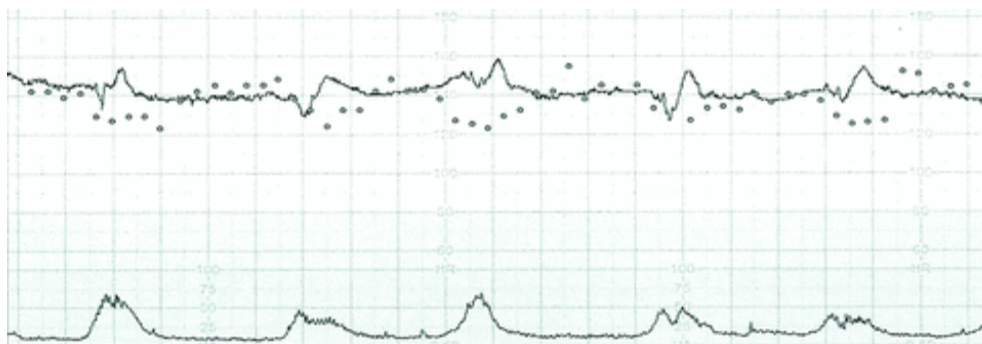


Figura 2.4⁴⁷: Monitoraggio simultaneo della frequenza cardiaca fetale (traccia) e materna (punti) sulla stessa traccia CTG.

⁵⁷Pinto P, Costa-Santos C, Ayres-de-Campos D, Bernardes J. Computer analysis of maternal–fetal heart rate recordings during labor in relation with maternal–fetal attachment and prediction of newborn acidemia. (2016). *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 29:9. 1440-1444. doi: 10.3109/14767058.2015.1051019

2.2.7 Rilevazione delle contrazioni uterine esterna ed interna

Le contrazioni uterine possono essere registrate dalla tocodinamometria esterna (TE) o, dopo la rottura delle membrane, dalla tocodinamometria interna (TI). La TE è un metodo che registra continuamente le contrazioni utilizzando una cintura dotata di un dinamometro che traduce le variazioni meccaniche in variazioni elettriche proporzionali; questa registrazione misura il cambiamento della forma dell'utero e valuta l'aumento della tensione miometriale in relazione alla parete addominale, durante una contrazione. Il posizionamento errato, la riduzione della tensione applicata all'elastico di supporto o l'adiposità addominale possono comportare una registrazione fallita o inadeguata delle contrazioni. Inoltre, questa tecnologia fornisce solo informazioni accurate sulla frequenza delle contrazioni: non è possibile estrarre dati affidabili sull'intensità e sulla durata, né sul tono uterino basale. La TI monitora l'attività uterina con un estensimetro (un catetere a pressione intrauterina) inserito nella cavità dell'utero vicino al feto e fornisce informazioni quantitative sull'intensità e sulla durata delle contrazioni, nonché sul tono uterino basale. Il monitoraggio della frequenza delle contrazioni è importante soprattutto quando viene utilizzata l'ossitocina per via endovenosa, in quanto un'eccessiva attività uterina (iperstimolazione o tachisistole) può causare sofferenza fetale. Durante l'induzione del travaglio e durante la somministrazione di ossitocina per via endovenosa, alcuni medici scelgono di monitorare la frequenza e la forza delle contrazioni con la TI piuttosto che con la TE, poiché il monitoraggio interno misura l'attività intrauterina in modo più accurato. Tuttavia, l'inserimento di un catetere intrauterino ha costi più elevati (poiché monouso) e anche potenziali rischi per la madre e per il bambino. Le controindicazioni includono emorragia uterina e placenta previa, emorragia placentare, perforazione uterina e infezione⁵⁸. In conclusione, non ci sono prove sufficienti per

⁵⁸Handwerker SM, Selick AM. Placental abruption after insertion of catheter tip intrauterine pressure transducers: a report of four cases. J Reprod Med, 40 (12) (1995): pp. 845-849

raccomandare l'uso di una forma di tocodinamometria rispetto a un'altra per le donne alle quali è stata somministrata l'ossitocina per via endovenosa durante travaglio indotto e aumentato.^{38,59}

2.3 Analisi del tracciato

L'analisi del tracciato CTG si basa sull'identificazione di alcune caratteristiche fondamentali, ovvero la linea di base, la variabilità, le accelerazioni, le decelerazioni e le contrazioni uterine, e di una successiva valutazione complessiva del CTG (contestualizzata al singolo caso clinico).

2.3.1 Linea di base

La linea di base corrisponde al livello medio della frequenza cardiaca fetale nel tratto più orizzontale e meno oscillante. Viene stimata in un intervallo di tempo di almeno 10 minuti ed è espressa in battiti per minuto (bpm). Il suo valore può variare per tratti successivi di 10 minuti e nei tracciati in cui la frequenza cardiaca fetale risulta instabile, per stimare con accuratezza la linea di base è fondamentale tenere conto dei tratti precedenti a quello considerato ed effettuare la valutazione in periodi più lunghi⁶⁰. Bisogna considerare che durante il secondo stadio di travaglio aumenta l'instabilità della linea di base e che lo stato di veglia attiva del feto comporta una frequenza cardiaca più alta (Figura 2.5).

⁵⁹Bakker JJH, Janssen PF, van Halem K, van der Goes BY, Papatsonis DNM, van der Post JAM, Mol BWJ. Internal versus external tocodynamometry during induced or augmented labour. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 8. Art. No.: CD006947. doi: 10.1002/14651858.CD006947.pub3.

⁶⁰Ayres-de-Campos D, Bernardes J, Marsal K, Nickelsen C, Makarainen L, Banfield P, et al. Can the reproducibility of fetal heart rate baseline estimation be improved? Eur J ObstetGynecolReprod Biol. 112 (1) (2004): pp. 49-54



Figura 2.5³⁸: Comportamento fetale di veglia attiva. Questo pattern può portare ad una erronea sovrastima della linea di base, se essa è identificata con il punto più alto in concomitanza con un'accelerazione. Monitoraggio della frequenza cardiaca fetale esterna a 1 cm/min (grafico in alto), 2 cm/min (grafico in mezzo) e 3 cm/min (grafico in basso).

Il range di normalità della linea di base varia tra 110 e 160 bpm.

Il livello della linea di base tende ad abbassarsi progressivamente durante il corso della gravidanza. Quindi i feti pretermine tendono ad avere valori vicini a 160 bpm mentre i feti post-termine a 110 bpm.

Si definisce uno stato di tachicardia quando la linea di base ha un valore maggiore di 160 bpm per più di 10 minuti.

L'iperpiressia materna è la principale causa di tachicardia fetale; può essere di origine extra-uterina oppure intra-uterina. L'analgia epidurale può causare un rialzo di temperatura materna e di conseguenza tachicardia fetale⁶¹. All'inizio di uno stato di ipossiemia fetale non acuta, la tachicardia fetale può essere provocata dalla secrezione di catecolamine. Altre cause meno frequenti sono l'uso di farmaci

⁶¹Segal S. Labor epidural analgesia and maternal fever. *AnesthAnalg*- 111 (6) (2010): pp. 1467-1475.

beta-agonisti⁶², parasimpaticolitici e le aritmie fetali come la tachicardia sopraventricolare e il flutter atriale.

Si definisce bradicardia quando la linea di base ha un valore inferiore a 110 bpm per più di 10 minuti.

In feti normali, specialmente se post-termine possono presentarsi anche valori compresi tra 100 e 110 bpm. Possibili cause della bradicardia sono l'ipotermia materna⁶³, la somministrazione di beta-bloccanti⁶⁴, e aritmie fetali come il blocco atrio-ventricolare.²⁰

Il valore della linea di base porta all'identificazione delle condizioni normali, sospette e patologiche, pertanto la sua corretta valutazione è fondamentale per una giusta interpretazione dello stato di salute del feto. Con il fine di ottenere un'interpretazione CTG più obiettiva sono state proposte diverse soluzioni⁶⁵ e in particolare, per quanto riguarda la stima della linea di base, l'algoritmo più comunemente usato^{66,67} consiste nel calcolo di un intervallo medio $FHR \pm \Delta FHR$, con $\Delta FHR = 8 \text{ bpm}$ ⁶⁸ o $\Delta FHR = 10 \text{ bpm}$ ⁶⁹ (i valori vengono determinati

⁶²Neilson JP, West HM, Dowswell T. Betamimetics for inhibiting preterm labour. Cochrane Database Syst Rev. doi: 10.1002/14651858.CD004352.pub3.

⁶³Jadhon ME, Main EK. Fetal bradycardia associated with maternal hypothermia. Obstet Gynecol. 72 (3 Pt 2) (1988): pp. 496-497

⁶⁴Boutroy MJ. Fetal and neonatal effects of the beta-adrenoreceptor blocking agents. Dev Pharmacol Ther, 10 (3) (1987), pp. 224-231

⁶⁵Skinner JF, Garibaldi JM, Ifeachor EC. A fuzzy system for fetal heart rate assessment. Lect. Not. Comput. Sc. vol. 1625: pp. 20-29, 1999.

⁶⁶Arduini D, Rizzo G, Piana G, Bonalumi A, Brambilla P, Romanini C. Computerized analysis of fetal heart rate: I. Description of the system (2CTG). J. Matern. Fetal Invest. vol. 3: pp. 159-163, 1993.

⁶⁷Mantel R, VanGeijn HP, Caron FJM, Swartjes JM, Van Woerden EE, Jongsma HW. Computer analysis of antepartum fetal heart rate: 1. Baseline determination. Int. J. Biomed. Comput. vol. 25: pp. 261-272, May 1990.

⁶⁸Nidhal S, Ali MAM, Najah H. A novel cardiocography fetal heart rate baseline estimation algorithm. Sci. Res. Essays. vol. 5: pp. 4002-4010, December 2010.

⁶⁹Nidhal S, Ali MAM, Cardiocography trace pattern evaluation using MATLAB program. Proc. Int. Conf. on Biomedical Engineering and Technology IPCBEE. 2011.vol. 11: pp. 153-158

sperimentalmente), la valutazione del Δ FHR può essere definita attraverso procedure statistiche⁷⁰.

2.3.2 Variabilità

La variabilità fornisce informazioni sull'oscillazioni della frequenza cardiaca fetale e si valuta come ampiezza media tra il picco più alto e il più basso presenti in un minuto di tracciato.

Il range di normalità della variabilità varia tra 5 bpm e i 25 bpm.

Si definisce variabilità ridotta quando la variabilità ha ampiezza inferiore a 5 bpm per più di 50 minuti⁷¹ (Figura 2.6) o per più di 3 minuti durante decelerazioni⁷².

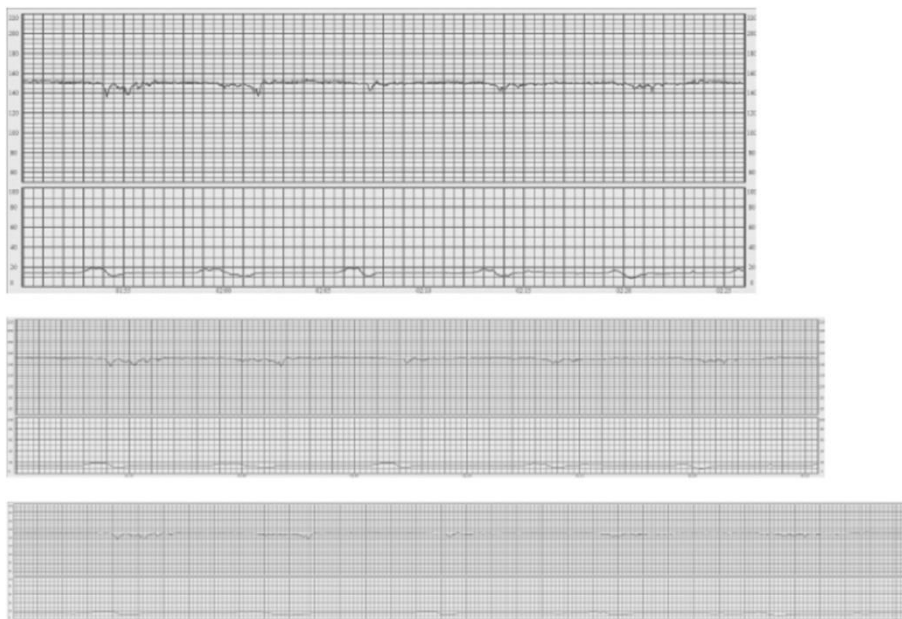


Figura 2.6³⁸: Variabilità ridotta. Monitoraggio della frequenza cardiaca fetale esterna a 1 cm/min (grafico in alto), 2 cm/min (grafico in mezzo) e 3 cm/min (grafico in basso).

⁷⁰A. Agostinelli, Braccili E, Marchegiani E, Rosati R, Sbröllini A, Burattini L, Morettini M, Di Nardo F, Fioretti S, Burattini L. "Statistical baseline assessment in cardiotocography," 2017 39th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), Seogwipo, 2017, pp. 3166-3169.

⁷¹Suwanrath C, Suntharasaj T. Sleep-wake cycles in normal fetuses ArchGynecolObstet, 281 (3) (2010): pp. 449-454

⁷²Hamilton E, Warrick P, O'Keefe D. Variable decelerations: do size and shape matter? J Matern Fetal Neonatal Med. 25 (6) (2012): pp. 648-653

Ipossia e acidosi del Sistema Nervoso Centrale possono portare a una variabilità ridotta, con conseguente riduzione dell'attività del Sistema Simpatico e Parasimpatico; altre cause possono essere danni cerebrali fetali preesistenti⁷³, infezioni, farmaci con effetto inibitore sul Sistema Nervoso Centrale o parasimpaticolitici. Durante il sonno profondo fetale la variabilità presenta valori bassi ma raramente inferiori a 5 bpm, dunque la rilevazione di una variabilità ridotta per più di 50 minuti durante il sonno non implica condizioni patologiche⁷⁴. La valutazione visiva di questo parametro presenta un alto grado di soggettività, dunque si raccomanda di rivalutare con attenzione il tracciato in caso di situazioni limite. È improbabile che la variabilità ridotta a causa di ipossia fetale si presenti durante il travaglio in assenza di decelerazioni e di aumento della linea di base. Si definisce variabilità aumentata (modello saltatorio) quando la variabilità ha ampiezza superiore a 25 bpm per più di 30 minuti (Figura 2.7). La fisiopatologia di questo modello non è completamente compresa, ma può essere associata a decelerazioni ricorrenti quando lo stato di ipossia e acidosi fetale evolve rapidamente. Si presume sia causata da instabilità o iperattività del Sistema Autonomo fetale, o dall'aumento di produzione endogena di catecolamine (quando la madre è particolarmente ansiosa o stressata)⁷⁵.

⁷³Nelson KB, Dambrosia JM, Ting TY, Grether JK. Uncertain value of electronic fetal monitoring in predicting cerebral palsy. *N Engl J Med*, 334 (10) (1996): pp. 613-618

⁷⁴Arduini D, et al. Modifications of ultradian and circadian rhythms of fetal heart rate after fetal-maternal adrenal gland suppression: a double blind study. *Prenat Diagn*. 1986; 6:409-17.

⁷⁵Nunes I, Ayres-de-Campos D, Kwee A, Rosen KG. Prolonged saltatory fetal heart rate pattern leading to newborn metabolic acidosis. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 41 (5) (2014): pp. 507-511

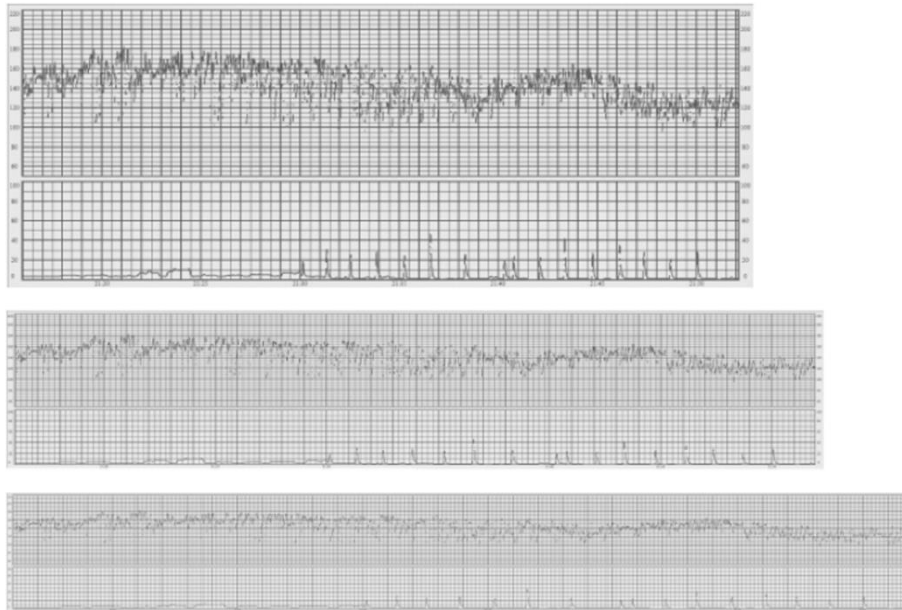


Figura 2.7³⁸: Variabilità aumentata: modello salato. Monitoraggio interno della frequenza cardiaca fetale a 1 cm/min (grafico in alto), 2 cm/min (grafico in mezzo) e 3 cm/min (grafico in basso).

2.3.3 Accelerazioni

Le accelerazioni comportano improvviso (in meno di 30 secondi) aumento della frequenza cardiaca fetale sopra la linea di base, di ampiezza superiore a 15 bpm e durata superiore a 15 secondi ma inferiore a 10 minuti, con successivo ritorno alla linea di base. La maggior parte delle accelerazioni coincidono con i movimenti attivi fetali e rappresentano un segno di reattività neurologica fetale (escludono dunque l'ipossia e acidosi fetale). Prima di 32 settimane di gestazione la loro ampiezza e frequenza può essere più bassa (10 secondi e 10 bpm di ampiezza). Dopo 32-34 settimane compaiono gli stati comportamentali fetali: le accelerazioni si verificano raramente durante i periodi di sonno profondo, che possono durare fino a 50 minuti³⁷. L'assenza di accelerazioni in un tracciato durante il travaglio ha significato ancora incerto, ma è improbabile che sia collegata al rischio di ipossia e acidosi.³⁸

2.3.4 Decelerazioni

Le decelerazioni consistono nella riduzione della frequenza cardiaca fetale sotto la linea di base, maggiore di 15 bpm in ampiezza e della durata superiore a 15 secondi. La classificazione delle decelerazioni si basa sulla loro durata e sulla relazione con le contrazioni uterine. Come già specificato l'analisi CTG computerizzata può superare la soggettività nell'interpretazione del tracciato e ciò risulta di particolare importanza per la classificazione delle decelerazioni⁷⁶, considerata la fase centrale dell'analisi, poiché correlata alle condizioni di sofferenza fetale⁷⁷.

Si definiscono precoci le decelerazioni poco profonde, di breve durata, coincidono con le contrazioni uterine e al loro interno la variabilità si conserva. Si ritiene che siano causate dalla compressione della testa del feto⁷⁸ e non indichino ipossia e acidosi fetale.

Si definiscono variabili (a forma di V) le decelerazioni caratterizzate da un rapido calo (tempo tra l'inizio e il nadir inferiore a 30 secondi), buona variabilità all'interno, ritorno veloce alla linea di base e variazioni delle dimensioni, della forma e del rapporto con le contrazioni (Figura 2.8). Costituiscono la maggior parte delle decelerazioni che si verificano durante il travaglio, e riflettono una reazione barorecettore-mediata all'aumento della pressione arteriosa fetale, come accade durante la compressione del cordone ombelicale⁷⁹. Sono raramente

⁷⁶Sbrollini A, Carnicelli A, Massacci A, Tomaiuolo L, Zara T, Marcantoni I, Burattini L, Morettini M, Fioretti S, Burattini L. Automatic Identification and Classification of Fetal Heart-Rate Decelerations from Cardiotocographic Recordings. 2018 40th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). Honolulu, HI. 2018: pp. 474-477.

⁷⁷Shashikant L. Categorization of Fetal Heart Rate Decelerations in American and European Practice: Importance and Imperative of Avoiding Framing and Confirmation Biases. *J. Clin. Med. Res.* vol. 7: pp. 672-680, Sep. 2015.

⁷⁸Court DJ, Parer JT. Experimental studies of fetal asphyxia and fetal heart rate interpretation P.W. Nathanielsz, J.T. Parer (Eds.). *Research in Perinatal Medicine (I)*. Perinatology Press. New York (1984): pp. 113-169

⁷⁹Ball RH, Parer JT. The physiologic mechanisms of variable decelerations. *Am J Obstet Gynecol.* 166 (6 Pt 1) (1992): pp. 1683-1689

associate ad un importante grado di ipossia e acidosi fetale, finché non sviluppano caratteristiche peggiorative come la forma a U, la ridotta variabilità (decelerazioni tardive) o se la durata della singola decelerazione supera i 3 minuti^{72,80} (decelerazioni prolungate).

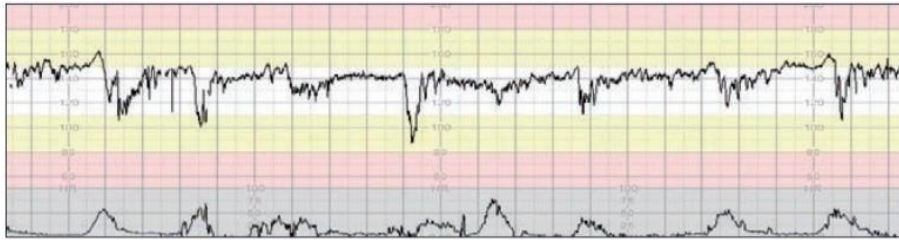


Figura 2.8²⁰: Esempio di decelerazioni variabili.

Si definiscono tardive (a forma di U o con variabilità ridotta) le decelerazioni con inizio graduale, lento ritorno alla linea di base (trascorrono più di 30 secondi tra l'inizio o la fine e il nadir) e ridotta variabilità all'interno (Figura 2.9). Quando le contrazioni uterine sono monitorate adeguatamente, le decelerazioni tardive iniziano dopo oltre 20 secondi dall'inizio della contrazione, il nadir segue l'acme della contrazione ed il ritorno alla linea di base si verifica dopo la fine della contrazione. Queste decelerazioni sono indicative di una risposta chemorecettore-mediata all'ipossia fetale^{78,80}. Di fronte ad un tracciato con assenza di accelerazioni e ridotta variabilità, le decelerazioni tardive includono anche quelle di ampiezza di 10-15 bpm.

⁸⁰Holzmann M, Wretler S, Cnattingius S, Nordstrom L. Cardiotocography patterns and risk of intrapartum fetal acidemia. *J Perinat Med*, 43 (4) (2015): pp. 473-479

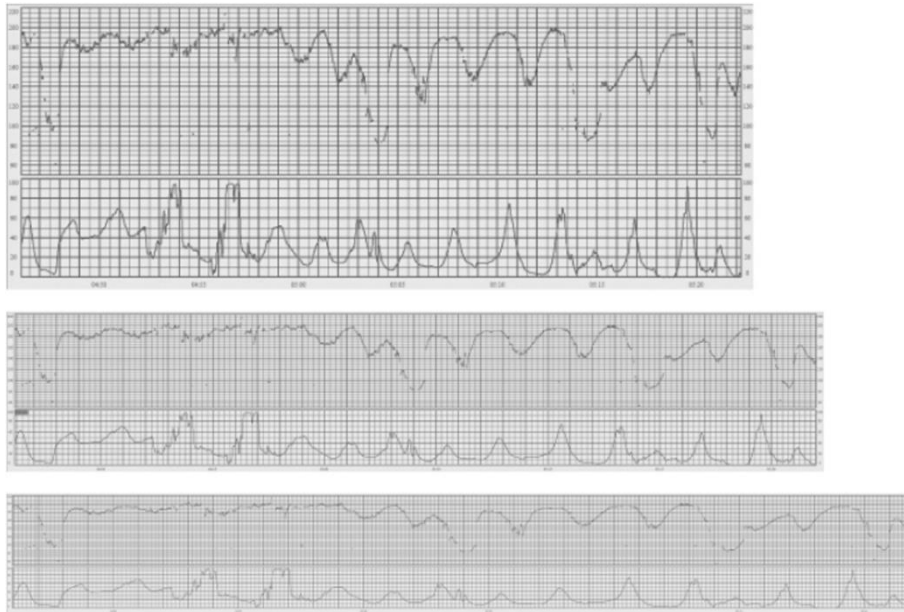


Figura 2.9³⁸: Decelerazioni tardive nella seconda metà della traccia. Monitoraggio della frequenza cardiaca fetale esterna a 1 cm/min (grafico in alto), 2 cm/min (grafico in mezzo) e 3 cm/min (grafico in basso).



Figura 2.10³⁸: Decelerazione prolungata. Monitoraggio della frequenza cardiaca fetale esterna a 1 cm/min (grafico in alto), 2 cm/min (grafico in mezzo) e 3 cm/min (grafico in basso).

Si definiscono prolungate le decelerazioni che durano più di 3 minuti. Sono probabilmente legate ad una risposta chemorecettoriale, quindi indicano ipossiemia. Le decelerazioni che superano i 5 minuti, con una frequenza cardiaca fetale fissa inferiore a 80 bpm e ridotta variabilità all'interno della decelerazione (Figura 2.10), sono frequentemente associate a ipossia e acidosi fetale acuta^{72,81,82,83}.

2.3.5 *Pattern sinusoidale e pseudo-sinusoidale*

Il pattern sinusoidale è dato da oscillazioni regolari con un'ampiezza di 5-15 bpm e una frequenza di 3-5 cicli per minuto, dura più di 30 minuti e si verifica in assenza di accelerazioni (Figura 2.11). La base fisiopatologica non è del tutto compresa, ma si verifica in caso di anemia fetale severa come nell'immunizzazione anti-D, nell'emorragia feto-materna, nella sindrome da trasfusione gemello-gemello, nella rottura dei vasa previa o in caso di ipossia fetale acuta, infezioni, malformazioni cardiache, idrocefalo e gastroschisi⁸⁴. Il modello pseudo-sinusoidale appare simile a quello sinusoidale ma "dentellato", la differenza principale sta nella sua durata, che raramente supera i 30 minuti; è preceduto e seguito da un tracciato normale (Figura 2.12). Lo schema pseudo-sinusoidale è stato descritto dopo la somministrazione analgesica alla madre e durante i periodi di suzione fetale e altri movimenti della bocca⁸⁵.

⁸¹Westgate JA, Wibbens B, Bennet L, Wassink G, ParerJT, Gunn AJ. The intrapartum deceleration in center stage: a physiologic approach to the interpretation of fetal heart rate changes in labor. *Am J ObstetGynecol*, 197 (3) (2007), pp. 236.e1-236.e11

⁸²CahillAG, Roehl KA, Odibo AO, Macones GA. Association and prediction of neonatal acidemia. *Am J ObstetGynecol*, 207 (3) (2012), pp. 206.e1-206.e8

⁸³Takano Y, Furukawa S, Ohashi M, Michikata K, Sameshima K, Ikenoue T. Fetal heart rate patterns related to neonatal brain damage and neonatal death in placental abruptio. *J ObstetGynaecol Res*. 39 (1) (2013): pp. 61-66

⁸⁴Modanlou HD, Murata Y. Sinusoidal fetal heart rate pattern: reappraisal of its definition and clinical significance. *J ObstetGynaecol Res*. 30 (3) (2004). pp. 169-180

⁸⁵Graça LM, CardosoCG, Calhaz-Jorge C. An approach to interpretation and classification of sinusoidal fetal heart rate patterns. *Eur J ObstetGynecolReprod Biol*, 27 (3) (1988), pp. 203-212



Figura 2.11³⁸: . Modello sinusoidale. Monitoraggio della frequenza cardiaca fetale esterna a 1 cm/min (grafico in alto), 2 cm/min (grafico in mezzo) e 3 cm/min (grafico in basso).



Figura 2.12³⁸: Modello pseudosinusoidale. Monitoraggio della frequenza cardiaca fetale esterna a 1 cm / min (grafico in alto), 2 cm / min (grafico in mezzo) e 3 cm / min (grafico in basso).

2.3.6 *Stati comportamentali fetali*

Il verificarsi nel feto di diversi stati comportamentali⁸⁶ è un segno distintivo della reattività neurologica fetale e dell'assenza di ipossia o acidosi. Il sonno profondo (nessun movimento degli occhi) può durare fino a 50 minuti⁷¹ ed è associato a una linea di base stabile, accelerazioni molto rare e variabilità al limite. Il sonno attivo (movimento rapido degli occhi) è lo stato comportamentale più frequente ed è rappresentato da un moderato numero di accelerazioni e variabilità normale. La veglia attiva è più rara e rappresentata da variabilità normale e da un gran numero di accelerazioni, che rendono difficoltosa la stima della linea basale. Con la maturazione del sistema nervoso fetale, dopo 32-34 settimane di gestazione, le transizioni tra i diversi schemi diventano più chiare⁸⁷.

2.3.7 *Contrazioni*

Per contrazione si intende un graduale incremento dell'attività uterina seguito da un decremento pressoché simmetrico, con una durata totale di 45-120 secondi. Le contrazioni sono essenziali per la progressione del travaglio, ma provocano la compressione dei vasi del miometrio e possono causare una riduzione transitoria della perfusione placentare e la compressione del cordone ombelicale⁸⁸. Si parla di tachisistolìa quando si ha la presenza di più di 5 contrazioni in 10 minuti, in due periodi di 10 minuti successivi, oppure complessivamente come media in un periodo di 30 minuti.

⁸⁶ Nijhuis JG, Prechtl HF, Martin CB, Bots RS. Are there behavioural states in the human fetus? *Early Hum Dev.* 6 (2) (1982), pp. 177-195

⁸⁷ De Vries JJ, Visser GH, Prechtl HF. The emergence of fetal behaviour II. Quantitative aspects *Early Hum Dev.* 12 (2) (1985), pp. 99-120

⁸⁸ Ayres-de-Campos D, Arulkumaran S. FIGO Intrapartum Fetal Monitoring Expert Consensus Panel. FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Physiology of fetal oxygenation and the main goals of intrapartum fetal monitoring. *Int J Gynecol Obstet.* 131 (2015): pp. 5-8

2.4 Classificazione del tracciato

È possibile classificare il tracciato CTG come normale, sospetto o patologico (come riportato in Tabella 2.1). A causa della natura mutevole del segnale durante il travaglio, la rivalutazione del tracciato deve essere ripetuta ogni 30 minuti. È necessario una buona valutazione clinica per definire le cause di un tracciato sospetto o patologico, per valutare la reversibilità delle condizioni associate e per stabilire i tempi del parto, con l'obiettivo di evitare sia stati di ipossia o acidosi fetale prolungati sia interventi ostetrici inutili. A questo scopo potrebbero essere presi in considerazione metodi aggiuntivi di valutazione dello stato di ossigenazione fetale⁸⁹. Se il tracciato CTG viene classificato come sospetto, la causa responsabile dovrebbe essere risolta prima dell'evoluzione verso una traccia patologica. Se la situazione non regredisce e il modello continua a peggiorare, sono necessarie ulteriori valutazioni e l'espletamento rapido del parto nel caso il modello diventi patologico. Durante il secondo stadio del travaglio, sotto l'effetto delle spinte materne, lo stato di ipossia e acidosi fetale può svilupparsi rapidamente. Per questo motivo è necessario un intervento rapido, che può comprendere l'interruzione momentanea delle spinte e l'espletamento del parto.³⁸

⁸⁹Visser GH, Ayres-de-Campos D. FIGO Intrapartum Fetal Monitoring Expert Consensus Panel FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Adjunctive technologies Int J Gynecol Obstet. 131 (2015): pp. 25-29

Tabella 2.1³⁸: classificazione del tracciato CTG in normale, sospetto e patologico.

	Normale	Sospetto	Patologico
Linea di base	110-160 bpm	Mancanza di almeno una caratteristica di normalità, ma assenza di segni patologici	< 100 bpm
Variabilità	5–25 bpm	Mancanza di almeno una caratteristica di normalità, ma assenza di segni patologici	Variabilità ridotta, maggiore variabilità o pattern sinusoidale
Decelerazioni	Assenza di decelerazioni ripetitive*	Mancanza di almeno una caratteristica di normalità, ma assenza di segni patologici	Decelerazioni ripetitive*, ritardate o prolungate per più di 30 minuti o 20 minuti in caso di ridotta variabilità o una decelerazione prolungata maggiore di 5 minuti
Interpretazione	Assenza di ipossia/acidosi fetale	Bassa probabilità di ipossia/acidosi fetale	Alta probabilità di ipossia/acidosi fetale
Gestione clinica	Nessun intervento necessario per migliorare lo stato di ossigenazione fetale	Intervento per correggere le cause reversibili se identificate, attento monitoraggio o metodi aggiuntivi per valutare l'ossigenazione fetale ⁸⁹	Intervento immediato per correggere le cause reversibili, metodi aggiuntivi per valutare l'ossigenazione fetale ⁸⁹ o se ciò non è possibile per accelerare il parto. In situazioni acute (prolasso del cordone ombelicale, rottura uterina o distacco della placenta) immediato espletamento del parto

*Le decelerazioni sono di natura ripetitiva quando sono associate a oltre il 50% delle contrazioni uterine⁸².

L'uso di altri sistemi di classificazione, che includono un numero superiore di categorie, può garantire maggiore sensibilità⁹⁰. Nel sistema di classificazione a 5 livelli è stato distinto il rischio di acidemia tramite il codice colori utilizzato dalla

⁹⁰Coletta J, Murphy E, Rubeo Z, Gyamfi-Bannerman C. The 5-tier system of assessing fetal heart rate tracings is superior to the 3-tier system in identifying fetal acidemia. *Am J Obstet Gynecol.* 206 (3) (2012): pp. 226.e1-226.e5

Homeland Security Advisor System per gli attacchi terroristici, da verde (rischio molto basso) a rosso (rischio gravemente alto)⁹¹.

2.5 Limiti della cardiotocografia

Il limite fondamentale della cardiotocografia è legato all'alto grado di soggettività nell'interpretazione, con conseguente scarsa riproducibilità, sia per quanto riguarda l'analisi delle singole variabili sia per l'intero tracciato¹⁰. La maggior parte degli studi che hanno valutato la riproducibilità della classificazione CTG^{92,93} è stata pubblicata alla fine degli anni '70 e '80, è dunque difficile stabilire in che modo questi risultati siano correlati alla pratica clinica attuale. Il sistema di classificazione scelto e l'esperienza dei clinici coinvolti possono svolgere un ruolo fondamentale nell'ottenere classificazioni coerenti. Sono state osservate notevoli incongruenze nell'interpretazione⁹⁴ (sia inter che intra-individuali) dei tracciati CTG e delle successive decisioni cliniche, anche quando sono state seguite le stesse linee guida per il monitoraggio fetale. Se per i tracciati ritenuti normali si ottengono risultati ragionevolmente coerenti, il disaccordo diventa più pronunciato per quanto riguarda la classificazione delle tracce sospette e patologiche: probabilmente il maggior numero di irregolarità, presenti nei tracciati di questo tipo, li rende più inclini a diverse opinioni di classificazione. Per l'analisi della maggior parte dei parametri i risultati sono concordanti anche nei tracciati patologici, difatti la causa principale delle diverse interpretazioni è data

⁹¹Parer JT, Ikeda T. A framework for standardized management of intrapartum fetal heart rate patterns. *Am J Obstet Gynecol.* 197 (1) (2007): pp. 26.e1-26.e6

⁹²Hage ML. Interpretation of nonstress tests. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 153: 153–155.

⁹³Paneth N, Bommarito M, Stricker J. Electronic fetal monitoring and later outcome. *Clin Invest Med* 1993; 16: 159–165.

⁹⁴Ayres-de-Campos D, Bernardes J, Costa-Pereira A, Pereira-Leite L. Inconsistencies in classification by experts of cardiotocograms and subsequent clinical decision. *BJOG*, 106 (12) (1999), pp. 1307-1310

dalla valutazione della variabilità, in particolare quando questa risulta assente o minima⁹⁵.

Se le acquisizioni dei tracciati vengono realizzate durante il travaglio bisogna considerare che risultati potrebbero essere maggiormente discordanti.

Molti studi hanno valutato la capacità di CTG sospetti e patologici di prevedere l'insorgenza di ipossia e acidosi, d'altra parte, questi tipi di tracciati, non individuano esattamente il rischio di acidosi metabolica e i bassi punteggi di Apgar, inoltre non è chiara la relazione tra la frequenza cardiaca fetale, la variazioni del pH ematico fetale e l'esito a lungo termine⁹⁶.

Gli studi mostrano una riduzione statisticamente significativa delle convulsioni neonatali associata all'uso regolare del monitoraggio elettronico fetale, ma non è stata osservata alcuna differenza rilevante in relazione all'encefalopatia ipossico-ischemica, all'incidenza della mortalità perinatale complessiva, alla paralisi cerebrale e ai ricoveri in terapia intensiva neonatale^{38,97}.

L'uso della CTG è stato associato ad un aumento degli interventi in travaglio, in particolare del taglio cesareo (aumento del 63%) e del parto vaginale operativo (aumento del 15%)³⁸, senza evidenti benefici⁹⁸, anzi è bene sottolineare che un intervento ostetrico non necessario comporta ulteriori rischi per la madre e per il neonato^{99,100}. Il confronto degli effetti del monitoraggio CTG con quelli dell'auscultazione intermittente della FHR risulta essere a sostegno delle

⁹⁵Blackwell SC, Grobman WA, Antoniewicz L, Hutchinson M, Gyamfi-Bannerman C. Interobserver and intraobserver reliability of the NICH 3-tier fetal heart rate interpretation system. *Am J ObstetGynecol*, 205 (4) (2011), pp. 378.e1-378.e5

⁹⁶Spencer JA. Clinical overview of cardiotocography. *Br J ObstetGynaecol*, 100 (Suppl. 9) (1993), pp. 4-7.

⁹⁷Turillazzi E, Neri M, Riezzo I. Metodologia accertativa medico-legale in ostetricia e ginecologia: valutazione degli eventi e delle responsabilità. 2007; pp.234.

⁹⁸Alfirevic Z, Devane D, Gyte GM. Continuous cardiotocography (CTG) as a form of electronic fetal monitoring (EFM) for fetal assessment during labour. *Cochrane Database Syst Rev*, 5 (2013). doi:10.1002/14651858.CD006066.pub2

⁹⁹National Institute for Health and Clinical Excellence. Caesarean section. NICE clinical guideline [CG132]. November 2011

¹⁰⁰O'Mahony F, Hofmeyr GJ, Menon V. Choice of instruments for assisted vaginal delivery. *Cochrane Database Syst Rev*. doi: 10.1002/14651858.CD005455.pub2.

raccomandazioni secondo cui il CTG di ammissione (all'inizio della fase attiva del travaglio) non deve essere usato per le donne a basso rischio¹⁰¹.

¹⁰¹Herbst A, Ingemarsson I. Intermittent versus continuous electronic fetal monitoring in labour: a randomized study. Br J ObstetGynaecol. 101 (8) (1994): pp. 663-668

Capitolo 3 Impiego dell'intelligenza artificiale per la classificazione

3.1 Introduzione all'intelligenza artificiale

3.1.1 Definizione di intelligenza artificiale

Con intelligenza artificiale (IA) si definiscono quei sistemi che pensano o agiscono emulando gli esseri umani o con razionalità (Figura 3.1). L'approccio centrato sugli esseri umani porta l'intelligenza artificiale ad avvicinarsi alle scienze empiriche, richiedendo la verifica sperimentale delle ipotesi; il metodo razionalista, invece, sfrutta una combinazione di matematica e ingegneria.

Sistemi che pensano come esseri umani "L'eccitante, nuovo tentativo di far sì che i computer arrivino a pensare... <i>macchine dotate di mente</i> , nel pieno senso della parola." (Haugeland, 1985) "[L'automazione delle] attività che associamo al pensiero umano, come il processo decisionale, la risoluzione di problemi, l'apprendimento..." (Bellman, 1978)	Sistemi che pensano razionalmente "Lo studio delle facoltà mentali attraverso l'uso di modelli computazionali." (Charniak e McDermott, 1985) "Lo studio dei processi di calcolo che rendono possibile percepire, ragionare e agire." (Winston, 1992)
Sistemi che agiscono come esseri umani "L'arte di creare macchine che eseguono attività che richiedono intelligenza quando vengono svolte da persone." (Kurzweil, 1990) "Lo studio di come far eseguire ai computer le attività in cui, al momento, le persone sono più brave." (Rich e Knight, 1991)	Sistemi che agiscono razionalmente "L'Intelligenza Computazionale è lo studio della progettazione di agenti intelligenti." (Poole et al., 1998) "L'IA... riguarda il comportamento intelligente negli artefatti." (Nilsson, 1998)

Figura 3.1¹⁰²:Definizioni di IA.

¹⁰² Russell JS, Norvig, P. Intelligenza artificiale. Un approccio moderno, Volume 1. Seconda edizione. Pearson. Milano. Aprile 2005

Alan Turing nel 1950 propose un test¹⁰³ capace di fornire una soddisfacente definizione operativa dell'IA, basato sull'impossibilità di distinguere un computer dall'essere umano: il computer passerà il test se un esaminatore umano, dopo aver posto alcune domande in forma scritta, non sarà in grado di capire se le risposte provengano da una persona o no. Dunque, il computer dovrebbe possedere capacità di interpretazione del linguaggio naturale (per comunicare con l'esaminatore), di rappresentazione della conoscenza (per memorizzare quello che sa o sente), di ragionamento automatico (per utilizzare la conoscenza memorizzata in modo da rispondere alle domande e trarre nuove conclusioni), di apprendimento (per adattarsi a nuove circostanze, individuare e strapolare pattern). Il test di Turing totale include in aggiunta un segnale video, così che l'esaminatore possa verificare le capacità percettive del soggetto e anche la possibilità di passare oggetti fisici attraverso una finestrella: ebbene il computer necessiterà di visione artificiale e robotica (per percepire, manipolare e spostare gli oggetti).¹⁰²

L'IA si occupa del comportamento intelligente in sistemi artificiali, che coinvolge ragionamento, apprendimento, comunicazione e azione in ambienti complessi. Ha fra i suoi obiettivi a lungo termine lo sviluppo di macchine che possano fare queste cose come o addirittura meglio degli esseri umani¹⁰⁴. Il fine non è quello di replicare o simulare l'intelligenza umana, ma quello di riprodurla o emularla, in quanto non vi è alcun motivo a priori che impedisca ad una macchina di essere in grado di fornire alcune prestazioni tipiche dell'uomo. La macchina può seguire modelli antropomorfici (ovvero quei modelli che permettono non solo di ottenere prestazioni analoghe a quelle dell'uomo, ma anche di farlo con gli stessi metodi usati dall'uomo) e non antropomorfici, i quali hanno dimostrato caratteristiche di maggiore adattamento e integrazione con i modelli, con le tecniche e con i sistemi

¹⁰³ Turing, AM. Computing machinery and intelligence. *Mind*. 59. 1950: pp. 433-460

¹⁰⁴ Nilsson, NJ. *Artificial Intelligence: A New Synthesis*. Morgan Kaufmann, San Mateo. CA. USA. (1998)

di IA già disponibili (i modelli non antropomorfici sono stati utilizzati maggiormente). I sistemi di IA sono dunque caratterizzati non solo dalla possibilità di fornire prestazioni esterne, ma anche dalla capacità di sapere gestire, elaborare e scambiare conoscenza mediante meccanismi tipici dell'intelligenza dell'uomo.^{105,106}

Attualmente esistono due visioni distinte dell'IA: si parla di IA debole se la macchina simula il ragionamento e i processi cognitivi umani senza eguagliare le capacità intellettive umane, questa è programmata per eseguire una singola attività all'interno di un campo specifico. Si definisce forte se la macchina possiede una propria intelligenza, autonoma e indipendente, pari o superiore a quella umana ed è capace perciò di eseguire qualsiasi compito intellettuale svolto da un essere umano. Una delle prime applicazioni pratiche dell'intelligenza artificiale, sviluppata soprattutto negli ultimi anni, è il machine learning (ML): un sistema di apprendimento automatico, in grado di imparare dagli esempi, dal ragionamento e dall'esperienza, assimilare nuove informazioni senza l'intervento umano e migliorare le capacità decisionali. All'interno del machine learning merita d'essere citato il deep learning (DL), che si basa sull'utilizzo delle reti neurali profonde, reti neurali a due o più strati nascosti o ricorsive. Le reti neurali artificiali (ANN) consentono alle macchine di apprendere tramite la creazione di reti decisionali di neuroni artificiali, che operano in modo simile al sistema nervoso biologico¹⁰⁷.

3.1.2 Impiego dell'intelligenza artificiale in ambito medicale

I primi sistemi di intelligenza artificiale utilizzavano la logica simbolica (come sequenze "if-then") per creare i cosiddetti sistemi esperti, i quali vengono impiegati anche nel settore sanitario. Gli operatori sanitari potrebbero essere

¹⁰⁵Somalvico M. L'intelligenza artificiale. Milano. Rusconi. 1987

¹⁰⁶Somalvico M. Intelligenza artificiale, in: Enciclopedia italiana di scienze lettere ed arti. Appendice V. Roma., Istituto della Enciclopedia Italiana. 1991: pp. 735-738

¹⁰⁷Michalski RS, Carbonell JG, Mitchell TM. Machine Learning: An Artificial Intelligence Approach. Springer Science & Business Media. 2013

guidati da un sistema esperto, per esempio nel porre una serie di domande ai loro pazienti. Inserendo le risposte dei pazienti nel sistema, queste vengono utilizzate per determinare le domande successive e, alla fine, il sistema potrebbe supportare la gestione dei pazienti suggerendo una decisione di triage. Un altro approccio all'IA è l'uso delle tecniche di machine learning o delle reti neurali artificiali, che permettono processi di miglioramento iterativi automatizzati. Utilizzando schemi di input (come sintomi, immagini mediche o segnali biomedici) e output specifici (come diagnosi mediche), il programma ML può apprendere iterativamente quale rete corrisponderà correttamente alla maggior parte dei pattern¹⁰⁸. In ambito medicale, l'IA forte consiste nello sviluppo di sistemi capaci di acquisire ed elaborare enormi quantità di informazione, risultando, per esempio nella diagnosi e nella scelta della terapia, dei perfetti 'doctors in a box' (teoricamente non distinguibili nella resa dai dottori umani). L'IA debole porta invece allo sviluppo di sistemi che, in clinica o in ricerca, diano un sostegno in situazioni complesse o difficili, ne sono un esempio i sistemi di supporto alle decisioni cliniche (Clinical Decision Support System - CDSS). Un approccio con supporto CDSS prevede che i dati ricavati dall'anamnesi, dai sintomi, dagli esami e dalla strumentazione, passando attraverso algoritmi di ML o in generale di IA, possano fornire un supporto alla diagnosi, andando a costituire un suggerimento per il medico. Con l'IA debole non si cerca di sostituire il medico, ma si evita che la diagnosi sia completamente affidata all'interpretazione della persona. Diagnosi errate da parte dei medici si verificano in circa il 5% dei pazienti ambulatoriali¹⁰⁹: i programmi informatici CDSS possono aiutare e vengono progettati per assistere direttamente i pazienti, creando diagnosi differenziali e fornendo consulenza sulla

¹⁰⁸Paton C, Kobayashi S. An Open Science Approach to Artificial Intelligence in Healthcare. *Yearb Med Inform.* 2019 Aug;28(1):47-51. doi: 10.1055/s-0039-1677898. Epub 2019 Apr 25

¹⁰⁹Singh H, Meyer AN, Thomas EJ. The frequency of diagnostic errors in outpatient care: estimations from three large observational studies involving US adult populations. *BMJ Qual Saf.* 23 (2014): pp. 727-731

necessità di ulteriori cure¹¹⁰. In ambito sanitario, sono stati proposti sistemi CDSS basati su ML per l'analisi e l'interpretazione delle immagini per radiologia¹¹¹, dermatologia^{112,113} e patologia¹¹⁴ e per migliorare la portata e l'accuratezza dell'interpretazione del segnale biomedico^{115,116,117}. Altre applicazioni dell'IA all'ambito sanitario riguardano la predizione del rischio, la gestione della popolazioni (ricerche sistematiche su pazienti o sottopopolazioni a rischio di una patologia, prima che questa si manifesti), la sorveglianza e la sicurezza di farmaci e dispositivi medicali, le rilevazioni di diversi fenotipi di una malattia e le valutazioni di differenti terapie. La raccolta adeguata di dati individuali e la loro efficace interpretazione, mediante algoritmi e modelli di IA, porta ad una medicina predittiva, di iniziativa e soprattutto personalizzata, volta alla prevenzione e al benessere di ogni singolo paziente. I sistemi sanitari personalizzati (PHS) possono essere soluzioni mobili, su misura, per il monitoraggio dei pazienti affetti da malattie croniche non trasmissibili. Senza l'ausilio della tecnologia, sarebbe impossibile per i medici seguire individualmente e accuratamente ogni paziente ed individuare i numerosi eventi

¹¹⁰Fraser H, Coiera E, Wong D. Safety of patient-facing digital symptom checkers. *The Lancet*. Volume 392. Issue 10161. 24–30. November 2018. Pages 2263-2264

¹¹¹Hosny A, Parmar C, Quackenbush J, Shwartz LH, Aerts HJWL. Artificial intelligence in radiology. *Nat Rev Cancer*. 2018;18:500–10.

¹¹²Fogel AL, Kvedar JC. Artificial intelligence powers digital medicine. *NPJ Digit Med*. 2018;1:5

¹¹³Zakhem GA, Motosko CC, Ho RS. How Should Artificial Intelligence Screen for Skin Cancer and Deliver Diagnostic Predictions to Patients? *JAMA Dermatol*. 2018;154:1383–4

¹¹⁴Salto-Tellez M, Maxwell P, Hamilton P. Artificial Intelligence-The Third Revolution in Pathology. *Histopathology*. 2018

¹¹⁵Orphanidou C, Bonnici T, Charlton P, Clifton D, Vallance D, Tarassenko L. Signal-quality indices for the electrocardiogram and photoplethysmogram: derivation and applications to wireless monitoring. *IEEE J Biomed Health Inform*. 2015;19:832–8

¹¹⁶Triantafyllidis A, Velardo C, Shah SA, Tarassenko L, Chantler T, Paton C et al. Supporting heart failure patients through personalized mobile health monitoring. In: *Wireless Mobile Communication and Healthcare (Mobihealth)*. 2014 EAI 4th International Conference on IEEE 2014:287–90

¹¹⁷Triantafyllidis A, Velardo C, Chantler T, Shah S A, Paton C, Khorshidi R et al. A personalised mobile-based home monitoring system for heart failure: The SUPPORT-HF Study. *Int J Med Inform*. 2015;84:743–53

della malattia che si manifestano durante una giornata.¹¹⁸ I sistemi sanitari personalizzati mirano a sostenere l'autogestione delle malattie croniche e ridurre i costi sanitari, sostenendo i medici nel seguire l'evoluzione della malattia dei pazienti¹¹⁹. I PHS implementano il paradigma "assistenza sanitaria a chiunque, sempre e ovunque", aumentando sia la copertura che la qualità dell'assistenza¹²⁰. In effetti, i PHS portano la tecnologia sanitaria negli ambienti domestici, personalizzando i servizi sanitari in base alle esigenze, alle pratiche e alle situazioni specifiche delle persone e dei loro contesti sociali¹²¹. È bene sottolineare però che spesso le decisioni prese da una macchina dotata di IA risultano incomprensibili o comunque non presentano una visione trasparente dei modelli di apprendimento automatico e degli algoritmi utilizzati: l'Explainable Artificial Intelligence (XAI) ha lo scopo di spiegare le decisioni algoritmiche delle soluzioni dell'IA, con termini non tecnici, al fine di rendere queste decisioni affidabili e facilmente comprensibili per l'uomo¹²². L'assistenza sanitaria è un settore interessante per XAI, in particolare la gestione di malattie croniche come malattie cardiache, cancro e diabete.¹²³ I limiti umani nella comprensione di grandi moli di dati e nel multitasking, anche in ambito medicale, richiedono il supporto della Intelligenza Artificiale. Contro questa recente storia di rapidi

¹¹⁸Falcionelli N, Sernani P, Brugués A, Mekuria DN, Calvaresi D, Schumacher M, Dragoni AF, Bromuri S, Indexing the Event Calculus: Towards practical human-readable Personal Health Systems. *Artif Intell Med.* 2019 May; 96:154-166. doi: 10.1016/j.artmed.2018.10.003. Epub 2018 Nov 13

¹¹⁹Calvaresi D, Cesarini D, Marinoni M, Buonocunto P, Bandinelli S, Buttazzo G. Non-intrusive patient monitoring for supporting general practitioners in following diseases evolution. In: Ortuño F., Rojas I. (eds) *Bioinformatics and Biomedical Engineering. IWBBIO 2015. Lecture Notes in Computer Science*, vol 9044. Springer, Cham

¹²⁰Varshney U. Pervasive healthcare and wireless health monitoring. *Mob Netw Appl*, 12 (2-3) (2007), pp. 113-127

¹²¹Peine A, Moors EH. Valuing health technology – habilitating and prosthetic strategies in personal health systems. *Technol Forecast Soc Change.* 93 (2015). pp. 68-81

¹²²Adadi A, Berrada M. Peeking inside the black-box: A survey on explainable artificial intelligence (XAI). *IEEE Access*, 6 (2018), pp. 52138-52160

¹²³Dragoni M, Donadello I, Eccher C. Explainable AI Meets Persuasiveness: Translating Reasoning Results Into Behavioral Change Advice. *Artificial Intelligence in Medicine* Available online 5 March 2020. doi:10.1016/j.artmed.2020.101840

sviluppi tecnologici, ci sono diverse preoccupazioni rispetto l'IA applicata al contesto sanitario. I problemi principali di queste tecnologie sono il rapporto costo-efficienza, la garanzia della sicurezza dei dati e della privacy del paziente, il fatto che la validità delle metodologie non dipenda solo dalla quantità di dati (big data) ma anche dalla qualità (la sensibilità dei CDSS ai dati e alla loro qualità può essere un fattore di rischio per il paziente).

Mentre molti temono che l'IA interrompa il lavoro e la relazione medico-paziente, bisogna rimarcare che queste metodologie sono in grado di eliminare molti compiti ripetitivi e questa automatizzazione consentirebbe agli uomini di concentrarsi su compiti unicamente umani: costruire relazioni, esercitare empatia e usare il giudizio umano per guidare e consigliare. Forse l'IA consentirà all'assistenza sanitaria di essere più umana.¹²⁴

3.2 Alberi decisionali

3.2.1 Definizione e struttura di albero

Si definisce grafo $G = (V, E)$ un insieme finito, non vuoto di nodi (o vertici) V e di archi E . Il grafo si dice diretto se gli archi sono coppie ordinate (v, w) . L'albero è un caso particolare di grafo aciclico (perché seguendo gli archi non è possibile tornare al punto di partenza) diretto, in cui esiste uno e un solo nodo, chiamato radice, in cui non entra alcun arco; ogni nodo, tranne la radice, ha uno e un solo arco in entrata; dalla radice a ciascun nodo esiste un unico cammino. Dato (v, w) arco dell'albero, allora v è chiamato padre di w , e w è un figlio di v . Tutti i nodi, tranne la radice, hanno esattamente un padre, ma un padre può avere zero o più figli (fratelli). Se esiste un percorso da v a w (con $v \neq w$), allora v si dice antenato di w e w discendente di v . Si definisce foglia (o terminale) un

¹²⁴Fogel AL, Kvedar JC. Artificial intelligence powers digital medicine. *NPJ Digit Med.* 2018; 1:5. Published online 2018 Mar 14. doi: 10.1038/s41746-017-0012-2

nodo senza discendenti (nodi da cui non si dipartono archi), tutti gli altri nodi (tranne la radice) sono nodi interni. La lunghezza del percorso dalla radice a v costituisce la profondità del nodo v , mentre la lunghezza del cammino più grande da v a una sua foglia è l'altezza del nodo v . L'altezza di un albero è l'altezza della sua radice. Il livello di un nodo v in un albero è dato dalla differenza tra l'altezza dell'albero e la profondità di v . Per esempio, in Figura 3.2 il nodo 3 ha profondità 2, altezza 0 e livello 1. Un albero si dice ordinato quando esiste un ordinamento tra i nodi presenti in ciascun livello. Un albero binario è un albero ordinato tale che ogni nodo ha al più due nodi figli, uno destro e uno sinistro. In un albero binario il numero di nodi a livello k è al massimo 2^k e il numero massimo di nodi in un albero binario di altezza p è $2^{p+1}-1$. Un albero è completo se ha $2^{p+1}-1$ nodi. Un albero si dice bilanciato se i cammini dalla radice ad una foglia differiscono al massimo di 1.^{125,126,127}

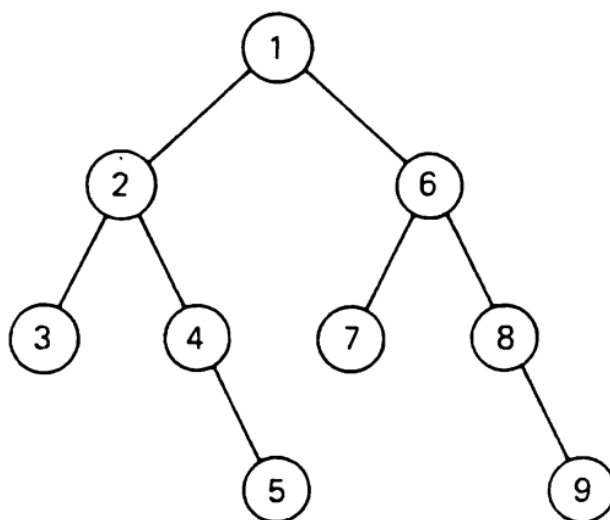


Figura 3.2¹²⁷: Esempio di albero binario

¹²⁵Aho AV, Hopcroft JE, Ullmann JD. The Design and Analysis of Computer Algorithms. Reading, MA, Addison-Wesley, 1974

¹²⁶Bellini A, Guidi A. Linguaggio C Una guida alla programmazione con elementi di Objective-C. McGraw-Hill. Quinta edizione. Milano. 2013

¹²⁷Safavian SR, Landgrebe D. A survey of decision tree classifier methodology. IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics. vol. 21, no. 3, pp. 660-674, May-June 1991

3.2.2 *Albero decisionale come mezzo di classificazione*

Gli alberi decisionali (o di decisione) sono una rappresentazione dell'apprendimento nel ML, vengono utilizzati nei processi di apprendimento induttivo. La classificazione è una forma di apprendimento e consiste nell'andare ad individuare l'appartenenza ad una categoria piuttosto che ad un'altra, emulando il processo decisionale. Un qualunque problema di classificazione può sempre essere trattato in forma di albero di decisione, albero ignoto che sta nella testa del maestro e che il discente deve essere in grado di emulare e riconoscere. È definibile albero di decisione una funzione che da un vettore di valori, ovvero di attributi, ottenuti mediante una sequenza di tests (è importante l'ordine con il quale vengono eseguiti i tests) restituisce una decisione, cioè un singolo valore di output. Vengono costruiti classificando, cioè suddividendo in sottoinsiemi secondo un determinato attributo, ciò produce una gerarchia: partendo dalla radice, l'albero si suddivide in vari sottoinsiemi che rappresentano gli attributi. Gli attributi di input possono assumere valori continui o discreti; anche l'output può essere continuo o discreto, in quest'ultimo caso l'apprendimento prende il nome di classificazione, mentre nel caso continuo si parla di regressione; se l'output può assumere due soli valori (vero o falso) i classificatori si dicono booleani; ogni nodo interno rappresenta un test sul valore di uno degli attributi di input e gli archi che ne dipartono corrispondono alle possibili risposte (le diramazioni uscenti dal nodo sono etichettate con i possibili risultati), mentre i nodi foglia costituiscono i possibili esiti finali del processo decisionale.¹²⁸ La classificazione tramite alberi decisionali risulta molto efficiente, poiché un processo decisionale complesso viene scomposto in decisioni più semplici e di più facile interpretazione. In un classificatore ad albero il campione viene testato solo rispetto ad alcuni sottoinsiemi, eliminando così calcoli inutili (al contrario i

¹²⁸Russell JS, Norvig, P. *Intelligenza artificiale. Un approccio moderno, Volume 2. Seconda edizione.* Pearson. Milano. Ottobre 2005

classificatori convenzionali a stadio singolo sottopongono il campione a tests su tutte le classi).^{127,129}

3.2.3 Esempio di problema decisionale

Si vuole descrivere, attraverso un albero di decisione, un problema decisionale, quale quello di aspettare o no che si liberi un tavolo al ristorante¹²⁸. La prima cosa da fare è quella di definire gli attributi disponibili:

- 1) Alternative: c'è un'alternativa valida in un ristorante vicino? [Si o No]
 - 2) Bar: il ristorante ha un'area bar comoda dove aspettare? [Si o No]
 - 3) Ve/Sa: è venerdì o sabato?[Si o No]
 - 4) Fame: si è affamati?[Si o No]
 - 5) Affollato: quante persone sono presenti nel ristorante? [nessuno, qualcuno, pieno]
 - 6) Prezzo: categoria di costo del ristorante [\$, \$\$, \$\$\$]
 - 7) Pioggia: sta piovendo? [Si o No]
 - 8) Prenotazione: abbiamo una prenotazione?[Si o No]
 - 9) Tipo: genere di cucina [francese, italiano, thailandese, fast-food]
 - 10)AttesaStimata: stima del tempo d'attesa [0-10, 10-30, 30-60, >60minuti]
- Un possibile albero di decisione può essere quello riportato in Figura 3.3.

¹²⁹You KC, Fu KS. An approach to the design of a linear binary tree classifier. Proc. 3rd Symp. Machine Processing of Remotely Sensed Data. Purdue Univ. 1976

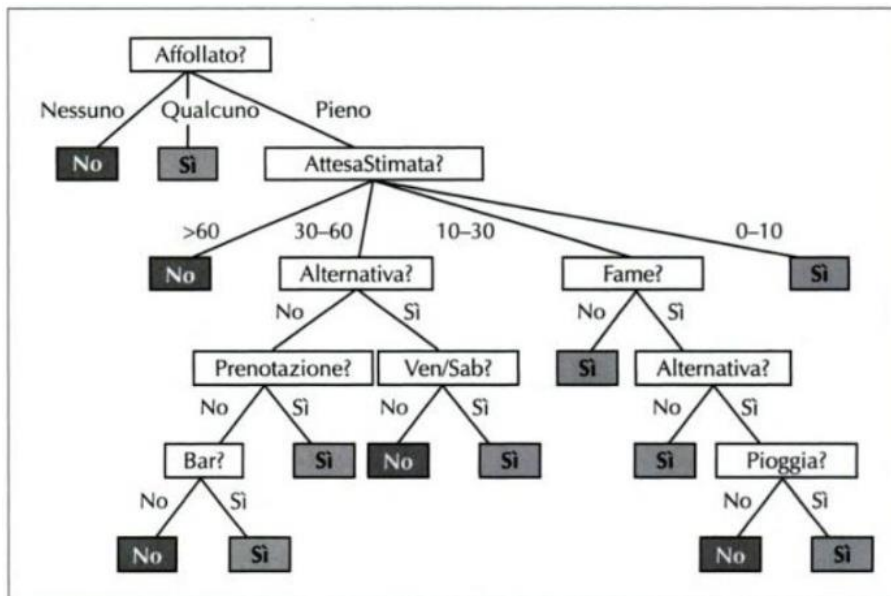


Figura 3.3¹²⁸: Un possibile albero di decisionale per decidere se aspettare o no un tavolo al ristorante.

$$\text{Obiettivo} \Leftrightarrow (P_1(s) \vee P_2(s) \vee \dots \vee P_n(s)) \quad (1)$$

Possiamo mappare un albero decisionale con una formula proposizionale (come la (1)) in cui i percorsi che portano a foglie con lo stesso valore sono equivalenti e ogni percorso rappresenta una congiunzione $P_i(s)$ di test attributo-valore. Non è possibile usare alberi decisionali per rappresentare test che si riferiscono a due o più oggetti differenti. La formula decisionale ha lo stesso valore dell'albero di decisione ed è in forma normale disgiuntiva: gli alberi decisionali sono completamente espressivi all'interno della classe dei linguaggi proposizionali, difatti non esiste alcuna funzione booleana che non possa essere descritta sotto forma di albero decisionale. Tuttavia per alcuni tipi di funzione (come la funzione di parità o di maggioranza), si riscontrano dei problemi, poiché sono necessari alberi decisionali esponenzialmente grandi.

È possibile scrivere l'albero di decisione booleano sottoforma di un vettore X , vettore degli attributi di input, e di un singolo valore booleano di output y , con $y \in$

$\{Si, No\}: (X, y)$. L'insieme completo degli esempi sia positivi (in cui l'obiettivo è vero), che negativi (in cui l'obiettivo è falso) è definito insieme di addestramento o di training. Supponiamo di avere, nel caso dell'attesa al ristorante, 12 esempi con i rispettivi valori dei parametri, la Figura 3.4 rappresenta il training-set: un insieme di coppie input-output dove l'input è il vettore dei 10 attributi, mentre l'output è la decisione circa la classificazione.

Esempio	Attributi										Obiettivo
	Alt	Bar	Ven	Fame	Affoll	Prezzo	Piogg	Prenot	Tipo	Attesa	Aspettiamo
X_1	Si	No	No	Si	Qualcuno	\$\$\$	No	Si	Francese	0-10	Si
X_2	Si	No	No	Si	Pieno	\$	No	No	Thai	30-60	No
X_3	No	Si	No	No	Qualcuno	\$	No	No	Fast-food	0-10	Si
X_4	Si	No	Si	Si	Pieno	\$	Si	No	Thai	10-30	Si
X_5	Si	No	Si	No	Pieno	\$\$\$	No	Si	Francese	>60	No
X_6	No	Si	No	Si	Qualcuno	\$\$	Si	Si	Italiano	0-10	Si
X_7	No	Si	No	No	Nessuno	\$	Si	No	Fast-food	0-10	No
X_8	No	No	No	Si	Qualcuno	\$\$	Si	Si	Thai	0-10	Si
X_9	No	Si	Si	No	Pieno	\$	Si	No	Fast-food	>60	No
X_{10}	Si	Si	Si	Si	Pieno	\$\$\$	No	Si	Italiano	10-30	No
X_{11}	No	No	No	No	Nessuno	\$	No	No	Thai	0-10	No
X_{12}	Si	Si	Si	Si	Pieno	\$	No	No	Fast-food	30-60	Si

Figura 3.4¹²⁸: Training-set dell'esempio di attesa al ristorante.

Potrebbe sembrare difficile trovare un albero che si accordi con l'insieme di addestramento, tuttavia esiste una soluzione banale: è possibile costruire un albero che per ogni esempio presenti un cammino verso una foglia, verificando ordinatamente lungo il percorso il valore di ogni attributo (seguendo i risultati di ciascun attributo nell'esempio in considerazione), in questo modo la foglia restituirà il valore di uscita di quell'esempio. Tuttavia, così facendo, l'albero si limita a memorizzare le osservazioni, senza estrarre dagli esempi alcuno schema, dunque non risulta capace di estrapolare soluzioni differenti da quelle che ha già incontrato. Inoltre, non è possibile ottenere l'albero decisionale più piccolo, ciò nonostante, a seguito di alcune considerazioni euristiche, si può affermare che è possibile trovare un albero relativamente piccolo, andando ad individuare il valore dell'attributo più importante, quello che influisce di più sul risultato finale, ovvero

scegliendo come primo attributo da verificare quello più discriminante, che porta alla soluzione già con il primo test o comunque con il minor numero di tests.

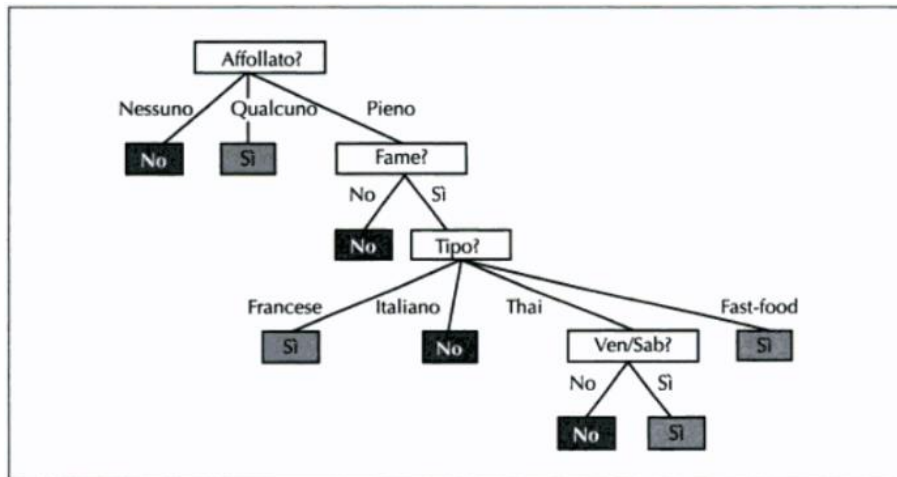


Figura 3.5¹²⁸: Albero di decisione appreso per induzione dall'insieme di training composto dai 12 esempi.

3.2.4 Indice di Shannon-Wiener e guadagno informativo

L'obiettivo è quello di minimizzare la profondità dell'albero risultante, dunque scegliere l'attributo che fornisca la classificazione più esatta. A tal proposito è necessario definire l'importanza degli attributi: un attributo è perfettamente importante (attributo perfetto) se i sottoinsiemi che produce sono costituiti da soli esempi che appartengono alla stessa categoria (nel caso booleano da insiemi tutti positivi o tutti negativi); invece i sottoinsiemi prodotti da un attributo inutile hanno uguale proporzione di esempi positivi e negativi. La misura della bontà di un attributo dovrebbe avere valore massimo quando è perfetto e minimo quando non è utile. Per valutare la bontà di un criterio si utilizza il concetto di entropia, definito da Shannon e Weaver nel 1949, di una variabile aleatoria V di valore v_k , di probabilità $P(v_k)$:

$$H(V) = \sum_k P(v_k) \log_2 \frac{1}{P(v_k)} = - \sum_k P(v_k) \log_2 P(v_k) \quad (2)$$

La (2) definisce l'indice di Shannon-Wiener (o Shannon-Weaver).

Se la variabile è booleana con probabilità q :

$$H(B) \stackrel{\text{def}}{=} B(q) = -(q \log_2 q + (1 - q) \log_2 (1 - q)) \quad (3)$$

L'entropia è nulla sia quando la probabilità è nulla, sia quando è 1 e massima per probabilità pari a 1/2. L'entropia infatti rappresenta il contenuto informativo della risposta. La quantità di informazioni di una risposta dipende dalla conoscenza pregressa di questa: quanto meno si sa a priori, maggiore sarà l'informazione fornita. Non si ricava dunque alcun contributo informativo se l'evento è certo (se la risposta è determinata e quindi la sua probabilità è 1).

Se il test è booleano con p esempi positivi e n negativi allora:

$$H(\text{Obiettivo}) \stackrel{\text{def}}{=} B\left(\frac{p}{p+n}\right), \text{poichè } \frac{p}{p+n} = q \quad (4)$$

Ogni attributo A divide l'insieme di addestramento TS nei sottoinsiemi TS_k , ogni sottoinsieme ha p esempi positivi e n negativi e un proprio valore di entropia. Sommando i prodotti dell'entropia per la probabilità di tutti i sottoinsiemi TS_k si ottiene l'entropia dello stadio, che auspicabilmente è minore rispetto a quella dello stadio precedente. Estendendo il calcolo delle differenze di entropia rispetto a ciascun attributo, si va ad identificare quale attributo fa guadagnare di più in termini di diminuzione dell'entropia.

Considerato un attributo A , si applica tale test ad un training-set TS :

$$TS \xrightarrow{A} TS_1 \dots TS_d \quad (5)$$

si va quindi a calcolare l'entropia di ciascun training-set prodotto TS_k , quindi dalla (4) si ottiene:

$$B(TS_k) = B\left(\frac{p_k}{p_k+n_k}\right) \quad (6)$$

e la probabilità:

$$P(TS_k) = \frac{p_k+n_k}{p+n} \quad (7)$$

il guadagno informativo derivante dal test A è dato dalla riduzione dell'entropia:

$$\text{Gain}(A) \stackrel{\text{def}}{=} B\left(\frac{p}{p+n}\right) - \sum_{k=0}^d P(TS_k)B(TS_k) \quad (8)$$

Bisogna scegliere come attributo A quello che massimizza questo guadagno.

Nel caso dell'esempio dell'attesa al ristorante, l'entropia di partenza è uguale a 1 (poiché dei 12 esempi 6 sono positivi e 6 negativi), calcolando (consultando la Figura 3.4) il guadagno di entropia dell'attributo *Affollatosi* ottiene:

$$Gain(Affollato) = 1 - \left[\frac{2}{12} B\left(\frac{0}{2}\right) + \frac{4}{12} B\left(\frac{4}{4}\right) + \frac{6}{12} B\left(\frac{2}{6}\right) \right] \approx 0.541 \text{ bits}$$

Applicando lo stesso metodo per calcolare il guadagno entropico all'attributo *Tipo* si ha:

$$Gain(Tipo) = 1 - \left[\frac{2}{12} B\left(\frac{1}{2}\right) + \frac{2}{12} B\left(\frac{1}{2}\right) + \frac{4}{12} B\left(\frac{2}{4}\right) + \frac{4}{12} B\left(\frac{2}{4}\right) \right] = 0 \text{ bits}$$

L'attributo *Affollato* è chiaramente più discriminante, infatti ci fa guadagnare di più in termini informativi. L'attributo *Tipo* risulta inutile.

Questo tipo di metodo ha come controindicazione il fatto che tende a privilegiare gli attributi con molti valori, ovvero quelli che producono un training-set con più casi; per superare questa problematica è utile normalizzare il guadagno per la quantità di informazioni necessarie per determinare il valore, ottenendo l'indice di guadagno:

$$GainRatio(A) = \frac{Gain(A)}{-\sum_{v_A} P(v_A) \log_2 P(v_A)} \quad (9)$$

Un'altra misura di disuguaglianza è il coefficiente di Gini¹³⁰:

$$Gini = \sum_{i \neq j} P(i)P(j) = 1 - \sum_{classi} P(classi)^2 \quad (10)$$

Bisogna scegliere l'attributo A , con valori v , tale da minimizzarlo;

dopo l'applicazione di A il coefficiente di *Gini* vale:

$$Gini(A) = \sum_v P(v) \sum_{i \neq j} P(i|v)P(j|v) \quad (11)$$

¹³⁰Gini C. Variabilità e mutabilità: contributo allo studio delle distribuzioni e delle relazioni statistiche. Tipografia di Paolo Cuppin. Bologna. 1912

3.2.5 Curva di apprendimento

Un algoritmo di apprendimento è buono se produce ipotesi che riescono a predire con accuratezza la classificazione di esempi mai incontrati precedentemente. Una predizione è buona se si rivela esatta, per cui è possibile valutare la qualità di un'ipotesi confrontando le sue predizioni con le classificazioni corrette. È necessario raccogliere un grande insieme di esempi e dividerlo: una parte lo si utilizza come training-set e l'altra come test-set per validare le scelte operate. Occorre applicare l'algoritmo di apprendimento al training-set, generando un'ipotesi e misurare la percentuale di esempi del test-set che vengono classificati correttamente dall'ipotesi. L'operazione va ripetuta per diversi insiemi di addestramento: all'aumentare della porzione di esempi utilizzata come training-set, l'accuratezza, ovvero la percentuale di volte in cui l'albero di decisione indotto fa la scelta giusta valutata sui restanti esempi che fanno parte del test-set, cresce. La curva di apprendimento (Figura 3.6) rappresenta la qualità media della predizione in funzione delle dimensioni del training-set. Questa curva è chiamata anche grafo felice, poiché la qualità cresce all'aumentare dell'insieme di training.

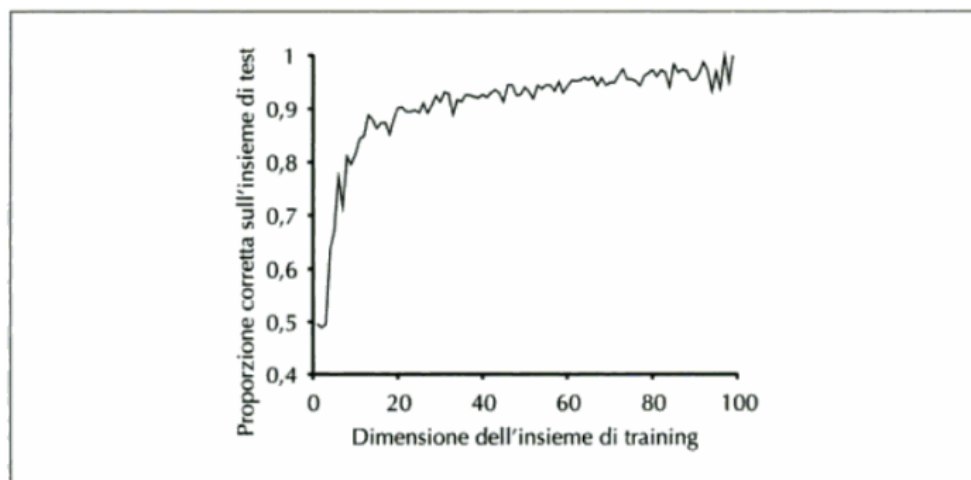


Figura 3.6¹²⁸: Curva di apprendimento dell'attesa al ristorante, generata considerando 100 esempi e su 20 tentativi.

3.2.6 *Problematiche degli alberi decisionali*

L'albero decisionale potrebbe contenere nodi che alla luce degli esempi considerati sembrano rilevanti, ma che in realtà non fanno aumentare l'informazione in maniera statisticamente significativa. Questo problema è detto *overfitting* e può essere evitato con la potatura dell'albero di decisione: a posteriori, bisogna eliminare i nodi irrilevanti, andando ad effettuare applicazioni statistiche con altri tests (utilizzando ad esempio il test del χ^2).

Può accadere che non tutti i valori degli attributi sono noti per ogni esempio, i valori potrebbero non essere stati registrati o essere troppo costosi da ottenere. Un modo per gestire questo problema è applicare delle interpolazioni oppure considerare che l'esempio abbia tutti i possibili valori dell'attributo, pesando però ognuno di essi in base alla sua frequenza negli esempi che raggiungono quel nodo. Se alcuni attributi hanno molti valori esplose la complessità dell'albero e la misura del guadagno di informazione fornisce un'indicazione dell'utilità inappropriata. Caso limite si verifica quando un attributo presenta un valore diverso per ogni esempio e la misura del guadagno di informazione assegnerebbe a quell'attributo il valore più alto, nonostante ciò, l'attributo potrebbe essere del tutto inutile. Una soluzione è quella di utilizzare l'indice di guadagno (vedi la (9)). Se l'input è a valori continui, allora si ha un insieme infinito di possibili valori. Tuttavia, invece di generare un albero con infiniti rami, gli algoritmi generalmente trovano un punto di divisione (*split point*) che dà il maggior guadagno di informazione; questo risulta essere l'aspetto di gran lunga più costoso delle applicazioni reali di apprendimento di alberi decisionali. Se invece di una classificazione discreta si cerca di predire un valore numerico e dunque l'output spazia nel dominio del continuo, l'albero decisionale non è più un metodo adeguato e bisogna ricorrere all'utilizzo di alberi di regressione, che in ogni foglia

contengono non un singolo valore, bensì una funzione lineare di un sottoinsieme degli attributi numerici.¹²⁸

3.2.7 *Vantaggio degli alberi decisionali in medicina*

È importante sottolineare che gli alberi decisionali offrono un vantaggio non trascurabile rispetto alle reti neurali e ad altri metodi dell'IA: per noi esseri umani è possibile capire le ragioni dell'output fornito dal metodo di apprendimento. Questa proprietà è imprescindibile per quei settori della vita umana regolamentati da norme contro la discriminazione, come la giurisprudenza e la medicina. Gli alberi decisionali sono una tecnica decisionale affidabile ed efficace, che permette una classificazione accurata attraverso una semplice rappresentazione della conoscenza raccolta. Hanno l'indiscusso vantaggio della semplicità: sono facili da capire e da eseguire, pertanto l'uomo può verificare come la macchina giunge alla decisione ed eventualmente dissentire. Per questi motivi sono particolarmente appropriati per supportare il processo decisionale in medicina. Un albero decisionale applicato alla medicina fornisce delle diagnosi, è associato a decisioni importanti per la salute del paziente, dunque è fondamentale che il processo decisionale stesso possa essere facilmente validato da un esperto. Tale approccio fornisce così un supporto concreto nella decisione riguardo le opzioni terapeutiche da eseguire, le applicazioni in campo sanitario sono numerose e riguardano vari settori medici.^{131,132,133}

¹³¹Podgorelec V, Kokol P, Stiglic B, Rozman I. Decision trees: an overview and their use in medicine. *J Med Syst.* 2002 Oct;26(5):445-63

¹³²Albu A. From logical inference to decision trees in medical diagnosis. (2017). 65-68. doi:10.1109/EHB.2017.7995362

¹³³Vezzoli M, Ravaggi A, Zanotti L, et al. RERT: a novel regression tree approach to predict extrauterine disease in endometrial carcinoma patients. *Sci Rep.* 2017;7:1-10

Capitolo 4 Utilizzo degli alberi decisionali per la classificazione di feti in base al Ph ematico fetale

4.1 Descrizione del database

I dati utilizzati provengono dal database di cardiocografia intrapartum CTU-CHB^{134,135}, della Czech Technical University (CTU) di Praga e del University Hospital in Brno (UHB), sono presenti 552 registrazioni CTG accuratamente selezionate tra 9164 registrazioni raccolte tra il 2010 e il 2012 presso UHB. Per creare un campione il più omogeneo possibile, sono state incluse solamente le registrazioni che soddisfano determinati criteri: gravidanza non gemellare, età gestazionale maggiore di 36 settimane, nessun difetto di sviluppo noto a priori, durata del secondo stadio di travaglio maggiore o uguale a 30 minuti, qualità del segnale FHR maggiore del 50% in ogni finestra di 30 minuti, analisi disponibili dei parametri biochimici del campione di sangue arterioso ombelicale (cioè il pH), maggioranza di parto vaginale (incluse solo 46 casi di parto cesareo (CS)). Inoltre, sono stati raccolti parametri aggiuntivi per tutte le registrazioni quali: dati materni (età, numero di parti, gravidanza); dati sul parto (tipo di parto, durata, fluido macchiato di meconio, tipo di misurazione); dati fetali (sesso, peso alla nascita); dati sugli esiti fetali (analisi del campione di sangue dell'arteria ombelicale, cioè pH, pCO₂, pO₂, eccesso di base e BDecf calcolato, punteggio di Apgar). Ogni registrazione CTG comprende il tracciato FHR e UC, campionati a 4 Hz.

¹³⁴ Václav Chudáček V, Spilka J, Burša M, Janků P, Hruban L, Huptych M, Lhotská L. Open access intrapartum CTG database. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2014 14:16.

¹³⁵ Goldberger AL, Amaral LAN, Glass L, Hausdorff JM, Ivanov PCh, Mark RG, Mietus JE, Moody GB, Peng C-K, Stanley HE. PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: Components of a New Research Resource for Complex Physiologic Signals (2003). *Circulation*. 101(23):e215-e220

4.2 Analisi statistica delle caratteristiche

Le 552 registrazioni, ricavate dal database, sono classificate in base al valore del pH. Sono considerati casi i feti che riportano un valore di pH inferiore a 7.1, mentre rientrano nei controlli i feti con pH maggiore o uguale a 7.1, seguendo questo criterio i controlli sono risultati essere 496, mentre 56 i casi.

Sono state poi considerate 24 variabili standard cardiocografiche¹³⁶ per ciascuna registrazione.

1. nBC (adimensionale): Numero delle bradicardie;
2. mBC (bpm): Valore mediano delle bradicardie;
3. dBC (s): Durata mediana delle bradicardie;
4. nTC (adimensionale): Numero delle tachicardie;
5. mTC (bpm): Valore mediano delle tachicardie;
6. dTC (s): Durata mediana delle tachicardie;
7. nAC (adimensionale): Numero delle accelerazioni;
8. mAC (bpm): Valore mediano delle accelerazioni;
9. dAC (s): Durata mediana delle accelerazioni;
10. nDC (adimensionale): Numero delle decelerazioni;
11. mDC (bpm): Valore mediano delle decelerazioni;
12. dDC (s): Durata mediana delle decelerazioni;
13. nE (adimensionale): Numero delle decelerazioni precoci (early);
14. mE (bpm): Valore mediano delle decelerazioni precoci (early);
15. dE (s): Durata mediana delle decelerazioni precoci (early);
16. nV (adimensionale): Numero delle decelerazioni variabili (variable);
17. mV (bpm): Valore mediano delle decelerazioni variabili (variable);
18. dV (s): Durata mediana delle decelerazioni variabili (variable);

¹³⁶ Sbrollini A, Agostinelli A, Marcantoni I, Morettini M, Burattini L, Di Nardo F, Fioretti S, Burattini L. eCTG: an automatic procedure to extract digital cardiocographic signals from digital images. *Comput Methods Programs Biomed.* 2018 Mar; 156:133-139. doi:10.1016/j.cmpb.2017.12.030.

19. nL (adimensionale): Numero delle decelerazioni tardive (late);
20. mL (bpm): Valore mediano delle decelerazioni tardive (late);
21. dL (s): Durata mediana delle decelerazioni tardive (late);
22. nP (adimensionale): Numero delle decelerazioni prolungate (prolonged);
23. mP (bpm): Valore mediano delle decelerazioni prolungate (prolonged);
24. dP(s): Durata mediana delle decelerazioni prolungate (prolonged).

Sono stati identificati, in base a considerazioni cliniche, non informatiche, 6 set di features differenti: partendo dal set completo con tutte le 24 features, sopra citate, vengono eliminate progressivamente le tachicardie, le accelerazioni, le decelerazioni precoci, le bradicardie e le decelerazioni totali. I sei sets sono quindi:

- Set 1: tutte le features;
- Set 2: tutte le features meno le tachicardie (bradicardie, accelerazioni, decelerazioni totali, decelerazioni precoci, decelerazioni tardive, decelerazioni variabili e decelerazioni prolungate);
- Set 3: tutte le features meno le tachicardie e le accelerazioni (bradicardie, decelerazioni totali, decelerazioni precoci, decelerazioni tardive, decelerazioni variabili e decelerazioni prolungate);
- Set 4: tutte le features meno le tachicardie, le accelerazioni e le decelerazioni precoci (bradicardie, decelerazioni totali, decelerazioni tardive, decelerazioni variabili e decelerazioni prolungate);
- Set 5: tutte le features meno le tachicardie, le accelerazioni, le decelerazioni precoci e le bradicardie (decelerazioni totali, decelerazioni tardive, decelerazioni variabili e decelerazioni prolungate);
- Set 6: tutte le features meno le tachicardie, le accelerazioni, le decelerazioni precoci, le bradicardie e le decelerazioni totali (decelerazioni tardive, decelerazioni variabili e decelerazioni prolungate).

Sono calcolati inoltre, la mediana, il 25° percentile e il 75° percentile della distribuzione di ciascuna features dei casi e dei controlli. Considerando la distribuzione non normale, è stato applicato il test di Wilcoxon e ricavato il P-value considerando il confronto di ogni feature. Il livello di significatività statistica è stato fissato al 5% .

4.3 Creazione degli alberi decisionali

Sono state considerate tre tipologie di albero, per ciascun set di features: Coarse, Medium e Fine, i quali differiscono per il numero massimo di diramazioni, rispettivamente 4, 20 o 100. Per ovviare al problema della differenza del numero di casi e controlli, si associano dei pesi: il peso di ogni classe è uguale alla prevalenza della classe opposta, questo comporta che i casi, avendo numerosità minore, hanno un peso alto e che i controlli, avendo numerosità maggiore, hanno peso basso. Come algoritmo di apprendimento è stato usato il Node Splitting Rules, implementato in matlab. Per valutare la buona predizione delle classi viene analizzata la matrice di confusione di ogni modello: i veri positivi (VP) rappresentano i casi identificati come casi, i veri negativi (VN) sono i controlli identificati come controlli, i falsi positivi (FP) sono i controlli identificati come casi e i falsi negativi (FN) sono i casi identificati come controlli. Si procede poi, per entrambe le analisi, al calcolo di alcuni parametri statistici che consentono di valutare la performance:

- accuratezza: $ACC = \frac{VP+VN}{VP+VN+FP+FN}$;
- sensibilità: $SE = \frac{VP}{VP+FN}$;
- specificità: $SP = \frac{VN}{VN+FP}$;
- valore predittivo positivo: $PPC = \frac{VP}{VP+FP}$;
- valore predittivo negativo: $NPV = \frac{VN}{VN+FN}$.

4.3.1 Analisi standard

Il database è stato suddiviso in training dataset e test dataset. Il training dataset è costituito dal 70% dei casi e dal 70% dei controlli totali, mentre il test dataset contiene i restanti 30%. Si procede con la fase di ottimizzazione, dunque con l'addestramento, per le tre tipologie di albero decisionale, dei sei sets di caratteristiche, tenendo conto dei pesi tra le classi. Sono stati inoltre calcolati tutti i parametri statistici sopra riportati, sia relativamente al training dataset che al test dataset.

4.3.2 Analisi basata su Cross-Validazione

È stato applicato, per la creazione dei modelli, un secondo metodo: la Cross-Validazione di tipo Leave-One-Out. Tale metodo considera in ogni iterazione tutti i dati eccetto una singola osservazione, sulla quale viene testato il modello. Dunque dopo la creazione del modello e la valutazione delle performance sul set completo di dati, si prosegue con la validazione e la valutazione delle performance con il Leave-one-out, sui sei sets per i tre tipi di albero, tenendo conto dei pesi tra le classi. Per entrambe le valutazioni vengono calcolati tutti i parametri sopra riportati.

4.4 Risultati

Vengono riportati nelle seguenti tabelle i risultati dei parametri statistici, ottenuti rispettivamente

4.4.1 Analisi statistica delle caratteristiche

Tabella 4.1: Analisi statistica, distribuzioni e P-value.

	FEATURES	CASI - 56	CONTROLLI – 496	P-value
1	nBC (adimensionale)	0[0; 0]	0[0; 0]	0.3574
2	mBC (bpm)	0[0; 0]	0[0; 0]	0.3374
3	dBC (s)	0[0; 0]	0[0; 0]	0.3531
4	nTC (adimensionale)	0[0; 0]	0[0; 0]	0.1050
5	mTC (bpm)	0[0; 0]	0[0; 0]	0.0949
6	dTC (s)	0[0; 0]	0[0; 0]	0.0901
7	nAC (adimensionale)	0[0; 2]	0[0; 2]	0.3163
8	mAC (bpm)	0[0; 152]	0[0; 151]	0.8544
9	dAC (s)	0[0; 73]	0[0; 63]	0.8755
10	nDC (adimensionale)	2[0; 5]	3[0; 7]	0.3212
11	mDC (bpm)	103[0; 121]	99 [0; 115]	0.4823
12	dDC (s)	53[0; 78]	48[0; 67]	0.2196
13	nE (adimensionale)	0[0; 2]	0[0; 3]	0.1570
14	mE (bpm)	0[0; 106]	0[0; 105]	0.4749
15	dE (s)	0[0; 59]	0[0; 54]	0.7142
16	nV (adimensionale)	0[0; 2]	1[0; 3]	0.1982
17	mV (bpm)	0[0; 107]	67 [0; 105]	0.3862
18	dV (s)	0[0; 52]	25[0; 59]	0.3108
19	nL (adimensionale)	0[0; 0]	0[0; 0]	0.8680
20	mL (bpm)	0[0; 0]	0[0; 0]	0.8440
21	dL (s)	0[0; 0]	0[0; 0]	0.7372
22	nP (adimensionale)	0[0; 0]	0[0; 0]	0.0086
23	mP (bpm)	0[0; 0]	0[0; 0]	0.0258
24	dP(s)	0[0; 0]	0[0; 0]	0.0070

Come risulta evidente dai valori del P-value (ultima colonna della Tabella 4.1), considerando tutto il set dei dati non ci sono features statisticamente significative

tra casi e controlli, fanno eccezione le decelerazioni prolungate, che riportano valori di P-value inferiori al 5%.

4.4.2 Analisi standard

Tabella 4.2: Analisi statistica, distribuzioni e P-value per il training dataset.

	FEATURES	CASI - 39	CONTROLLI - 347	P-value
1	nBC (adimensionale)	0[0;0]	0[0;0]	0.5721
2	mBC (bpm)	0[0;0]	0[0;0]	0.5357
3	dBC (s)	0[0;0]	0[0;0]	0.5610
4	nTC (adimensionale)	0[0;0]	0[0;0]	0.7844
5	mTC (bpm)	0[0;0]	0[0;0]	0.7393
6	dTC (s)	0[0;0]	0[0;0]	0.8154
7	nAC (adimensionale)	1[0;2]	1[0; 2]	0.8552
8	mAC (bpm)	123[0; 154]	125[0; 153]	0.6957
9	dAC (s)	19[0; 81]	25[0; 67]	0.8690
10	nDC (adimensionale)	2[0; 5]	2[0; 6]	0.6164
11	mDC (bpm)	96[0; 114]	95[0; 111]	0.7877
12	dDC (s)	54[0; 78]	46[0; 66]	0.1968
13	nE (adimensionale)	0[0; 2]	0[0; 2]	0.3575
14	mE (bpm)	0[0; 95]	0[0;100]	0.3796
15	dE (s)	0[0; 62]	0[0; 49]	0.7175
16	nV (adimensionale)	0[0; 2]	1[0; 3]	0.2853
17	mV (bpm)	0[0; 98]	69[0; 104]	0.2851
18	dV (s)	0[0; 49]	27[0;60]	0.3011
19	nL (adimensionale)	0[0;0]	0[0;0]	0.9414
20	mL (bpm)	0[0;0]	0[0;0]	0.9553
21	dL (s)	0[0;0]	0[0;0]	0.9406
22	nP (adimensionale)	0[0;0]	0[0;0]	0.0084
23	mP (bpm)	0[0;0]	0[0;0]	0.0360
24	dP(s)	0[0;0]	0[0;0]	0.0059

L'analisi statistica per il training dataset risulta in linea con quella dell'intero dataset.

Tabella 4.3: Analisi statistica, distribuzioni e P-value per il test dataset.

	FEATURES	CASI -17	CONTROLLI - 149	P-value
1	nBC (adimensionale)	0[0; 0]	0[0; 0]	0.36676
2	mBC (bpm)	0[0; 0]	0[0; 0]	0.3668
3	dBC (s)	0[0; 0]	0[0; 0]	0.3668
4	nTC (adimensionale)	0[0; 1]	0[0; 0]	0.0347
5	mTC (bpm)	0[0; 154]	0[0; 0]	0.0359
6	dTC (s)	0[0; 885]	0[0; 0]	0.0196
7	nAC (adimensionale)	0[0; 1]	0[0; 2]	0.1385
8	mAC (bpm)	0[0; 131]	0[0; 149]	0.3340
9	dAC (s)	0[0; 68]	0[0; 57]	0.6241
10	nDC (adimensionale)	2[1;6]	3[1; 8]	0.2614
11	mDC (bpm)	113[69; 126]	105[63; 124]	0.4657
12	dDC (s)	53[29; 81]	54[25;71]	0.8701
13	nE (adimensionale)	1[0; 1]	1[0; 4]	0.1889
14	mE (bpm)	92[0; 116]	90[0; 116]	0.9268
15	dE (s)	38[0; 60]	36[0; 64]	0.7807
16	nV (adimensionale)	0[0; 2]	0[0;3]	0.4907
17	mV (bpm)	0[0;120]	0[0; 109]	0.9043
18	dV (s)	0[0; 55]	0[0; 58]	0.7835
19	nL (adimensionale)	0[0; 0]	0[0; 0]	0.6619
20	mL (bpm)	0[0; 0]	0[0; 0]	0.6329
21	dL (s)	0[0; 0]	0[0; 0]	0.4550
22	nP (adimensionale)	0[0; 0]	0[0; 0]	0.5754
23	mP (bpm)	0[0; 0]	0[0; 0]	0.4499
24	dP(s)	0[0; 0]	0[0; 0]	0.5868

I risultati ottenuti per il test dataset si discostano da quelli del training dataset, le features risultano essere tutte non statisticamente significative, fatta eccezione per le tachicardie.

Tabella 4.4: Analisi standard, parametri statistici training dataset.

Tipo di albero	Numero Features	VN	FP	FN	VP	SE	SP	ACC	PPV	NPV
Coarse	Set 1	343	4	30	9	0.2308	0.9885	0.9119	0.6923	0.9196
	Set 2	343	4	30	9	0.2308	0.9885	0.9119	0.6923	0.9196
	Set 3	343	4	30	9	0.2308	0.9885	0.9119	0.6923	0.9196
	Set 4	343	4	30	9	0.2308	0.9885	0.9119	0.6923	0.9196
	Set 5	343	4	30	9	0.2308	0.9885	0.9119	0.6923	0.9196
	Set 6	338	9	29	10	0.2564	0.9741	0.9016	0.5263	0.9210
Medium	Set 1	321	26	10	29	0.7436	0.9251	0.9067	0.5273	0.9698
	Set 2	317	30	9	30	0.7692	0.9135	0.8990	0.5000	0.9724
	Set 3	317	30	11	28	0.7179	0.9135	0.8938	0.4828	0.9665
	Set 4	323	24	13	26	0.6667	0.9308	0.9041	0.5200	0.9613
	Set 5	323	24	13	26	0.6667	0.9308	0.9041	0.5200	0.9613
	Set 6	183	164	1	38	0.9744	0.5274	0.5725	0.1881	0.9946
Fine	Set 1	253	94	0	39	1.0000	0.7291	0.7565	0.2932	1.0000
	Set 2	251	96	0	39	1.0000	0.7233	0.7513	0.2932	1.0000
	Set 3	324	23	11	28	0.7179	0.9337	0.9119	0.5490	0.9672
	Set 4	324	23	11	28	0.7179	0.9337	0.9119	0.5490	0.9672
	Set 5	222	125	0	39	1.0000	0.6398	0.6761	0.2378	1.0000
	Set 6	181	166	0	39	1.0000	0.5216	0.5699	0.1902	1.0000

TRAINING DATASET
Albero decisionale Coarse, set 1

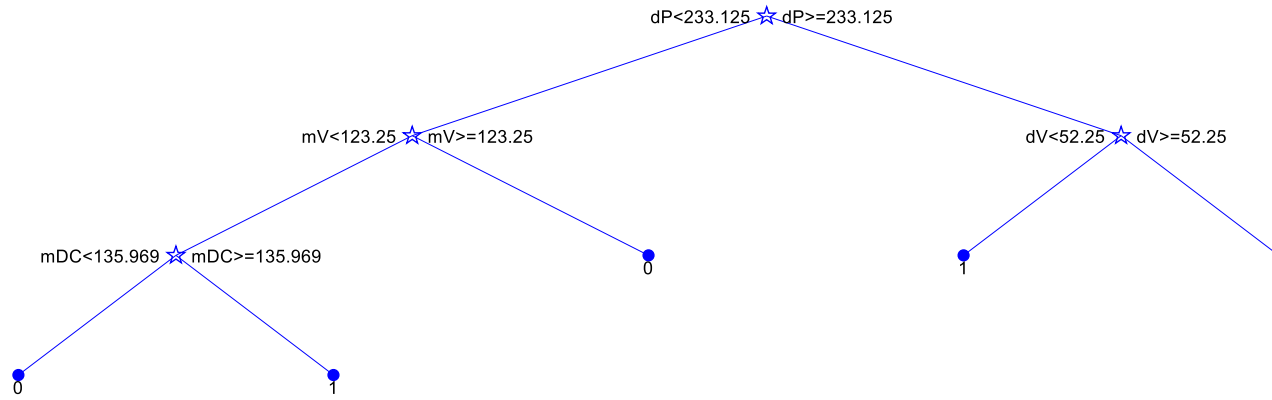


Figura 4.1: Training dataset. Albero decisionale Coarse, set 1.

TRAINING DATASET
Albero decisionale Coarse, set 2

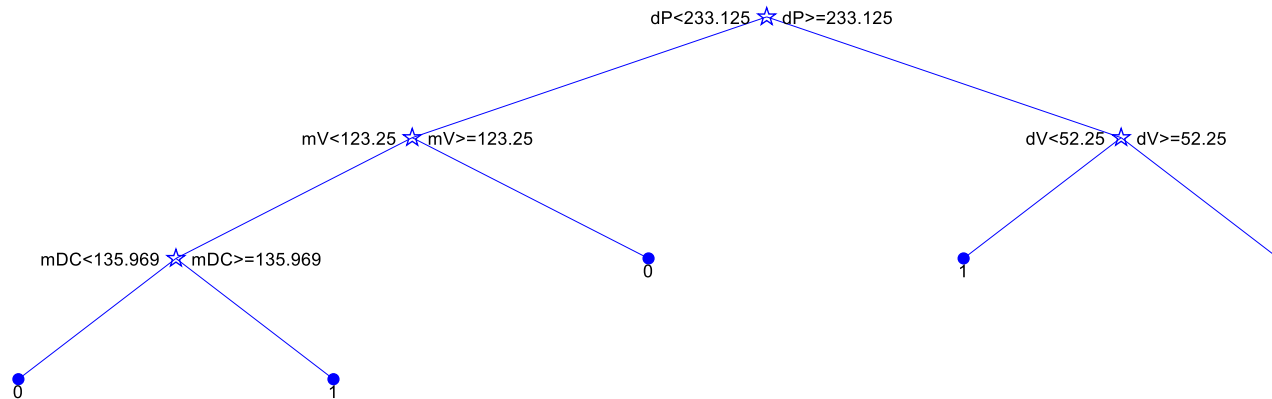


Figura 4.2: Training dataset. Albero decisionale Coarse, set 2.

TRAINING DATASET
Albero decisionale Coarse, set 3

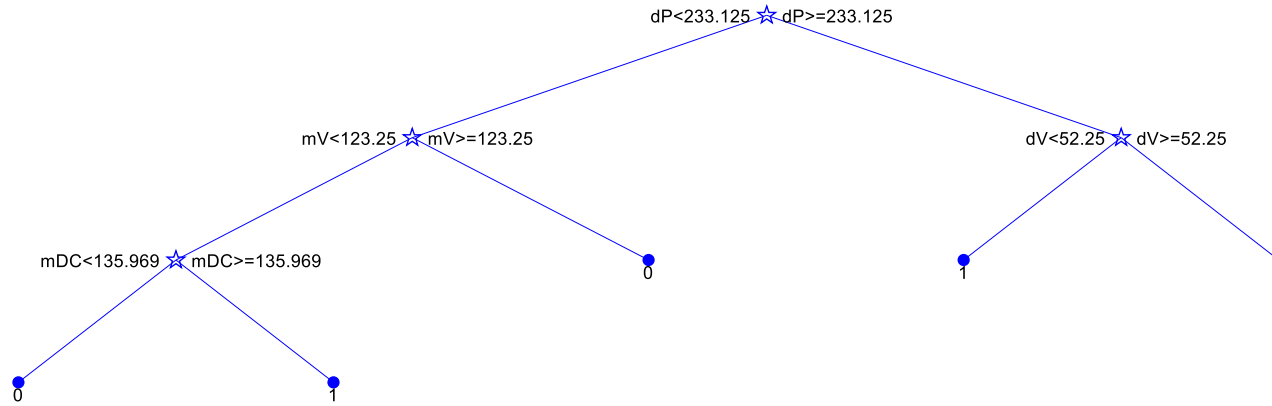


Figura 4.3: Training dataset. Albero decisionale Coarse, set 3.

TRAINING DATASET
Albero decisionale Coarse, set 4

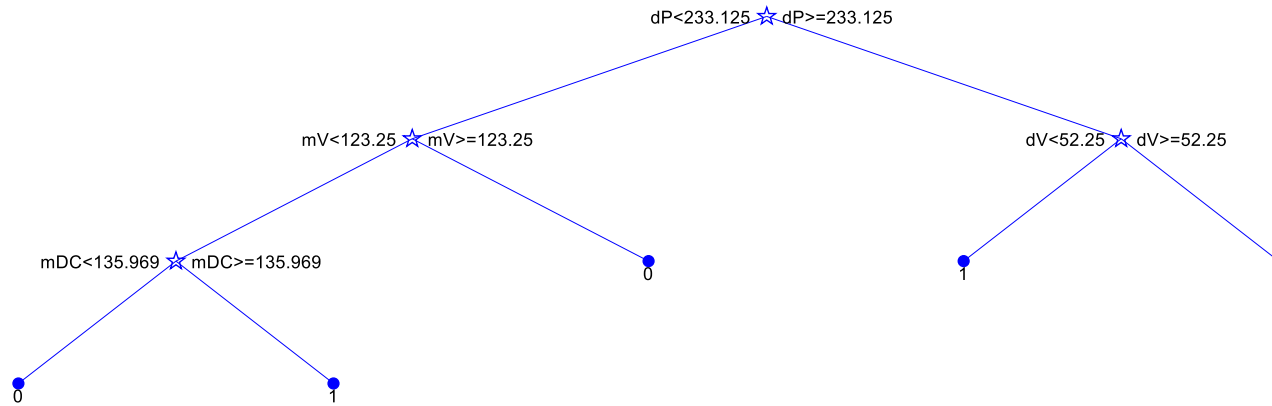


Figura 4.4: Training dataset. Albero decisionale Coarse, set 4.

TRAINING DATASET
Albero decisionale Coarse, set 5

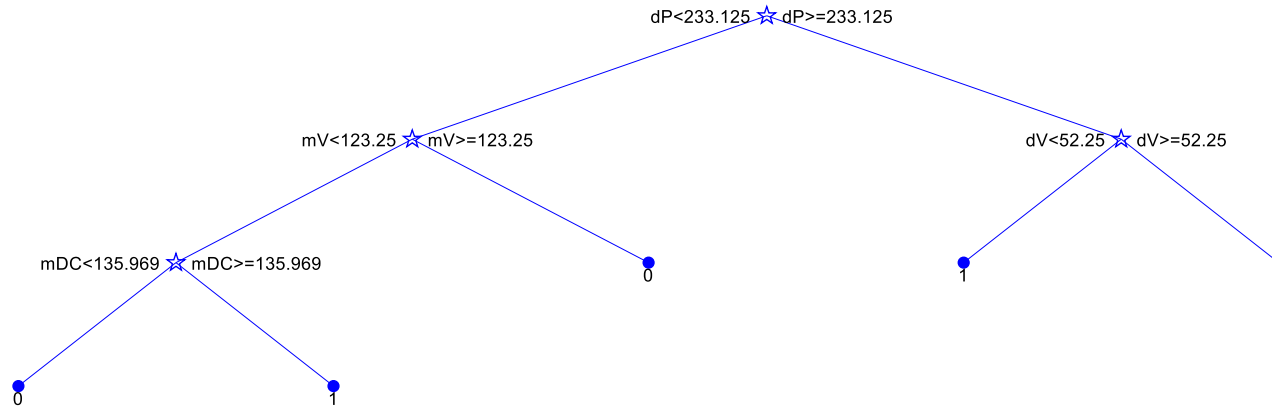


Figura 4.5: Training dataset. Albero decisionale Coarse, set 5.

TRAINING DATASET
Albero decisionale Coarse, set 6

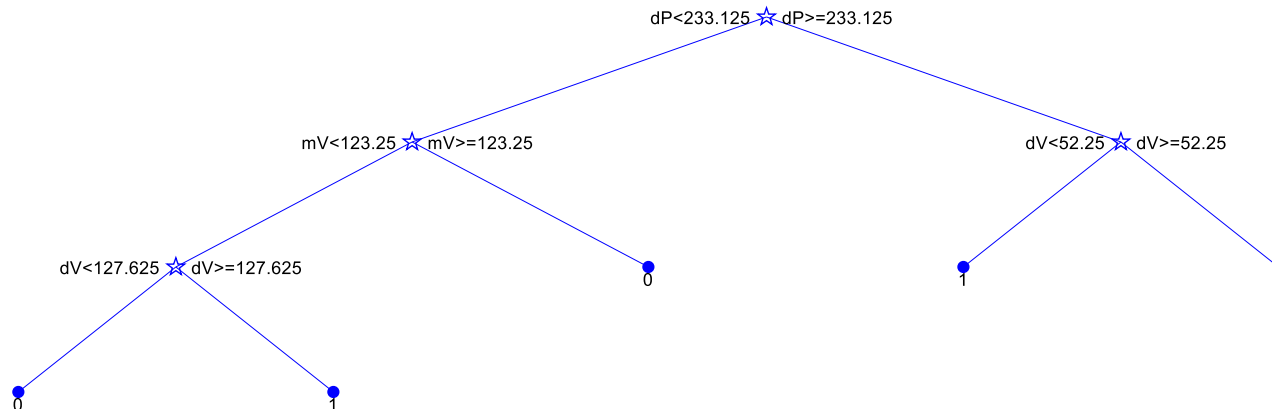


Figura 4.6: Training dataset. Albero decisionale Coarse, set 6.

TRAINING DATASET
Alberi decisionale Medium, set 1

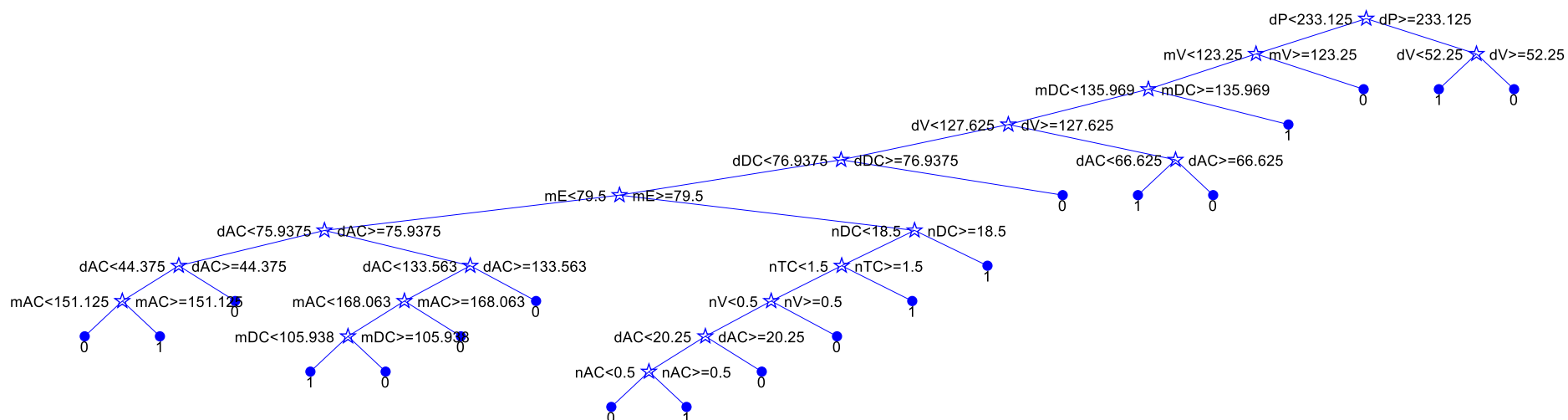


Figura 4.7: Training dataset. Alberi decisionale Medium, set 1.

TRAINING DATASET
Alberi decisionale Medium, set 2

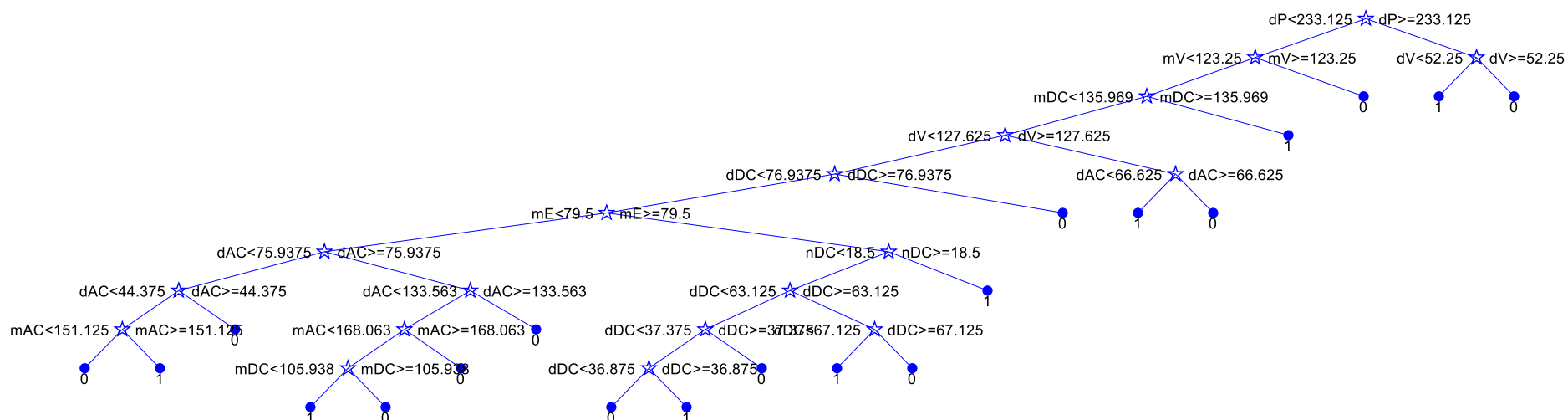


Figura 4.8: Training dataset. Alberi decisionale Medium, set 2.

TRAINING DATASET
Albero decisionale Medium, set 5

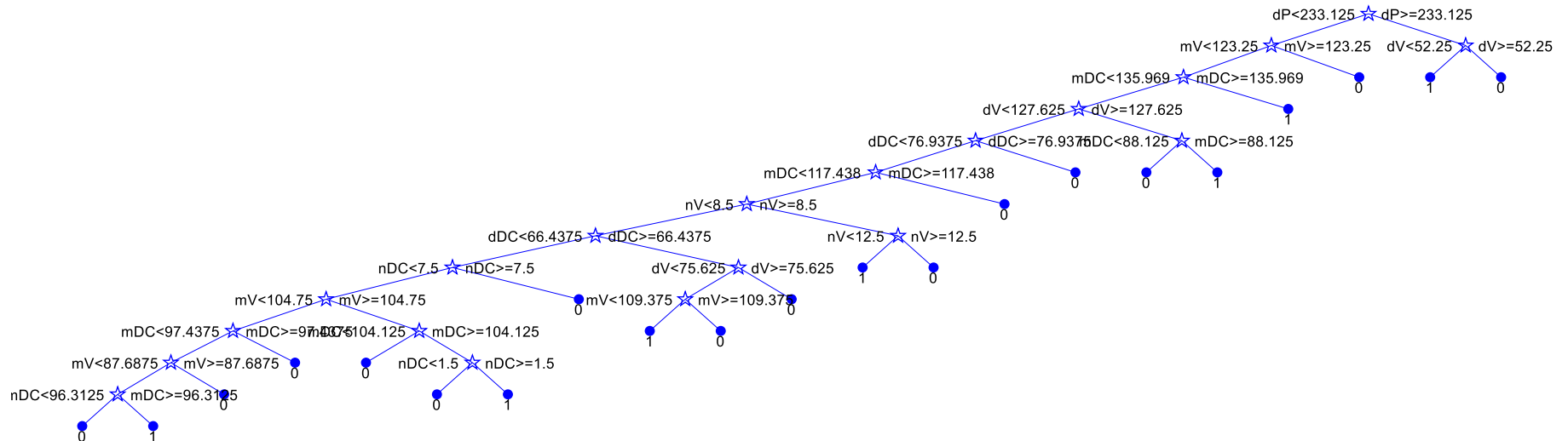


Figura 4.11: Training dataset. Albero decisionale Medium, set 5.

TRAINING DATASET
Albero decisionale Medium, set 6

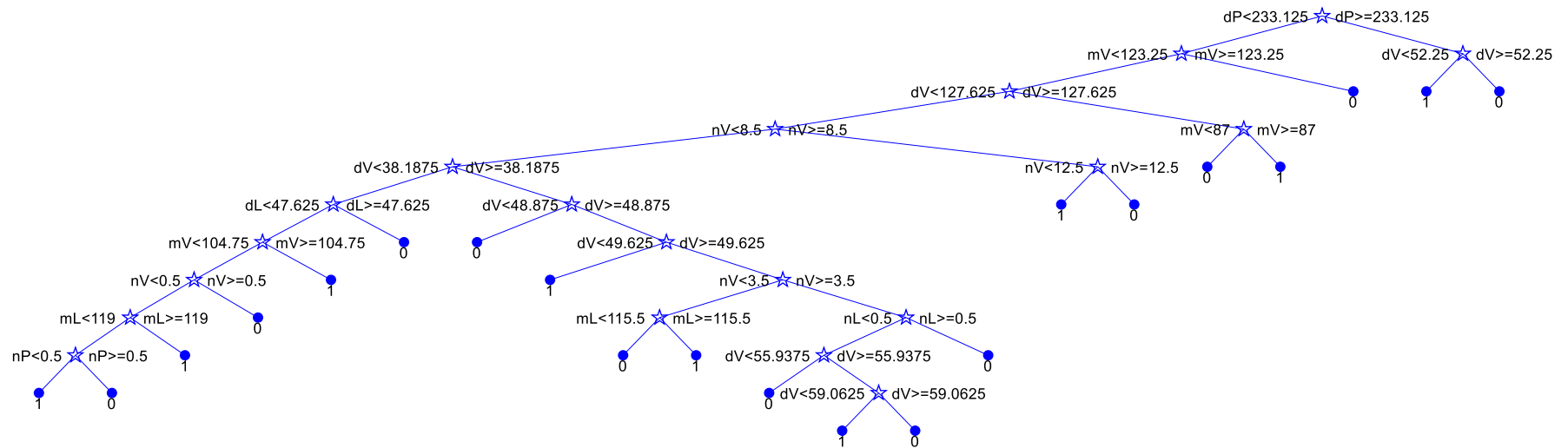


Figura 4.12: Training dataset. Albero decisionale Medium, set 6.

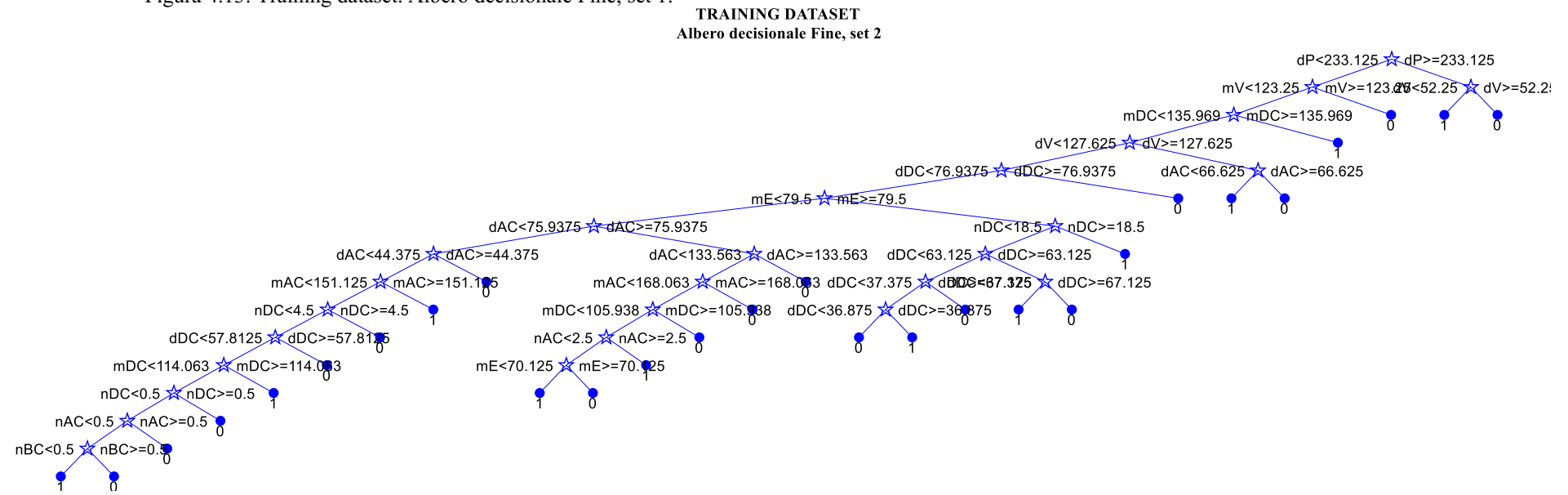
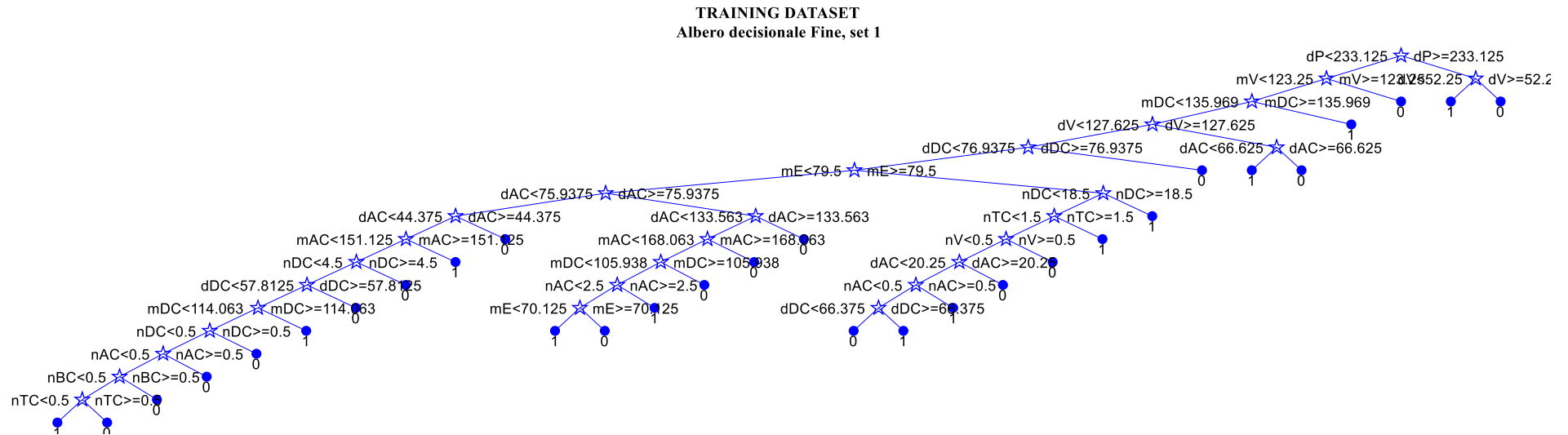


Tabella 4.5: Analisi standard, parametri statistici test dataset.

Tipo di albero	Numero Features	VN	FP	FN	VP	SE	SP	ACC	PPV	NPV
Coarse	Set 1	144	5	16	1	0.0588	0.9664	0.8735	0.1667	0.9000
	Set 2	144	5	16	1	0.0588	0.9664	0.8735	0.1667	0.9000
	Set 3	144	5	16	1	0.0588	0.9664	0.8735	0.1667	0.9000
	Set 4	144	5	16	1	0.0588	0.9664	0.8735	0.1667	0.9000
	Set 5	144	5	16	1	0.0588	0.9664	0.8735	0.1667	0.9000
	Set 6	144	5	17	0	0.0000	0.9664	0.8675	0.0000	0.8944
Medium	Set 1	135	14	15	2	0.1176	0.9060	0.8253	0.1250	0.9000
	Set 2	131	18	15	2	0.1176	0.8792	0.8012	0.1000	0.8973
	Set 3	126	23	15	2	0.1176	0.8456	0.7711	0.0800	0.8936
	Set 4	132	17	13	4	0.2352	0.8859	0.8193	0.1905	0.9103
	Set 5	132	17	13	4	0.2353	0.8859	0.8193	0.1905	0.9103
	Set 6	71	78	7	10	0.5882	0.4765	0.4880	0.1136	0.9103
Fine	Set 1	110	39	13	4	0.2353	0.7383	0.6867	0.0930	0.8943
	Set 2	106	43	13	4	0.2353	0.7114	0.9483	0.0851	0.8908
	Set 3	128	21	16	1	0.0588	0.8591	0.7771	0.0455	0.8889
	Set 4	133	16	13	4	0.2353	0.8926	0.8253	0.2000	0.9110
	Set 5	98	51	9	8	0.4706	0.6577	0.6386	0.1356	0.9159
	Set 6	71	78	7	10	0.5882	0.4765	0.4880	0.1136	0.9103

4.4.3 Analisi basata su Cross-Validazione

Tabella 4.6: Analisi basata su Cross-Validazione, parametri statistici overall.

Tipo di albero	Numero Features	VN	FP	FN	VP	SE	SP	ACC	PPV	NPV
Coarse	Set 1	427	69	32	24	0.4286	0.8609	0.8170	0.2581	0.9303
	Set 2	427	69	32	24	0.4286	0.8609	0.8170	0.2581	0.9303
	Set 3	426	70	32	24	0.4286	0.8589	0.8152	0.2553	0.9301
	Set 4	472	24	42	14	0.2500	0.9516	0.8804	0.3684	0.9183
	Set 5	472	24	42	14	0.2500	0.9516	0.8804	0.3684	0.9183
	Set 6	480	16	43	13	0.2321	0.9677	0.8931	0.4483	0.9178
Medium	Set 1	418	78	13	43	0.7679	0.8427	0.8351	0.3554	0.9698
	Set 2	418	78	13	43	0.7679	0.8427	0.8351	0.3554	0.9698
	Set 3	272	224	1	55	0.9821	0.5484	0.5924	0.1971	0.9963
	Set 4	484	12	32	24	0.4286	0.9758	0.9203	0.6667	0.9380
	Set 5	484	12	32	24	0.4286	0.9758	0.9203	0.6667	0.9380
	Set 6	480	16	30	26	0.4643	0.9677	0.9167	0.6190	0.9412
Fine	Set 1	465	31	10	46	0.8214	0.9375	0.9257	0.5974	0.9789
	Set 2	465	31	10	46	0.8214	0.9375	0.9257	0.5974	0.9789
	Set 3	462	34	15	41	0.7321	0.9315	0.9112	0.5467	0.9686
	Set 4	465	31	15	41	0.7321	0.9375	0.9167	0.5694	0.9688
	Set 5	328	168	0	56	1.0000	0.6613	0.6957	0.2500	1.0000
	Set 6	267	229	0	56	1.0000	0.5383	0.5851	0.1965	1.0000

OVERALL
Albero decisionale Coarse, set 1

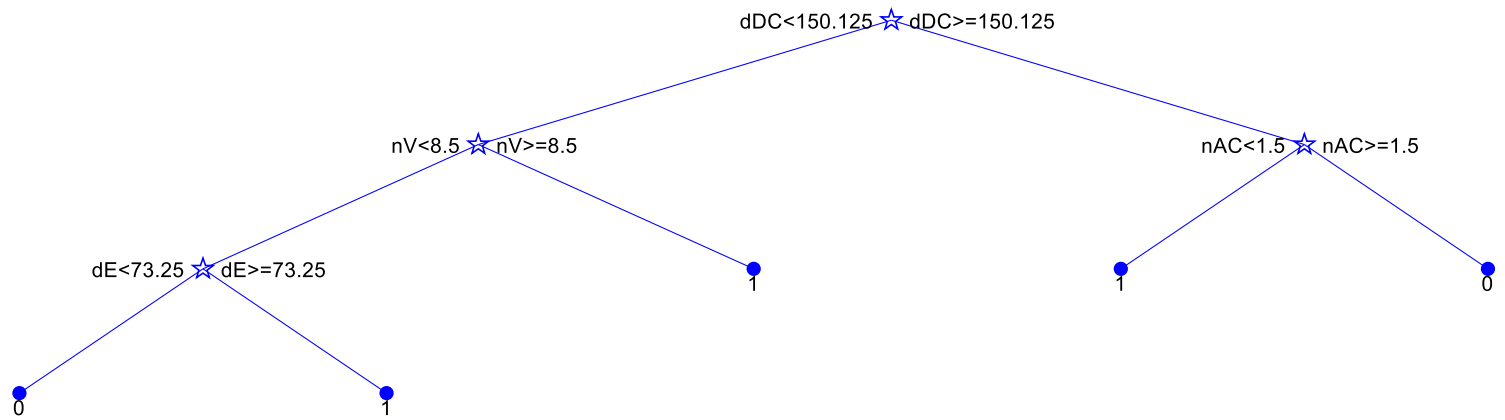


Figura 4.19: Overall. Albero decisionale Coarse, set 1.

OVERALL
Albero decisionale Coarse, set 2

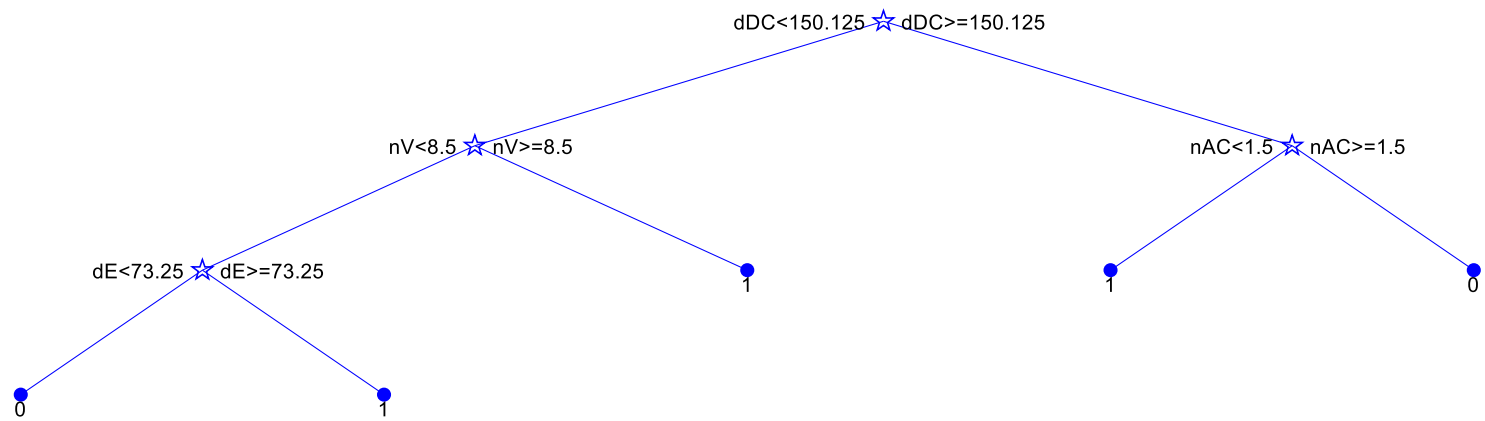


Figura 4.20: Training dataset. Albero decisionale Coarse, set 2.

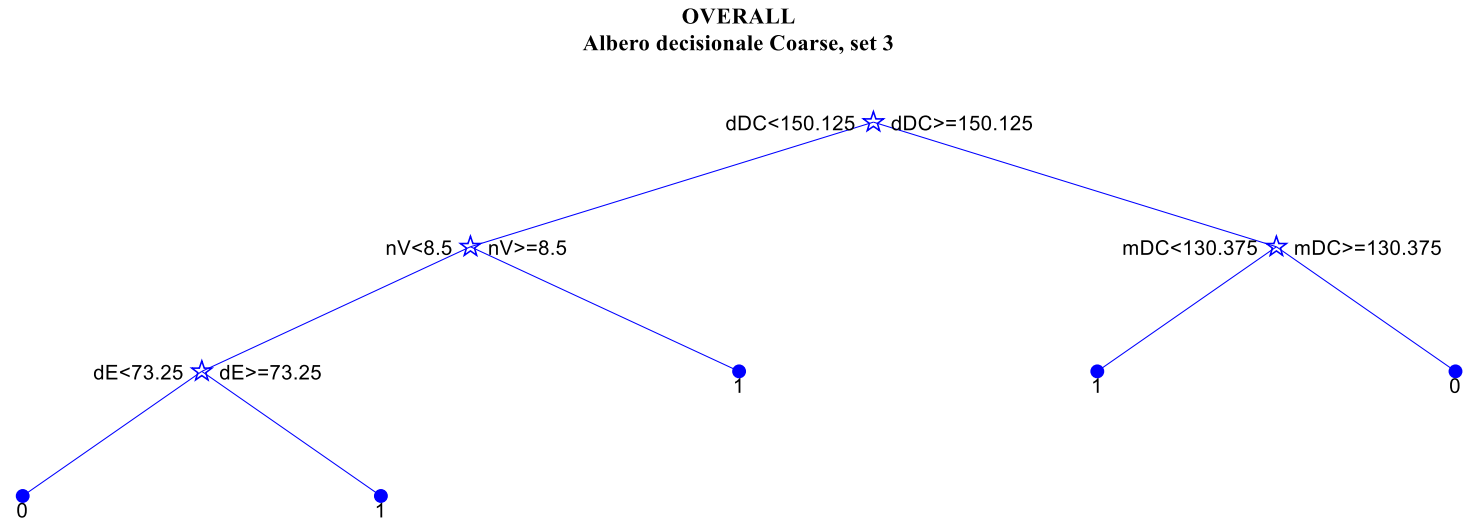


Figura 4.21: Overall. Albero decisionale Coarse, set 3.

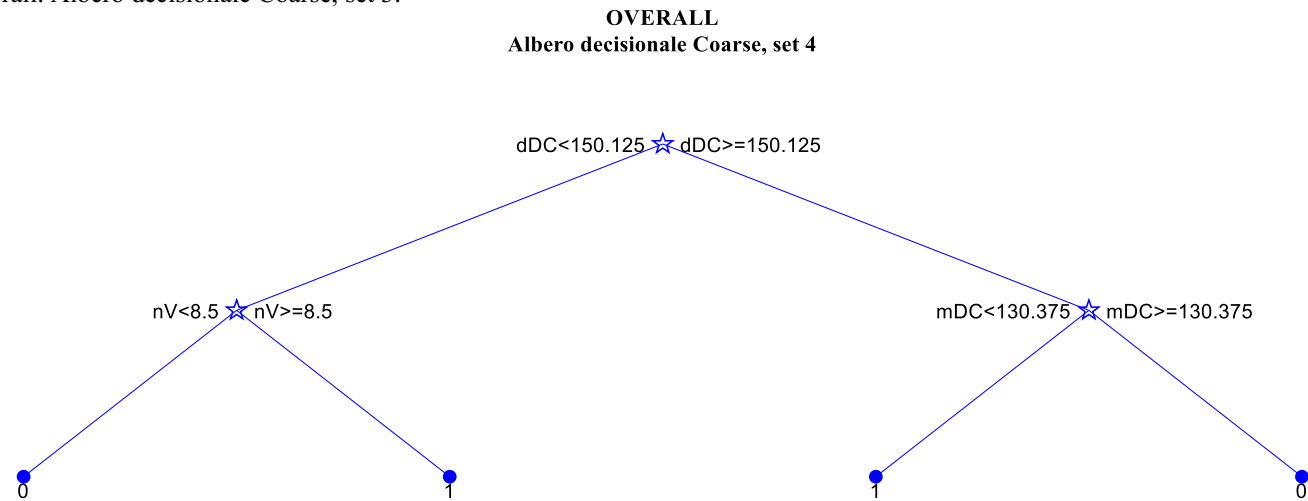


Figura 4.22: Overall. Albero decisionale Coarse, set 4.

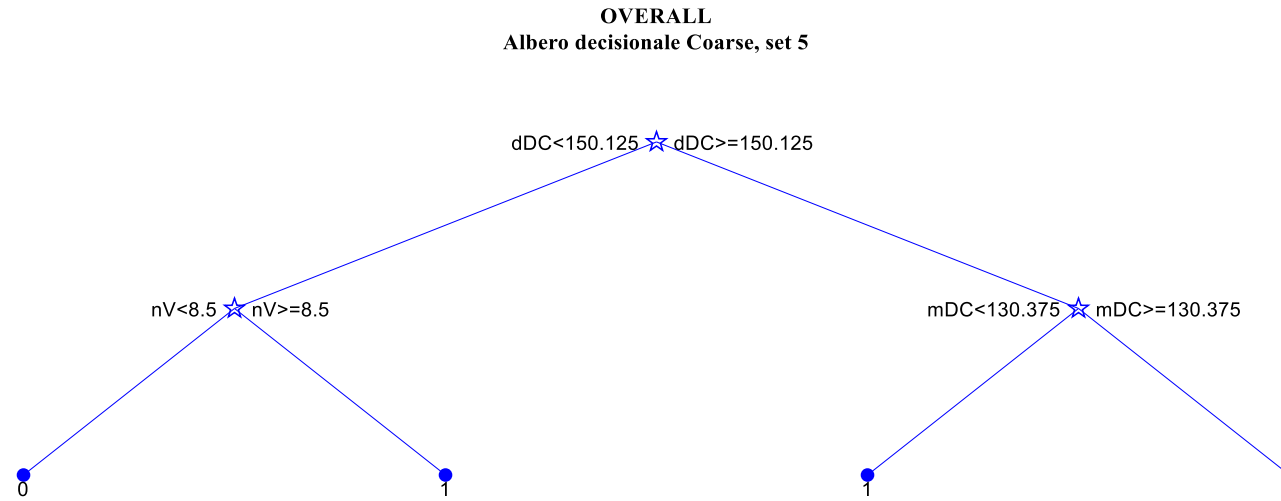


Figura 4.23: Overall. Albero decisionale Coarse, set 5.

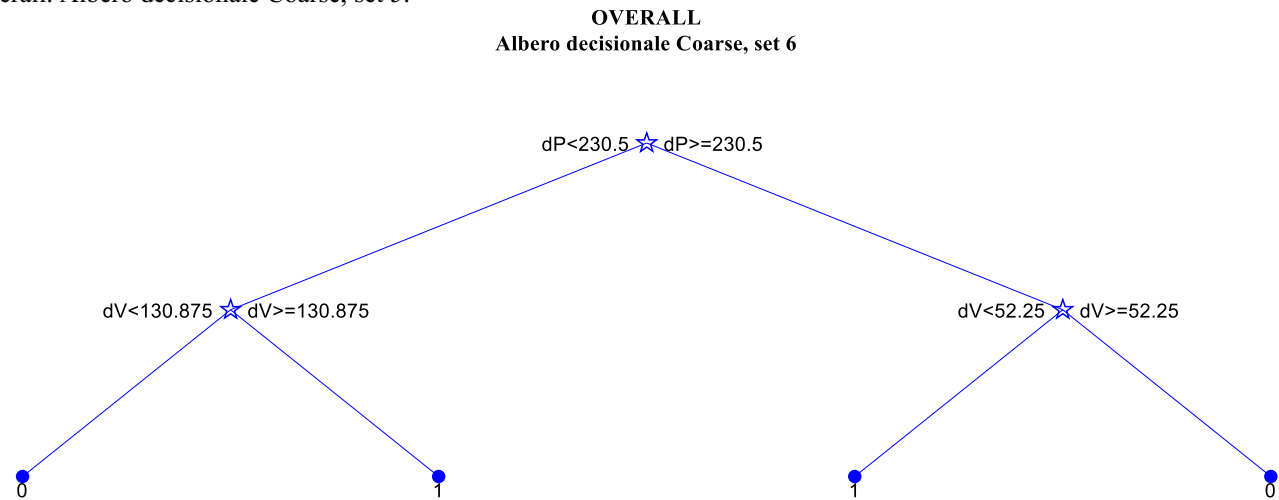


Figura 4.24: Overall. Albero decisionale Coarse, set 6.

OVERALL
Albero decisionale Medium, set 1

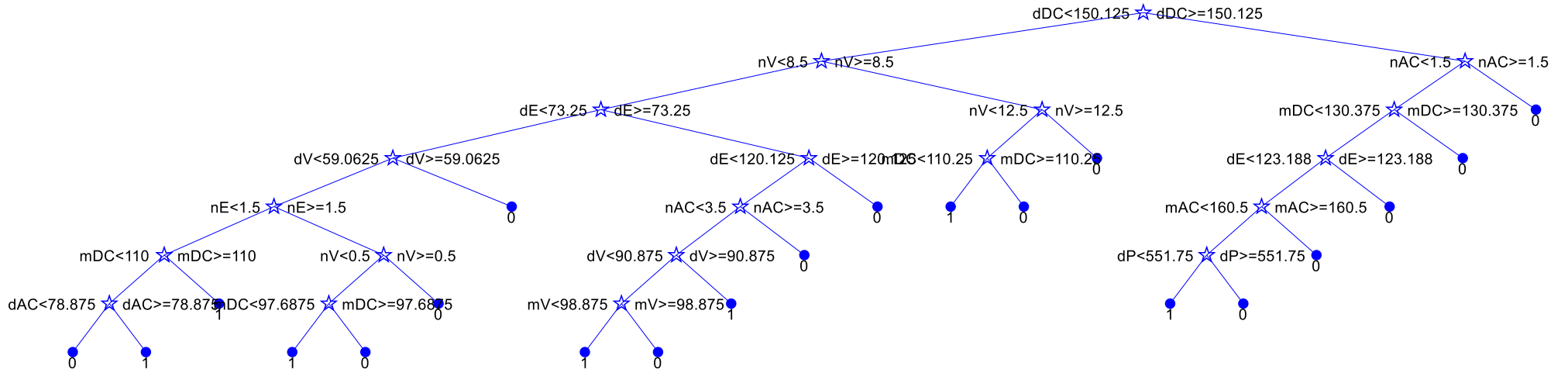


Figura 4.25: Overall. Albero decisionale Medium, set 1.

OVERALL
Albero decisionale Medium, set 2

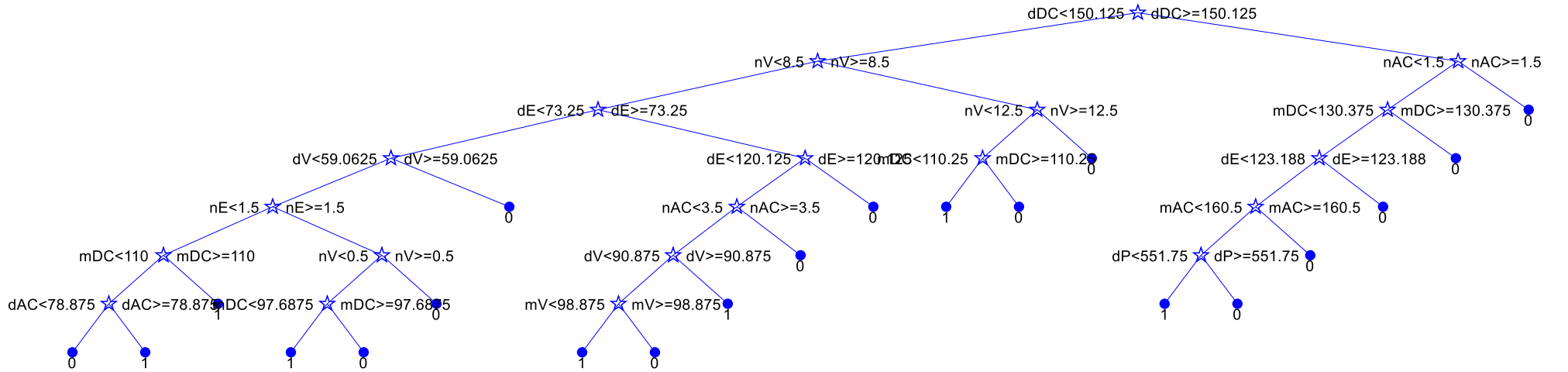


Figura 4.26: Overall. Albero decisionale Medium, set 2.

OVERALL
Albero decisionale Medium, set 3

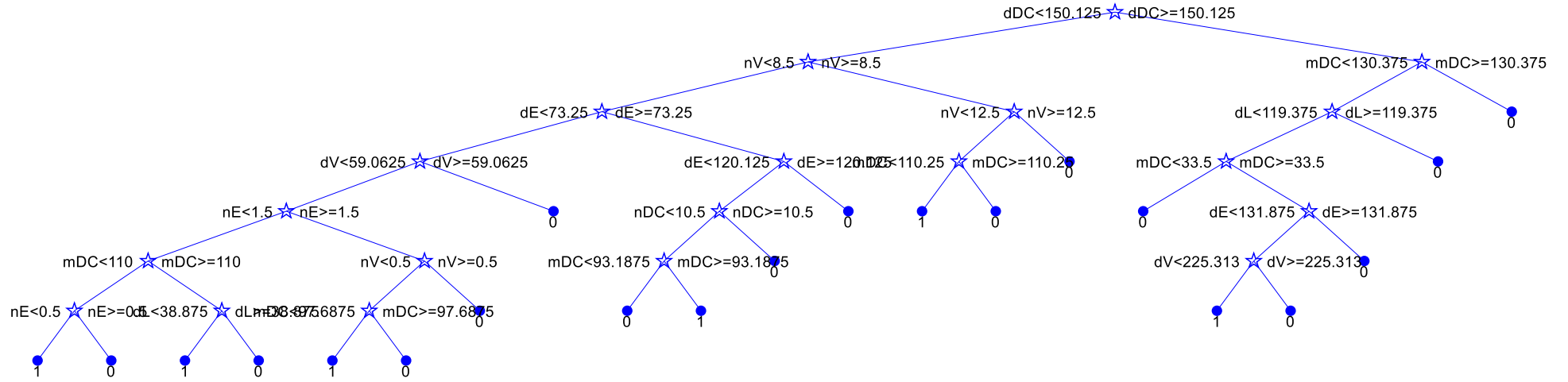


Figura 4.27: Overall. Albero decisionale Medium, set 3.

OVERALL
Albero decisionale Medium, set 4

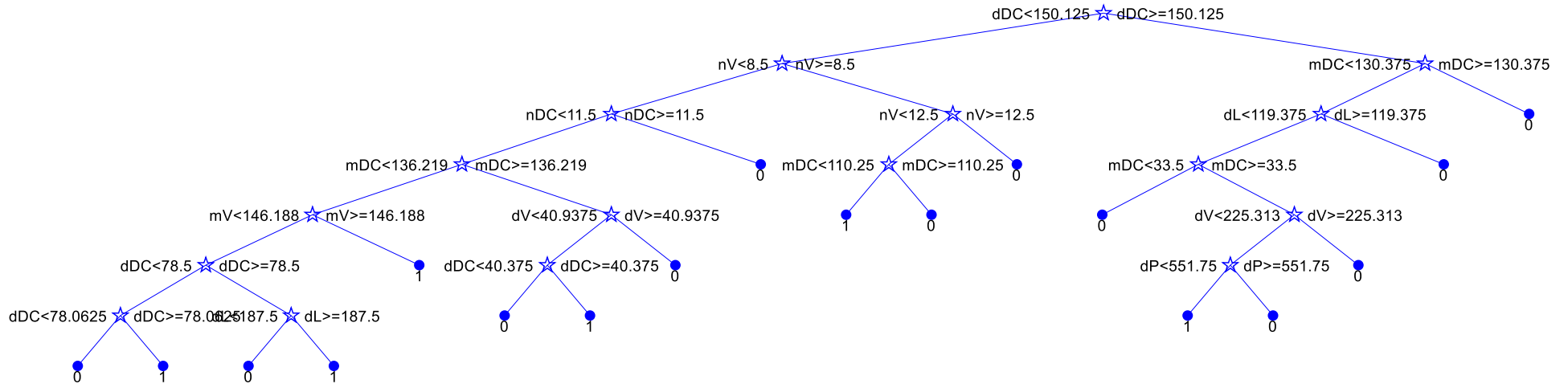


Figura 4.28: Overall. Albero decisionale Medium, set 4.

OVERALL
Albero decisionale Medium, set 5

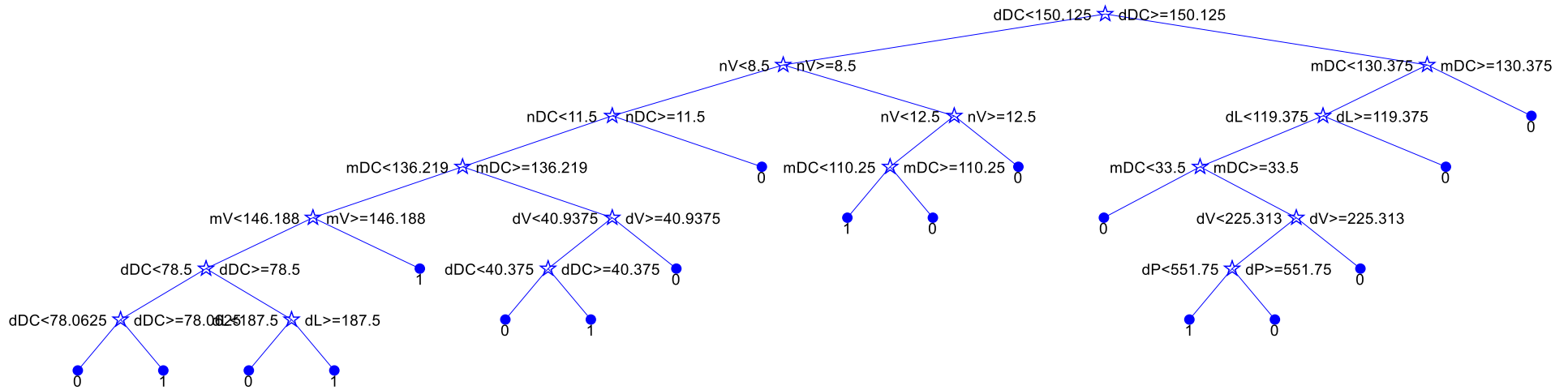


Figura 4.29: Overall. Albero decisionale Medium, set 5.

OVERALL
Albero decisionale Medium, set 6

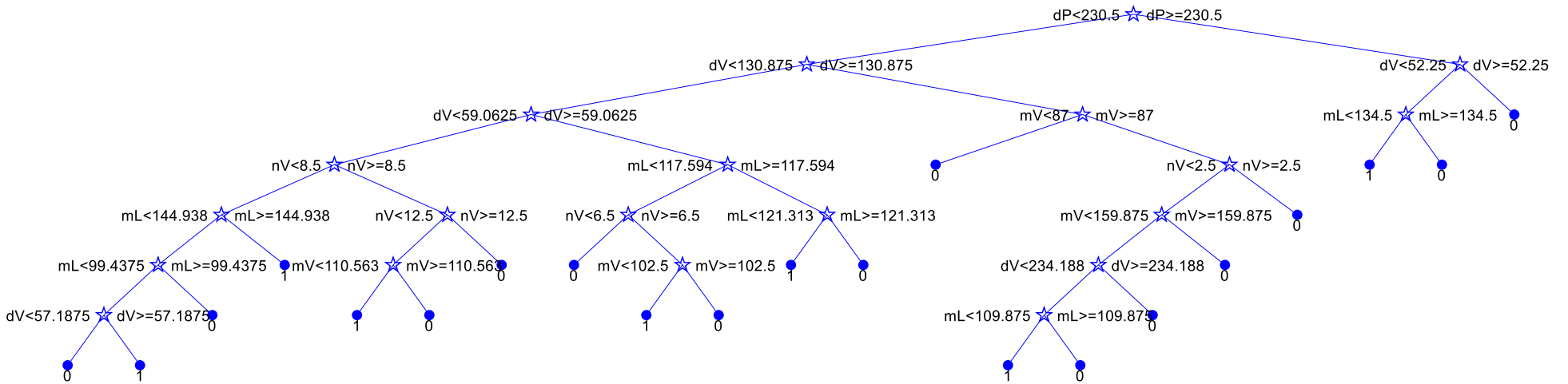


Figura 4.30: Overall. Albero decisionale Medium, set 6.

Tabella 4.7: Analisi basata su Cross-Validazione, parametri statistici Cross-Validazione.

Tipo di albero	Numero Features	VN	FP	FN	VP	SE	SP	ACC	PPV	NPV
Coarse	Set 1	421	75	45	11	0.1964	0.8488	0.7826	0.1279	0.9034
	Set 2	427	69	45	11	0.1964	0.8609	0.7826	0.1375	0.9047
	Set 3	422	74	43	13	0.2321	0.8508	0.7880	0.1494	0.9075
	Set 4	465	31	48	8	0.1429	0.9375	0.8569	0.2051	0.9064
	Set 5	465	31	48	8	0.1429	0.9375	0.8569	0.2051	0.9064
	Set 6	478	18	47	9	0.1607	0.9637	0.8822	0.3333	0.9105
Medium	Set 1	388	108	38	18	0.3214	0.7823	0.7355	0.1429	0.9108
	Set 2	390	106	38	18	0.3214	0.7863	0.7391	0.1452	0.9112
	Set 3	249	247	41	15	0.2679	0.5020	0.4783	0.0573	0.8586
	Set 4	473	23	45	11	0.1964	0.9536	0.8768	0.3235	0.9131
	Set 5	473	23	45	11	0.1964	0.9536	0.8768	0.3235	0.9131
	Set 6	459	37	48	8	0.1429	0.9254	0.8460	0.1778	0.9053
Fine	Set 1	341	155	42	14	0.2500	0.6875	0.6431	0.0828	0.8003
	Set 2	435	61	42	14	0.2500	0.8770	0.8134	0.1867	0.9119
	Set 3	432	64	42	14	0.2500	0.8710	0.8080	0.1795	0.9114
	Set 4	437	59	41	15	0.2679	0.8810	0.8188	0.2027	0.9142
	Set 5	300	196	41	15	0.2679	0.6048	0.5707	0.0711	0.8798
	Set 6	242	254	21	35	0.6250	0.4879	0.5018	0.1211	0.9201

4.5 Discussione

Lo scopo di questa tesi è quello di individuare un metodo oggettivo, che attraverso l'utilizzo degli alberi decisionali, sia in grado di attuare una classificazione in base al pH ematico fetale, partendo dall'analisi delle caratteristiche che si possono riscontrare in un tracciato CTG, con il fine di migliorare la correttezza e l'oggettività nell'identificazione di feti sani e patologici. Inizialmente si procede con dell'analisi standard, i risultati mostrano, come risulta evidente dai valori del P-value (ultima colonna della Tabella 4.1), che considerando tutto il set dei dati non ci sono features statisticamente significative tra casi e controlli, fanno eccezione le decelerazioni prolungate, che riportano valori di P-value inferiori al 5%. Questo risultato appare in linea con le considerazioni cliniche inizialmente fatte: le decelerazioni prolungate rappresentano una delle features maggiormente

caratterizzanti per un tracciato patologico. Al contrario l'assenza di altre caratteristiche statisticamente significative risulta non essere incoraggiante. L'analisi standard del training dataset risulta concorde con quella dell'intero dataset (Tabella 4.2), mentre i risultati ottenuti per il test dataset si discostano da quelli del training dataset, tutte le features sono non statisticamente significative, fatta eccezione per le tachicardie (vedi Tabella 4.3). Ciò va in contraddizione con le considerazioni cliniche fatte, infatti le tachicardie non risultano essere un fattore decisivo per l'individuazione del tracciato patologico.

Si procede con l'analisi standard del training dataset (Tabella 4.4): i parametri di sensibilità, specificità e accuratezza, riportano valori abbastanza elevati per la maggior parte degli alberi decisionali, fanno eccezione gli alberi di tipo Coarse che presentano sensibilità molto basse, dunque incapacità di classificare correttamente i casi. Nei sets 6 del Medium e del Fine la sensibilità aumenta, ma diminuisce la specificità, dunque la capacità di classificare correttamente i controlli. In generale gli alberi presentano precisioni basse (valori di PPV piccoli) a causa della presenza di molti falsi positivi. Nonostante l'utilizzo dei pesi, nell'analisi standard del test dataset (Tabella 4.5), le sensibilità presentano valori estremamente bassi, prevalentemente inferiori al 50%. Le accuratezze e i valori predittivi negativi sono elevati, ciò è dovuto alla presenza di un gran numero di controlli e dunque anche di veri negativi. I valori predittivi positivi rimangono bassi a causa del gran numero di falsi positivi. I risultati dell'analisi dell'overall (Tabella 4.6), ottenuta usando il metodo di Cross-Validazione, sono comparabili con quelli dell'analisi standard del training dataset. I parametri di sensibilità, specificità e accuratezza, riportano valori abbastanza alti per la maggior parte degli alberi decisionali, fanno eccezione gli alberi di tipo Coarse e i sets 4, 5 e 6 del Medium che presentano sensibilità molto basse, dunque incapacità di classificare correttamente i casi. Nel sets 5 e 6 del Fine la sensibilità aumenta, ma diminuisce la specificità, dunque la capacità di classificare correttamente i

controlli. In generale gli alberi presentano valori di PPV piccoli, a causa della presenza di molti falsi positivi. Anche per quanto riguarda la Cross-Validazione (Tabella 4.7), nonostante le alte specificità e accuratezze, i valori di sensibilità risultano essere insufficienti, ciò implica un'incapacità nella classificazione dei casi. L'unico valore di sensibilità superiore al 50% è in corrispondenza del set 6 del Fine, seguito però da un valore di specificità inferiore.

Dunque, sebbene l'impiego dell'intelligenza artificiale, in particolare degli alberi decisionale, per la classificazione dei tracciati CTG, risponde alla necessità di trovare un sistema oggettivo che possa superare i limiti dell'interpretazione medica, l'utilizzo di questa tecnica presenta ancora delle criticità da superare. In primo luogo, la scelta del pH ematico come gold standard ci assicura una classificazione oggettiva in casi e controlli, basata su un valore soglia definito e riconosciuto quale 7.1, tuttavia non è garantita la diretta corrispondenza tra un valore di pH inferiore al 7.1 e un tracciato anomalo. L'utilizzo di altri gold standard come l'indice di Apgar o il BE e il confronto dei dati potrebbe essere utile e condurre a risultati più soddisfacenti. Dai risultati ottenuti dall'analisi statistica emerge l'assenza di features statisticamente significative, questo comporta una maggior difficoltà nella classificazione, ma giustifica l'esigenza di ricorrere all'intelligenza artificiale. Ciò è sicuramente influenzato dal numero ridotto di casi totali (solo 56 rispetto ai 496 controlli) e in generale dalla ridotta numerosità del database. Per ovviare a questo problema sono stati associati dei pesi alle classi, nonostante ciò, i risultati mostrano un'incapacità nel classificare correttamente i casi, inoltre, provando ad aumentare il peso di questi, non solo non si ottengono sensibilità superiori, ma si presenta anche una diminuzione delle specificità. Per migliorare l'ottimizzazione degli alberi decisionali occorre trovare il numero di splits ottimale e usare test statistici avanzati che permettano di selezionare le features più rilevanti, basandosi non più solo su criteri clinici bensì informatici.

II. CONCLUSIONE

Esistono vari metodi di valutazione delle condizioni fetali, invasivi e non invasivi: l'obiettivo principale della diagnosi prenatale è quello di identificare la popolazione a rischio. L'identificazione precoce del neonato ad alto rischio è estremamente importante al fine di ridurre la morbilità e la mortalità neonatale. La cardiocografia è il test clinico usato maggiormente durante la gravidanza o in fase di travaglio, finalizzato ad accertare la buona salute del feto. L'analisi del tracciato CTG si basa sull'identificazione di alcune caratteristiche fondamentali. Il monitoraggio CTG in continuo dovrebbe essere utilizzato in tutte le condizioni in cui sussista un rischio di ipossia o di acidosi fetale; l'acidosi metabolica può essere valutata attraverso la misurazione del pH ematico fetale. Tuttavia, il limite principale della CTG è costituito dall'alto grado di soggettività nell'interpretazione, fortemente influenzata dall'esperienza e dall'opinione dei clinici coinvolti: questi limiti umani richiedono il supporto dell'Intelligenza Artificiale. In particolare vengono scelti gli alberi decisionali, poiché offrono dei vantaggi non trascurabili rispetto ad altri metodi dell'Intelligenza Artificiale: qualsiasi problema di classificazione può essere affrontato attraverso l'impiego degli alberi decisionali, inoltre costituiscono una tecnica decisionale affidabile ed efficace, che permette una classificazione accurata attraverso una semplice rappresentazione della conoscenza raccolta, sono facili da capire e da eseguire, pertanto l'uomo può verificare come la macchina giunge alla decisione ed eventualmente dissentire. Per questi motivi sono particolarmente appropriati per supportare il processo decisionale in medicina. Dunque l'utilizzo degli alberi decisionali permette di andare ad identificare un sistema oggettivo, che superi i limiti dell'interpretazione umana e che consenta di classificare i tracciati CTG analizzando le caratteristiche standard cardiocografiche, usando come gold standard il pH ematico, con il fine di distinguere, in modo affidabile, i feti sani da quelli patologici.

Mentre molti temono che l'Intelligenza Artificiale interrompa il lavoro e la relazione medico-paziente, bisogna rimarcare che queste metodologie sono in grado di eliminare molti compiti ripetitivi e questa automatizzazione consentirebbe agli uomini di concentrarsi su compiti unicamente umani. Forse l'Intelligenza Artificiale consentirà all'assistenza sanitaria di essere più umana.

III. BIBLIOGRAFIA

- [1] Grant A, O'Brien N, Joy MT, Hennessy E, MacDonald D. Cerebral palsy among children born during the Dublin randomised trial of intrapartum monitoring. *Lancet*. 1989;2:1233–1236.
- [2] Moore KL. *Before we are born: basic embryology and birth defect*. 2 ed. WB Saunders. Philadelphia. 1997..
- [3] Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. *Lo sviluppo prenatale dell'uomo: Embriologia ad orientamento clinico*. Edra. Decima edizione. Milano. 2017.
- [4] Anastasi G, Capitani S, Carnazza ML et al. *Trattato di Anatomia Umana. Volume 1. Quarta edizione*. Edi.Ermes. 2006.
- [5] Gilroy AM, MacPherson BR, Ross LM. *Prometheus. Atlante di Anatomia. Seconda Edizione*. Edises. 2013.
- [6] Anastasi G, Capitani S, Carnazza ML et al. *Trattato di Anatomia Umana. Volume 3. Quarta edizione*. Edi.Ermes. 2006.
- [7] *Enciclopedia medica italiana: Equilibrio-Genetica umana. Volume 6. Edizione 2*. USES. 1978
- [8] Kovács F, Horváth C, Balogh AT, Hosszú G. Fetal phonocardiography--past and future possibilities. *Comput Methods Programs Biomed*. 2011 Oct. 104(1): 19-25. doi: 10.1016/j.cmpb.2010.10.006. Epub 2010 Dec 10.
- [9] Jaros R, Martinek R, Kahankova R. Non-Adaptive Methods for Fetal ECG Signal Processing: A Review and Appraisal. *Sensors (Basel)*. 2018 Oct 27;18(11). doi: 10.3390/s18113648.
- [10] Arduini D, Rizzo G. *Il benessere fetale: Vantaggi e limiti della cardiotocografia*. Edra. 2017.
- [11] Escalona-Vargas D, Wu HT, Frasch MG, Eswaran H. A Comparison of Five Algorithms for Fetal Magnetocardiography Signal Extraction. *Cardiovasc Eng Technol*. 2018 Sep;9(3):483-487. doi: 10.1007/s13239-018-0351-4. Epub 2018 Mar 26.
- [12] Desai L, Wakai R, Tsao S, Strasburger J, Gotteiner N, Patel A. Fetal diagnosis of KCNQ1-variant long QT syndrome using fetal echocardiography and magnetocardi

- ography. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2020 Mar 13. doi: 10.1111/pace.13900.
- [13] Strand SA, Strasburger JF, Wakai RT. Fetal magnetocardiogram waveform characteristics. *Physiol Meas.* 2019 Mar 22. doi: 10.1088/1361-6579/ab0a2c.
- [14] Quinn A, Weir A, Shahani U, Bain R, Maas P, Donaldson G. Antenatal fetal magnetocardiography: a new method for fetal surveillance? *Br J Obstet Gynaecol.* 1994 Oct;101(10):866-70.
- [15] Eswaran H, Escalona-Vargas D, Bolin EH, Wilson JD, Lowery CL. Fetal magnetocardiography using optically pumped magnetometers: a more adaptable and less expensive alternative? *Prenat Diagn.* 2017 Feb; 37(2):193-196. doi: 10.1002/pd.4976. Epub 2017 Jan 19.
- [16] Zanoio L, Barcellona E, Zacché G. *Ginecologia e ostetricia.* Edra-Masson. Seconda edizione. ElsevierHealth Sciences. 2013.
- [17] Conti F. *Fisiologia medica: 2.* Edi.Ermes. Seconda edizione. 2010.
- [18] Zappulla F, Franzoni E, Faldella G, Bonvicini M, Martini S, Cazzato S, Corzani A, Paolucci P, Pasini A, Gargantini L, Trifirò G. *Pediatria: Generale e specialistica.* Società Editrice Esculapio. Dodicesima edizione. 2015.
- [19] O'Donnell CP, et al. Interobserver variability of the 5-minute Apgar score. *J Pediatr.* 2006;149(4):486-9.
- [20] Arduini D. et al. Monitoraggio cardiotocografico in travaglio. Fondazione confalonieri ragonese, su mandato SIGO, AGOI, AGUI. Giugno 2018.
- [21] Zuccotti GV. *Manuale di pediatria. La pratica clinica.* Società Editrice Esculapio. Bologna. Febbraio 2019.
- [22] Yli BM, et al. Pathophysiology of foetal oxygenation and cell damage during labour. *Best Pract Res Clin ObstetGynaecol.* 2016; 30:9-21.
- [23] ACOG Technical Bulletin: Fetal heart rate patterns, Number 207. July 1995.
- [24] ACOG Practice Bulletin No. 70: Intrapartum fetal heart rate monitoring *Obstet Gynecol.* 2005; 6:1453-1460.

- [25] ACOG Practice Bulletin No. 106: Intrapartum fetal heart rate monitoring: nomenclature, interpretation, and general management principles. *Obstet Gynecol.* 2009; 114:192-202.
- [26] Ross MG, Gala R. Use of umbilical artery base excess: algorithm for the timing of hypoxic injury. *Am J ObstetGynecol.* 2002;187:1–9.
- [27] Danti L, Di Tommaso M, Maffetti G, Carfagna M. *Cardiotocografia guida pratica.* Ed. Piccin. 2010.
- [28] ACOG Task force on neonatal encephalopathy and cerebral palsy. American College of Obstetricians and Gynecologists. Neonatal encephalopathy and cerebral palsy: executive summary. *Obstet Gynecol.* 2004;103:780.
- [29] Levene MI, et al. Comparison of two methods of predicting outcome in perinatal asphyxia. *Lancet.* 1986;1 (8472):67-9.
- [30] Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol.* 1976 ;33 (10):696-705.
- [31] Dennis J, Chalmers I. Very early neonatal seizure rate: a possible epidemiological indicator of the quality of perinatal care. *Br J ObstetGynaecol.* 1982;89 (6):418-26.
- [32] Blair E, Stanley FJ. Intrapartum asphyxia: a rare cause of cerebral palsy. *J Pediatr.* 1988;113(2):515-9.
- [33] Reynolds F, et al. Analgesia in labour and fetal acid-base balance: A meta-analysis comparing epidural with systemic opioid analgesia. 2002;109: 1344-53.
- [34] Reynolds SR, et al. Multiple simultaneous intervillous space pressures recorded in several regions of the hemochorial placenta in relation to functional anatomy of the fetal cotyledon. *Am J Obstet Gynecol.* 1968;102 (8):1128-34
- [35] Andres RL, et al. Association between umbilical blood gas parameters and neonatal morbidity and death in neonates with pathologic fetal acidemia. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181 (4):867-71.

- [36] Sbrollini A. et al. CTG Analyzer: A graphical user interface for cardiotocography. 2017 39th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). Seogwipo. 2017: pp. 2606-2609.
- [37] Agostinelli A, Grillo M, Biagini A, Giuliani C, Burattini L, Fioretti S, Di Nardo F, Giannubilo SR, Ciavattini A, Burattini L. Noninvasive fetal electrocardiography: an overview of the signal electrophysiological meaning recording procedures and processing techniques, *Ann. Noninvasive Electrocardiol.*, vol. 20, pp. 303-313, July 2015.
- [38] Ayres-de-Campos D, Spong CY, Chandrharan E. FIGO Intrapartum Fetal Monitoring Expert Consensus Panel. FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Cardiotocography. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015 Oct;131(1):13-24. doi: 10.1016/j.ijgo.2015.06.020.
- [39] Freeman RK, Garite TJ. History of fetal monitoring. In: Freeman RK, Garite TJ, editors. *Fetal heart rate monitoring*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1981.
- [40] Carbonne B, Benachi A, Leveque ML, Cabrol D, Papiernik E. Maternal position during labor: effects on fetal oxygen saturation measured by pulse oximetry. *ObstetGynecol.* 88 (5) (1996).
- [41] Di Renzo GC, Luzi G, Caserta G, Clerici G, Cosmi EV. The role of telemetry in perinatal monitoring *J Perinat Med*, 22 (6) (1994).
- [42] Agostinelli A, Sbrollini A, Burattini L, Fioretti S, Di Nardo F, Burattini L. Noninvasive Fetal Electrocardiography Part II: Segmented-Beat Modulation Method for Signal Denoising. *Open Biomed Eng J.* 2017 Mar 31;11:25-35. doi: 10.2174/1874120701711010025.
- [43] Agostinelli A, Giuliani C, Fioretti S, Di Nardo F, Burattini L, Conti M, Martínez Madrid N, Seepold R, Orcioni S. A new segmented-beat modulational algorithm for maternal ECG estimation from abdominal recordings. *Mobile Networks for Biometric Data Analysis. Lecture Notes in Electrical Engineering*. Cham:Springer. vol. 392: pp. 247-258, 2016.
- [44] Agostinelli A, Fioretti S, Di Nardo F, Burattini L. Clinical application of the Segmented-Beat Modulation Method for fetal ECG extraction. 12th International Workshop on Intelligent Solutions in Embedded Systems WISES. 2015: pp. 35-40

- [45] Bakker PC, Colenbrander GJ, Verstraeten AA, Van Geijn HP. The quality of intrapartum fetal heart rate monitoring. *Eur J ObstetGynecolReprod Biol.* 2004;116:22-7
- [46] McWhinney NA, Knowles SS, Green HL, Gordon HH. Transmission of the maternal electrocardiograph via a fetal scalp electrode in the presence of intrauterine death. A Case report. *Br J ObstetGynaecol.* 1984;91:1046–8
- [47] Nurani R, Chandraharan E, Lowe V, Ugwumadu A, Arulkumaran S. Misidentification of maternal heart rate as fetal on cardiotocography during the second stage of labour: the role of the fetal electrocardiograph. *Acta ObstetGynecolScand*, 91 (12) (2012), pp. 1428-32
- [48] MaiquesV, Garcia-Tejedor A, Perales A, Navarro C. Intrapartum fetal invasive procedures and perinatal transmission of HIV. *Eur J ObstetGynecolReprod Biol*, 87 (1) (1999): pp. 63-7
- [49] Kaye EM, Dooling EC. Neonatal herpes simplex meningoencephalitis associated with fetal monitor scalp electrodes. *Neurology.* 31 (8) (1981): pp. 1045-7
- [50] Bakker PC, Colenbrander GJ, Verstraeten AA, Van Geijn HP. Quality of intrapartum cardiotocography in twin deliveries. *Am J Obstet Gynecol.* 191 (6) (2004): pp. 2114-2119
- [51] Paquette S, Moretti F, O'Reilly K, Ferraro ZM, Oppenheimer L. The incidence of maternal artefact during intrapartum fetal heart rate monitoring. *J ObstetGynaecol Can.* 2014;36(11):962–968. doi:10.1016/S1701-2163(15)30408-4
- [52] Murray ML. Maternal or fetal heart rate? Avoiding intrapartum misidentification. *J ObstetGynecol Neonatal Nurs.* 2004 Jan-Feb;33(1):93-104.
- [53] Gibb MF, Arulkumaran S. Fetal Monitoring in practice. Book for Mifwives 2008
- [54] Medical Device Allert. Fetal monitor/cardiotocograph (CTG). Issued: 28 June 2010
- [55] VAN Veen TR, et al. Maternal heart rate patterns in the first and second stages of labor. *Acta ObstetGynecolScand.* 2012; 91(5)

- [56] Arduini D. et al. Monitoraggio cardiocografico in travaglio. Fondazione confalonieri ragonese su mandato SIGO, AOGOI, AGUI. Giugno 2018
- [57] Pinto P, Costa-Santos C, Ayres-de-Campos D, Bernardes J. Computer analysis of maternal–fetal heart rate recordings during labor in relation with maternal–fetal attachment and prediction of newborn acidemia. (2016). *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 29:9. 1440-1444. doi: 10.3109/14767058.2015.1051019
- [58] Handwerker SM, Selick AM. Placental abruption after insertion of catheter tip intrauterine pressure transducers: a report of four cases. *J Reprod Med*, 40 (12) (1995): pp. 845-849
- [59] Bakker JJH, Janssen PF, van Halem K, van der Goes BY, Papatsonis DNM, van der Post JAM, Mol BWJ. Internal versus external tocodynamometry during induced or augmented labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 8. Art. No.: CD006947. doi: 10.1002/14651858.CD006947.pub3.
- [60] Ayres-de-Campos D, Bernardes J, Marsal K, Nickelsen C, Makarainen L, Banfield P, et al. Can the reproducibility of fetal heart rate baseline estimation be improved? *Eur J ObstetGynecolReprod Biol*. 112 (1) (2004): pp. 49-54
- [61] Segal S. Labor epidural analgesia and maternal fever. *AnesthAnalg*- 111 (6) (2010): pp. 1467-1475.
- [62] Neilson JP, West HM, Dowswell T. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. doi: 10.1002/14651858.CD004352.pub3.
- [63] Jadhon ME, Main EK. Fetal bradycardia associated with maternal hypothermia. *Obstet Gynecol*. 72 (3 Pt 2) (1988): pp. 496-497
- [64] Boutroy MJ. Fetal and neonatal effects of the beta-adrenoreceptor blocking agents. *Dev PharmacolTher*, 10 (3) (1987), pp. 224-231
- [65] Skinner JF, Garibaldi JM, Ifeachor EC. A fuzzy system for fetal heart rate assessment. *Lect. Not. Comput. Sc.* vol. 1625: pp. 20-29, 1999.
- [66] Arduini D, Rizzo G, Piana G, Bonalumi A, Brambilla P, Romanini C. Computerized analysis of fetal heart rate: I. Description of the system (2CTG). *J. Matern. Fetal Invest.* vol. 3: pp. 159-163, 1993.

- [67] Mantel R, VanGeijn HP, Caron FJM, Swartjes JM, Van Woerden EE, Jongsma HW. Computer analysis of antepartum fetal heart rate: 1. Baseline determination. *Int. J. Biomed. Comput.* vol. 25: pp. 261-272, May 1990.
- [68] Nidhal S, Ali MAM, Najah H. A novel cardiotocography fetal heart rate baseline estimation algorithm. *Sci. Res. Essays.* vol. 5: pp. 4002-4010, December 2010.
- [69] Nidhal S, Ali MAM, Cardiotocography trace pattern evaluation using MATLAB program. *Proc. Int. Conf. on Biomedical Engineering and Technology IPCBEE.* 2011. vol. 11: pp. 153-158
- [70] Agostinelli, Braccili E, Marchegiani E, Rosati R, Sbrollini A, Burattini L, Morettini M, Di Nardo F, Fioretti S, Burattini L. "Statistical baseline assessment in cardiotocography," 2017 39th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), Seogwipo, 2017, pp. 3166-3169.
- [71] Suwanrath C, Suntharasaj T. Sleep-wake cycles in normal fetuses *ArchGynecolObstet*, 281 (3) (2010): pp. 449-454
- [72] Hamilton E, Warrick P, O'Keeffe D. Variable decelerations: do size and shape matter? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 25 (6) (2012): pp. 648-653
- [73] Nelson KB, Dambrosia JM, Ting TY, Grether JK. Uncertain value of electronic fetal monitoring in predicting cerebral palsy. *N Engl J Med*, 334 (10) (1996): pp. 613-618
- [74] Arduini D, et al. Modifications of ultradian and circadian rhythms of fetal heart rate after fetal-maternal adrenal gland suppression: a double blind study. *Prenat Diagn.* 1986; 6:409-17.
- [75] Nunes I, Ayres-de-Campos D, Kwee A, Rosen KG. Prolonged saltatory fetal heart rate pattern leading to newborn metabolic acidosis. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 41 (5) (2014): pp. 507-511
- [76] Sbrollini A, Carnicelli A, Massacci A, Tomaiuolo L, Zara T, Marcantoni I, Burattini L, Morettini M, Fioretti S, Burattini L. Automatic Identification and Classification of Fetal Heart-Rate Decelerations from Cardiotocographic Recordings. 2018 40th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). Honolulu. HI. 2018: pp. 474-477.

- [77] Shashikant L. Categorization of Fetal Heart Rate Decelerations in American and European Practice: Importance and Imperative of Avoiding Framing and Confirmation Biases. *J. Clin. Med. Res.* vol. 7: pp. 672-680, Sep. 2015.
- [78] Court DJ, Parer JT. Experimental studies of fetal asphyxia and fetal heart rate interpretation P.W. Nathanielsz, J.T. Parer (Eds.). *Research in Perinatal Medicine (I)*. Perinatology Press. New York (1984): pp. 113-169
- [79] Ball RH, Parer JT. The physiologic mechanisms of variable decelerations. *Am J Obstet Gynecol.* 166 (6 Pt 1) (1992): pp. 1683-1689
- [80] Holzmann M, Wretler S, Cnattingius S, Nordstrom L. Cardiotocography patterns and risk of intrapartum fetal acidemia. *J Perinat Med*, 43 (4) (2015): pp. 473-479
- [81] Westgate JA, Wibbens B, Bennet L, Wassink G, ParerJT, Gunn AJ. The intrapartum deceleration in center stage: a physiologic approach to the interpretation of fetal heart rate changes in labor. *Am J ObstetGynecol*, 197 (3) (2007), pp. 236.e1-236.e11
- [82] CahillAG, Roehl KA, Odibo AO, Macones GA. Association and prediction of neonatal acidemia. *Am J ObstetGynecol*, 207 (3) (2012), pp. 206.e1-206.e8
- [83] Takano Y, Furukawa S, Ohashi M, Michikata K, Sameshima K, Ikenoue T. Fetal heart rate patterns related to neonatal brain damage and neonatal death in placental abrupto. *J ObstetGynaecol Res.* 39 (1) (2013): pp. 61-66
- [84] Modanlou HD, Murata Y. Sinusoidal fetal heart rate pattern: reappraisal of its definition and clinical significance. *J ObstetGynaecol Res.* 30 (3) (2004). pp. 169-180
- [85] Graça LM, CardosoCG, Calhaz-Jorge C. An approach to interpretation and classification of sinusoidal fetal heart rate patterns. *Eur J ObstetGynecolReprod Biol*, 27 (3) (1988), pp. 203-212
- [86] Nijhuis JG, Prechtl HF, Martin CB, Bots RS. Are there behavioural states in the human fetus? *Early Hum Dev.* 6 (2) (1982), pp. 177-195
- [87] De Vries JI, Visser GH, Prechtl HF. The emergence of fetal behaviour II. Quantitative aspects *Early Hum Dev.* 12 (2) (1985), pp. 99-120

- [88] Ayres-de-Campos D, Arulkumaran S. FIGO Intrapartum Fetal Monitoring Expert Consensus Panel. FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Physiology of fetal oxygenation and the main goals of intrapartum fetal monitoring. *Int J Gynecol Obstet.* 131 (2015): pp. 5-8
- [89] Visser GH, Ayres-de-Campos D. FIGO Intrapartum Fetal Monitoring Expert Consensus Panel FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Adjunctive technologies *Int J Gynecol Obstet.* 131 (2015): pp. 25-29
- [90] Coletta J, Murphy E, Rubeo Z, Gyamfi-Bannerman C. The 5-tier system of assessing fetal heart rate tracings is superior to the 3-tier system in identifying fetal acidemia. *Am J Obstet Gynecol.* 206 (3) (2012): pp. 226.e1-226.e5
- [91] Parer JT, Ikeda T. A framework for standardized management of intrapartum fetal heart rate patterns. *Am J Obstet Gynecol.* 197 (1) (2007): pp. 26.e1-26.e6
- [92] Hage ML. Interpretation of nonstress tests. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 153: 153–155.
- [93] Paneth N, Bommarito M, Stricker J. Electronic fetal monitoring and later outcome. *Clin Invest Med* 1993; 16: 159–165.
- [94] Ayres-de-Campos D, Bernardes J, Costa-Pereira A, Pereira-Leite L. Inconsistencies in classification by experts of cardiotocograms and subsequent clinical decision. *BJOG*, 106 (12) (1999), pp. 1307-1310
- [95] Blackwell SC, Grobman WA, Antoniewicz L, Hutchinson M, Gyamfi-Bannerman C. Interobserver and intraobserver reliability of the NICH 3-tier fetal heart rate interpretation system. *Am J Obstet Gynecol*, 205 (4) (2011), pp. 378.e1-378.e5
- [96] Spencer JA. Clinical overview of cardiotocography. *Br J Obstet Gynaecol*, 100 (Suppl. 9) (1993), pp. 4-7.
- [97] Turillazzi E, Neri M, Riezzo I. Metodologia accertativa medico-legale in ostetricia e ginecologia: valutazione degli eventi e delle responsabilità. 2007; pp.234.
- [98] Alfirevic Z, Devane D, Gyte GM. Continuous cardiotocography (CTG) as a form of electronic fetal monitoring (EFM) for fetal assessment during

- labour. *Cochrane Database Syst Rev*, 5 (2013). doi:10.1002/14651858.CD006066.pub2
- [99] National Institute for Health and Clinical Excellence. Caesarean section. NICE clinical guideline [CG132]. November 2011
- [100] O'Mahony F, Hofmeyr GJ, Menon V. Choice of instruments for assisted vaginal delivery. *Cochrane Database Syst Rev*. doi: 10.1002/14651858.CD005455.pub2.
- [101] Herbst A, Ingemarsson I. Intermittent versus continuous electronic fetal monitoring in labour: a randomized study. *Br J ObstetGynaecol*. 101 (8) (1994): pp. 663-668
- [102] Russell JS, Norvig, P. *Intelligenza artificiale. Un approccio moderno*, Volume 1. Seconda edizione. Pearson. Milano. Aprile 2005
- [103] Turing, AM. Computing machinery and intelligence. *Mind*. 59. 1950: pp. 433-460
- [104] Nilsson, NJ. *Artificial Intelligence: A New Synthesis*. Morgan Kaufmann, San Mateo. CA. USA. (1998)
- [105] Somalvico M. *L'intelligenza artificiale*. Milano. Rusconi. 1987
- [106] Somalvico M. *Intelligenza artificiale*, in: *Enciclopedia italiana di scienze lettere ed arti*. Appendice V. Roma., Istituto della Enciclopedia Italiana. 1991: pp. 735-738
- [107] Michalski RS, Carbonell JG, Mitchell TM. *Machine Learning: An Artificial Intelligence Approach*. Springer Science & Business Media. 2013
- [108] Paton C, Kobayashi S. An Open Science Approach to Artificial Intelligence in Healthcare. *Yearb Med Inform*. 2019 Aug;28(1):47-51. doi: 10.1055/s-0039-1677898. Epub 2019 Apr 25
- [109] Singh H, Meyer AN, Thomas EJ. The frequency of diagnostic errors in outpatient care: estimations from three large observational studies involving US adult populations. *BMJ Qual Saf*. 23 (2014): pp. 727-731
- [110] Fraser H, Coiera E, Wong D. Safety of patient-facing digital symptom checkers. *The Lancet*. Volume 392. Issue 10161. 24–30. November 2018. Pages 2263-2264

- [111] Hosny A, Parmar C, Quackenbush J, Shwartz LH, Aerts HJWL. Artificial intelligence in radiology. *Nat Rev Cancer*. 2018;18:500–10.
- [112] Fogel AL, Kvedar JC. Artificial intelligence powers digital medicine. *NPJ Digit Med*. 2018;1:5
- [113] Zakhem GA, Motosko CC, Ho RS. How Should Artificial Intelligence Screen for Skin Cancer and Deliver Diagnostic Predictions to Patients? *JAMA Dermatol*. 2018;154:1383–4
- [114] Salto-Tellez M, Maxwell P, Hamilton P. Artificial Intelligence-The Third Revolution in Pathology. *Histopathology*. 2018
- [115] Orphanidou C, Bonnici T, Charlton P, Clifton D, Vallance D, Tarassenko L. Signal-quality indices for the electrocardiogram and photoplethysmogram: derivation and applications to wireless monitoring. *IEEE J Biomed Health Inform*. 2015;19:832–8
- [116] Triantafyllidis A, Velardo C, Shah SA, Tarassenko L, Chantler T, Paton C et al. Supporting heart failure patients through personalized mobile health monitoring. In: *Wireless Mobile Communication and Healthcare (Mobihealth)*. 2014 EAI 4th International Conference on IEEE 2014:287–90
- [117] Triantafyllidis A, Velardo C, Chantler T, Shah S A, Paton C, Khorshidi R et al. A personalised mobile-based home monitoring system for heart failure: The SUPPORT-HF Study. *Int J Med Inform*. 2015;84:743–53
- [118] Falcionelli N, Sernani P, Brugués A, Mekuria DN, Calvaresi D, Schumacher M, Dragoni AF, Bromuri S, Indexing the Event Calculus: Towards practical human-readable Personal Health Systems. *Artif Intell Med*. 2019 May; 96:154-166. doi: 10.1016/j.artmed.2018.10.003. Epub 2018 Nov 13
- [119] Calvaresi D, Cesarini D, Marinoni M, Buonocunto P, Bandinelli S, Buttazzo G. Non-intrusive patient monitoring for supporting general practitioners in following diseases evolution. In: Ortuño F., Rojas I. (eds) *Bioinformatics and Biomedical Engineering. IWBBIO 2015. Lecture Notes in Computer Science*, vol 9044. Springer, Cham
- [120] Varshney U. Pervasive healthcare and wireless health monitoring. *Mob Netw Appl*, 12 (2–3) (2007), pp. 113-127

- [121] Peine A, Moors EH. Valuing health technology – habilitating and prosthetic strategies in personal health systems. *Technol Forecast Soc Change*. 93 (2015). pp. 68-81
- [122] Adadi A, Berrada M. Peeking inside the black-box: A survey on explainable artificial intelligence (XAI). *IEEE Access*, 6 (2018), pp. 52138-52160
- [123] Dragoni M, Donadello I, Eccher C. Explainable AI Meets Persuasiveness: Translating Reasoning Results Into Behavioral Change Advice. *Artificial Intelligence in Medicine* Available online 5 March 2020. doi:10.1016/j.artmed.2020.101840
- [124] Fogel AL, Kvedar JC. Artificial intelligence powers digital medicine. *NPJ Digit Med*. 2018; 1:5. Published online 2018 Mar 14. doi: 10.1038/s41746-017-0012-2
- [125] Aho AV, Hopcroft JE, Ullmann JD. *The Design and Analysis of Computer Algorithm*. Reading, MA, Addison- Wesley, 1974
- [126] Bellini A, Guidi A. *Linguaggio C Una guida alla programmazione con elementi di Objective-C*. McGraw-Hill. Quinta edizione. Milano. 2013
- [127] Safavian SR, Landgrebe D. A survey of decision tree classifier methodology. *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics*. vol. 21, no. 3, pp. 660-674, May-June 1991
- [128] Russell JS, Norvig, P. *Intelligenza artificiale. Un approccio moderno, Volume 2. Seconda edizione*. Pearson. Milano. Ottobre 2005
- [129] You KC, Fu KS. An approach to the design of a linear binary tree classifier. *Proc. 3rd Symp. Machine Processing of Remotely Sensed Data*. Purdue Univ. 1976
- [130] Gini C. *Variabilità e mutabilità: contributo allo studio delle distribuzioni e delle relazioni statistiche*. Tipografia di Paolo Cuppin. Bologna. 1912
- [131] Podgorelec V, Kokol P, Stiglic B, Rozman I. *Decision trees: an overview and their use in medicine*. *J Med Syst*. 2002 Oct;26(5):445-63
- [132] Albu A. From logical inference to decision trees in medical diagnosis. (2017). 65-68. doi:10.1109/EHB.2017.7995362

- [133] Vezzoli M, Ravaggi A, Zanotti L, et al. RERT: a novel regression tree approach to predict extrauterine disease in endometrial carcinoma patients. *Sci Rep.* 2017;7:1–10
- [134] Václav Chudáček V, Spilka J, Burša M, Janků P, Hruban L, Huptych M, Lhotská L. Open access intrapartum CTG database. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2014 14:16.
- [135] Goldberger AL, Amaral LAN, Glass L, Hausdorff JM, Ivanov PCh, Mark RG, Mietus JE, Moody GB, Peng C-K, Stanley HE. PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: Components of a New Research Resource for Complex Physiologic Signals (2003). *Circulation.* 101(23):e215-e220
- [136] Sbröllini A, Agostinelli A, Marcantoni I, Morettini M, Burattini L, Di Nardo F, Fioretti S, Burattini L. eCTG: an automatic procedure to extract digital cardiotocographic signals from digital images. *Comput Methods Programs Biomed.* 2018 Mar; 156:133-139. doi:10.1016/j.cmpb.2017.12.030.

IV. RINGRAZIAMENTI

Vorrei dedicare questo spazio a chi, con dedizione e pazienza, mi ha permesso di arrivare fin qui e ha contribuito alla realizzazione di questo elaborato.

Il primo ringraziamento va al mio relatore la professoressa Burattini Laura che mi ha dato l'opportunità di contribuire a questo ambito di ricerca e mi ha seguito fin dalla scelta dell'argomento.

Un grazie particolare anche alla mia correlatrice Sbrollini Agnese, per i suoi preziosi consigli, per avermi suggerito puntualmente le giuste modifiche da apportare alla mia tesi e per avermi seguito assiduamente, rispondendo sempre con estrema costanza a tutti i miei dubbi e alle mie domande.

Ringrazio infinitamente la mia famiglia, per la loro vicinanza e il loro sostegno, presenza fondamentale in tutte le fasi della mia vita.

Infine grazie a tutti i miei compagni di corso e ai miei amici, con i quali ho condiviso il mio percorso universitario, punti di riferimento e di confronto.

Grazie!