



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI INGEGNERIA

Corso di Laurea triennale in ingegneria biomedica

Fonocardiografia fetale gemellare

Twin fetal phonocardiography

Tesi di laurea di: Simona Marra

Relatore: Prof.ssa Laura Burattini

Correlatore: Dott.ssa Agnese Sbröllini

Anno Accademico 2019/2020

*Ai miei genitori,
il loro amore incondizionato
e il loro costante sostegno
mi hanno sempre permesso
di realizzare i miei sogni.*

ABSTRACT

Le gravidanze multiple rappresentano una sfida per le attuali tecniche di monitoraggio fetale poiché, comportando maggiori rischi per i feti e le madri, necessitano di controlli maggiori e più approfonditi. Proprio per questo oggi, accanto agli strumenti di routine, utilizzati normalmente per il monitoraggio elettronico fetale, vengono accostate metodiche strumentali nuove, più moderne e in grado di fornire dati che non potrebbero essere rilevati in altro modo. Tra queste tecniche svolge un ruolo principe la fonocardiografia fetale. La fonocardiografia permette di rappresentare in forma visiva i fenomeni acustici prodotti dall'attività meccanica del cuore.

Il cuore è l'organo centrale dell'apparato circolatorio dell'uomo e grazie alla sua anatomia e alle sue contrazioni autonome e ritmiche, assicura il moto e l'unidirezionalità del flusso sanguigno. Tramite la circolazione generale assicura il nutrimento di tutti i distretti corporei e attraverso la circolazione polmonare assicura il giusto contenuto di ossigeno e nutrienti all'interno del sangue. Il cuore fetale presenta delle caratteristiche anatomiche e fisiologiche peculiari. Infatti, oltre ad assumere una forma più globosa e una posizione quasi orizzontale all'interno della cavità toracica, presenta un'ampia soluzione di continuità tra i due atri. Di conseguenza nel feto non è possibile distinguere il sangue arterioso da quello venoso che pertanto risultano ampiamenti miscelati tra loro. Inoltre, poiché nel feto i polmoni non sono ancora funzionanti, la circolazione sanguigna presenta un assetto molto particolare e viene definita "fetoplacentazione".

L'organo principale della circolazione fetale diventa quindi la placenta, grazie alla quale il feto riceve il nutrimento e l'ossigeno. La placenta, insieme alle membrane fetali, supporta lo sviluppo del feto e il progredire della gravidanza e produce delle sostanze, come gli ormoni, che possono essere rilasciate sia nella circolazione fetale che in quella materna, andando ad influenzare rispettivamente l'omeostasi del liquido amniotico e la fisiologia cellulare dell'utero materno.

Durante la gravidanza, non è soltanto il feto a subire rapidi ed intensi cambiamenti, in preparazione alla vita extrauterina, ma anche e soprattutto il corpo materno. Questi cambiamenti preparano la donna al parto e all'allattamento e soddisfano le crescenti esigenze metaboliche del feto. Tra gli apparati materni sottoposti a cambiamenti più importanti bisogna considerare quello cardiovascolare, respiratorio, ematico, endocrino ed urinario. Questi apparati subiscono cambiamenti maggiori in presenza di una gravidanza multipla.

Nelle gravidanze multiple è molto importante identificare il rapporto che si instaura tra gli embrioni, le placente e le camere gestazionali perché in base a questo è possibile valutare la severità dei rischi

associati alla gravidanza stessa. I gemelli monocoriali monoamniotici sono quelli più soggetti a rischi e presentano le più alte percentuali di cardiopatie congenite.

Tramite l'utilizzo dell'ecografia ed altre tecniche di monitoraggio elettronico si è in grado di seguire lo sviluppo e il benessere dei feti già a partire dal primo trimestre di gestazione. Con i progressi fatti nel settore delle tecnologie diagnostiche, la fonocardiografia fetale sta ricevendo sempre più spazio e riscontrando maggior interesse. Questa tecnica permette di rilevare i toni cardiaci del feto in modo non invasivo e per questo, oltre ad essere utilizzata nel periodo dell'antepartum, potrebbe giocare un ruolo chiave nel periodo del travaglio e nel momento del parto.

I toni cardiaci sono eventi acustici brevi e transitori e quelli fetali sono molto diversi da quelli di un soggetto adulto. Poiché i suoni cardiaci fetali sono spesso influenzati dai suoni dell'organismo materno e dalle vibrazioni dell'ambiente circostante, che si propagano attraverso questo, i segnali FPCG richiedono un'analisi elaborata e complessa. Nonostante questo però, la fonocardiografia fetale permette di estrarre dai segnali dei suoi cardiaci informazioni importanti, sia nel dominio del tempo che nel dominio della frequenza.

In questo studio, lavorando nel dominio del tempo, dai segnali fonocardiografici di feti gemelli è stato possibile rilevare la loro frequenza cardiaca.

Una volta individuata la frequenza cardiaca di ogni gemello, ricostruita tramite la distanza temporale dei toni cardiaci S1, identificati attraverso l'algoritmo "Advanced delineator for fetal phonocardiography" (AdvFPCG-Delineator), è stato possibile costruire il tacogramma dei diversi segnali FPCG, uno strumento utile per valutare la variabilità dei dati. I confronti tra i dati sono stati eseguiti anche tramite test di normalità e non parametrici, come il test di Lilliefors e il test di Wilcoxon. Calcolando poi la mediana e il range interquartile di tutti i segnali è stato possibile confrontare le frequenze cardiache di tutti i feti.

La visualizzazione grafica dei risultati ottenuti non ha evidenziato grandi differenze tra le frequenze cardiache di tutti i gemelli, distinti in sani e malati.

Inoltre, poiché in mediana i dati di tutti i feti sono risultati statisticamente simili, si è osservato che il valore medio della frequenza cardiaca non è influenzato dallo stato di salute dei gemelli.

Quindi, esaminando le relazioni esistenti tra le frequenze cardiache di feti gemelli e risalendo tramite queste allo stato di salute dei feti, abbiamo potuto affermare che le frequenze cardiache di due feti gemelli sono simili e che queste coesistono senza influenzarsi.

INDICE

INTRODUZIONE.....	III
1. CUORE.....	1
1.1. Anatomia del cuore.....	1
1.1.1. Morfologia.....	2
1.1.2. Atrii.....	2
1.1.3. Ventricoli.....	4
1.1.4. Apparato valvolare.....	5
1.1.5. Parete del cuore.....	8
1.1.6. Anatomia del cuore fetale.....	8
1.2. Fisiologia elettrica del cuore.....	10
1.2.1. Potenziale d'azione.....	10
1.2.2. Sistema di conduzione.....	11
1.2.3. ECG.....	14
1.3. Fisiologia meccanica del cuore.....	15
1.3.1. Ciclo cardiaco.....	15
1.4. Grande e piccola circolazione.....	16
2. FETO.....	19
2.1. Formazione del feto.....	19
2.2. Circolazione fetale: fetoplacentazione.....	19
2.3. Placenta.....	22
2.4. Gravidanza.....	26
2.4.1. Fisiologia metabolica della donna in gravidanza.....	26
2.4.1.1. Sistema cardiovascolare.....	27
2.4.1.2. Apparato respiratorio.....	29
2.4.1.3. Sistema endocrino.....	31
2.4.1.4. Ematologia.....	31
2.4.1.5. Apparato urinario.....	32
2.5. Gravidanza plurima.....	32
2.5.1. Classificazione delle gravidanze gemellari.....	32
2.5.2. Patologie e rischi delle gravidanze gemellari.....	35
2.6. Tecniche di monitoraggio fetale.....	37
2.6.1. Ecografia.....	37
2.6.2. Test di non stress.....	37

2.6.3. Valutazione del liquido amniotico.....	38
2.6.4. Monitoraggio elettronico fetale.....	38
3. FONOCARDIOGRAFIA.....	40
3.1. Descrizione della fonocardiografia.....	40
3.2. Struttura del fonocardiografo.....	40
3.3. Fonocardiogramma normale.....	42
3.4. Classificazione e riconoscimento di toni cardiaci	42
3.4.1. Fonocardiogramma patologico: toni patologici.....	44
3.5. Soffi cardiaci.....	46
3.6. Fonocardiografia intracardiaca.....	47
3.7. Fonocardiografia fetale.....	47
3.7.1. Morfologia del fonocardiogramma fetale.....	48
3.7.2. Componenti materne.....	51
3.7.3. Componenti addizionali.....	52
3.8. Analisi in frequenza del segnale FCG.....	53
3.8.1. Trasformata di Fourier di breve durata.....	53
3.8.2. Trasformata di Wavelet continua.....	54
4. VALUTAZIONE DELL'ASSOCIAZIONE DELLE FREQUENZE CARDIACHE GEMELLARI.....	55
4.1. Descrizione dati.....	55
4.2. Metodo.....	57
4.3. Risultati.....	59
4.4. Discussione.....	63
CONCLUSIONE.....	V
BIBLIOGRAFIA.....	VI
RINGRAZIAMENTI.....	XVI

INTRODUZIONE

Negli ultimi anni la percentuale di gravidanze multiple è aumentata in conseguenza di diversi fattori, tra cui l'età materna e le moderne tecniche di fecondazione assistita. Le gravidanze gemellari sottopongono la mamma e i feti a molti più rischi rispetto alle gravidanze singole. I rischi più ricorrenti sono la restrizione della crescita fetale, il parto pretermine e l'aborto spontaneo. Per questo motivo queste gravidanze richiedono un maggiore monitoraggio e controlli più serrati. Questo problema viene oggi affrontato affiancando le consuete tecniche di monitoraggio fetale con tecniche più moderne come la fonocardiografia fetale, la quale, senza introdurre ulteriori rischi, consente di ottenere maggiori informazioni sulla salute dei feti e della mamma.

Durante ogni ciclo cardiaco si rilevano due suoni principali, S1 ed S2, primo e secondo tono cardiaco, generati dalla chiusura delle valvole atrioventricolari ed arteriose. I suoni S1 ed S2 appartenenti allo stesso ciclo sono separati da una pausa silente, detta pausa sistolica, mentre il suono S2 ed il suono S1 del ciclo successivo sono separati dalla pausa diastolica, più lunga.

La fonocardiografia fetale è una metodica strumentale che registra i suoni cardiaci prodotti dall'azione meccanica dei muscoli e delle valvole cardiache e dal movimento del sangue attraverso le quattro camere cardiache, consentendone una rappresentazione grafica, e fornisce delle informazioni circa l'intervallo di tempo sistolico e diastolico.

La tecnica fonocardiografica più utilizzata oggi è quella non invasiva, che permette di rilevare i suoni cardiaci del feto attraverso dei sensori posti sull'addome materno. Questa tecnica pone al primo posto la sicurezza dei feti a discapito della qualità del segnale, in genere debole. I suoni cardiaci fetali infatti, giungono al registratore solo dopo aver attraversato il corpo materno e per questo risultano fortemente attenuati. In aggiunta, molto spesso questi segnali risultano corrotti da interferenze generate dai suoni del corpo materno e dai rumori provenienti dall'ambiente di registrazione. L'acquisizione corretta del segnale dei suoni fetali è poi fortemente influenzata anche dalla posizione dei feti nella pancia materna e da quella dei sensori.

Nonostante tutto ciò, il potere diagnostico del fonocardiogramma fetale resta elevato e poiché consente di misurare il ciclo cardiaco, definito dall'intervallo temporale compreso tra due picchi S1 consecutivi, permette di risalire alla frequenza cardiaca dei feti.

La frequenza cardiaca fetale è uno dei parametri fondamentali per il monitoraggio dei feti in gravidanza. Si ritiene infatti che molte anomalie cardiache abbiano delle ripercussioni sulla frequenza cardiaca fetale e che quest'ultima possa predire alcune complicazioni della gravidanza.

L'obiettivo di questo studio è perciò quello di rilevare la frequenza cardiaca di feti gemelli dai fonocardiogrammi fetali per poter determinare da questa lo stato di salute dei feti e le relazioni che intercorrono tra le frequenze cardiache di feti gemelli.

1 IL CUORE

1.1 ANATOMIA DEL CUORE

Il cuore è l'organo centrale dell'apparato sanguigno. È un organo muscolare situato nella cavità toracica, più precisamente nel mediastino, lo spazio compreso fra i due polmoni. Il cuore è avvolto dal pericardio (Figura 1 A), un ampio sacco sieroso che lo fissa al diaframma e nel contempo lo isola dagli organi circostanti. Il pericardio è costituito da una parte esterna, connettivale, il pericardio fibroso e, una interna sierosa, il pericardio sieroso. Uno strato sottile di liquido pericardico trasparente all'interno del pericardio lubrifica la superficie esterna del cuore mentre questo batte all'interno della sacca. In basso il cuore poggia sulla cupola diaframmatica che lo separa dai visceri addominali, in avanti è protetto dallo sterno e dalle cartilagini della 3° e della 6° costa, posteriormente corrisponde alle vertebre toraciche dalla 5° alla 8° e in alto si prolunga verso l'apertura superiore del torace mediante il peduncolo vascolare, costituito dai grossi vasi che originano e terminano nel cuore (Figura 1 B). Il cuore è costituito principalmente dal miocardio, il muscolo cardiaco che assicura la circolazione sanguigna grazie alle sue contrazioni ritmiche e autonome (in media 60-79 battiti al minuto (bpm) nel soggetto a riposo); in ogni battito si distingue una fase di contrazione che viene chiamata sistole e una fase di rilasciamento chiamata diastole. [1]

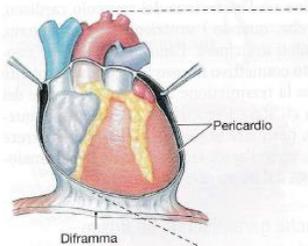


Figura 1 A Il cuore è avvolto da un sacco membranoso contenente liquido: il pericardio

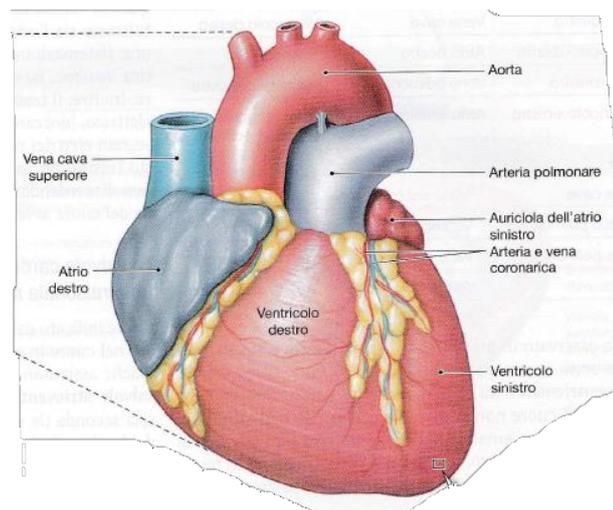


Figura 1B Morfologia del cuore

1.1.1 Morfologia

Il cuore è un organo cavo, impari, con la forma di un cono appiattito in senso anteroposteriore. La base del cuore, corrispondente alla porzione atriale, è rivolta in alto, a destra e all'indietro mentre l'apice del cuore, costituito dalla componente ventricolare, è diretto in basso, a sinistra e in avanti [1]. I vasi sanguigni principali originano dalla base del cuore (Figura 1 B). L'aorta e il tronco polmonare portano il sangue dal cuore rispettivamente ai tessuti e ai polmoni mentre la vena cava e le vene polmonari riportano il sangue al cuore [3].

Nel neonato e nella prima infanzia il cuore assume una forma più globosa. Il colorito del cuore è rossastro simile a quello dei muscoli scheletrici ma, lungo il decorso dei vasi coronarici, possono insorgere delle macchie giallastre, di grandezza variabile, dovute ad accumuli di grasso. Queste macchie sono poco presenti nel cuore dei bambini e aumentano con il progredire dell'età. Internamente il cuore presenta quattro cavità, due posterosuperiori, gli atri, distinti in destro e sinistro e due anteroinferiori, i ventricoli destro e sinistro. I due atri e i due ventricoli sono rispettivamente separati dai setti interatriale e interventricolare, mentre ogni atrio comunica con il sottostante ventricolo per mezzo di un orifizio dotato di valvole. Queste quattro cavità presentano un'organizzazione strutturale di base comune pur esistendo differenze anche sostanziali fra le porzioni di destra e quelle di sinistra. Un discorso analogo può essere fatto per l'apparato valvolare rappresentato dalle due valvole atrioventricolari e dalle due valvole arteriose [1].

1.1.2 Atrii

La porzione atriale del cuore ha una forma globosa, una superficie interna liscia e piuttosto regolare nella porzione che comprende lo sbocco delle grosse vene e una parete con uno spessore medio di circa 1 mm. Sul pavimento atriale è presente un orifizio, dotato di valvola, che rappresenta l'unica via di comunicazione con il ventricolo sottostante. I due atri sono separati dal setto interatriale, il quale sulla faccia destra presenta una depressione allungata in senso verticale, la fossa ovale, che rappresenta il residuo del forame ovale (di Botallo) attraverso il quale, nella vita fetale, avviene il passaggio del sangue fortemente ossigenato dall'atrio destro a quello sinistro.

La cavità dell'atrio destro, irregolare e approssimativamente cuboide (Figura 2), riceve il sangue refluo dalla circolazione generale grazie alle due vene cave e al seno coronario. L'orifizio della vena cava inferiore presenta la valvola di Eustachio, mentre quello del seno coronario presenta la valvola di Tebesio. Le pareti posteriore e laterale della cavità atriale presentano dei rilievi muscolari, i muscoli

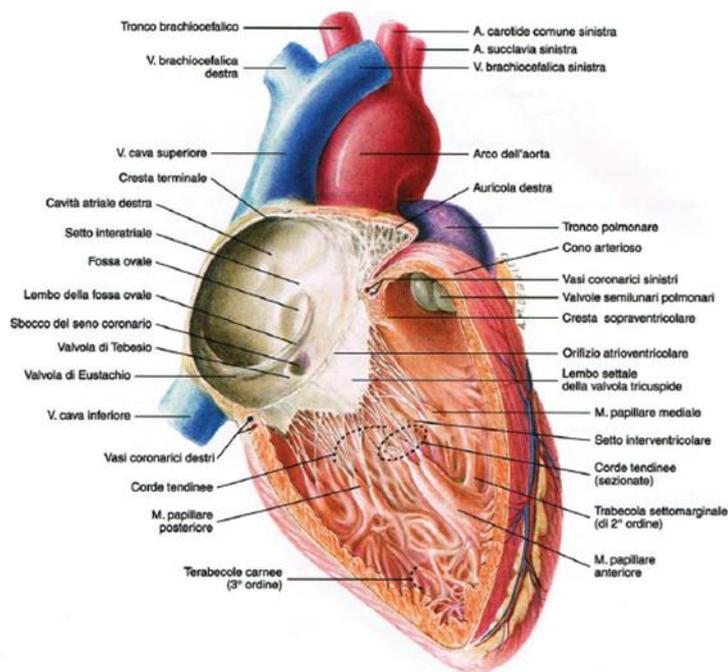
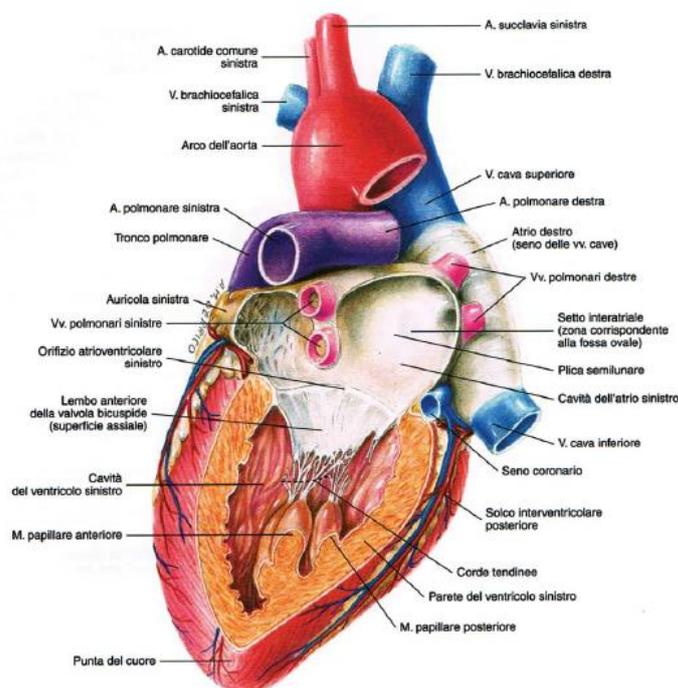


Figura 2 atrio e ventricolo destri visti da destra

pettinati, che rendono la superficie interna irregolare, mentre la parete inferiore, che divide gli atri dai ventricoli, è caratterizzata dalla presenza dell'orifizio atrioventricolare, provvisto della valvola tricuspide che assicura la chiusura dell'orifizio durante la contrazione (sistole) del ventricolo, impedendo il reflusso del sangue nel sovrastante atrio [2].

L'atrio sinistro (Figura 3), di forma ovoidale con superfici prevalentemente lisce, rappresenta la cavità cardiaca più posteriore. Nella porzione a superficie liscia, molto estesa, sboccano le quattro vene



3 Figura 3 Atrio e ventricolo sinistri visti da sinistra

polmonari attraverso le quali l'atrio sinistro riceve il sangue ossigenato di ritorno dai polmoni. Gli sbocchi delle vene polmonari sono sprovvisti di apparati valvolari. Nel setto interatriale, che costituisce la parete mediale dell'atrio, è presente una porzione membranacea proprio in corrispondenza della fossa ovale. Nella parete inferiore atrioventricolare è presente l'orifizio della valvola atrioventricolare, denominata valvola bicuspidale o mitrale. La valvola bicuspidale permette al sangue di passare dall'atrio al ventricolo durante la sistole atriale e impedisce il reflusso del sangue dal ventricolo all'atrio durante la sistole ventricolare [2].

1.1.3 Ventricoli

I due ventricoli presentano un'organizzazione strutturale di base comune pur essendo separati tra loro dal setto interventricolare (Figura 4). Hanno una forma grossolanamente conica con la base posterosuperiore che corrisponde in gran parte al pavimento degli atri. Presentano una superficie caratterizzata da rilievi variamente disposti dovuti alla sporgenza di fasci del miocardio [1].

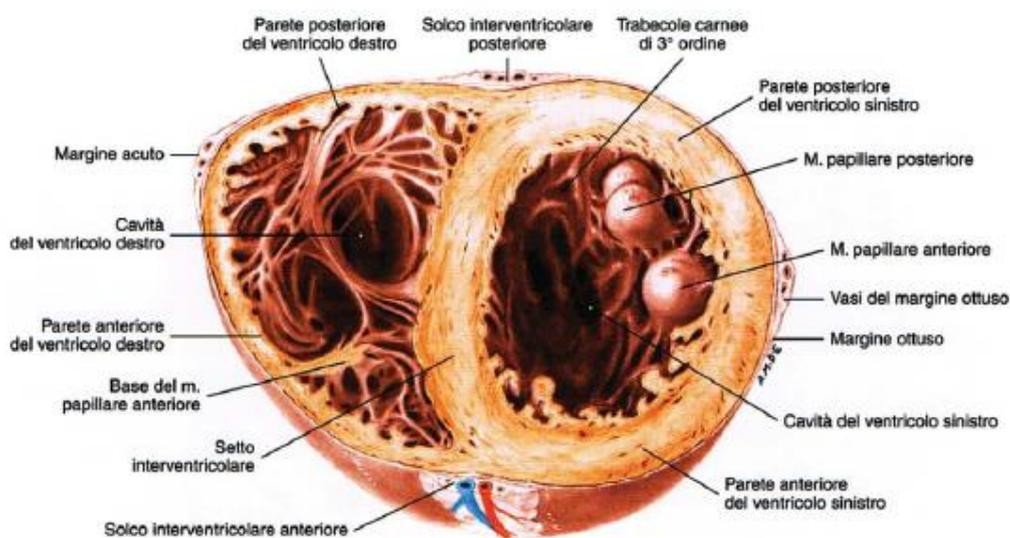


Figura 4 sezione trasversale dei ventricoli con differente spessore delle loro pareti

La cavità del ventricolo destro (Figura 2) ha la forma di una piramide triangolare. Le pareti presentano un aspetto irregolare per la presenza di numerose sporgenze muscolari, denominate trabecole carnee. La base superiore del ventricolo, presenta l'orifizio atrioventricolare provvisto della valvola tricuspide e l'orifizio dell'arteria polmonare. È possibile suddividere la cavità del ventricolo destro in due porzioni, in modo da poter analizzare il flusso del sangue al suo interno. Si distingue quindi una porzione posteriore, detta cono venoso, nella quale, durante la diastole ventricolare, la corrente del sangue discende verso l'apice; e una porzione anteriore, detta cono arterioso, nella quale la corrente del sangue è ascendente verso l'orifizio dell'arteria durante la sistole ventricolare [2].

La cavità del ventricolo sinistro (Figura 3) ha la forma di un cono le cui pareti hanno un aspetto irregolare per la presenza di numerose trabecole carnee che si intersecano tra loro. Nella base superiore della cavità del ventricolo sinistro, corrispondente al setto atrioventricolare, sono presenti due orifizi: uno è munito della valvola bicuspide, l'altro è l'orifizio aortico, che rappresenta l'origine dell'aorta ed è munito di tre valvole semilunari simili per morfologia e funzioni a quelle dell'orifizio dell'arteria polmonare. Anche in questo caso è utile dividere in due parti il ventricolo e studiare separatamente le correnti di sangue al loro interno. Durante la diastole ventricolare, nella parte posteriore del ventricolo, la corrente del sangue è discendente dall'atrio al ventricolo sinistro; durante la sistole ventricolare invece, la corrente del sangue risale dalla porzione anteriore del ventricolo sinistro verso l'aorta [2].

1.1.4 Apparato valvolare

Nel cuore il sangue fluisce in una sola direzione grazie alla presenza di due serie di valvole che assicurano l'unidirezionalità del flusso. La prima serie di queste valvole, dette atrioventricolari AV, si trova tra gli atri e i ventricoli, mentre la seconda, costituita dalle valvole semilunari, così chiamate per la forma dei lembi valvolari che ricorda la luna crescente, si trova tra i ventricoli e le arterie (Figura 5).

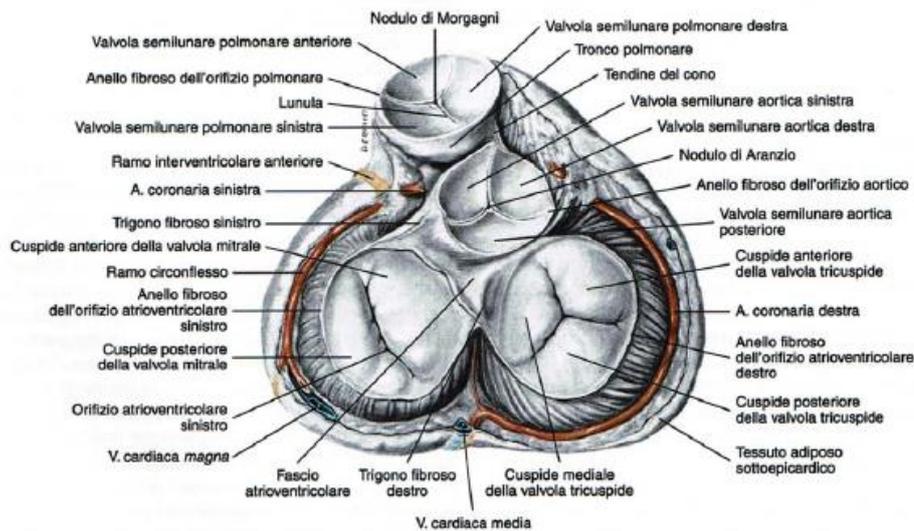


Figura 5 Sezione del piano valvolare con valvole chiuse

Le valvole atrioventricolari, anche dette valvole a lembi o cuspidi, presentano due o tre lamine triangolari, a seconda che si consideri la valvola di sinistra o di destra, le quali, originando dal contorno dell'orifizio, si proiettano nella corrispondente cavità ventricolare e si uniscono alla base ad un anello di tessuto connettivo (Figura 6). [1] Queste lamine sono lievemente ispessite ai margini e sono connesse al lato ventricolare attraverso tendini ricchi di collagene, le corde tendinee [3]. La maggior parte delle corde tendinee si salda ad una estremità ai margini dei lembi delle valvole e all'

estremità opposte si inserisce su estensioni di muscolo, i muscoli papillari. Il compito di questi muscoli è solo quello di dare stabilità alle corde tendinee perché da soli non sono in grado di determinare l'apertura e la chiusura delle valvole. Le valvole si aprono o chiudono passivamente solo quando vengono spinte dal sangue che vi scorre attraverso. Durante la sistole ventricolare, [3] quando la pressione ventricolare aumenta a causa della contrazione del miocardio, le cuspidi, spinte dal sangue, si sollevano e si avvicinano tra loro, determinando in questo modo la chiusura dell'orifizio atrioventricolare [1], mentre le corde tendinee impediscono che la valvola venga spinta indietro nell'atrio [3]. Non essendo vascolarizzate, le cuspidi traggono il nutrimento per diffusione attraverso il sangue in cui sono immerse [1]. Durante la chiusura delle valvole, le cuspidi non si affrontano con il loro margine libero, occupato dall'intersezione delle corde tendinee, ma secondo una linea di chiusura situata sulla faccia assiale ad una distanza di alcuni millimetri dal margine libero. La striscia di cuspidi che si trova tra la linea di chiusura e il margine libero è costituita da una superficie ruvida e più spessa rispetto alle restanti parti. Questa diversità di spessore è dovuta ad una maggiore concentrazione di inserzione delle corde tendine sulla faccia parietale della striscia. [1]

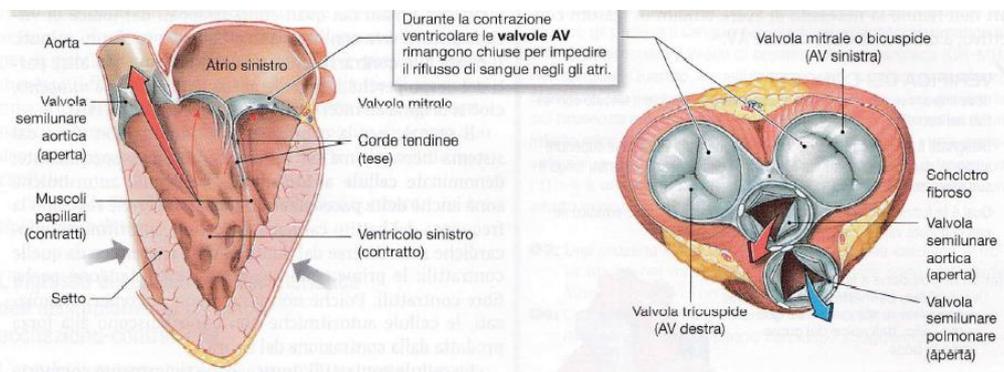


Figura 6 Sezione frontale e trasversale del cuore con in rilievo delle valvole atrioventricolari

Le valvole arteriose, dette valvole semilunari o a nido di rondine, sono costituite da tre pieghe membranose a tasca, le così dette semilune [1]. La valvola aortica si trova tra il ventricolo sinistro e l'aorta, la valvola polmonare tra il ventricolo destro e il tronco polmonare [3].

Ogni semiluna presenta un margine libero e uno aderente. Il margine libero sporge nel lume dei vasi, mentre quello aderente s'impianta sull'anello fibroso che circonda l'orifizio dei vasi. In ogni semiluna si distinguono poi una faccia superiore concava rivolta verso l'arteria e una faccia inferiore convessa rivolta verso la cavità ventricolare. La struttura delle valvole arteriose è costituita da una lamina fibrosa che, sulle due facce, è rivestita da uno strato di endocardio. In corrispondenza del punto di mezzo del margine libero, la lamina fibrosa presenta un ispessimento nodulare che costituisce il nodulo di Morgagni per la valvola polmonare e il nodulo di Aranzio per la valvola aortica (figura 5). Quando la valvola si chiude, i noduli delle tre tasche, incontrandosi, assicurano la completa chiusura

della valvola stessa. Anche in questo caso, come per le valvole atrioventricolari, la linea di chiusura non si trova in corrispondenza del margine libero delle tre semilune ma a pochi millimetri da questo in corrispondenza di una linea situata sulla faccia convessa. La porzione di ogni tasca compresa tra il margine libero e la linea di chiusura appare molto sottile, viene detta lunula e, occasionalmente, può presentare delle fenestrature, le quali però non compromettono la funzionalità valvolare. Anche le valvole arteriose non sono vascolarizzate. L'organizzazione anatomica di queste valvole consente, durante la sistole ventricolare, il passaggio di sangue dal ventricolo alla rispettiva arteria, poiché durante questo periodo i margini delle tasche si allontanano tra loro; durante la diastole ventricolare, quando cioè si ha un rilasciamento della muscolatura ventricolare e il gradiente pressorio si inverte, le tasche si dispiegano chiudendo la valvola e impedendo il reflusso di sangue dall'arteria verso il ventricolo (Figura 7). La robustezza strutturale delle semilune che impedisce il loro ribaltamento nella cavità dei ventricoli, non rende necessario un sistema di ancoraggio [1].

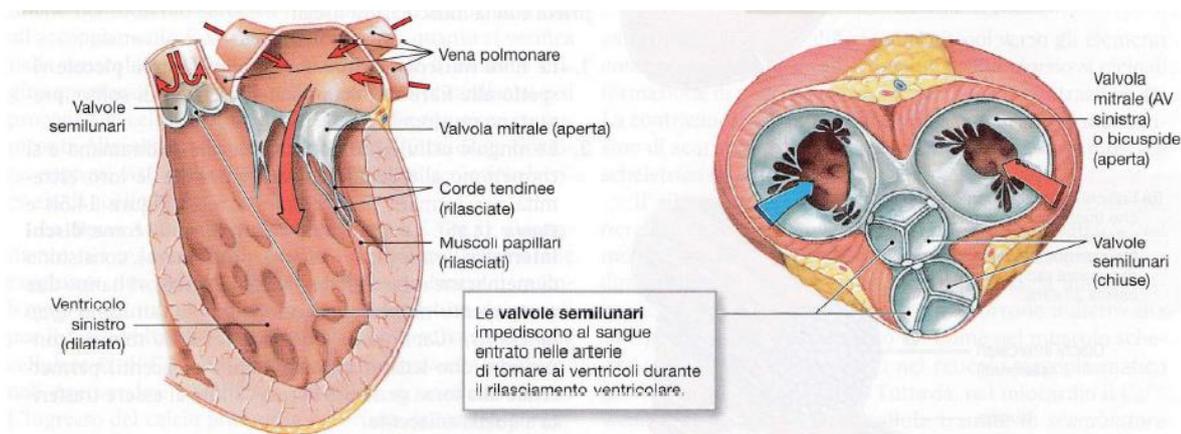


Figura 7 Sezione frontale e longitudinale con in rilievo delle valvole semilunari. Le valvole garantiscono l'unidirezionalità del flusso sanguigno

Le quattro valvole del cuore sono disposte all'incirca su uno stesso piano, detto piano valvolare, il quale è obliquo da sinistra a destra e dall'alto in basso e corrisponde alla giunzione atrioventricolare che, sulla superficie esterna del cuore, è rappresentata dal solco atrioventricolare o coronario.

I restringimenti delle aperture delle valvole (stenosi valvolari) ostacolano il normale deflusso del sangue dagli atri verso i ventricoli o dai ventricoli verso le grosse arterie. Questi restringimenti possono essere causati in seguito a processi infiammatori o degenerativi e possono determinare delle insufficienze valvolari, cioè condizioni nelle quali le cuspidi o le semilune vengono deformate e non aderendo perfettamente fra loro nella fase di chiusura, non permettono una completa chiusura dell'orifizio.

L'insufficienza delle valvole atrioventricolari può anche essere dovuta ad una esagerata dilatazione del cuore per ipotonia del miocardio (cardiomiopatia dilatativa); in questa circostanza i muscoli

papillari con le corde tendinee si allontanano molto di più dalla zona di origine delle valvole, tanto da rendere del tutto impossibile la chiusura delle valvole stesse.

Queste due condizioni provocano la comparsa di rumori patologici, rilevabili all'ascoltazione del cuore, detti soffi cardiaci [1].

1.1.5 Parete del cuore

La parete del cuore è costituita da tre tonache sovrapposte che dalla profondità verso la superficie si distinguono in: endocardio, miocardio e epicardio. Questi strati presentano uno spessore diverso nelle quattro cavità.

L'endocardio è una sottile membrana biancastra e liscia che riveste le cavità del cuore adattandosi alle irregolarità della sua superficie. [1] È formato da una lamina endoteliale che poggia su uno strato sottile di tessuto connettivo lasso, a sua volta situato sopra uno strato di tessuto connettivo elastico [2]. Lo strato sottoendocardico è importante perché oltre a contenere vasi sanguigni e rami nervosi contiene le ramificazioni terminali del sistema di conduzione del cuore [1].

Il miocardio rappresenta la parte più spessa della parete cardiaca ed è organizzato in modo da formare due sistemi indipendenti, uno per gli atri e uno per i ventricoli. Esistono due diverse differenziazioni del miocardio: il miocardio comune o di lavoro, che costituisce circa il 90% di tutto il miocardio e forma la muscolatura cardiaca garantendo l'attività contrattile del cuore, e il miocardio specifico specializzato nel trasporto degli impulsi contrattili e che quindi funziona come un pacemaker.

L'epicardio aderisce esternamente al miocardio rendendone liscia la sua superficie. Rappresenta il foglietto viscerale del pericardio sieroso e insieme al foglietto parietale delimita la cavità pericardica. In superficie l'epicardio presenta una membrana, il mesotelio, coperta da un velo di liquido e costituita da una lamina sottile ricca di fibre elastiche. In profondità l'epicardio si congiunge al miocardio attraverso uno strato connettivale, lo strato sottoepicardico, in cui decorrono i rami dei vasi coronarici [1].

1.1.6 Anatomia del cuore fetale

Nel feto il cuore si trova in una posizione quasi orizzontale all'interno della cavità toracica poiché il fegato, che ha un volume relativamente maggiore rispetto agli altri organi, si spinge nell'emiaddome di sinistra, spostando il diaframma ed il sovrastante apice del cuore. L'atrio destro riceve normalmente i ritorni venosi sistemici attraverso la vena cava inferiore e superiore. Il setto interatriale presenta un'ampia soluzione di continuità, definita forame ovale, delimitata da una valvola, che si introflette nell'atrio sinistro (Figura 8). In corrispondenza dell'orifizio della vena cava inferiore e del

seno coronario sono presenti le valvole di Eustachio e di Tebesio, già ben sviluppate in questo periodo della vita. L'atrio sinistro riceve normalmente il ritorno venoso polmonare, attraverso le quattro vene polmonari, due destre e due sinistre. In corrispondenza del forame ovale è presente il lembo mobile del setto che lo delimita e che, in condizioni normali si apre in direzione dell'atrio sinistro.

Il ventricolo destro è caratterizzato da una forma triangolare, con la valvola atrioventricolare destra che ha un impianto più basso rispetto a quello della mitrale. Il ventricolo sinistro presenta una forma allungata, conica, ed all'interno una fine trabecolatura. La valvola atrioventricolare sinistra, bicuspide è in continuità fibrosa con la radice aortica [4].

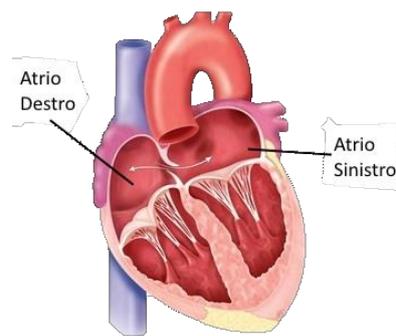


Figura 8 presenza del forame ovale nel cuore fetale

1.2 FISILOGIA ELETTRICA DEL CUORE

1.2.1 Potenziale d'azione

Il muscolo cardiaco è un tessuto eccitabile con la capacità di generare potenziali d'azione che per molti aspetti sono simili a quelli che vengono generati dai neuroni e dal muscolo scheletrico. A differenza però di quanto avviene nei neuroni e nel muscolo, la durata del potenziale d'azione delle cellule miocardiche viene prolungata a causa dell'ingresso del Ca^{2+} .

Per seguire lo sviluppo del potenziale d'azione cardiaco è utile considerare diverse fasi (Figura 9):

- Durante la fase 4 il potenziale di membrana è a riposo, cioè il potenziale delle cellule contrattili miocardiche ha un valore stabile di circa -90 mV.

-Nella fase 0, si sviluppa un'onda di depolarizzazione che diffondendo nella cellula contrattile, attraverso le giunzioni comunicanti, porta il potenziale di membrana verso un valore sempre più positivo. Questo provoca l'apertura dei canali del sodio Na^+ voltaggio-dipendenti, permettendo al Na^+ di entrare e depolarizzare velocemente la cellula. Prima che questi canali possano chiudersi il potenziale di membrana raggiunge un valore di +20 mV. Questa fase viene detta di depolarizzazione.

-Durante la fase 1, fase di ripolarizzazione iniziale, i canali Na^+ si chiudono e la cellula comincia a ripolarizzarsi lentamente grazie all'uscita del K^+ attraverso i canali del K^+ aperti.

Durante le fasi 0 e 1 la depolarizzazione attiva i canali voltaggio-dipendenti del Ca^{2+} che iniziano ad aprirsi permettendo al Ca^{2+} di entrare nella cellula. Mentre il Ca^{2+} diffonde all'interno della cellula alcuni canali rapidi del K^+ si chiudono. La combinazione di questi due fenomeni, l'ingresso del Ca^{2+} e la ridotta uscita del K^+ , fa sì che il potenziale d'azione raggiunga un plateau.

-L'ingresso di Ca^{2+} , durante la fase 2, prolunga la durata del potenziale d'azione miocardico.

Il plateau termina quando i canali del Ca^{2+} si chiudono e la permeabilità al K^+ aumenta.

-I canali lenti del K^+ sono responsabili dello sviluppo della fase 3, quella di ripolarizzazione rapida. Questi canali vengono attivati da una depolarizzazione ma hanno una lenta cinetica di apertura. Una volta aperti permettono la fuoriuscita del K^+ riportando la cellula al potenziale di riposo (fase 4).

Un potenziale d'azione tipico in un neurone o in una cellula muscolo-scheletrica dura da 1 a 5 ms, quello di una cellula miocardica contrattile dura circa 200 ms o più.

Viene detto periodo refrattario, il periodo di tempo che segue un potenziale d'azione e durante il quale uno stimolo normale non sarebbe in grado di sviluppare un secondo potenziale d'azione [3].

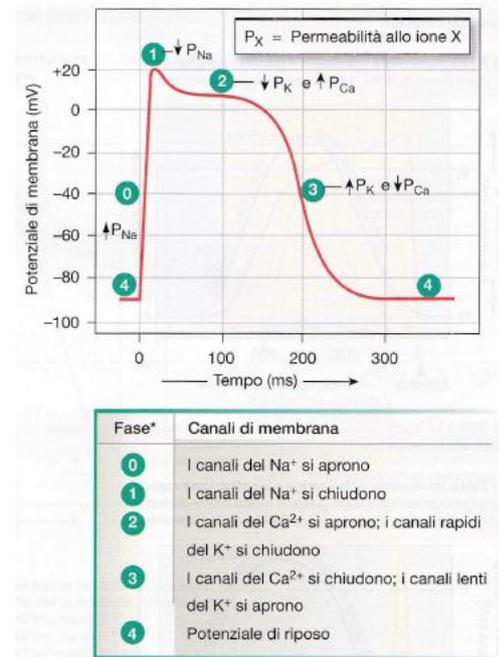


Figura 9 Potenziale d'azione di una cellula cardiaca contrattile

1.2.2 Sistema di conduzione

Le cellule miocardiche devono depolarizzarsi e contrarsi in modo coordinato perché il cuore generi una forza sufficiente a far circolare il sangue. La comunicazione elettrica nel cuore inizia con un potenziale d'azione che si genera in una cellula autoritmica e continua con la depolarizzazione che si diffonde rapidamente alle cellule adiacenti attraverso le giunzioni comunicanti. L'onda di depolarizzazione è seguita da un'onda di contrazione che interessa dapprima gli atri per poi propagarsi verso i ventricoli.

L'insieme delle strutture che costituiscono il cuore assicura la corretta conduzione e distribuzione dello stimolo contrattile alla componente muscolare di tutte le cavità cardiache, generando così il ritmo cardiaco. Il sistema di conduzione è formato da un particolare tipo di tessuto miocardico, il miocardio specifico, che ha caratteristiche istologiche molto diverse dal miocardio di lavoro il quale forma la muscolatura del cuore. Il sistema di conduzione comprende diverse componenti, prima fra tutte il nodo senoatriale che rappresenta il vero pacemaker del cuore. È infatti dal nodo senoatriale che ha origine lo stimolo contrattile alla base del battito cardiaco e da qui si diffonde in maniera ritmica e autonoma verso le successive componenti del sistema di conduzione. Il nodo senoatriale si trova nello spessore della parete dell'atrio destro, subito dopo lo sbocco della vena cava inferiore ed è costituito dalle cellule nodali. Alla periferia del nodo senoatriale esiste una zona di passaggio fra miocardio specifico e miocardio di lavoro e pur non essendo possibile identificare specifici fasci muscolari che collegano il nodo del seno con la muscolatura degli atri e, in particolare, con il nodo atrioventricolare, è accertato che negli atri esistono dei fasci di miocardio di lavoro che rappresentano delle vie preferenziali per la propagazione degli stimoli contrattili [1]. Una via internodale ramificata connette il nodo SA al nodo atrioventricolare (nodo AV), il secondo elemento del sistema di conduzione. Anche questo è costituito da un gruppo di cellule autoritmiche [3] ed è situato in prossimità dello sbocco del seno coronario, sul lato destro del setto interatriale [1]. Il nodo atrioventricolare ha una forma emisferica e prolungandosi in avanti nel fascio atrioventricolare [1] trasporta la depolarizzazione ai ventricoli [3]. Da qui, Le fibre di Purkinje, cellule di conduzione specializzate dei ventricoli, trasmettono i segnali elettrici molto rapidamente lungo il fascio atrioventricolare, detto anche fascio di His, fino a portarli al setto interventricolare.

Il fascio atrioventricolare ha la forma di un cordoncino appiattito della lunghezza di circa 1 cm e della larghezza di 2 mm; è rivestito da un sottile involucro connettivale ed è costituito da cellule nodali le quali, allontanandosi del nodo atrioventricolare, assumono un andamento parallelo fra loro e aumentano di volume, fino ad assumere progressivamente l'aspetto delle tipiche cellule di Purkinje.

Dopo un breve percorso, le fibre del fascio atrioventricolare si dividono nelle due branche sinistra e destra [3].

La branca destra, più sottile della sinistra, è inizialmente immersa nel miocardio, continua il decorso del fascio atrioventricolare, scende lungo il versante destro del setto interventricolare e acquista una posizione sottoendocardica. Infine, in corrispondenza dell'apice del ventricolo si risolve in una serie di piccoli rami che, anastomizzandosi a rete, si distribuiscono in tutte le parti del ventricolo destro formando una rete sottoendocardica [1].

La branca sinistra, ha la forma di un sottile nastro e una volta raggiunto il versante sinistro del setto interventricolare, si divide subito in tre fasci che, divergendo e ramificandosi, si portano verso l'apice del ventricolo sinistro. Anche le ramificazioni terminali della branca sinistra si anastomizzano tra loro per formare una rete sottoendocardica, la quale si diffonde a coprire tutte le pareti del ventricolo sinistro. [1]

Dalla rete sottoendocardica dei ventricoli, all'apice del cuore, l'onda contrattile si diffonde verso la base e dalla regione sottoendocardica verso quella sottoepicardica, cioè dall'interno delle cavità verso la superficie. Il nodo atrioventricolare, il fascio atrioventricolare, le due branche e le loro ramificazioni fino alle reti sottoendocardiche costituiscono insieme il sistema atrioventricolare, il quale assicura la distribuzione ai ventricoli degli impulsi contrattili originati nell'atrio destro dal nodo senoatriale. [1]

Nel momento in cui il nodo senoatriale innesca un potenziale d'azione e la depolarizzazione si estende in tutte le cellule adiacenti, si sviluppa il segnale elettrico che dà origine alla contrazione cardiaca (Figura 10-1). Il segnale elettrico si trasmette velocemente lungo le vie internodali (Figura 10-2), più lentamente lungo gli atri (Figura 10-3). Questo perché, propagandosi attraverso gli atri, i potenziali d'azione incontrano lo scheletro fibroso del cuore, che forma una barriera tra atri e ventricoli e impedisce il passaggio dei segnali elettrici. Quindi i potenziali d'azione possono raggiungere le fibre contrattili dei ventricoli solo attraverso il nodo atrioventricolare. Poiché il sangue è pompato fuori dai ventricoli attraverso gli sbocchi arteriosi posti nella parte superiore delle camere è importante convogliare i segnali elettrici al nodo atrioventricolare. Infatti, se i segnali elettrici dagli atri fossero condotti direttamente nei ventricoli, questi inizierebbero la contrazione dall'alto e il sangue verrebbe spinto verso il basso rimanendo intrappolato in fondo ai ventricoli stessi. Invece, grazie ad una contrazione che dall'apice procede verso base, il sangue viene spinto verso gli sbocchi arteriosi posti alla base del cuore. L'eiezione del sangue dai ventricoli è facilitata anche dall'organizzazione a spirale dei muscoli nelle pareti che contraendosi avvicinano l'apice e la base del cuore tra loro, sospingendo il sangue fuori dalle aperture situate nella parte superiore dei ventricoli. Il nodo AV svolge anche

un'altra importante funzione, cioè quella di ritardare leggermente la trasmissione dei potenziali d'azione, in modo che gli atri possano completare la loro contrazione prima dell'inizio della contrazione ventricolare. Il ritardo del nodo AV è determinato da un rallentamento della conduzione attraverso le cellule nodali. A questo punto, dal nodo AV, il segnale elettrico raggiunge l'apice del cuore passando per il fascio atrioventricolare e attraverso le branche (Figura 10-4). Le fibre di Purkinje trasmettono gli impulsi molto rapidamente, a una velocità di 4 m/s, in modo da permettere una contrazione simultanea in tutte le cellule contrattili dell'apice (Figura 10-5) [3].

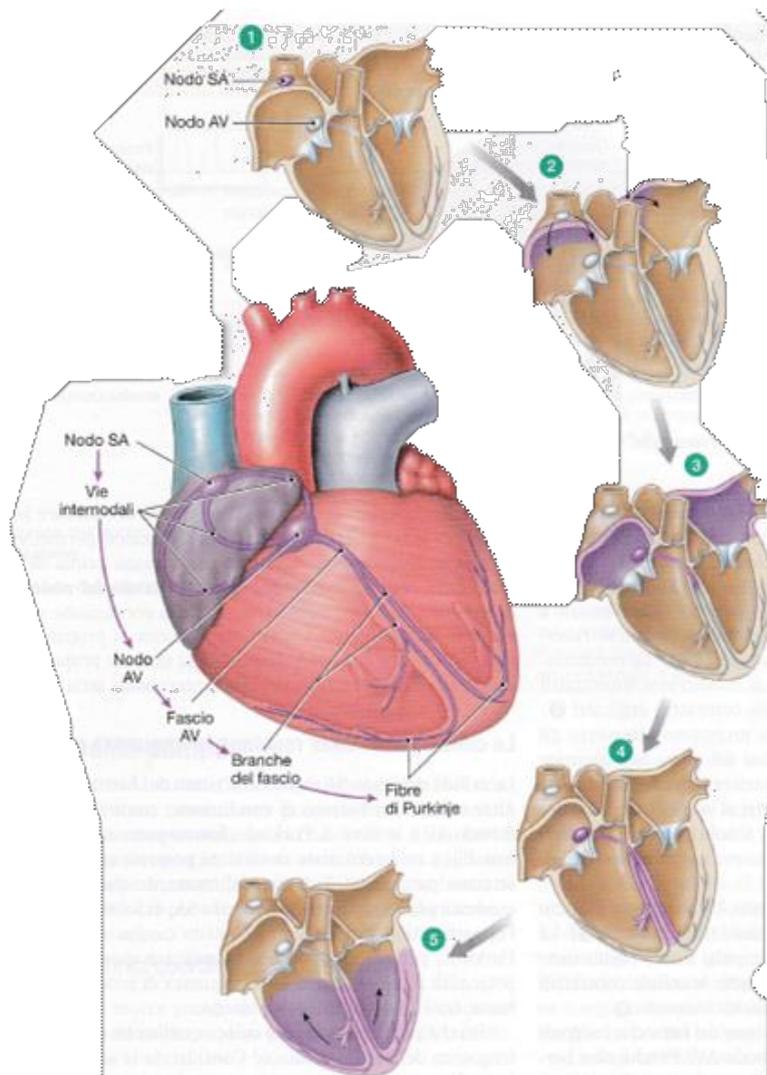


Figura 10-1 Il nodo SA si depolarizza; 10-2 l'attività elettrica arriva velocemente al nodo AV attraverso le vie internodali; 10-3 la depolarizzazione si propaga più lentamente attraverso gli atri; 10-4 la depolarizzazione si sposta rapidamente attraverso il sistema di conduzione ventricolare verso l'apice del cuore; 10-5 l'onda di depolarizzazione si propaga dall'apice verso l'alto.

1.2.3 ECG

Attraverso degli elettrodi posti sulla superficie cutanea è possibile rilevare e registrare l'attività elettrica del cuore. Queste registrazioni prendono il nome di elettrocardiogrammi (ECG) e mostrano la somma delle attività elettriche prodotte dalle cellule cardiache. Un ECG è diverso da un singolo potenziale d'azione. Infatti mentre un potenziale d'azione è un evento elettrico che si verifica in una singola cellula, l'ECG è una registrazione extracellulare che rappresenta la somma dei numerosi potenziali d'azione che si sviluppano internamente al cuore.

Un normale ECG è costituito da tre onde principali. La prima è l'onda P che rappresenta la depolarizzazione degli atri. Segue il complesso QRS, un trio di onde che registra la progressiva depolarizzazione dei ventricoli e, infine si ha l'onda T che rappresenta la ripolarizzazione dei ventricoli. In un normale ECG l'onda P può non essere visibile mentre la ripolarizzazione degli atri è nascosta dal complesso QRS.

Gli eventi meccanici del ciclo cardiaco sono di poco in ritardo rispetto ai segnali elettrici, proprio come la contrazione di una singola cellula muscolare cardiaca segue nel tempo il potenziale d'azione che la origina. Poiché il ciclo cardiaco comincia con atri e ventricoli a riposo l'ECG inizierà con una depolarizzazione atriale. La contrazione atriale inizia durante la seconda parte dell'onda P (Figura 11) e continua durante il segmento P-R. il segmento P-R corrisponde al momento in cui i segnali elettrici, rallentati, passano attraverso il nodo AV e attraverso il fascio AV (ritardo del nodo AV).

Dopo l'onda Q inizia la contrazione ventricolare che continuerà nell'onda T. A seguito dell'onda T in cui i ventricoli sono depolarizzati avviene il rilasciamento ventricolare. Durante il segmento T-P il cuore è elettricamente in quiete [3].

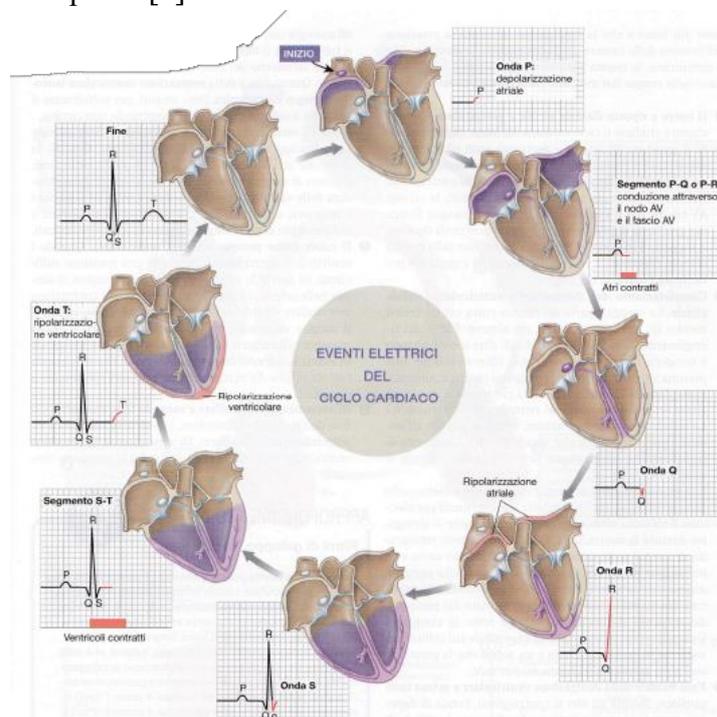


Figura 11 Correlazione tra un ECG ed eventi elettrici del cuore

1.3 FISILOGIA MECCANICA DEL CUORE

1.3.1 Ciclo cardiaco

Il ciclo cardiaco è composto da due fasi distinte: la sistole, il periodo di tempo in cui il muscolo cardiaco si contrae e la diastole, il periodo di tempo in cui il muscolo si rilassa. La contrazione aumenta la pressione all'interno delle cavità cardiache mentre il rilasciamento la diminuisce e, nel cuore, questa variazione di pressione provoca il movimento del sangue che scorre da regioni a pressione più elevata verso regioni a pressione più bassa.

Nel breve istante in cui il cuore è a riposo (Figura 12-1), durante la diastole atriale e ventricolare, gli atri si stanno riempiendo di sangue mentre i ventricoli hanno appena completato la loro contrazione. Quando i ventricoli si rilasciano avviene l'apertura delle valvole atrioventricolari con il conseguente passaggio, per gradiente di pressione, del sangue dagli atri ai ventricoli i quali si espandono per facilitare tale ingresso. Con gli atri rilassati si ha il trasferimento passivo della maggior parte del sangue nei ventricoli (Figura 12-2) ma questo processo viene del tutto espletato solo durante la contrazione degli atri. La sistole atriale inizia in seguito all'onda di depolarizzazione che invade gli atri ed è accompagnata da un aumento di pressione. È la combinazione di questi due fenomeni a spingere del tutto il sangue nei ventricoli. Non esistendo però delle valvole unidirezionali per bloccare il reflusso, una piccola parte di questo sangue viene spinto indietro nelle vene. Mentre gli atri si contraggono, l'onda di depolarizzazione si muove prima lentamente attraverso le cellule di conduzione del nodo atrioventricolare, poi più velocemente lungo le fibre di Purkinje fino a raggiungere l'apice del cuore. A questo punto inizia la sistole ventricolare isovolumica (Figura 12-3). Durante questo periodo il sangue viene spinto in alto verso la base del cuore e così facendo provoca la chiusura delle valvole atrioventricolari che genereranno il primo tono cardiaco S1. La chiusura delle valvole atrioventricolari isola le camere cardiache superiori da quelle inferiori. Mentre i ventricoli iniziano e continuano a contrarsi, le fibre muscolari atriali si rilassano e si ripolarizzano. La pressione negli atri comincia a diminuire e una volta raggiunto un valore inferiore a quello della pressione delle vene il sangue può fluire nuovamente dalle vene negli atri. La pressione che si viene a creare durante la sistole ventricolare è sufficientemente elevata per far aprire le valvole semilunari e a spingere il sangue nelle arterie (Figura 12-4). Durante questa fase le valvole AV continuano ad essere chiuse permettendo il riempimento degli atri. Alla fine dell'eiezione ventricolare, quando i ventricoli iniziano a ripolarizzarsi e a rilassarsi, la pressione ventricolare diminuisce (Figura 12-5). Nel momento in cui la pressione dei ventricoli diventa inferiore a quella delle arterie si verifica un reflusso del sangue verso il cuore e la chiusura delle valvole semilunari. Le vibrazioni generate dalla chiusura di queste valvole costituiscono il secondo tono cardiaco S2. Le valvole AV non si aprono immediatamente in quanto, pur diminuendo, la pressione ventricolare è ancora più alta di quella

atriale. Questo periodo è detto di rilasciamento ventricolare isovolumetrico, perché il volume di sangue contenuto nei ventricoli non cambia. Quando il rilasciamento ventricolare porta la pressione ventricolare ad un valore più basso di quello della pressione atriale, le valvole atrioventricolari si aprono e il sangue che si era accumulato negli atri durante la sistole ventricolare passa nuovamente nei ventricoli per ricominciare il ciclo [3].

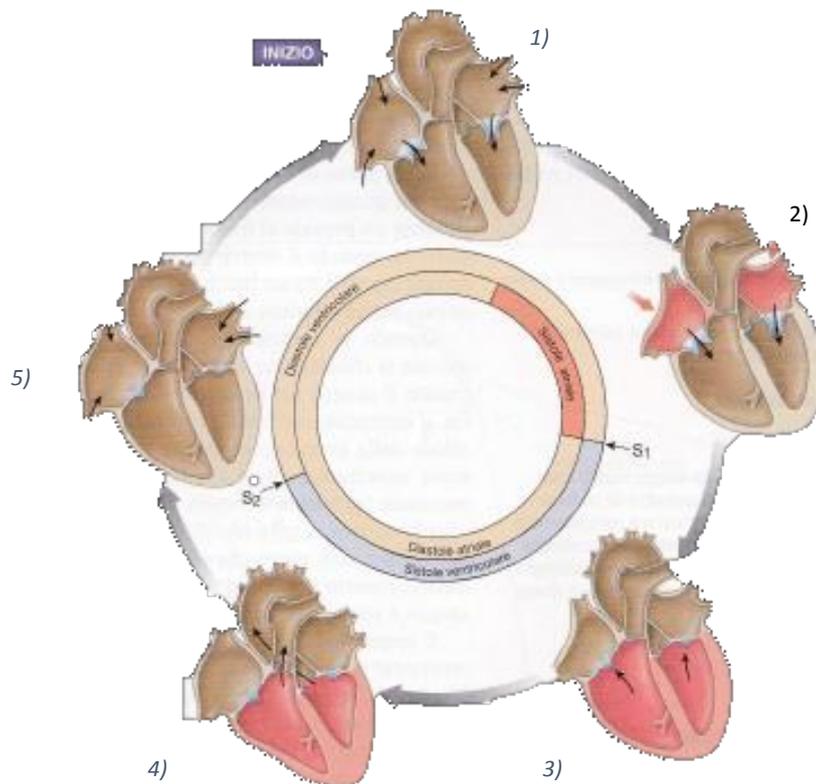


Figura 12 Ciclo cardiaco. 12-1 diastole tardiva: entrambi gli atri e i ventricoli si riempiono passivamente. 12-2 sistole atriale: la contrazione atriale spinge una piccola quantità di sangue nei ventricoli. 12-3 contrazione ventricolare isovolumica: prima fase della contrazione ventricolare, determina la chiusura delle valvole AV ma non genera la pressione sufficiente per aprire le valvole semilunari. 12-4 eiezione ventricolare: la pressione ventricolare supera quella delle arterie, si aprono le valvole semilunari e il sangue viene espulso dai ventricoli. 12-5 rilasciamento ventricolare isovolumico: i ventricoli si rilasciano, la pressione al loro interno diminuisce e il sangue refluisce verso i lembi delle valvole semilunari provocandone la chiusura.

1.4 GRANDE E PICCOLA CIRCOLAZIONE

Il cuore, organo muscolare cavo, attraverso le sue contrazioni ritmiche spinge il sangue nelle arterie. Queste, allontanandosi dal cuore, si ramificano progressivamente aumentando di numero e riducendo il proprio diametro. Le arterie, a causa delle loro pareti impermeabili, hanno la sola funzione di distribuire il sangue nei diversi organi del corpo all'interno dei quali si risolvono nei capillari. I capillari, caratterizzati da pareti estremamente sottili, realizzano gli scambi metabolici e permettono il passaggio dell'acqua e delle sostanze in essa disciolte dal sangue ai tessuti circostanti e viceversa. Durante il transito nei capillari il sangue modifica quindi la sua composizione fisico-chimica. I

capillari tendono a formare in ogni parte dell'organismo delle vere e proprie reti dalle quali, per confluenza dei capillari stessi, hanno origine le venule, che, a loro volta, riunendosi fra loro, costituiscono delle vene di calibro sempre maggiore, le quali confluiscono nel cuore. Le vene, come le arterie, per l'organizzazione strutturale della loro parete, sono impermeabili e rappresentano quindi solo vasi di trasporto. Nelle arterie il sangue circola in direzione centrifuga, cioè dal cuore verso la periferia, e nelle vene in direzione centripeta, cioè dalla periferia verso il cuore, indipendentemente dal tipo di sangue contenuto, mentre solo a livello dei capillari avvengono gli scambi metabolici fra il sangue e l'ambiente circostante [1].

Nell'uomo l'apparato circolatorio sanguifero è suddiviso in due grandi settori denominati grande circolazione e piccola circolazione. Il grande circolo o circolazione generale è destinato ad irrorare tutti i distretti corporei, assicurandone la nutrizione, mentre il piccolo circolo o circolazione polmonare, ha il compito di ristabilire un adeguato contenuto di ossigeno e anidride carbonica nel sangue. Entrambe le circolazioni iniziano e terminano a livello del cuore.

Il grande circolo origina dal ventricolo sinistro mediante l'aorta, che ramificandosi progressivamente costituisce delle reti di capillari distribuite in tutto l'organismo (Figura 13). Attraverso i capillari il sangue cede ossigeno e sostanze nutritive ai tessuti circostanti e si carica di anidride carbonica e cataboliti, cioè da sangue arterioso, di colorito rosso scarlatto, si trasforma in sangue venoso, di colore bluastro. Dalle reti capillari tramite il sistema venoso il sangue ritorna al cuore e, più precisamente, all'atrio destro dove sboccano la vena cava superiore, la vena cava inferiore e il seno coronario; dall'atrio destro il sangue passa quindi nel sottostante ventricolo [1].

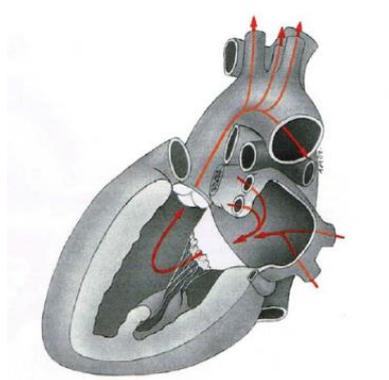


Figura 13 Direzione del flusso sanguigno nel cuore sinistro

La circolazione polmonare inizia proprio dal ventricolo destro con il tronco polmonare che, biforcandosi nelle due arterie polmonari, trasporta il sangue venoso ai polmoni (Figura 14). Le ultime diramazioni delle arterie polmonari si risolvono in una rete di capillari addossata alla parete degli alveoli polmonari. Il sangue venoso, attraversando questa rete, cede l'anidride carbonica all'aria

contenuta negli alveoli assumendo da questi l'ossigeno; in questo modo il sangue si trasforma da venoso in arterioso e ritorna al cuore attraverso le quattro vene polmonari che sboccano nell'atrio sinistro. Da qui esso passa nel ventricolo sinistro dal quale inizia nuovamente il grande circolo mediante l'aorta [1].

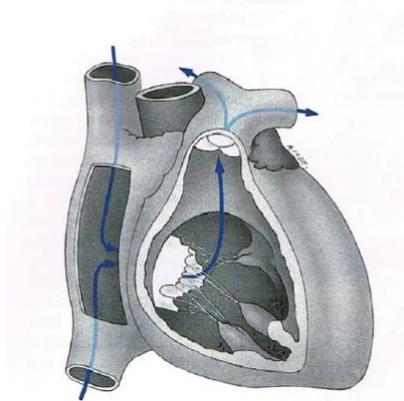


Figura 14 Direzione del flusso sanguigno nel cuore destro

Mentre nel grande circolo le arterie contengono sangue arterioso e le vene sangue venoso, nel piccolo avviene il contrario cioè il tronco polmonare e i suoi rami trasportano sangue venoso e le vene polmonari sangue arterioso. I due circoli sono intrecciati fra loro a formare una specie di otto e nel loro punto di incrocio è situato il cuore quale pompa aspirante e premente (Figura 15); grazie alla presenza dei setti interatriale e interventricolare si impedisce al sangue arterioso di mescolarsi con quello venoso e perciò si può parlare di cuore destro contenente sangue venoso e di cuore sinistro [1]. Nel feto, a causa della mancata funzionalità dei polmoni e della presenza della placenta, il piccolo circolo riveste scarsa importanza e la circolazione nel suo complesso presenta un'organizzazione peculiare (circolazione fetale o fetoplacentazione) [1].

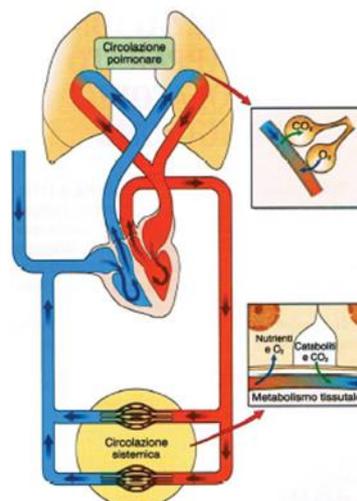


Figura 15 schema della circolazione sistemica e della circolazione polmonare

2 FETO

2.1 SVILUPPO DEL FETO

Il prodotto del concepimento prende il nome di feto solo quando, durante il suo sviluppo endouterino, assume la forma caratteristica della specie alla quale appartiene. Nella specie umana questo si verifica all'inizio del III mese di gravidanza. Infatti nei primi 2 mesi di gestazione si ha prima il periodo di organogenesi in cui avviene la differenziazione e la formazione dei vari tessuti e organi del nuovo essere e poi il periodo embrionale, successivamente al quale l'embrione assume le caratteristiche somatiche proprie della specie umana. A questo punto inizia il periodo fetale che si protrae fino alla nascita. Con il progredire della gravidanza le caratteristiche morfologiche e funzionali del feto si perfezionano sempre di più in modo da assicurare al feto, giunto al termine della gestazione, un'autosufficienza biologica che gli permetterà di sopravvivere nella vita extrauterina

Durante la vita endouterina, i processi anabolici sono più intensi e rapidi che in qualsiasi altro periodo della vita extrauterina. [5] Nella prima settimana di vita endouterina l'uovo umano provvede alle proprie necessità biologiche mediante il deutoplasma e consuma completamente le scarse sostanze vitelline di cui è provvisto. L'annidamento nella mucosa avviene allo stadio di blastula. Dopo la scomparsa della zona pellucida il trofoblasto, mediante l'azione delle proprie sostanze enzimatiche, esplicita un'attività erosiva nell'endometrio. In tal modo da un lato favorisce l'annidamento e dall'altro fornisce l'uovo dei prodotti della digestione della decidua che in questo periodo è ricca di glicogeno, siero e altre sostanze nutritive (fase istiotrofica). Con l'aumentare delle necessità di sviluppo del nuovo essere, la superficie trofoblastica si estende notevolmente diventando irregolare e forma numerose pliche epiteliali dette villi primari. Grazie ai villi primari in grado di aggredire la mucosa endometriale, viene ricavato il nutrimento necessario; Queste pliche trasformandosi in villi secondari o coriali erodono la parte dei vasi deciduali e causano la raccolta del sangue materno negli spazi intervillosi. In questo periodo lo scambio di sostanze nutritive fra sangue materno e trofoblasto avviene ancora per osmosi. Intorno alla 3^o settimana l'uovo provvede alla sua nutrizione attraverso la circolazione vitellina. Infine il feto assume i materiali nutritivi dell'organismo materno, prima mediante la circolazione corionallantoidea e successivamente mediante la circolazione fetoplacentare. È questa nuova fase della nutrizione del feto che ne regola lo sviluppo per tutta la durata della gravidanza fino al parto.

2.2 Circolazione fetale: fetoplacentazione

Nella vita intrauterina il feto realizza i processi della nutrizione e della respirazione grazie alla circolazione fetoplacentare. Attraverso questa circolazione il sangue passa dalla placenta al feto,

circola nell'interno dell'organismo fetale e da questo torna alla placenta. Per poter comprendere tale percorso è necessario conoscere le condizioni caratteristiche dell'apparato circolatorio nel feto.

Il sangue fetale dai capillari dei villi coriali si raccoglie nelle radici della vena ombelicale solo dopo essersi depurato dai prodotti di rifiuto e dopo essere stato ossigenato e arricchito di principi nutritivi. Delle due vene ombelicali preesistenti, dopo la riduzione di quella destra, persiste soltanto la vena ombelicale di sinistra. Quest'ultima penetra nell'organismo del feto attraverso l'anello ombelicale e nell'addome dà al fegato un ramo minore che si anastomizza con la branca sinistra della vena porta, mentre il suo tronco principale, che prende il nome di dotto venoso di Aranzio, imbocca la vena cava inferiore. Il sangue, pertanto, si divide in 2 correnti, una che passa per il fegato e si versa nella vena cava inferiore, e l'altra che per mezzo del dotto venoso di Aranzio, si versa direttamente nella vena cava inferiore. Quindi, il sangue arterioso della vena ombelicale, alla fine di entrambi i percorsi, giunge nella vena cava inferiore dove si mescola con il sangue venoso. Questo comporta una diminuzione della sua arteriosità. Attraverso la vena cava inferiore il sangue viene trasportato nell'atrio destro del cuore; quindi dall'atrio destro, per la presenza della valvola di Eustachio e del foro ovale (detto da alcuni anche foro di Botallo, da non confondere, però, con il dotto arterioso di Botallo), passa nell'atrio sinistro e da questo nel ventricolo sinistro. Nell'atrio sinistro sboccano le vene polmonari che nel feto portano sangue venoso, e pertanto il sangue proveniente dalla vena cava inferiore, già non più perfettamente arterioso, mescolandosi con il sangue proveniente dalle vene polmonari diminuisce ulteriormente il suo contenuto di ossigeno. Dal ventricolo sinistro il sangue viene spinto nell'aorta. Dal primo tratto dell'aorta, l'arco aortico, originano le arterie che hanno il compito di portare una parte cospicua del sangue giunto nel ventricolo sinistro, agli arti superiori e alla testa. Il resto del sangue invece continua a percorrere l'aorta. Il sangue destinato ad irrorare il capo e gli arti superiori, si raccoglie successivamente nella vena cava superiore o discendente e torna a versarsi nell'atrio destro del cuore. Qui, questo sangue si mescola scarsamente con quello proveniente dalla vena cava inferiore e, passando attraverso la valvola atrioventricolare destra, giunge nel ventricolo destro. Dal ventricolo destro il sangue passa nell'arteria polmonare e solo una piccola parte di questo decorrerà nel territorio vasale polmonare poiché nel feto i polmoni non sono ancora funzionanti. Per la presenza del dotto arterioso di Botallo (Figura 16) che unisce l'arteria polmonare di sinistra con la porzione terminale dell'arco dell'aorta, la maggior parte del sangue passa invece nell'aorta discendente mescolandosi con quella parte di sangue che non aveva imboccato la via degli arti superiori e della testa.

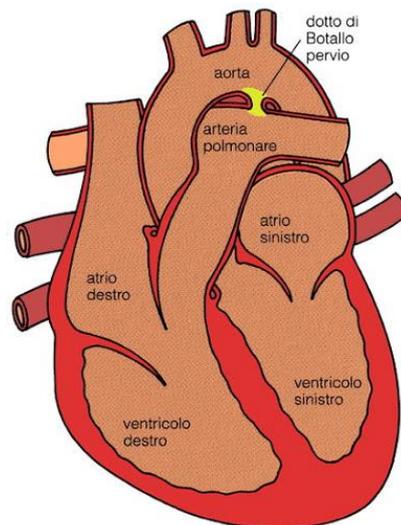


Figura 16 in evidenza il dotto arterioso di Botallo che mette in comunicazione l'arteria polmonare di sinistra con l'aorta

Nell'aorta discendente il sangue viene reso particolarmente venoso e viene poi distribuito al resto del corpo. Una parte di questo sangue percorre tutta l'aorta e quindi, da ciascun lato, imbocca l'arteria iliaca comune e l'arteria iliaca interna o ipogastrica per portarsi, infine, nell'arteria ombelicale corrispondente (come già detto vi è una sola vena ombelicale, ma esistono due arterie ombelicali); attraverso il cordone o funicolo ombelicale il sangue fetale raggiunge i capillari dei villi coriali, qui si arricchisce di ossigeno e di materiali nutritivi, liberandosi di prodotti del catabolismo, fra i quali l'anidride carbonica, e, trasformandosi di nuovo in sangue arterioso, riprende la via della vena ombelicale per ricominciare il ciclo.

Quella piccola quantità di sangue che invece di passare attraverso il condotto arterioso di Botallo continua il suo decorso nell'arteria polmonare, raggiunge, attraverso il ramo destro e il ramo sinistro dell'arteria stessa, il territorio vasale polmonare (territorio ancora molto ridotto per la mancanza della funzione respiratoria) e avendo solo un ufficio nutritizio e di accrescimento, torna nell'atrio sinistro del cuore attraverso le vene polmonari.

Nel descrivere la circolazione fetale è importante sottolineare alcuni aspetti. Nessuna parte del corpo del feto riceve un sangue completamente arterioso poiché quella frazione di sangue che si immette nel sistema della vena porta e si reca al fegato si mescola con il sangue venoso proveniente dalle pareti del tubo gastroenterico che è tributario della porta; mentre la parte di sangue che si immette direttamente nella vena cava inferiore, tramite il dotto venoso di Aranzio, si mescola con il sangue venoso in essa contenuto. Nell'atrio destro il sangue si mescola ulteriormente con quello proveniente dalla vena cava superiore e passando per il forame ovale, raggiunge l'atrio sinistro dove incontra anche il sangue venoso proveniente dalle vene polmonari. Nonostante tali mescolanze, questo sangue viene ancora considerato sufficientemente arterioso e viene trasportato verso la testa e gli arti

superiori. Cosicché il segmento superiore del corpo fetale riceve un sangue molto più arterioso rispetto a quello ricevuto dal segmento inferiore, al quale giunge quella parte di sangue che ha continuato il suo cammino nell'aorta. Quest'ultimo subisce una maggiore diminuzione di arteriosità poiché viene a mescolarsi con quello proveniente dal dotto arterioso di Botallo, il quale, a sua volta, proviene dall'arteria polmonare, e contiene in gran parte il sangue che giunge, attraverso l'atrio destro e il ventricolo destro, dalla vena cava superiore o discendente. Nel feto esistono quindi numerose comunicazioni tra sangue venoso e sangue arterioso. Di conseguenza è fondamentale che al momento della nascita avvengano importanti e rapide modificazioni. Le arterie ombelicali cessano quasi subito di pulsare e di inviare il sangue alla placenta; la vena ombelicale e il dotto venoso si contraggono, ma con minore rapidità, per permettere alla maggior parte del sangue placentare di rientrare nel corpo del feto. Il dotto arterioso di Botallo contraendosi, chiude la comunicazione tra l'arteria polmonare e l'aorta costringendo il sangue del ventricolo destro a passare attraverso i polmoni. Come conseguenza immediata di questo fenomeno si ha l'espansione dei polmoni e l'inizio della funzione respiratoria. Nello stesso tempo diminuisce la pressione nell'atrio destro per il mancato afflusso di sangue da parte della vena ombelicale, mentre la pressione dell'atrio sinistro è aumentata, poiché ora in questo affluisce una maggiore quantità di sangue; infatti, in seguito all'espansione polmonare e alla chiusura fisiologica del dotto arterioso di Botallo, tutto il sangue del ventricolo destro, dopo aver attraversato il territorio vascolare polmonare, si versa nell'atrio sinistro. La pressione aumenta in quest'ultimo, supera quella dell'atrio destro e fa sì che la valvola del foro ovale si applichi contro il foro ovale stesso, impedendo che il sangue dell'atrio destro continui a passare nell'atrio sinistro. Tutti questi eventi interferiscono fra loro e hanno un'azione reciproca, contribuendo così alla separazione definitiva tra il sangue venoso e quello arterioso. La vena ombelicale, nella sua porzione extraembrionale, va incontro, insieme alle arterie, alla necrosi asettica del cordone. Nella posizione intra-embriionale la vena si trasforma nel legamento rotondo del fegato mentre il condotto venoso di Aranzio si trasforma in un cordicino fibroso (legamento venoso). Il condotto arterioso di Botallo va incontro ad un processo fisiologico di obliterazione, onde si trasforma anch'esso in un cordicino fibroso (legamento arterioso). La valvola del foro ovale si fonde con il margine sinistro del foro ovale nella generalità dei casi. Negli adulti non è rara la presenza di un piccolo foro che mette in comunicazione i due atri. Quest'eventualità non riscontra una grande importanza fisiologica perché se l'orifizio è piccolo il sangue è impossibilitato a passarci attraverso proprio a causa della sua piccolezza e della pressione esistente nell'atrio [6].

2.3 PLACENTA

L'organo più caratteristico della circolazione nel periodo fetale è senza dubbio la placenta. Essa esplica le due funzioni vitali più importanti: quella respiratoria e quella nutritiva. [4]

La crescita e le funzioni della placenta sono regolate e coordinate con precisione per garantire che lo scambio di nutrienti e prodotti di scarto tra il sistema circolatorio materno e fetale avvenga con la massima efficienza. Le principali unità funzionali della placenta sono i villi coriali all'interno dei quali il sangue fetale è separato solo da tre o quattro strati cellulari dal sangue materno nello spazio intervillare circostante. La placenta insieme alle membrane fetali e al liquido amniotico, supporta la normale crescita e sviluppo del feto. I cambiamenti nello sviluppo e nella funzione placentare hanno effetti drammatici sul feto e sulla sua capacità di far fronte all'ambiente intrauterino.

Lo sviluppo placentare umano inizia con l'attaccamento della blastocisti all'epitelio della superficie uterina al momento dell'impianto, circa 6-7 giorni dopo il concepimento e progredisce rapidamente durante l'invasione dell'endometrio. In questa fase, la blastocisti è costituita da una copertura epiteliale a strato singolo esterno, chiamata trofoblasto e da una massa cellulare interna, chiamata embrioblasto. Il trofoblasto è il precursore diretto delle parti epiteliali della barriera fetomaterna della placenta, mentre l'embrioblasto contribuisce al mesenchima placentare e al sistema vascolare fetale.

Prima dell'adesione alla mucosa uterina, il trofoblasto è costituito da un singolo strato di cellule trofoblastiche. [6] L'impianto e la formazione della placenta è un processo altamente coordinato che richiede l'interazione tra le cellule materne ed embrionali. L'invasione da parte dei trofoblasti nei tessuti uterini e il rimodellamento delle pareti arteriose uterine assicurano che l'unità feto-placentare in via di sviluppo riceva il necessario apporto di sangue e che possa aver luogo un efficiente trasferimento di nutrienti e gas e la rimozione dei rifiuti [7]. Poiché la placenta umana è un organo villosa emocoriale, il sangue materno entra in contatto diretto con le cellule del trofoblasto placentare sviluppando un rapporto intimo tra l'embrione in via di sviluppo e il suo apporto di nutrienti. L'unità utero-placentare è composta sia da tessuto fetale derivato dal sacco corionico sia da tessuto materno derivato dall'endometrio. Nella placenta matura, l'aspetto fetale è chiamato placca corionica. L'aspetto materno della placenta è chiamato piatto basale. Tra queste due regioni si trova lo spazio intervillare, che contiene le principali unità funzionali della placenta, strutture villose ampiamente ramificate e strettamente compattate contenenti vasi sanguigni fetali. È nelle regioni terminali di questi villi coriali che si verifica la grande maggioranza degli scambi materno-fetali [8]. Lo spazio intervillare è completamente rivestito da un sincizio multinucleato chiamato sinciziotrofoblasto. Il sangue materno circolante entra in questo spazio attraverso le arterie endometriali a spirale, bagna i villi e drena attraverso le vene endometriali. Il sangue fetale carente di ossigeno passa attraverso due arterie

ombelicali e le arterie corioniche ramificate nel vasto sistema artero-capillare-venoso all'interno dei villi coriali. Nei capillari dei villi questo sangue viene riossigenato e può quindi tornare al feto attraverso le varie vene coriali e la singola vena ombelicale [9].

Il termine membrana placentare (a volte chiamata anche barriera placentare) si riferisce agli strati di cellule che separano il sangue materno nello spazio intervillare e il sangue fetale nel sistema vascolare nel nucleo dei villi [10]. Inizialmente, la membrana placentare è composta da quattro strati, il sinciziotrofoblasto rivolto verso la madre, uno strato di cellule citotrofoblastiche, il tessuto connettivo dei villi e l'endotelio che riveste i capillari fetali. Entro circa 20 settimane, tuttavia, lo strato di cellule citotrofoblastiche di molti villi si attenua e scompare. Di conseguenza, nella maggior parte dei villi coriali, la membrana è costituita da tre strati e, in alcune zone, diventa estremamente sottile in modo tale che il sinciziotrofoblasto entra in contatto diretto con l'endotelio capillare fetale. Pertanto, in queste posizioni, il sangue materno e quello fetale sono molto vicini (appena 2-4 μm).

Le membrane fetali contengono il feto per tutta la gravidanza e alla fine subiscono una rottura programmata durante la prima fase del travaglio. Sono costituite dall'amnion rivolto verso il feto e dal corion rivolto verso la madre [11]. L'amnion comprende cinque strati distinti. Lo strato più interno è l'epitelio amniotico, che è a diretto contatto con il liquido amniotico da un lato e una membrana basale dall'altro. Gli altri strati sono costituiti dallo strato compatto, dallo strato di fibroblasti e dallo strato spugnoso o intermedio. Il corion è costituito dallo strato reticolare, da una membrana basale e dalla regione cellulare del trofoblasto, che a termine aderisce saldamente al tessuto deciduo materno. Come la placenta, le membrane fetali svolgono un ruolo fondamentale nello sviluppo fetale e nella progressione della gravidanza. Infatti oltre alle attività regolatorie autocrine, le membrane secernono sostanze sia nel liquido amniotico, influenzando l'omeostasi del liquido amniotico, sia verso l'utero, dove possono influenzare la fisiologia cellulare materna.

Il periodo di ricettività uterina per l'impianto è relativamente breve. La preparazione fisiologica dell'endometrio è modulata dalla secrezione ciclica di 17β -estradiolo e progesterone. Questi ormoni regolano i fattori di crescita, le citochine e le molecole di adesione che alterano la superficie endometriale e aprono la finestra di impianto [9]. Altre sostanze, come la fibronectina, chiudono la finestra diversi giorni dopo. Prima dell'attaccamento all'epitelio endometriale, la zona pellucida che circonda la blastocisti viene persa. Immediatamente dopo l'attaccamento, lo strato cellulare trofoblastico della blastocisti prolifera rapidamente e si differenzia in uno strato citotrofoblastico interno e una massa sinciziotrofoblastica multinucleata esterna. Il sinciziotrofoblasto si estende nell'epitelio endometriale e invade il tessuto connettivo [12]. La blastocisti affonda sotto la superficie endometriale, che viene gradualmente riparata. Il nutrimento è ottenuto dai tessuti materni erosi e

dalle reti lacunari che si formano all'interno del sinciziotrofoblasto [13]. Il sangue materno entra ed esce da queste reti, stabilendo così la circolazione uteroplacentare. Le estensioni della proliferazione delle cellule del citotrofoblasto evaginano nel sinciziotrofoblasto in vari punti. Queste estensioni sono il primo stadio nello sviluppo dei villi coriali della placenta [10].

Le reti capillari fetali microvascolari all'interno dei villi terminali sono il culmine dell'albero vascolare della placenta che ha origine dalle arterie macrovascolari e dalla vena del cordone ombelicale. Il cordone ombelicale avvolge un paio di arterie che trasportano sangue deossigenato e prodotti di scarto ai villi placentari e una vena che trasporta sangue ossigenato al feto. Senza un'adeguata vascolarizzazione, non è possibile una crescita e una funzione ottimali della placenta.

La vascolarizzazione dell'embrione e della placenta inizia circa 21 giorni dopo il concepimento, quando i villi vengono inizialmente sottoposti a vasculogenesi e si formano i vasi sanguigni [14]. Le richieste metaboliche in costante aumento da parte del feto in crescita sono compensate dall'aumento del flusso sanguigno e dalla crescita della placenta [15]. La fase finale della crescita dei vasi sanguigni dei villi si verifica intorno all'inizio del terzo trimestre (24–26 settimane). Questo periodo è caratterizzato dalla crescita longitudinale dei capillari. La formazione dei villi terminali aumenta notevolmente il rapporto tra superficie e volume e, come descritto sopra, sono questi villi i siti primari di scambio di gas e nutrienti [8]. L'aumento del flusso sanguigno all'interno della placenta è fornito dalla formazione e dalla crescita del letto vascolare placentare ed è regolato dai cambiamenti nelle dimensioni e nella disposizione spaziale dei vasi [16]. L'importante relazione tra vascolarizzazione dei villi e crescita embrionale / fetale ottimale è resa evidente dall'associazione di disturbi della gravidanza comuni che comportano una scarsa crescita fetale (ad esempio restrizione della crescita fetale e preeclampsia) e alterata vascolarizzazione fetoplacentare [17].

La membrana placentare è altamente permeabile ai gas respiratori. Quindi una rapida diffusione dell'ossigeno può avvenire facilmente dal sangue materno a quello fetale e dell'anidride carbonica dal sangue fetale a quello materno. Poiché la diffusione dei gas respiratori avviene molto rapidamente, un fattore che può limitare la velocità del loro trasferimento può essere il flusso sanguigno da e verso il sito di trasferimento. È interessante notare che l'emoglobina fetale ha una maggiore affinità per l'ossigeno e una minore affinità per l'anidride carbonica rispetto all'emoglobina materna. Ciò favorirà quindi il trasferimento di ossigeno al feto e anidride carbonica alla madre.

Il glucosio è il principale carboidrato trasportato attraverso la placenta dalla madre al feto. È una fonte primaria di energia per il feto e può anche partecipare a numerosi processi anabolici. Poiché il feto è capace di pochissima gluconeogenesi, questo glucosio deve essere derivato dalla circolazione materna. L'assorbimento del glucosio materno avviene inizialmente attraverso la membrana

microvillosa del sinciziotrofoblasto. Una volta all'interno del citoplasma sinciziotrofoblastico, il glucosio può essere trasportato fuori dal sinciziotrofoblasto, ad esempio attraverso la membrana basale verso le cellule endoteliali capillari fetali, che hanno anche trasportatori del glucosio situati nella membrana.

Il trasferimento dell'acqua attraverso la placenta dipende dalla pressione idrostatica e osmotica. Si presume che si muova passivamente attraverso la placenta e il suo trasferimento può essere facilitato da una proteina integrale che forma il canale dell'acqua espressa nel trofoblasto [19].

I livelli di sodio e cloruro nel sangue fetale e materno sono simili, mentre i livelli di potassio, calcio e fosfato sono più alti nel sangue fetale [20]. Potassio, magnesio, calcio e fosfato vengono tutti trasportati attivamente attraverso la placenta, mentre almeno in alcune specie il trasferimento di sodio e cloruro può avvenire passivamente [19]. La placenta è priva di nervi, quindi qualsiasi comunicazione tra essa e la madre e / o il feto avviene normalmente tramite sostanze ematiche. Sono inoltre prodotte dalla placenta sostanze che possono svolgere un ruolo localizzato, ad esempio nell'utero o all'interno della placenta stessa.

Il progesterone è prodotto dalla placenta umana e viene rilasciato nella circolazione sia materna che fetale. Il progesterone inibisce la contrazione uterina. Verso la nona settimana di gravidanza la placenta diventa anche la principale fonte di estrogeni circolanti. Gli estrogeni agiscono come ormoni della crescita specializzati per gli organi riproduttivi della madre, inclusi seno, utero, cervice e vagina [18]. La coniugazione di estrogeni (ad es. Con solfato o glucuronide) avviene all'interno della circolazione fetale e può aiutare a proteggere il feto da alti livelli di estrogeni liberi.

2.4 GRAVIDANZA

2.4.1 fisiologia metabolica della donna in gravidanza

La fisiologia metabolica della donna durante la gravidanza è unica. I cambiamenti che si verificano sono un adattamento fisiologico del corpo della donna per accogliere meglio la crescita fetale e fornire sangue, nutrizione e ossigeno adeguati. I cambiamenti metabolici preparano il corpo della madre alla gravidanza, al parto e all'allattamento. Il periodo gestazionale precoce è considerato come una fase anabolica, in cui il corpo femminile immagazzina i nutrienti e migliora la sensibilità all'insulina per soddisfare le esigenze materne e feto-placentari della gestazione tardiva e dell'allattamento. Il periodo gestazionale tardivo invece è considerato una fase catabolica con ridotta sensibilità all'insulina. La placenta svolge un ruolo di sensore tra la fisiologia della madre e del feto e acclimatizza i bisogni del feto per una crescita e uno sviluppo adeguati. Durante la gravidanza il corpo femminile cambia i suoi meccanismi fisiologici e omeostatici per soddisfare i bisogni fisiologici del feto. Tuttavia, se la

fisiologia metabolica materna durante la gravidanza è disturbata, si può avere squilibrio ormonale, accumulo di grasso, diminuzione della sensibilità all'insulina, aumento della resistenza all'insulina e persino diabete mellito gestazionale.

La gravidanza comporta complesse interazioni ormonali, che causano profondi cambiamenti fisiologici. Alcuni cambiamenti sono più evidenti di altri. I cambiamenti che si verificano sono il risultato di crescenti esigenze materne e fetali per la crescita del feto e la preparazione della madre per il parto. Un aumento della secrezione di ormoni sessuali femminili, estrogeni di 10 volte e progesterone di 30 volte, è importante per la normale progressione della gravidanza. [20] I principali cambiamenti sistemici si verificano nei sistemi cardiovascolare, ematologico, respiratorio, renale, gastrointestinale, endocrino e genito-urinario.

2.4.1.1 Sistema cardiovascolare

Il sistema cardiovascolare subisce profondi cambiamenti durante la gravidanza. I principali cambiamenti cardiovascolari comportano un aumento del volume sanguigno totale e della gittata cardiaca e una diminuzione della pressione sanguigna. La gittata cardiaca è calcolata come il prodotto della gittata sistolica e della frequenza cardiaca.

L'aumento del volume di sangue in gravidanza comporta un aumento della quantità di sangue che ritorna al cuore, detto precarico, mentre il postcarico si riduce a causa della vasodilatazione materna. Di conseguenza, la gittata sistolica aumenta del 20-30% durante la gravidanza [21].

La frequenza cardiaca materna aumenta all'inizio della gravidanza, raggiungendo un picco e un plateau nel terzo trimestre, durante il quale le frequenze sono 15-20 battiti al minuto più alte [21].

Come risultato dell'aumento della gittata sistolica e della frequenza cardiaca materna, la gittata cardiaca aumenta del 30-50% durante la gravidanza. Questi cambiamenti producono un soffio cardiaco funzionale e tachicardia nel 90% delle donne, che scompare subito dopo il parto.

La pressione arteriosa media (MAP), è importante per la perfusione degli organi. La MAP è direttamente proporzionale alla gittata cardiaca e alla resistenza vascolare sistemica. La resistenza vascolare sistemica diminuisce durante la gravidanza raggiungendo un nadir a circa 20 settimane di gestazione, seguito da un aumento graduale fino al termine [23]. Nonostante il calo della resistenza vascolare sistemica, la MAP diminuisce in misura minima durante la gravidanza poiché la diminuzione della resistenza vascolare sistemica è pari in ampiezza all'aumento della gittata

cardiaca [22]. La pressione arteriosa sistolica rimane stabile durante la gravidanza, mentre la pressione diastolica scende al nadir a 28 settimane prima di risalire verso il termine [22].

L'aumento della gittata cardiaca durante la gravidanza aumenta anche la circolazione polmonare. La resistenza vascolare polmonare, come la resistenza vascolare sistemica, è ridotta [24]. Durante la gravidanza, il flusso sanguigno verso l'utero e la placenta costituisce fino al 25% della gittata cardiaca ed è importante per lo sviluppo del feto. Inoltre, aumenta anche il flusso sanguigno alla pelle, ai reni e al seno. Pertanto, l'aumento della gittata cardiaca in gravidanza è importante per la madre per tenere il passo con l'aumento del consumo di ossigeno basale [25]. Le condizioni cardiovascolari materne associate a cianosi, ipossia o gittata cardiaca inferiore, ridurranno il flusso sanguigno ossigenato al feto in via di sviluppo. Ciò può aumentare il tasso di complicanze fetali come limitazione della crescita fetale intrauterina, aborto spontaneo e prematurità.

L'anatomia del cuore subisce cambiamenti strutturali durante la gravidanza. Il cuore viene spinto verso l'alto e ruotato in avanti con il bordo sinistro spostato lateralmente. Inoltre, la massa muscolare della parete ventricolare e i diametri anulari valvolari maggiori aumentano [26]. Il volume telediastolico aumenta durante la gravidanza. I cambiamenti emodinamici nelle donne con gravidanze multiple sono ancora più pronunciati. La gittata cardiaca nelle donne con gravidanze gemellari è almeno del 20% superiore a quelle con gravidanze singole a causa di una maggiore gittata cardiaca e frequenza cardiaca. Queste donne hanno dimensioni telediastoliche del ventricolo sinistro maggiori insieme a una maggiore massa ventricolare sinistra e frazione di eiezione [27].

Durante il travaglio, si verificano ulteriori cambiamenti emodinamici, con ogni contrazione uterina che causa il trasferimento di 300–500 ml di sangue dall'utero alla circolazione generale [28]. La gittata cardiaca aumenta del 15% nella prima fase e del 50% nella seconda fase del travaglio [28]. Le contrazioni uterine aumentano ulteriormente la pressione arteriosa sia sistolica che diastolica. Inoltre, il dolore e l'ansia possono aumentare il tono simpatico con conseguente aumento della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca. L'anestesia epidurale, una forma efficace di sollievo dal dolore durante il travaglio, aiuta a limitare l'effetto del dolore e dell'ansia sull'aumento della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca. L'anestesia epidurale è quindi raccomandata nelle donne con condizioni cardiache dove non sono desiderabili ampie fluttuazioni della gittata cardiaca [29].

Subito dopo il parto, l'utero ben contratto, il sollievo dell'ostruzione della vena cava inferiore da un utero svuotato e il trasferimento del fluido extravascolare negli spazi intravascolari contribuiscono tutti ad aumentare il ritorno venoso e la gittata sistolica, con un ulteriore aumento del 60% nella gittata cardiaca.

L'aumento transitorio della gittata cardiaca immediatamente dopo il parto viene sostenuto per 1 ora, prima che la gittata cardiaca cada con una riduzione della frequenza cardiaca e della gittata sistolica. Un terzo della diminuzione della gittata cardiaca si verifica entro 2 settimane, sebbene la gittata cardiaca possa richiedere fino a 24 settimane per tornare ai valori non gravidici. La diminuzione della gittata sistolica è associata a una diminuzione significativa delle dimensioni telediastoliche dell'atrio sinistro e del ventricolo sinistro e dello spessore della parete ventricolare sinistra. La pressione sanguigna di solito scende immediatamente dopo il parto, ma può aumentare, raggiungendo un picco nei 3-6 giorni successivi al parto [30]. Durante la gravidanza, i risultati dell'esame cardiovascolare della madre possono essere alterati. Edema periferico, tachicardia lieve, distensione venosa giugulare e spostamento laterale dell'apice ventricolare sinistro sono normali nelle donne in gravidanza [31]. I cambiamenti dell'ECG che si osservano ma che non hanno alcun significato clinico includono: tachicardia sinusale, deviazione dell'asse sinistro, battiti ectopici, onde T invertite o appiattite e un'onda Q nella derivazione III[32].

L'emodinamica della circolazione in una donna incinta è alterata quando è supina, in particolare dopo che è entrata nel secondo trimestre. In questa posizione, l'utero gravido allargato si comprime sulla vena cava inferiore, impedendo il ritorno venoso al cuore. Allo stesso tempo, l'aorta viene compressa in modo significativo [33]. Pertanto, la gittata cardiaca diminuisce in modo significativo, con conseguente riduzione della perfusione uterina e fetale [34]. Come discusso in precedenza, la donna incinta può avere una pressione sanguigna più bassa e una frequenza cardiaca più veloce a causa di cambiamenti fisiologici. Inoltre, poiché la donna incinta ha un volume sanguigno maggiore del 30% rispetto a una donna non incinta, una donna incinta può perdere fino a 1500 ml di sangue prima di qualsiasi manifestazione di segni clinici. In un'emorragia ostetrica significativa, il meccanismo compensatorio comporta l'interruzione del flusso sanguigno all'unità fetoplacentare. La perdita di sangue nella madre può quindi riflettersi nella sofferenza fetale e proprio per questo è fondamentale monitorare la frequenza cardiaca fetale.

2.4.1.2 Apparato respiratorio

Durante la gravidanza, l'anatomia delle vie aeree respiratorie superiori subisce numerosi cambiamenti. A causa dell'ingrandimento dell'utero e dell'aumento della pressione addominale, il diaframma è sollevato di 4 cm [35]. Il progesterone e la relaxina provocano il rilassamento dei legamenti che collegano le coste allo sterno [36], di conseguenza l'angolo sottocostale della gabbia toracica aumenta da 68,5 a 103,5 gradi [37]. Inoltre, la circonferenza toracica aumenta da 5 a 7 cm a causa dell'aumento dei diametri antero-posteriori e trasversali del torace stesso fino a 2 cm [38]. Nonostante la maggiore circonferenza del torace, la compliance della parete toracica è

ridotta [39]. Una compliance della parete toracica inferiore accoppiata con un diaframma elevato determina una diminuzione del 5% della capacità polmonare totale [39]. La capacità vitale, che è il volume massimo di gas espirato dopo la massima inspirazione, rimane inalterata.

La capacità funzionale residua, che è il volume d'aria che rimane nei polmoni durante la normale espirazione passiva, si riduce del 10–25% [35]. Il consumo di ossigeno aumenta del 30% e il tasso metabolico aumenta del 15% [40]. L'aumento del consumo di ossigeno materno durante la gravidanza e la minore capacità funzionale residua indicano che le donne in gravidanza hanno minori riserve di ossigeno e sono maggiormente suscettibili all'ipossia.

Il volume corrente aumenta del 30–50% passando da 500 a 700 ml [41] mentre la frequenza respiratoria aumenta leggermente di 1-2 respiri al minuto. Come risultato dell'aumento del volume corrente e della frequenza respiratoria, la ventilazione al minuto (la quantità di gas inalata o espirata dal polmone di una persona in un minuto) aumenta del 20-50% da 7,5 a 10,5 L / min. [41] L'iperventilazione è causata dal progesterone e la dispnea è riscontrata nel 60-70% delle donne gravide entro la 30a settimana di gestazione [42]. Perché la dispnea da sforzo è più comune soprattutto nel terzo trimestre, la diagnosi di problemi respiratori può essere più difficile rispetto allo stato di non gravidanza. Il risultato fisiologico netto di questi cambiamenti è un abbassamento della PaCO₂ materna a meno di quella del feto, facilitando così lo scambio efficace di CO₂ dal feto alla madre. Le differenze tra le curve di dissociazione dell'ossiemoglobina, dell'emoglobina fetale (emoglobina F) e dell'emoglobina adulta (emoglobina A) consentono al feto di estrarre efficacemente ossigeno dalla circolazione materna.

La frequenza respiratoria e il flusso inspiratorio medio rimangono invariati durante la gravidanza [42]. Invece, la spinta ventilatoria aumenta durante la gravidanza (a causa di un effetto stimolante diretto del progesterone), portando a uno stato di iperventilazione come evidenziato anche da un aumento della ventilazione al minuto, della ventilazione alveolare e del volume corrente [42-43]. La CO₂ si diffonde attraverso le membrane 32 volte più velocemente dell'ossigeno. In quanto tale, viene rapidamente rimossa dalla circolazione materna grazie ad una maggiore ventilazione alveolare con una concomitante riduzione della PaCO₂ da un livello non gravido di 35-45 mm Hg a 27-34 mm Hg in gravidanza [43-44]. Nelle gravidanze gemellari, una distensione addominale esagerata e la perdita del tono muscolare addominale possono richiedere un maggiore utilizzo dei muscoli accessori durante la respirazione. La meccanica respiratoria alterata nelle gravidanze gemellari può contribuire ad aumentare il rischio di dispnea in queste donne [45].

2.4.1.3 Sistema endocrino

Durante la gravidanza, il sistema endocrino subisce adattamenti per far fronte alle crescenti esigenze metaboliche della madre e del feto. La differenziazione dei disturbi endocrini e metabolici dal normale stato iper-metabolico della gravidanza può essere difficile.

L'asse ipotalamico ipofisario è cruciale nella regolazione di molte attività metaboliche chiave. I livelli di molti degli ormoni di rilascio ipotalamici aumentano. L'ormone di rilascio della gonadotropina (GnRH) e l'ormone di rilascio della corticotropina (CRH) sono entrambi espressi dalla placenta e i loro livelli aumentano durante la gravidanza. Il GnRH è necessario per la crescita e la funzione della placenta [46]. Un aumento della CRH può essere importante per l'inizio del travaglio sia a termine che pretermine [47]. La secrezione di prolattina dall'ipofisi anteriore aumenta con il progredire della gravidanza in preparazione all'allattamento al seno dopo il parto. I livelli di prolattina diminuiscono dopo il parto nelle madri che non allattano [48].

Il metabolismo dei carboidrati e dei grassi subisce cambiamenti, in modo tale che gli acidi grassi e il glicerolo vengano utilizzati per l'energia materna, mentre il glucosio e gli amminoacidi vengano risparmiati per il feto [49].

2.4.1.4 Ematologia

Il volume del plasma aumenta del 30–50%, di 1200–1300 ml in gravidanza. Nelle donne con gemelli, l'aumento del volume plasmatico è ancora maggiore e può raggiungere il 70% [50]. Il contenuto totale di acqua corporea aumenta di circa 6,5-8 litri [50]. Il volume del sangue inizia ad aumentare già a 7 settimane di gestazione del 10-15% e raggiunge il picco a 30-34 settimane. L'aumento di 1-2 litri del volume sanguigno è importante per tenere il passo con l'aumento del flusso sanguigno a organi come l'utero e i reni [51]. L'aumento del volume del sangue è anche un meccanismo di adattamento all'inevitabile perdita di sangue durante il parto. A causa del significativo aumento del volume sanguigno durante la gravidanza, i segni clinici di emorragia come ipotensione e tachicardia possono non svilupparsi fino a quando la donna incinta non ha perso almeno il 30% del volume sanguigno. C'è un aumento della produzione di globuli rossi, tuttavia, l'aumento del 18-25% dei globuli rossi è sproporzionato rispetto all'aumento del 30-50% del volume plasmatico, con conseguente anemia da diluizione. Ciò è ulteriormente aggravato dal trasferimento delle riserve di ferro dalla madre al feto [51]. L'emoglobina quindi diminuisce con l'avanzare della gravidanza e l'anemia è più evidente a 30-34 settimane di gestazione [51]. Il fabbisogno materno di ferro aumenta da 5 a 6 mg al giorno [52]. Si stima che il fabbisogno complessivo di ferro sia di 1000 mg. L'anemia derivante da un'adeguata integrazione di ferro può provocare complicanze ostetriche come parto pretermine e

aborti tardivi [52] . Durante la gravidanza si verifica una leucocitosi con conseguente aumento della conta dei globuli bianchi. Un numero di globuli bianchi di $14.000 / \text{mm}^3$ è normale in gravidanza e può aumentare anche fino a $30.000 / \text{mm}^3$ durante il travaglio e il puerperio [53] . La conta piastrinica può essere inferiore in gravidanza a causa dell'aggregazione, sebbene il suo valore rimanga entro il range normale [54].

2.4.1.5 Apparato urinario

I reni sono spostati in una direzione cefalica dall'utero allargato. Aumentano di circa 1 cm [55] a causa dell'aumento della vascolarizzazione , del volume interstiziale e dello spazio morto [56] . Il sistema di raccolta renale si dilata a partire dal primo trimestre. La dilatazione fisiologica deve essere presa in considerazione nell'interpretazione degli studi radiologici effettuati per possibili ostruzioni delle vie urinarie. La compressione ureterale porta alla stasi delle urine, aumentando l'incidenza di infezioni del tratto urinario, nefrolitiasi e pielonefrite in gravidanza. Allo stesso tempo, la vescica perde tono. Pertanto, le donne in gravidanza lamentano una maggiore frequenza urinaria, urgenza e incontinenza. Questi sintomi si aggravano nel terzo trimestre quando la testa del feto si impegna nel bacino.

La vasodilatazione sistemica in gravidanza porta alla dilatazione vascolare renale. Di conseguenza, vi è un aumento della velocità di filtrazione glomerulare (GFR) e del flusso plasmatico renale effettivo (RPF) [57].

2.5 GRAVIDANZA PLURIMA

La gravidanza multipla pone maggiori esigenze sulla circolazione materna. La gittata cardiaca è maggiore durante la gravidanza gemellare rispetto alla gravidanza singola; Inoltre l'aumento della frequenza cardiaca materna durante le gestazioni multiple indica una riserva cardiovascolare ridotta. Le gravidanze multiple costituiscono un rischio significativo sia per la madre che per i feti. Complicanze antepartum, tra cui parto pretermine , rottura prematura delle membrane, restrizione della crescita intrauterina , morte fetale intrauterina, diabete gestazionale e preeclampsia, si sviluppano in oltre l'80% delle gravidanze multiple rispetto a circa il 25% delle gestazioni singole.

2.5.1 Classificazione delle gravidanze gemellari

Le gravidanze plurime comportano rischi maggiori anche in base alla loro tipologia, in quanto le gravidanze multiple possono essere distinte in: monozigote (cosiddette "identiche") o poli-zigotiche ("non identiche" o "fraterne"). La maggior parte è poli-zigotica, questo vuol dire che ogni embrione

è derivato da un diverso ovulo; questi ovuli possono teoricamente derivare dallo stesso follicolo, follicoli separati che maturano nello stesso ciclo, o follicoli che maturano in cicli sequenziali (superfetazione). A sua volta, ogni ovulo può teoricamente essere fecondato dallo sperma della stessa fonte o da fonti separate (superfecondazione). Negli esseri umani, tuttavia, quasi tutti i gemelli dizigoti derivano dalla poliovulazione nello stesso ciclo con fecondazione dalla stessa fonte. In tutte le gravidanze multiple polizigotiche, ogni zigote sviluppa il proprio amnion, corion e la propria circolazione placentare.

Le gravidanze multiple monozigote derivano invece da un solo zigote, formatosi dall'unione di un ovulo e uno spermatozoo, e che successivamente si divide per formare due individui "geneticamente identici".

Poiché i gemelli sono spesso marcatamente discordanti nel loro sviluppo, la diagnosi di zigosità è importante. A tale scopo lo studio della placentazione risulta uno strumento diagnostico molto utile.

Ci sono principalmente due tipi di placente, placente bicoriali e monocoriali, con diverse suddivisioni minori. Le placente bicoriali possono essere fuse o separate. Il luogo di fusione può essere minimo, a seconda di dove si è verificato l'impianto primario. Al contrario, quasi tutte le placente di gravidanze gemellari monocoriali, sono fuse.

È importante notare che le placente gemelle bicoriali hanno partizioni membranose spesse (le cosiddette membrane divisorie) e presentano un aspetto generalmente opaco. Sono composte di quattro strati di membrane, due amnios e due corion. Spesso, detriti di decidua, villi degenerati e vasi atrofizzati si trovano in queste membrane. Alla base della membrana divisoria è comune vedere una cresta da cui sorgono i corion. L'identificazione ecografica della natura di queste membrane divisorie è spesso possibile e può essere utile nella gestione delle gravidanze gemellari. È molto raro trovare anastomosi di vasi sanguigni tra i due letti vascolari placentari fetali di placente gemellari monocoriali.

Le placente gemellari inoltre possono essere monoamnionitiche o biamnionitiche (Figura 17).

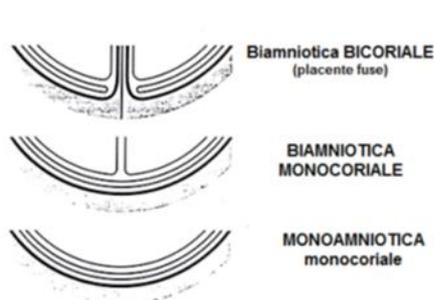


Figura 17 Tipi di placente

Le placente gemelle di tipo Monoamniotica-monocoriale (Figura 17 C) sono rare, sono costituite da una sola placenta ed una singola cavità amniotica. I due cordoni ombelicali sono di solito situati uno vicino all'altro, ma occasionalmente possono essere ampiamente separati. In questo tipo di gravidanza l'aggrovigliamento dei due cordoni ombelicali è una causa comune di morte prenatale del feto.

Molto più comunemente, le placente monocoriali sono biamniotiche (Figura 17 B) quindi presentano una sola massa placentare fusa e due sacche amniotiche. Le membrane divisorie di queste placente gemelle sono sottili, traslucide, e non hanno detriti tra i loro due strati di amnios. Le placente dei gemelli monocoriali-biamniotici mancano della cresta alla base delle membrane divisorie, caratteristica delle placente biamniotiche bicoriali (Figura 17 A) che presentano due placente e due cavità amniotiche.



Figura 17 A Bicornale-biamniotica

Figura 17 B Monocoriale-biamniotica

Figura 17 C Monocoriale-monoamniotica

La correlazione tra corionicità e zigosità è la seguente:

- ❖ Una gravidanza monocoriale è sempre monozigote, tutti i gemelli monocoriali sono monozigoti;
- ❖ I gemelli dizigoti sono sempre bicoriali;
- ❖ I gemelli monozigoti possono essere monocoriali o bicoriali e dipende dal momento in cui lo zigote si è diviso in due (Figura 17 D):
 - se lo zigote si divide prima che il corion si separi dalla massa cellulare interna (cioè prima che le cellule destinate a diventare placenta si siano divise dalle cellule destinate a diventare feto) avremo una gravidanza monozigote che è biamniotica e bicoriale (Figura 17 A);
 - se la divisione si ha tra questo momento e il momento in cui l'amnios si separa dall'embrione avremo una monocoriale biamniotica (Figura 17 B);
 - se si è diviso dopo questo momento e prima che si formi l'asse di simmetria dell'embrione avremo una monocoriale monoamniotica (Figura 17 C);
 - se si è diviso dopo questo momento avremo dei gemelli congiunti.

Più precoce è la divisione e più separati saranno i due embrioni, le due placente e i due sacchi gestazionali l'uno dall'altro, più tardiva è la divisione e più è probabile che ci siano parti in comune e questo costituisce il rischio più grosso delle gravidanze monozigotiche (Figura 17 D).

Tipo di gemello monozigote	Tempo di divisione in gemelli dalla fecondazione	Percentuale di tutte le gravidanze gemellari sopravvissute alla nascita
Diamniotico dicorionico	0–3 giorni	25-30%
Diamniotico monocoriale	4-7 giorni	70-75%
Monoamniotico monocoriale	Fino a 14 giorni	1-2%

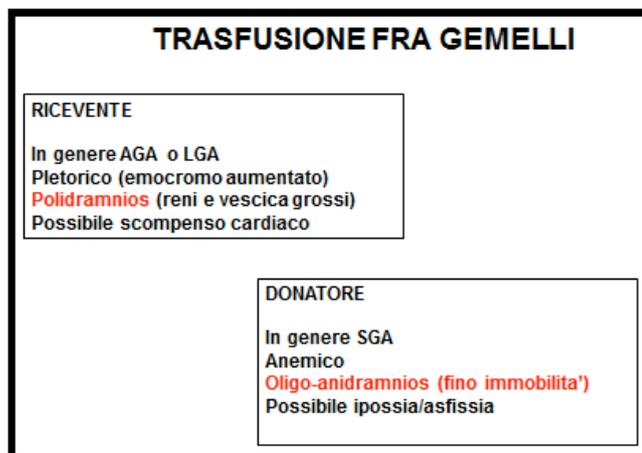
Figura 17 D Classificazione delle gravidanze gemellari in base al momento della divisione e percentuali di sopravvivenza dei gemelli

Senza dubbio, la presenza di anastomosi dei vasi sanguigni tra le circolazioni fetali è un aspetto molto importante della placentazione gemellare umana. La descrizione del tipo e della direzione del flusso attraverso le anastomosi placentari è l'aspetto più importante dell'esame delle placente gemellari. Ci possono essere anastomosi arteria-arteria (AA) (sono le più comuni), comunicazioni artero-venose (AV) (possono avere flusso in entrambe le direzioni), e le non comuni anastomosi vena-vena (VV). Va sottolineato che non ci sono profonde comunicazioni vascolari placentari. Vale a dire, i villi non si fondono mai e quindi non permettono al sangue dei vasi sanguigni di fondersi nelle profondità della placenta.

2.5.2 Patologie e rischi delle gravidanze gemellari

Sono diverse le condizioni che possono complicare le gravidanze multiple, ne sono una prova le più alte percentuali di handicap a cui vanno incontro le gravidanze gemellari rispetto a quelle singole. Di conseguenza appare anche più elevato il tasso di aborto spontaneo prima della 24^o settimana, con una netta distinzione tra le gravidanze monocoriali e bicoriali. Con l'aumentare del numero di feti aumenta anche il rischio di parto pretermine e, a prescindere dall'epoca del parto, la maggior parte dei neonati gemelli presenta un basso peso alla nascita. La restrizione della crescita fetale deve essere considerata come una delle complicanze più spesso presenti. Questa condizione può interessare un solo feto o entrambi. È poi da evidenziare che le gravidanze monocoriali, proprio a causa della loro

natura, sono quelle più soggette a rischi. Tra i rischi principali assume un particolare rilievo la “sindrome da trasfusione gemello-gemello” (TTTS). Si tratta di una complicanza dovuta alla formazione di anastomosi arterovenose placentari che comportano uno sbilanciamento nella circolazione sanguigna dei due feti. In questi casi si distingue un gemello “donatore” e un gemello “ricevente”. Il “donatore” perde sangue verso il ricevente, ed è piccolo, anemico e generalmente soffre di ipovolemia, ipossia e oligoidramnios. Il feto ricevente invece, di solito ha dimensioni appropriate per l’età gestazionale, è policitemico e poliurico con emocromo aumentato e polidramnios in quanto cerca di eliminare il sovraccarico in circolo urinando di più e può perciò andare incontro a scompenso cardiaco (Figura 18).



Diverse anomalie congenite sembrano essere prevalenti nei neonati monocoriali con TTTS, in particolare difetti cardiaci congeniti strutturali, inclusi difetti del setto ventricolare, stenosi polmonare e difetti del setto atriale [58-59]. I neonati da gravidanze con TTTS mostrano un aumento di tre volte nella frequenza di cardiopatie congenite, spesso discordanti e che colpiscono prevalentemente il gemello ricevente [60].

L’ Anomalia acardiaca o la sequenza di perfusione arteriosa inversa doppia (TRAP) sono termini sinonimi che si riferiscono a una complicanza unica dei gemelli

Figura 18 conseguenze della TTTS nel gemello donatore e nel gemello ricevente

monocoriali in cui manca una struttura cardiaca ben formata in un feto (acardiaco). Il feto acardico è anormalmente perfuso da un co-gemello strutturalmente normale (gemello pompa) attraverso un’anastomosi placentare arteria-arteria superficiale. Fisiopatologicamente, il feto acardiaco agisce come un parassita che può sopravvivere solo in utero poiché è emodinamicamente dipendente dalla pompa del gemello, il che può provocare insufficienza cardiaca congestizia, polidramnios e parto pretermine. Sebbene il gemello “donatore” sia strutturalmente normale nella maggior parte dei casi, sono state segnalate anomalie associate [61].

Le interruzioni si verificano nei gemelli monocoriali come conseguenza di anomalie emodinamiche fetali e placentari secondarie ad anastomosi vascolari tra le due circolazioni fetoplacentari. La morte intrauterina di un feto in una gravidanza gemellare monocoriale può essere associata alla morte o alla disabilità del co-gemello nel 20-40% dei casi a causa di episodi ipotensivi conseguenti ad anastomosi vascolari placentari [62].

2.6 TECHNICHE DI MONITORAGGIO FETALE

Al fine di ridurre la mortalità e morbilità è necessario seguire e controllare costantemente lo sviluppo e il benessere del feto attraverso tecniche di monitoraggio fetali in modo da poter riconoscere tempestivamente eventuali segni di sofferenza fetale.

2.6.1 Ecografia

L'introduzione dell'ecografia in ostetricia ha avuto un impatto importante sulla comprensione dello sviluppo del feto umano. Le prime osservazioni erano piuttosto statiche (biometria), ma subito dopo divenne interessante la motilità fetale. Il movimento cardiaco fetale è la prima attività che può essere osservata utilizzando l'ecografia (vaginale). L'attività cardiaca infatti può già essere osservata a 5-6 settimane di gestazione. La frequenza iniziale di 100 battiti al minuto (bpm) aumenta a una velocità media di 167 bpm a 9 settimane ed è seguita da una diminuzione graduale a 156 bpm a 12 settimane [63]. Con un'ecografia fatta nel primo trimestre di gestazione è possibile inoltre visualizzare il numero delle camere gestazionali. L'ecografia che viene eseguita nel secondo trimestre prende il nome di morfologica e permette di valutare la morfologia del feto e l'anatomia dei vari organi. L'ecografia del terzo trimestre permette invece di valutare il corretto accrescimento fetale.

L'ecografia Doppler utilizza le onde sonore per rilevare il movimento del sangue nei vasi. Viene utilizzato in gravidanza per studiare la circolazione sanguigna nel bambino, nell'utero e nella placenta. Usarlo in gravidanze ad alto rischio, dove c'è preoccupazione per le condizioni del bambino, mostra vari benefici.

2.6.2 Test di non stress (TNS)

L'era moderna della valutazione fetale è stata inaugurata dall'uso del monitoraggio fetale elettronico continuo (EFM).

Vari studi sui tracciati basali della frequenza cardiaca fetale (FHR) antepartum a riposo hanno dimostrato che la presenza di accelerazioni è associata a una bassa probabilità di compromissione fetale, mentre la loro assenza aumenta il rischio di esiti avversi perinatali.

Le convenzioni sul test di non stress (NST) si sono evolute durante una serie di studi condotti tra la fine degli anni '70 e l'inizio degli anni '80.

La reattività NST viene valutata attraverso un collegamento neurale autonomo tra l'attività fetale periferica e quella dei centri cardioregolatori del mesencefalo e si rafforza con la maturazione del feto. A termine, quasi il 90% dei movimenti fetali provoca accelerazioni reattive. I criteri dei test attuali in genere considerano un NST reattivo se ci sono due accelerazioni superiori a 15 battiti al minuto di ampiezza e 15 secondi di durata in una finestra di 20 minuti per gravidanze a termine e 10 battiti al minuto di ampiezza e 10 secondi di durata per le età gestazionali inferiori a 32 settimane [64]. La non reattività può essere associata a tre diversi scenari che non soddisfano i criteri di

reattività, passando dalla presenza di accelerazioni di ampiezza o frequenza inadeguate per assenza di accelerazioni in presenza di movimenti fetali (disaccoppiamento) alla completa assenza di accelerazioni e movimenti fetali [65-66]. La non reattività può essere associata anche a stati di sonno fetale prolungati, immaturità, ingestione materna di sedativi e anomalie cardiache o neurologiche fetali.

La gestazione gemellare rappresenta una sfida specifica per il test della frequenza cardiaca fetale. Gli stress test di contrazione sono stati considerati relativamente controindicati poiché questi test potrebbero incitare un'eccessiva attività uterina nelle gravidanze pretermine. Non ci sono però prove sufficienti per supportare questa preoccupazione e poiché l'NST è diventato il metodo principale per il test della frequenza cardiaca fetale nei gemelli, è evidente la necessità di acquisire tracciati simultanei dei gemelli per garantire che ogni feto sia effettivamente monitorato. I rapporti iniziali utilizzavano sistemi di monitoraggio fetale elettronico indipendenti [67-68-69] per ogni feto e tassi di fallimento riportati dal 2 al 15% nella cattura con successo di entrambi i feti. Ci sono prove limitate a sostegno dell'uso degli NST nelle gestazioni gemellari. I pochi studi esclusivi sulla gestazione gemellare suggeriscono che l'NST ha prestazioni di screening simili a quelle osservate nelle popolazioni singole. La non reattività, quando non è attribuibile all'immaturità fetale, ha un valore potenziale per identificare i feti con limitazione della crescita che sono a maggior rischio di morte perinatale.

2.6.3 Valutazione del volume del liquido amniotico (AFV)

La valutazione del volume del liquido amniotico (AFV) è iniziata all'inizio degli anni '80, ma è stata usata raramente come unico metodo di valutazione fetale poiché le fluttuazioni dell'AFV tendono a verificarsi più gradualmente rispetto alle altre misure dinamiche dello stato fetale; pertanto, la valutazione AFV è stata utilizzata per riflettere una misura "cronica" dell'ambiente intrauterino [70]. Nel terzo trimestre, l'AFV è il sottoprodotto della minzione fetale, della motilità gastrointestinale, dell'efflusso tracheale e del trasferimento della membrana amniotica da e verso i compartimenti idrici fetali e materni. Il test del profilo biofisico (BPP) è stato sviluppato nei primi anni '80 come valutazione dell'AFV e della respirazione fetale. Al BPP viene assegnato un punteggio compreso tra 0 e 10 in base a dei criteri stabiliti per ciascun parametro: (1) test di non stress, reattivo o non reattivo; (2) movimenti respiratori fetali, presenti o assenti per 30 s; (3) movimenti del corpo fetale, presenti o assenti; (4) movimenti riflessi fetali, presenti o assenti; (5) AFV, sopra la soglia per gli oligo-anidramnios. Questo punteggio [71] è correlato al rischio di asfissia intrauterina o morte.

2.6.4 Monitoraggio elettronico fetale

Il monitoraggio del battito cardiaco fetale da parte dei medici di base risale alla seconda metà del XVII secolo, quando questi segni erano considerati essenziali per distinguere tra feti vivi e morti. Con

i progressi generali nella disciplina dell'ingegneria elettrica e l'arrivo del monitoraggio elettronico del cuore fetale o del monitoraggio elettronico fetale (EFM), sono stati compiuti progressi significativi in questo campo fino ad oggi [72-73]. Attualmente l'EFM funge da prezioso strumento diagnostico per rilevare condizioni di ipossia prima e durante il parto [74].

I metodi di monitoraggio fetale più utilizzati dai medici sono principalmente incentrati sulla modalità ecografica. Ad esempio, l'ecocardiografia fetale (fECHO) viene utilizzata per la diagnosi di difetti cardiaci congeniti (20-23a settimana di gravidanza) e la cardiotocografia (CTG) misura simultaneamente il battito cardiaco fetale e le contrazioni uterine materne [75-76-77-78]. L'attuale tecnologia CTG è ben avanzata e grazie al suo utilizzo il tasso di mortalità dei neonati durante il parto è diminuito. Tuttavia, uno degli svantaggi di questo metodo è la sua elevata sensibilità a diversi tipi di rumore generato dai movimenti materni, che richiede frequenti riposizionamenti dei trasduttori a ultrasuoni. Questo metodo non sembra adatto per il monitoraggio fetale continuo a lungo termine a causa dei potenziali effetti nocivi delle radiazioni ultrasoniche sul feto. Altri metodi principali utilizzati per il monitoraggio della frequenza cardiaca fetale sono: elettrocardiografia fetale (fECG), magnetocardiografia fetale (fMCG) e fonocardiografia fetale (FCG).

Fondamentalmente, fECG mostra l'attività elettrica del cuore, FCG descrive la sua attività meccanica (acustica) e fMCG è una registrazione del campo magnetico del cuore [79]. Uno dei parametri più importanti monitorati dall'EFM è la frequenza cardiaca fetale (FHR). I dati FHR possono essere acquisiti sia in modo invasivo (mediante un elettrodo del cuoio capelluto inserito transvaginalmente fissato alla fontanella fetale), sia in modo non invasivo. Il metodo invasivo produce un segnale di migliore qualità (rapporto segnale-rumore più alto - SNR), poiché la frequenza cardiaca viene misurata direttamente dalla testa del feto. Sfortunatamente però l'approccio invasivo presenta una serie di svantaggi, in quanto aumenta la possibilità di infezioni e mette in pericolo la donna incinta e il suo feto. Proprio per questo, la tendenza attuale in medicina è quella di utilizzare metodi non invasivi [80-81-82]. Ma se il monitoraggio non invasivo è più adatto per garantire il comfort e la sicurezza sia del feto che della madre, le registrazioni fetali sono notevolmente degradate dalle influenze circostanti del feto come artefatti tecnici e biologici e specialmente dagli artefatti generati dalla madre (come i battiti cardiaci e contrazioni uterine), perciò è necessario ridurre o rimuovere questi segnali indesiderati.

La fonocardiografia convenzionale (PCG) si basa su una scansione non invasiva dei segnali acustici (suoni cardiaci generati dall'apertura e chiusura delle valvole cardiache) mediante un microfono posto sul torace del soggetto. Pertanto, i segnali PCG materni (mPCG) vengono acquisiti posizionando un microfono sul torace materno e i PCG fetali (FCG) vengono registrati posizionando un microfono sull'addome materno.

3 FONOCARDIOGRAFIA

3.1 DESCRIZIONE DELLA FONOCARDIOGRAFIA

La fonocardiografia è una metodica strumentale che consente la rappresentazione grafica dei fenomeni acustici prodotti dall'attività meccanica del cuore. I vantaggi pratici della fonocardiografia sull'ascoltazione clinica sono evidenti e molteplici. In primo luogo essa consente di ottenere una documentazione obiettiva dei reperti steto-acustici, utile nello studio delle cardiopatie evolutive e comunque indispensabile per ogni valido confronto, nel tempo, dei reperti stessi. Un altro importante vantaggio pratico della fonocardiografia consiste nella possibilità di superare, per mezzo di una fedele e accurata registrazione, alcune limitazioni psicoacustiche dell'ascoltazione clinica. All'ascoltazione, infatti, possono sfuggire alcuni fenomeni vibratorii di bassa frequenza; inoltre le vibrazioni di piccola ampiezza che seguono un soffio di ampiezza e durata notevole non vengono per lo più avvertite dall'orecchio umano. La possibilità di disporre di precisi riferimenti cronologici e l'impiego di registrazioni poligrafiche consentono, infine, di ascrivere con assoluta certezza i vari reperti acustici, a questa o a quella fase del ciclo cardiaco, contribuendo in modo decisivo all'interpretazione del loro significato clinico.

Negli ultimi vent'anni, con l'avvento del cateterismo cardiaco e il grande sviluppo della diagnostica emodinamica e angio-cardiografica, nonché con i progressi della cardiocirurgia, anche la fonocardiografia ha ricevuto un notevole impulso. Grazie alle correlazioni acustico-emodinamiche e anatomo-acustiche, divenute sempre più facili e immediate, essa ha permesso di attribuire un corretto significato clinico a molti reperti ascoltatori e oggi è considerata un mezzo di uso corrente per la valutazione preliminare del grado di severità di molte cardiopatie congenite e acquisite. Sul piano metodologico, sviluppi abbastanza recenti della tecnica fonocardiografica sono rappresentati dalla spettrofoniocardiografia (Geckeler; McKusick); dalla fonocardiografia ad alta velocità (Caniggia; Luisada) e soprattutto dalla fonocardiografia intracardiaca (Yamakawa; Lewis; Souliè; Luisada; Feruglio). Quest'ultima metodica consente di prelevare i rumori cardiaci direttamente dalle cavità del cuore e dai grossi vasi mediante speciali cateteri acustici o fonocateteri. Applicazioni particolari della tecnica fonocardiografica sono la fonoangiografia (registrazione dei rumori generati nei vasi periferici), la fonocardiografia fetale, la fonocardiografia esofagea e quella endouterina. [83]

3.2 STRUTTURA DEL FONOCARDIOGRAFO

La strumentazione impiegata per la registrazione del fonocardiogramma (FCG) è costituita essenzialmente dal microfono, dall'amplificatore, dai filtri e dal registratore vero e proprio che, operando in serie, costituiscono la cosiddetta catena di registrazione. I fenomeni vibratorii generati dall'attività cardiaca sono costituiti all'origine e sulla superficie toracica da una vasta gamma di

frequenze che vanno da pochi periodi (frequenze infrasonore) ad oltre 1500 periodi. Durante la trasmissione delle frequenze acustiche dalla cavità alla superficie precordiale tali frequenze, soprattutto quelle più basse, vengono notevolmente attenuate dalle strutture toraciche. Una volta raggiunta la superficie toracica, l'ampiezza delle vibrazioni decresce con il quadrato della frequenza, per cui le vibrazioni a più bassa frequenza risultano migliaia di volte più ampie di quelle a frequenza più alta. È compito della catena di registrazione garantire la raccolta di tutte le vibrazioni acustiche del torace, amplificare selettivamente le frequenze più alte e presentare in forma visiva o grafica, il più fedelmente possibile, l'intero spettro di vibrazioni acustiche generate dal cuore.

Il microfono è il primo anello della catena di registrazione. Esso trasforma le vibrazioni acustiche in variazioni di corrente. Dei vari tipi di microfono proposti per la fonocardiografia clinica, oggi vengono impiegati più comunemente quelli a cristallo piezoelettrico o a dispositivo elettrodinamico. L'accoppiamento al torace può essere di tipo "pneumatico" (realizzato con l'interposizione di una camera d'aria e l'impiego di una campana o di un diaframma stetoscopico) o di tipo "a contatto" (realizzato mediante un apposito percussore). I microfoni per fonocardiografia presentano come requisiti minimi: una risposta lineare per frequenze comprese tra 20 e 800 periodi e una dinamica utile di almeno 50 dB (livello massimo del segnale non distorto sul livello del rumore di fondo).

Il secondo anello della catena di registrazione, subito dopo il microfono, è rappresentato dal blocco dell'amplificatore e dei filtri. Il primo ha la proprietà di riprodurre in uscita, con la stessa forma ma con ampiezza maggiore, il segnale proveniente dal microfono; gli altri modificano, in funzione della frequenza, la risposta dell'amplificatore e del microfono. Il fonocardiografo dispone di almeno due altri filtri: uno per le basse frequenze (con curva molto piatta) e un altro per le frequenze alte (con curva molto ripida). Vengono oggi impiegati diffusamente anche i filtri passa-banda, con curve molto rapide (24 dB per ottava) per la registrazione selettiva di bande di frequenza ben definite. Il registratore vero e proprio costituisce l'ultimo anello della catena di registrazione. Le registrazioni sono di tipo oscillografico e vengono effettuate alla velocità di scorrimento della carta di 50 o 100 mm/s. I registratori oggi in uso coprono tutta la gamma di frequenze comprese fra 20 e almeno 800-1000 periodi; consentono l'iscrizione di una deflessione di almeno 15 mm per le frequenze più basse (20-100 periodi) e di 7.5 mm per quelle più alte; il ritardo per l'iscrizione del segnale non supera i 3 millesimi di secondo; il potere risolutivo del tracciato finale è tale da consentire un'agevole conta delle componenti sinusoidali di 100 periodi, registrate alla velocità della carta di 50 mm/s. Il registratore è dotato di almeno tre canali: uno per la registrazione di una derivazione elettrocardiografica (D2) utilizzata come tracciato di riferimento temporale; uno o più per il FCG (quando si opera con un solo canale i filtri vengono inseriti in successione, uno dopo l'altro), e infine

un canale è impiegato per la registrazione di un tracciato meccanico (polso carotideo o giugulare, apicocardiogramma, etc.) indispensabile per identificare talune componenti del FCG e per misurare la durata delle principali fasi del ciclo cardiaco.

La registrazione del FCG si effettua in ambiente tranquillo e possibilmente afono (cabina silente). Dopo un'accurata ascoltazione e dopo aver contrassegnato sul torace i punti o le aree di maggior interesse stetoacustico, si procede all'applicazione del microfono. Regolata l'amplificazione, scelti i filtri, ottenuti i segnali di accompagnamento (ECG, polsi) viene controllata la qualità delle tracce sull'apposito oscilloscopio e infine viene avviato il registratore.

3.3 FONOCARDIOGRAMMA NORMALE

Nel soggetto normale il FCG è costituito principalmente da due gruppi di oscillazioni: il primo e il secondo tono, separati da due intervalli acusticamente silenti: la pausa sistolica, più breve, fra il primo e il secondo tono, e la pausa diastolica, più lunga, fra il secondo tono e il primo tono del ciclo successivo. [83]

3.4 CLASSIFICAZIONE E RICONOSCIMENTO DEI TONI CARDIACI

I toni cardiaci sono eventi acustici brevi e transitori, prodotti dall'apertura e dalla chiusura delle valvole; sono divisi in toni sistolici e diastolici.

Il primo tono cardiaco (S1) (sistolico) è associato alla chiusura delle valvole bicuspidi e tricuspide all'inizio della sistole. È formato da oscillazioni aventi una frequenza compresa fra 25 e 150 periodi e un'ampiezza massima nella regione apicale e in sede mesocardica. Nel contesto del primo tono si distingue un gruppo di oscillazioni iniziali di bassa frequenza e piccola ampiezza, seguito da un secondo gruppo di frequenza e ampiezza notevolmente maggiori (le componenti principali) e da un terzo gruppo di oscillazioni terminali, di ampiezza limitata e bassa frequenza. La durata del primo tono è compresa tra 80 e 160 ms e aumenta con l'età.

Il secondo tono del cuore (S2) (diastolico) è generato dalla chiusura delle valvole semilunari, è costituito essenzialmente da poche vibrazioni per lo più riunite in due componenti principali, quella della valvola aortica e quella della valvola polmonare, di frequenza compresa fra 50 e 200 periodi e di ampiezza massima nel secondo spazio intercostale destro e sinistro. La durata del secondo tono è compresa fra 80 e 120 ms e anche questa tende ad aumentare con l'età.

I toni cardiaci normali possono presentare le componenti principali sdoppiate: in tal caso, l'intervallo fra le componenti non supera tuttavia i 40 ms. Lo sdoppiamento del secondo tono varia con gli atti respiratori ed è massimo alla fine dell'inspirazione.

Accanto ai toni principali, più frequentemente nei soggetti giovani e con parete toracica sottile, non è infrequente la registrazione di un terzo tono e di un tono atriale (o quarto tono).

Il terzo tono è costituito da una o due oscillazioni di piccola ampiezza (50% rispetto alle componenti principali del primo tono), che s'inscrivono ad un intervallo variabile, non inferiore a 120 ms dopo il secondo tono, e sono più spesso evidenziabili alla punta o nell'area del ventricolo destro. [83]

Il terzo tono (S3) si verifica in protodiastole, quando il ventricolo è dilatato e ha una compliance ridotta. In particolare avviene durante la fase di riempimento ventricolare diastolico passivo e nei soggetti adulti è di solito indice di una grave disfunzione ventricolare; Il tono S3 del ventricolo destro è udibile meglio durante l'inspirazione perché la pressione negativa intratoracica aumenta il riempimento del ventricolo destro. Al contrario il tono S3 del ventricolo sinistro si ausculta meglio durante l'espiazione a causa della maggiore vicinanza del cuore alla parete toracica. [84]

Il quarto tono (S4) è anch'esso costituito da poche vibrazioni di piccola ampiezza e bassa frequenza, più evidenti nelle registrazioni effettuate all'apice e sul mesocardio, le quali s'inscrivono in fase presistolica, in stretto rapporto cronologico con l'onda P, e durano in media 30 ms [83]. S4 viene prodotto dall'aumentato riempimento ventricolare, dovuto alla contrazione atriale, verso la fine della diastole. È simile a S3. Durante l'inspirazione, il tono S4 del ventricolo destro aumenta e il tono S4 del ventricolo sinistro diminuisce. S4 è molto più frequente di S3 ed è indice di una disfunzione ventricolare meno grave, abitualmente diastolica. L'S4 è assente nella fibrillazione atriale (perché gli atri non si contraggono), ma è quasi sempre presente nell'ischemia miocardica acuta o subito dopo un infarto del miocardio [84].

S3 e S4 non sono comuni negli adulti e la loro presenza è un segno di insufficienza valvolare (il cosiddetto galoppo proto-diastolico e presistolico) [85-86].

Fra i toni cardiaci del FCG e i tracciati di riferimento più comuni esistono rapporti cronologici abbastanza costanti. Così le componenti principali del primo tono s'inscrivono ad un intervallo che al massimo giunge 55-60 ms dopo l'inizio dell'onda Q (intervallo elettro-meccanico) e corrispondono praticamente all'onda R dell'ECG (Figura 19); Il secondo tono s'inscrive invece in corrispondenza della branca discendente dell'onda T dell'ECG (Figura 19); Il terzo tono s'inscrive più o meno in corrispondenza dell'onda U dell'ECG.

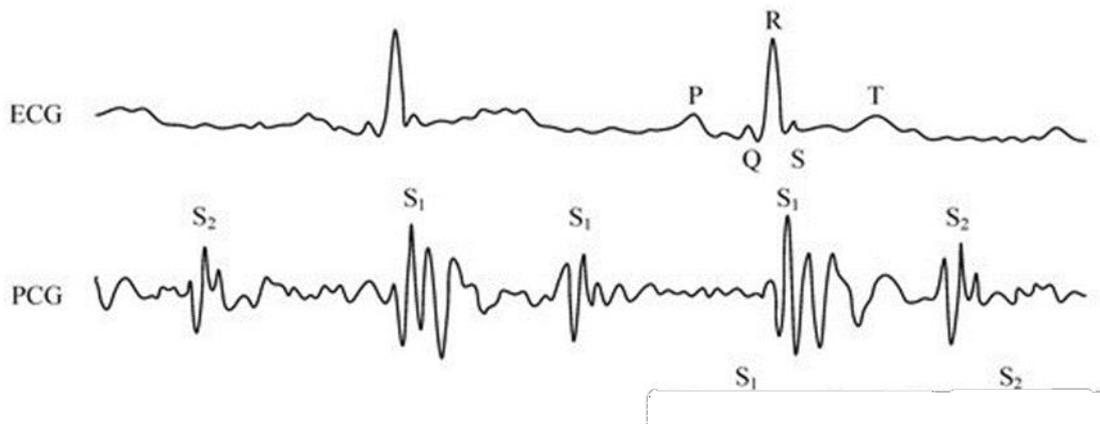


Figura 19 relazione tra un tracciato ECG e i primi due toni cardiaci

Circa l'origine delle vibrazioni acustiche che compongono i toni cardiaci essa viene generalmente riferita da un lato alla contrazione delle pareti muscolari del cuore e alla corrente ematica (oscillazioni di bassa e media frequenza) e dall'altro ai movimenti di chiusura, di apertura e alla messa in tensione delle valvole (componenti di alta frequenza). L'accordo tuttavia non è ancora completo sul meccanismo di origine di tutte le componenti del FCG. Secondo vedute recenti basate sulla fonocardiografia intracardiaca, sulle correlazioni acustico-emodinamiche e su ricerche sperimentali condotte in circolazione extracorporea, le componenti principali del primo tono originerebbero tutte nel ventricolo sinistro e sarebbero prodotte dalla tensione di tutte le strutture muscolari, tendinee e valvolari che formano questa cavità (Luisada). Le componenti aortica e polmonare del secondo tono sarebbero prodotte dalla tensione delle valvole semilunari aortiche e polmonari. Il terzo tono dovrebbe essere di origine essenzialmente muscolare e sarebbe dovuto a vibrazioni della parete ventricolare durante la fase di riempimento rapido. Il tono atriale invece potrebbe avere una genesi multipla: vibrazioni della parete atriale (componente iniziale del tono), movimenti della tricuspide e vibrazioni della parete ventricolare (componente tardiva del tono) durante il riempimento rapido prodotto dalla contrazione atriale (Calò). Ulteriori studi sono necessari per una migliore comprensione dei meccanismi di origine dei toni cardiaci. [83]

3.4.1 Fonocardiogramma patologico: toni patologici

Le alterazioni patologiche dei toni cardiaci comprendono le variazioni di ampiezza del primo e del secondo tono, i loro sdoppiamenti anomali e la comparsa di toni aggiunti, sistolici e diastolici.

L'ampiezza del primo tono aumenta nella stenosi mitralica, negli stati ipertensivi e in talune aritmie, diminuisce nelle miocardiopatie, nell'insufficienza mitralica e nel blocco atrio-ventricolare (a-v) di primo grado. L'ampiezza delle componenti principali del secondo tono aumenta negli stati ipertensivi e diminuisce nelle stenosi delle valvole semilunari. L'ampiezza del primo e del secondo tono

diminuisce talora notevolmente nello scompenso, nei versamenti pericardici, nell'enfisema polmonare.

Uno sdoppiamento patologico del primo tono, con intervallo fra le due componenti principali superiore a 40 ms, si verifica quando la contrazione dei due ventricoli è asincrona (blocco di branca destra) o quando la fase di contrazione isometrica dei due ventricoli è diversa (ipertensione sistemica o polmonare; stenosi delle semilunari). Uno sdoppiamento patologico del secondo tono si può verificare per un ritardo della componente polmonare (difetto interatriale, stenosi polmonare, blocco di branca destra) o della componente aortica (stenosi aortica, blocco di branca sinistra). In quest'ultimo caso la componente aortica può iscriversi dopo quella polmonare, realizzando uno sdoppiamento del secondo tono. Caratteristica peculiare dello sdoppiamento del secondo tono nelle comunicazioni interatriali è quella di essere "fisso", cioè di non variare in maniera apprezzabile durante i movimenti respiratori.

I click possono invece avere diverse origini (pericardica, pleuropericardica, mitralica). [83] I click si verificano esclusivamente durante la sistole; si distinguono da S1 e S2 per la loro maggior tonalità e per l'inferiore durata. Alcuni click si verificano in momenti diversi durante la sistole quando si modifica l'emodinamica. I click possono essere singoli o multipli [84]. Un click telesistolico costituisce una delle componenti principali del FCG nella sindrome del prolasso mitralico.

I toni aggiunti diastolici sono costituiti dal tono di apertura delle valvole atrioventricolari (schiocco di apertura mitralica o tricuspide), dai click protodiastolici (per lo più di origine pericardica) e del terzo e/o quarto tono di ampiezza aumentata, i quali realizzano i cosiddetti ritmi di galoppo (atriale, ventricolare o di sommazione). Lo schiocco di apertura delle valvole atrioventricolari è costituito da un breve gruppo di oscillazioni di frequenza elevata che seguono il secondo tono a distanza variabile da 60 a 120 ms. Lo schiocco di apertura mitralica è spesso udibile e poco diffuso. Quando sono entrambi presenti, lo schiocco di apertura tricuspide precede quello mitralico.

Nel galoppo presistolico il tono aggiunto è costituito da un notevole aumento di ampiezza delle componenti tardive del tono atriale. Esso è presente nei sovraccarichi ventricolari (cardiopatia ipertensiva o ischemica, vizi valvolari, etc.).

Nel galoppo ventricolare il tono diastolico compare nel tempo indicato per il terzo tono (oltre 120 ms) e ha un'ampiezza che di solito supera il 50% dell'ampiezza del primo tono.

Nel galoppo di sommazione, il terzo e il quarto tono patologico si sommano per la brevità della pausa diastolica a seguito dell'aumento della frequenza cardiaca. [83]

3.5 SOFFI CARDIACI

I soffi nel FCG sono costituiti da gruppi di vibrazioni che si distinguono dai toni normali o patologici, per durata e frequenza. Vengono infatti indicati come soffi, dei treni di oscillazioni aventi una durata di almeno 0,20 s e di frequenza per lo più compresa fra 80 e 800 periodi, anche se alcune componenti possono talora raggiungere valori molto più elevati [83].

I soffi sono generati dalla turbolenza del flusso ematico e possono prodursi nelle seguenti condizioni: a) aumento della portata; b) ridotto calibro di un tragitto normale (vaso, valvole) o patologico (pervietà settali, dotto arterioso); c) diminuita viscosità del sangue.

I soffi possono essere sistolici, diastolici o continui. Per quanto riguarda i soffi extracardiaci, la loro origine è da attribuire a modificazioni del pericardio, della pleura o dei polmoni, per effetto delle contrazioni cardiache.

La classificazione dei soffi intracardiaci si basa sui loro parametri fondamentali: ampiezza, frequenza, durata, configurazione, e soprattutto sul momento in cui si verificano all'interno del ciclo cardiaco.

I soffi sistolici, a seconda che occupino tutta la piccola pausa o solo una parte di essa, vengono indicati come olosistolici, protosistolici, meso- e/o telesistolici. Analoga classificazione viene usata per i soffi diastolici. Una classificazione, che tiene conto soprattutto del meccanismo patogenetico (Leatham), distingue i soffi in due categorie: soffi da rigurgito e soffi da eiezione.

I soffi sistolici da rigurgito s'iniziano per lo più con il primo tono, occupano tutta la sistole superando talora il secondo tono, e assumono una configurazione rettangolare. Essi sono tipici dell'insufficienza mitralica e tricuspidaie, e delle comunicazioni interventricolari semplici.

I soffi sistolici da eiezione s'iniziano dopo il primo tono, cessano prima del secondo tono e assumono una configurazione a losanga. Essi sono presenti nelle stenosi delle valvole aortiche e polmonari.

I soffi diastolici da rigurgito s'iniziano a ridosso delle componenti principali del secondo tono e assumono per lo più una configurazione in calando. Sono tipici delle insufficienze delle valvole aortiche e polmonari.

I soffi diastolici da eiezione s'iniziano in corrispondenza del tono di apertura delle valvole atrioventricolari e quindi dopo un distinto intervallo dal secondo tono. Essi assumono una configurazione in calando nella prima parte e in crescendo nella parte finale della diastole (rinforzo presistolico). Sono tipici delle stenosi mitralica e tricuspidaie.

Accanto a tali varianti devono essere anche ricordati i soffi continui i quali occupano la pausa sistolica e quella diastolica, assumono di solito una configurazione a losanga presentando le oscillazioni più ampie in corrispondenza del secondo tono. Sono tipici della pervietà del dotto arterioso e delle fistole arterovenose.

Non tutti i parametri fondamentali dei soffi sono ugualmente analizzabili con il FCG. Ad esempio la tonalità “aspra” o “dolce” di un soffio è rappresentata soltanto dal relativo prevalere di frequenze rispettivamente “basse” o “alte”. Un aspetto particolare è presentato dai soffi di tonalità musicale. Facilmente riconoscibili all’ascoltazione come pigolii, gridi di gabbiano, etc., sul FCG appaiono formati da una serie di vibrazioni regolari e periodiche (armonica fondamentale e armoniche multiple). I soffi musicali possono essere sistolici (stenosi aortica calcifica, insufficienza mitralica arteriosclerotica o secondaria a distacco parziale di una protesi valvolare) o diastolici (rottura e perforazione di una cuspidi aortica).

Quando la circolazione aumenta, come avviene durante la gravidanza, l’anemia, e l’ipertiroidismo, un soffio venoso continuo è spesso percepito nella fossa sopraclavicolare destra; questo soffio venoso si verifica anche normalmente nei bambini. Il suono, originato da un flusso aumentato nei vasi mammari dilatati (soffio mammario), può essere scambiato per un soffio cardiaco continuo. Il soffio mammario è tipicamente percepito meglio sul seno al livello del secondo o del terzo spazio intercostale di destra o sinistra e, anche se spesso è classificato come continuo, di solito è più forte durante la sistole [83].

3.6 FONOCARDIOGRAFIA INTRACARDIACA

La ricognizione acustica delle cavità cardiache e dei grossi vasi presenta una peculiarità del tutto singolare. I soffi, per la via intracardiaca, vengono praticamente registrati solo nella cavità che accoglie il getto di sangue che li produce. Così, ad esempio, il soffio mesosistolico della stenosi polmonare è rilevato solo nell’arteria polmonare e scompare bruscamente appena il fonocatteter è ritirato nel ventricolo sottostante. Lo stesso dicasi del soffio olosistolico delle comunicazioni interventricolari, registrabile solo nel ventricolo destro; del soffio continuo del dotto arterioso pervio, registrabile solo nell’arteria polmonare ed i molti altri reperti acustici. Da questa singolare caratteristica derivano l’utilità pratica e il valore diagnostico della fonocardiografia intracardiaca [83].

3.7 FONOCARDIOGRAFIA FETALE

Mediante l’applicazione di un microfono sull’addome materno o l’introduzione di una sonda acustica direttamente nella cavità uterina (Feruglio) è possibile registrare il FCG fetale. I toni fetali, negli ultimi mesi di gravidanza, hanno le caratteristiche seguenti:

Primo tono: formato in media da 3-4 oscillazioni principali di cui le prime due di frequenza leggermente superiore alla terza. Ha una durata media 70-80 ms e una frequenza media 50-70 periodi.

Secondo tono: oscillazioni mono- o bifascicolari; ha una durata media 20 ms; e frequenza media 100 periodi.

Terzo tono: non sempre presente, è costituito da una o due oscillazioni di piccola ampiezza e bassa frequenza.

Piccola pausa: dura in media 120-140 ms

Grande pausa: dura in media 180-200 ms

Nel feto normale non si apprezzano soffi. La presenza di un soffio meso/telesistolico fetale è generalmente considerata indice di compressione o di inginocchiamento del funicolo. Buona parte delle malformazioni cardiache sono mute nel feto per il particolare assetto del circolo sistemico e polmonare, e per l'identità dei regimi pressori in essi presenti [83].

Ottimizzare e migliorare gli esiti fetali e materni durante la gravidanza, il travaglio e il parto è l'obiettivo principale del monitoraggio fetale. L'applicazione della fonocardiografia fetale, FPCG, è limitata all'analisi della frequenza cardiaca fetale (FHR) ed è vista come un mezzo non invasivo per l'acquisizione di dati; L'attuale standard di cura nel monitoraggio fetale sospetta che la frequenza cardiaca fetale sia predittiva delle complicazioni della gravidanza [87] e che la maggior parte delle anomalie cardiache fetali abbia qualche manifestazione sulla morfologia della FECG (elettrocardiografia fetale) e della FMCG (magnetocardiografia fetale). Tuttavia, queste tecniche richiedono una strumentazione complessa [90,92,93] e nel caso della fonocardiografia fetale, il suo utilizzo è ulteriormente limitato da un rapporto segnale/rumore (SNR) povero a causa della presenza di luce ambientale [94] e a causa di interferenze del segnale materno; perciò, anche se questa tecnica avrebbe le potenzialità per monitorare lo sviluppo fetale durante il primo e secondo trimestre, così come durante travaglio, viene utilizzata solo come strumento di diagnosi secondaria nell'antepartum.

3.7.1 Morfologia del fonocardiogramma fetale

FPCG si basa su una tecnica acustica passiva in cui al feto non viene trasmesso nessun tipo di energia. Il segnale dei suoni cardiaci fetali (FHS), acquisito dal corpo materno attraverso il trasduttore, è una sovrapposizione di varie componenti acustiche e pressorie variabili nel tempo. Essenzialmente, i componenti fetali provengono da suoni cardiaci fetali, dalla respirazione fetale e dai movimenti fetali, e i componenti materni provengono dai suoni cardiaci materni, dai movimenti materni, dai suoni di organi materni e dalle vibrazioni ambientali che si propagano attraverso il corpo materno. Inoltre,

interferenze di linea elettrica, rumore di riverbero e rumore di fondo contribuiscono a comporre il segnale FPCG. Questa tecnica permette di rilevare informazioni clinicamente utili che non possono essere ottenute con metodi come MCG, ECG, ultrasuoni e pulsossimetria.

Vari studi hanno riportato e proposto diversi parametri che forniscono informazioni diagnostiche piuttosto utili. È stato riferito che l'analisi temporale del FHS può potenzialmente fornire informazioni sulle dimensioni fisiche, la funzione e la forza dei muscoli cardiaci fetali [96] mentre l'analisi spettrale dello stesso segnale FHS può potenzialmente rivelare informazioni sulla maturità fetale. L'elaborazione del FPCG permette di rilevare la presenza di respirazione fetale, respirazione materna e gli stati comportamentali fetali. Anche se le informazioni riguardanti l'origine di varie anomalie cardiache e malattie cardiache congenite non è stata ancora identificata [98], l'analisi dei suoni cardiaci fetali può fornire informazioni critiche su vari fallimenti cardiaci [99] e malattie cardiache congenite [100].

Sebbene il potenziale diagnostico del segnale FPCG sia molto alto, la sua analisi ed elaborazione è piuttosto impegnativa. Il segnale FHS è relativamente debole e presenta un basso SNR a causa dei seguenti fattori:

- La fonte acustica e il trasduttore sono fisicamente distanti
- Il segnale sonoro generato si propaga attraverso un percorso di trasmissione variabile nel tempo che è costituito da liquido amniotico, dalla parete muscolare dell'utero, strati di tessuto grasso e ossa o cartilagine. Ai confini di ciascuno di questi strati, il suono viene attenuato, riflesso e rifratto principalmente a causa della dispersione e del disadattamento dell'impedenza [91]. Come risultato di questo smorzamento, FHS ha una banda di frequenza molto stretta [101, 102].
- La presenza del S2 nel segnale FPCG denotato è incerta [103].
- I FHS sono al limite della soglia di udibilità [104].

La posizione del feto, l'obesità materna, la posizione della placenta e la posizione di acquisizione dei dati giocano un ruolo cruciale nel determinare l'SNR del segnale FPCG e i suoi componenti, in particolare il FHS.

I suoni cardiaci sono generati dallo spostamento e dal rimodellamento dei muscoli cardiaci, dalle vibrazioni del miocardio, dall'apertura/chiusura dei foglietti valvolari e dal flusso di sangue, che si verificano durante il ciclo cardiaco [96]. Poiché nel feto il terzo e il quarto suono cardiaco sono praticamente non rilevabili [105] i FHS saranno costituiti principalmente da onde S1 e S2 che si presentano periodicamente, dove l'istanza temporale di S1C relativa a S2C e l'istanza temporale di

S1C relativa a S2P rappresenteranno rispettivamente le durate sistoliche e diastoliche (Figura 20). L'istanza temporale di S1C rispetto a S1P, cioè la distanza tra i battiti, rappresenta la frequenza cardiaca.

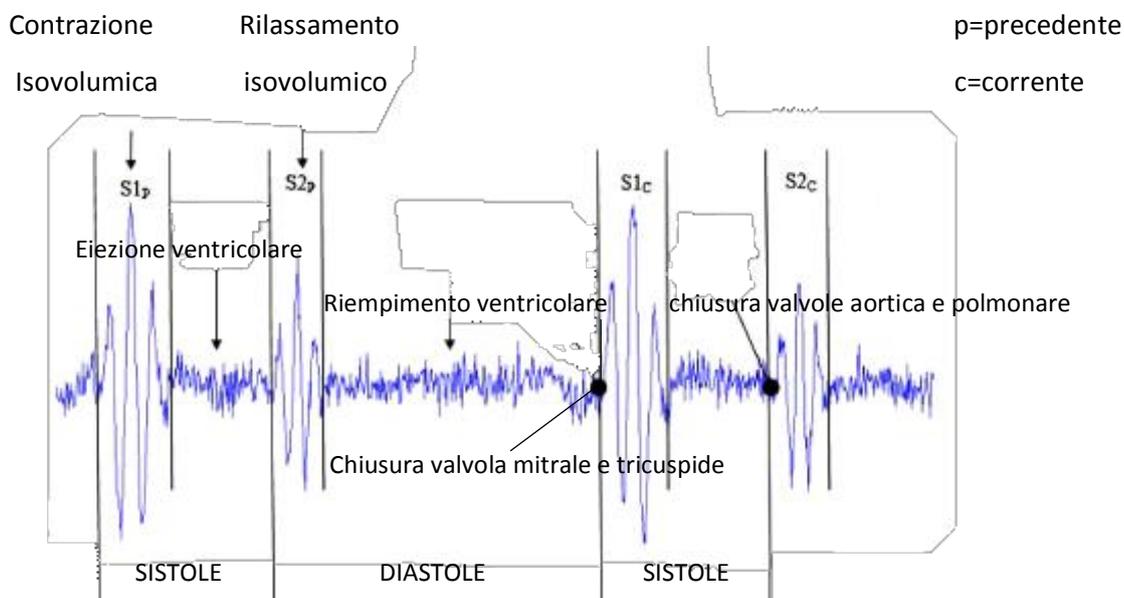


Figura 20 Rappresentazione nel dominio del tempo di FHS

Le differenze di pressione che si verificano attraverso le valvole, le dimensioni dei tessuti vibranti, dei muscoli e delle valvole, le loro proprietà rispetto all'elasticità, alla tensione e alla densità, il volume del sangue nel cuore, i vasi, la regione intracranica, le condizioni fisiche del mezzo di eccitazione vibrazionale e le dimensioni del cuore stesso sono alcuni fattori che determinano la proprietà di non stazionarietà dei FHS [89,108,109]. Inoltre anche l'età gestazionale e la maturità fetale contribuiscono alla variabilità dei suoni cardiaci fetali [89,93,105,107,110].

La posizione fetale può giocare un ruolo dominante nel determinare le caratteristiche dei FHS, in particolare le frequenze centrali. Esistono significative differenziazioni spettrali della FHS dovute alla posizione fetale. Il feto di solito si stabilisce in una posizione a testa in giù conosciuta come "vertice" entro il terzo trimestre. La probabilità che il feto acquisisca altre posizioni è molto bassa dopo la metà del terzo trimestre [88].

I movimenti fetali possono essere classificati in base alla durata delle forme d'onda come segue:

- I movimenti che durano più di 4 s sono movimenti corporei grossolani di tipo rotatorio.
- I movimenti che durano da 1 a 3 s sono solitamente dovuti al movimento della testa e degli arti.

-I movimenti a rischio che durano meno di 1,5 s includono la respirazione fetale, il singhiozzo, i sospiri e i movimenti di trasalimento della testa [111, 112].

Tutti i movimenti fetali tranne i movimenti relativi alla respirazione fetale possono essere considerati come artefatti presenti nella componente fetale poiché questi eventi non sono presenti nell'intera durata del segnale durante i periodi di antepartum e intrapartum. Il feto, pur non utilizzando i polmoni per respirare nel grembo materno, crea dei movimenti simili alla respirazione conosciuti come Respirazione Fetale (FR) che sono comunemente osservati durante i test di monitoraggio fetale. FR è un segnale periodico a bassa frequenza con una componente di pressione inspiratoria ed espiratoria limitata tra 0.3-1.5 Hz. Quando sovrapposta ai FHS, la respirazione fetale colpisce specificamente il periodo fondamentale, cioè la frequenza cardiaca di un segnale FPCG [105]. Così, la respirazione fetale provoca la deriva della linea di base nel segnale FPCG e i movimenti fetali possono apparire come impulsi.

3.7.2 Componenti materne

Oltre ai movimenti fetali è importante considerare e analizzare le componenti materne, le quali hanno una certa influenza sul tracciato FPCG. Molti studi in letteratura hanno riportato varie interpretazioni dei suoni cardiaci materni (MHS), che sono stati descritti come:

- impulsi originati dal suono del flusso sanguigno all'interno delle arterie materne con un'ampiezza relativa superiore a FHS, FR, MR, e limitato in banda entro 8-25 Hz.
- suoni provenienti dal cordone ombelicale.
- onde di impulso periodiche originate dal suono del flusso sanguigno aortico limitato in banda tra 10 e 50 Hz, con uno spostamento del picco da 30 Hz a 60 Hz a causa della sovrapposizione di MHS e dell'interferenza della linea di alimentazione.
- come segnali periodici a due toni provenienti dal cuore materno.

Da una panoramica delle caratteristiche nel dominio del tempo e della frequenza dei MHS, riportate nella letteratura della fonocardiografia fetale, le quali includono la frequenza cardiaca materna (MHR) in battiti al minuto (BPM) e il valore medio della diffusione temporale dei suoni cardiaci materni S1 (MSS1) e S2 (MSS2) in secondi (s), si può osservare che il segnale MHS è un segnale periodico a banda stretta non stazionario, limitato tra 10 e 40 Hz. Questo segnale MHS contiene la sua frequenza centrale intorno ai 15-20 Hz e la potenza delle altre armoniche dipende fortemente dalla posizione di acquisizione dei dati. I segnali cardiaci materni hanno maggiore ampiezza relativa dei suoni cardiaci fetali (FHS), della respirazione fetale (FR), della stessa respirazione materna (MR),

dei suoni digestivi materni (MDS) e anche del rumore di fondo. A causa della loro natura periodica e dell'alta correlazione nella banda di frequenza con i suoni cardiaci fetali (FHS), la separazione dei suoni cardiaci materni (MHS) dal segnale fonocardiografico fetale (FPCG) riporta diversi problemi. Proprio per questo, lo studio dei suoni cardiaci materni può essere molto utile nel monitoraggio dello stato di salute della madre e del feto solo se è possibile una separazione fedele dell'MHS stesso dai FHS.

I suoni dell'organismo materno, i MOS, sono creati dalla vibrazione di vari organi materni e possono essere distinti in MR, respirazione materna, MUC, contrazioni uterine materne, MDS, suoni digestivi materni e altri componenti di pressione sconosciuti. MR è un segnale periodico a bassa frequenza limitato tra 0,2-0,5 Hz. MR ha un'ampiezza relativamente più alta in confronto a FHS e al rumore di fondo. I MUC sono segnali vibratorii a bassa frequenza creati a causa della contrazione dei muscoli uterini. La frequenza, l'intensità e la durata del MUC è altamente correlata alla settimana di gestazione.

3.7.3. Componenti addizionali

I componenti aggiuntivi che si possono osservare in un FPCG derivano dall'interferenza della linea di alimentazione (PLI), dal rumore di riverbero (RN), dal sensore e dal rumore di fondo (SBN). PLI è un segnale indesiderato a banda stretta con frequenza centrale a 50/60 Hz. Il PLI si sovrappone in frequenza con FHS, MHS e componenti MR e come risultato di questa sovrapposizione, il SNR del segnale FPCG viene fortemente influenzato in quanto il PLI crea picchi indesiderati, complicando l'analisi e l'elaborazione. Il movimento frazionario della testa del sensore crea impulsi di alta ampiezza che vengono intrappolati con le onde sonore che si propagano lungo la guida del suono. Le onde intrappolate vengono riflesse avanti e indietro lungo la guida del suono con il risultato di più picchi di risonanza che degradano gravemente il SNR del segnale acquisito [95]. Questo fenomeno crea il rumore di riverbero, mentre il rumore proveniente dall'ambiente di registrazione, dovuto al parlato e ad altri suoni, si traduce in rumore di fondo. Sia il rumore del sensore che il rumore di fondo sono segnali bianchi gaussiani casuali a banda larga. Nel contesto di un FPCG, questo segnale a banda larga esiste a tutte le frequenze per l'intera durata dell'acquisizione dei dati e si traduce in un cambiamento della media e della varianza del segnale acquisito.

La raccolta dei dati dal FPCG di alta qualità è possibile solo quando si considera l'impatto dell'approccio di acquisizione dei dati e del sistema di acquisizione dei dati. L'approccio di acquisizione dei dati definisce il tipo di dati da acquisire e la posizione dell'acquisizione dei dati a seconda del termine della gravidanza, mentre il sistema di acquisizione dati configura l'hardware che viene utilizzato per l'acquisizione dei dati. L'approccio di acquisizione dei dati FPCG può essere non

invasivo o invasivo. FPCG non invasivo è l'acquisizione di dati dall'addome materno utilizzando un sensore acustico, mentre, FPCG invasivo è l'acquisizione di dati da un sensore acustico intrauterino. È importante notare che la FPCG non invasiva può essere utilizzata in qualsiasi fase della gravidanza; tuttavia, l'uso della FPCG invasiva è limitato al travaglio. La maggior parte dei dati viene quindi rilevata nel periodo dell'antepartum, periodo in cui il movimento del feto è molto minimo, perciò, sulla base di questa osservazione, è stato sviluppato un sistema di array di sensori per l'acquisizione del più alto rapporto segnale/rumore SNR del segnale FHS dall'addome materno; inoltre con lo sviluppo di algoritmi di cancellazione del rumore, studi recenti si sono spostati verso l'uso di sistemi di acquisizione dati multicanale concentrandosi principalmente sulla cancellazione del rumore di fondo.

3.8 ANALISI IN FREQUENZA DEL SEGNALE FCG

Durante l'auscultazione cardiaca utilizzando uno stetoscopio digitale, è possibile registrare un fonocardiogramma (FCG) per il monitoraggio quotidiano di un soggetto. Oltre al dominio del tempo, il segnale FCG contiene informazioni aggiuntive nel dominio della frequenza. L'analisi dello spettro di frequenza del FCG è cruciale, ad esempio, per rilevare suoni cardiaci anormali come soffi [114,115] o suoni cardiaci divisi [116, 117]. Inoltre, la gamma di frequenze del FCG è interessante per la classificazione dei suoni cardiaci. Quindi, gli algoritmi di classificazione potrebbero utilizzare le componenti di frequenza dei suoni cardiaci come caratteristiche [118, 119] o il miglioramento del filtraggio del FCG per classificare correttamente i suoni cardiaci [120].

Esistono diversi metodi per l'analisi in frequenza del FCG, esemplare la trasformata di Fourier (FT). Tuttavia, poiché un segnale FCG non è stazionario, l'FT è solitamente sostituita dalla trasformata di Fourier di breve durata (STFT) [121]. Anche la trasformata wavelet continua (CWT), che offre il vantaggio di una risoluzione ad alta frequenza [114], è ben consolidata per l'analisi in frequenza.

3.8.1 Trasformata di Fourier di breve durata

Applicando la trasformata di Fourier (FT) su un segnale $x(t)$, vengono estratte le singole componenti spettrali di $x(t)$. Tuttavia, se $x(t)$ è non stazionario, è impossibile risalire al segnale nel dominio del tempo, poiché la coerenza del tempo e della frequenza è irrecuperabile. Quindi, è stata introdotta la STFT, che affronta questo problema calcolando le componenti spettrali solo entro una finestra di tempo limitata, in cui la stazionarietà è approssimata. Ciò richiede intrinsecamente che il segnale sia stazionario durante questa finestra temporale [122]. La finestra viene spostata lungo l'asse del tempo

e si sovrappone alla precedente. Al fine di limitare il segnale completo $x(t)$ all'intervallo della finestra, $x(t)$ viene moltiplicato per una funzione finestra $w(\tau)$ e lo STFT [123] è calcolato come (1):

$$S(t, \omega) = \int_{-\infty}^{\infty} x(\tau) w(\tau - t) e^{-j\omega\tau} d\tau \quad (1)$$

La scelta della lunghezza della finestra e della sovrapposizione è cruciale, poiché la risoluzione del tempo e della frequenza dipendono fortemente da essa. Una finestra temporale lunga corrisponde a una risoluzione bassa e ad alta frequenza e viceversa una finestra temporale breve.

3.8.2 Trasformata di Wavelet continua

Le trasformazioni Wavelet (WT) mappano una forma d'onda del dominio del tempo nel dominio della frequenza - tempo, fornendo una buona localizzazione sia nel dominio del tempo che in quello della frequenza. La WT controlla la somiglianza del segnale dato e la funzione di base wavelet eseguendo una convoluzione del segnale dato con una finestra variabile nel tempo conosciuta come wavelet madre. La traslazione e la dilatazione della wavelet madre fornisce una buona risoluzione temporale per le frequenze più alte e una buona risoluzione di frequenza per le frequenze più basse. Così una wavelet più stretta è impiegata per estrarre componenti ad alta frequenza e una wavelet allungata per estrarre componenti a bassa frequenza del segnale [113]. WT è una tecnica di de-noising ben nota nell'elaborazione del segnale FPCG.

Le trasformate Wavelet sono diventate ben note come strumenti utili per varie applicazioni di elaborazione del segnale. La trasformata wavelet continua (CWT) è un'alternativa alla STFT per analizzare lo spettro di frequenza dei suoni cardiaci. La trasformata wavelet di un dato segnale $x(t)$ è definito come (2) [124]:

$$W(t, a) = \frac{1}{\sqrt{|a|}} \int_{-\infty}^{\infty} x(\tau) \varphi\left(\frac{t-\tau}{a}\right) d\tau \quad (2)$$

dove a è il fattore di scala del wavelet e φ è la funzione wavelet. Per l'analisi del suono cardiaco, la trasformata di wavelet è molto utile poiché ha una buona risoluzione tempo-frequenza [125].

4 VALUTAZIONE DELL'ASSOCIAZIONE DELLE FREQUENZE CARDIACHE GEMELLARI

4.1 DESCRIZIONE DATI

La finalità di questo studio è stata quella di individuare e studiare le relazioni esistenti tra le frequenze cardiache di feti gemelli.

I dati (Figura 21) su cui abbiamo basato il nostro lavoro sono stati estratti dal "Shiraz University (SU) fetal heart sounds database" [126], un database open source disponibile su PhysioNet [127], e prendono in considerazione sette coppie di gemelli con le seguenti caratteristiche:

- La prima coppia di gemelli (F93017) è nata alla 29° settimana di gravidanza a causa della rottura pretermine delle membrane. La madre, di 27 anni, presentava un BMI (dall'inglese body mass index, indice di massa corporea) di 27.3.
- La seconda coppia (F93023) è nata alla 37° settimana di gravidanza. La madre di 28 anni, presentava un BMI di 28.4 ed è stata ricoverata a causa della crescita più lenta da parte di uno dei due gemelli.
- La terza coppia di gemelli (F93031) è nata alla 32° settimana di gravidanza. La madre di 20 anni, presentava un BMI pari a 25. In questo caso non è stata riportata alcuna storia clinica.
- La quarta coppia di gemelli (F93050) è stata ricoverata a causa di un ritardo della crescita riscontrato in uno dei due gemelli. I gemelli sono nati alla 31° settimana di gravidanza, da una mamma di 28 anni con un BMI di 24.9.
- La quinta è una coppia di gemelli (F93102) nati alla 37° settimana di gravidanza. La madre di 16 anni aveva un BMI di 26.1.
- La sesta coppia di gemelli (F93103) è nata alla 26° settimana di gravidanza. La madre di 28 anni, con un BMI di 26.8, è stata ricoverata a causa della lenta crescita del gemello di destra.
- La settima coppia (F93105) è nata alla 37° settimana di gravidanza. La madre di 31 anni presentava un BMI di 28.9.

Per le coppie di gemelli numero 17,31,102 e 105, non è stata riportata alcuna storia clinica. Di conseguenza queste coppie, durante il nostro studio, sono state considerate come coppie di gemelli "sani" e inserite nel corrispondente gruppo: "gemelli sani".

In particolare è da sottolineare che la rottura pretermine delle membrane (PROM), riportata nella storia clinica della mamma dei gemelli numero 17, non ha avuto ripercussioni sul benessere dei feti.

Per le coppie di gemelli numero 23,50 e 103 la storia clinica indica invece una restrizione della crescita fetale, una delle complicanze più spesso presenti nelle gravidanze gemellari e che può

interessare uno solo o entrambi i feti. Per questo motivo, nello studio condotto, queste coppie di gemelli sono state inserite nel gruppo dei “malati”.

Le registrazioni dei segnali FPCG su cui abbiamo lavorato avevano tutte una durata temporale superiore ad un minuto.

Soggetto	Numero di gravidanze/ aborti/ sopravvissuti	BMI materno	Termine della gravidanza	Età materna	Storia clinica	Durata registrazione – gemello destro	Durata registrazione – gemello sinistro
F93017	3/2/0	27,3	29	27	PROM	91 s	91 s
F93023	2/1/0	28,4	37	28	Gemelli ricoverati per un ritardo della crescita in uno dei due	91 s	90 s
F93031	1/0/0	25	32	20		91 s	91 s
F93050	2/1/0	24,9	31	28	Gemelli ricoverati per un ritardo della crescita in uno dei due	91 s	90 s
F93102	1/0/0	26,1	37	16		101 s	131 s
F93103	2/1/0	26,8	26	28	Ricoverato in ospedale per la lenta crescita del feto destro	90 s	92 s
F93105	1/0/0	28,9	37	31		93 s	90s

Figura 21 tabella riportante i dati dei feti analizzati

4.2 METODI

Il punto di partenza di questo studio è stato estrarre dalle registrazioni dei fonocardiogrammi fetali a nostra disposizione tutti i picchi S1, corrispondenti al primo tono cardiaco generato dalla chiusura delle valvole atrio-ventricolari.

Per far questo è stato utilizzato l'algoritmo "Advanced delineator for fetal phonocardiography" (AdvFPCG-Delineator) [128].

Ogni segnale del FPCG, è stato normalizzato, dividendolo per la sua ampiezza massima, in modo da assicurarci un'identificazione corretta dei picchi, e successivamente ricampionato, passando da una frequenza di campionamento di 16000 Hz ad una di 500 Hz.

A questo punto ogni segnale è stato filtrato utilizzando un filtro Butterworth del 6° ordine, con frequenze di taglio inferiori e superiori rispettivamente di 20 Hz e 120 Hz.

Avendo a disposizione i picchi S1 e sapendo che l'istanza temporale del picco S1 corrente rispetto al picco S1 precedente, cioè la distanza tra i battiti, rappresenta la frequenza cardiaca, è stato possibile costruire il tacogramma dei vari segnali, che ci ha permesso di osservare la variabilità della frequenza cardiaca.

Prima di analizzare le relazioni tra le frequenze cardiache dei gemelli, abbiamo valutato la distribuzione dei nostri campioni sottoponendoli a diversi test, primo fra tutti il test di Lilliefors. Si tratta di un test di normalità, il quale viene utilizzato per verificare l'ipotesi nulla che i dati provengano da una popolazione normalmente distribuita.

Poiché il risultato ottenuto da questo test rifiutava l'ipotesi nulla di una distribuzione normale, abbiamo proseguito il nostro lavoro sottoponendo i campioni dei picchi al test di Wilcoxon.

Il test di Wilcoxon è un test non parametrico che viene utilizzato in presenza di dati indipendenti, non distribuiti normalmente e valuta se è probabile che due campioni provengano dalla stessa popolazione (ovvero che le due popolazioni abbiano la stessa forma).

Il p-value restituito da questo test per tutte le coppie di gemelli è risultato maggiore del valore di soglia, $\alpha=0.05$. Questo risultato ci ha indicato un'eguale distribuzione dei dati tra i due componenti della stessa coppia di gemelli e cioè un andamento simile delle loro frequenze cardiache.

Per avere una visione d'insieme, che confrontasse tra loro i dati e gli andamenti di entrambi i gruppi di gemelli e non soltanto i dati all'interno di un stesso gruppo, abbiamo calcolato le mediane, il 25esimo percentile, il 75esimo percentile e il range interquartile dei campioni di ogni coppia di

gemelli. Abbiamo poi sottoposto al test di Wilcoxon le mediane dei gemelli sani e dei gemelli malati e i loro range interquartili, ottenendo un riscontro concorde con quanto supposto fino a questo punto.

4.3 RISULTATI

Nelle figure sottostanti (Figure 22-23-24-25-26-27-28) vengono riportati gli andamenti sovrapposti delle mediane e dei range interquartili di ogni coppia di gemelli.

L'ultima tabella (Figura 29) riassume i valori calcolati della mediana, del 25esimo, del 75esimo e del range interquartile di ogni gemello. In quest'ultima è riportato anche il p-value del test di Wilcoxon per ogni coppia di gemelli.

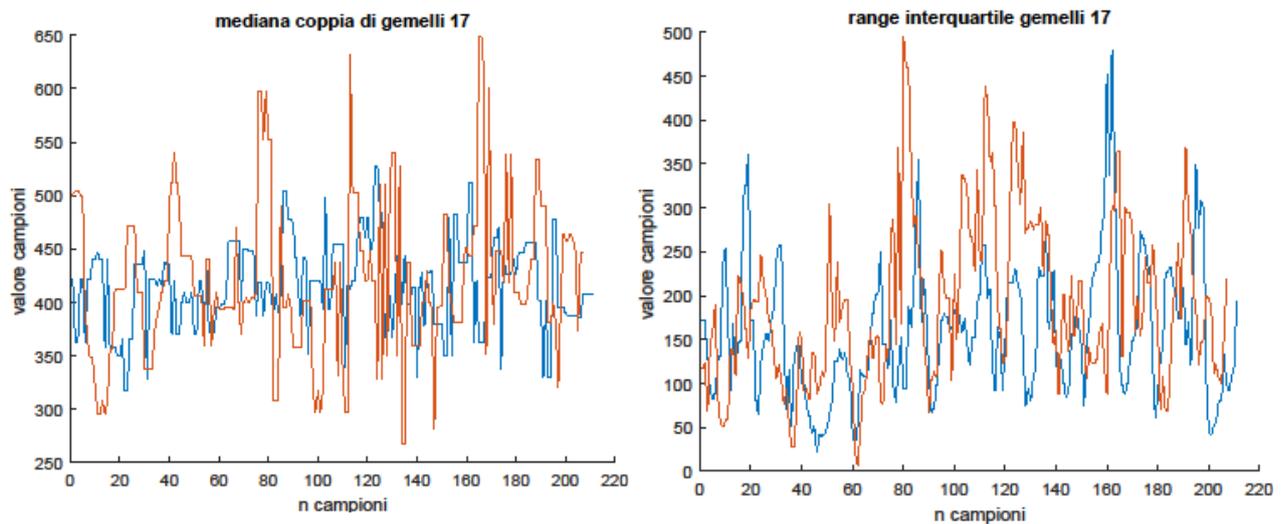


Figura 22 andamento delle mediane e del range interquartile della coppia di gemelli 17

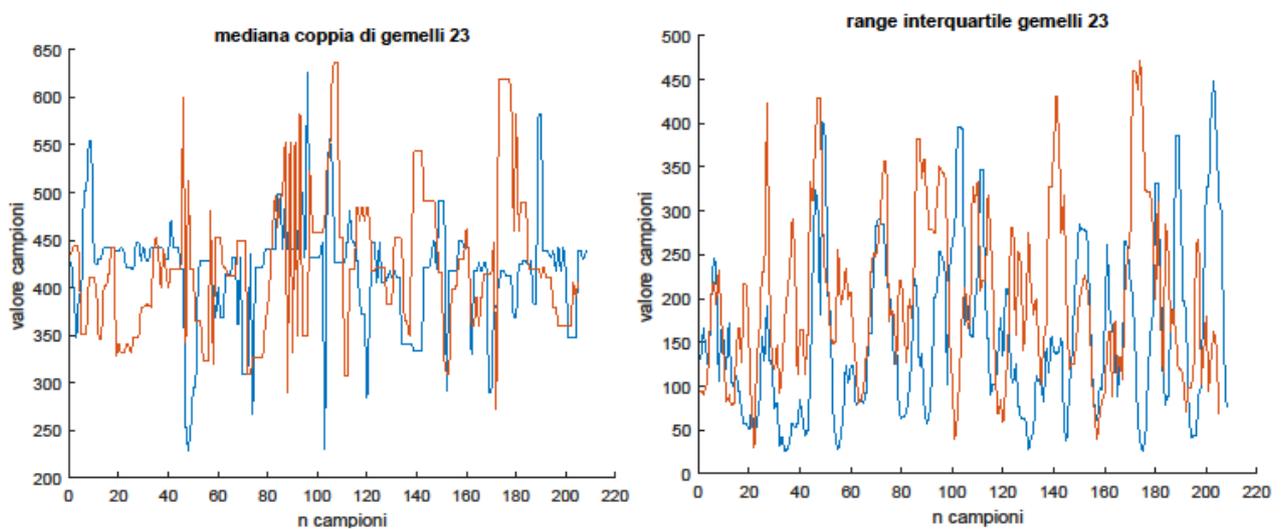


Figura 23 andamento delle mediane e del range interquartile della coppia di gemelli 23

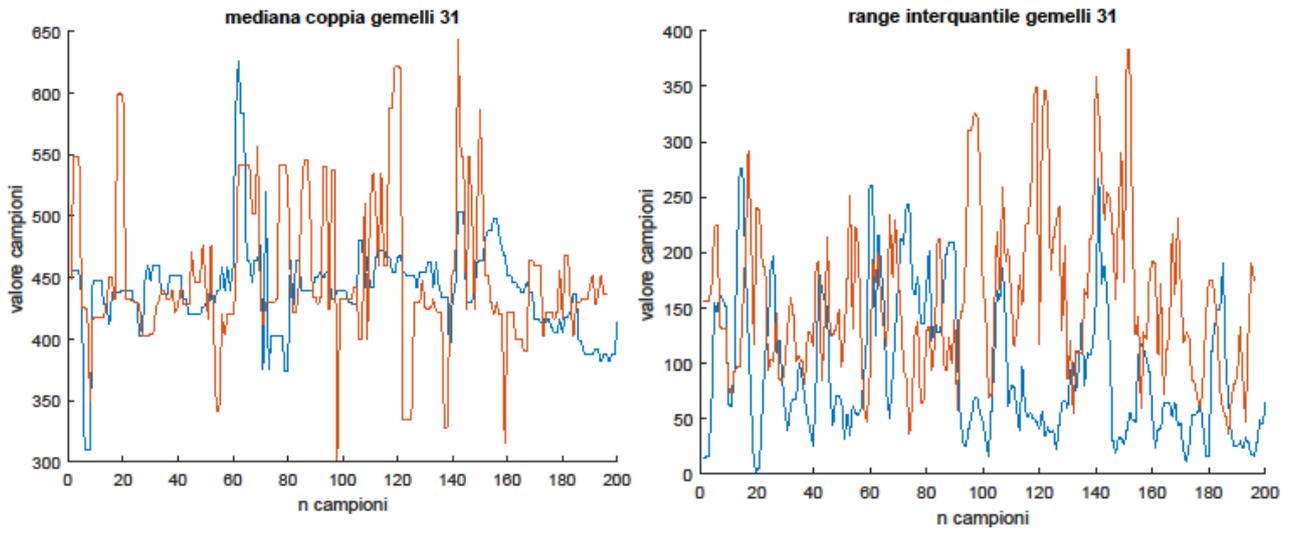


Figura 24 andamento delle mediane e del range interquartile della coppia di gemelli 31

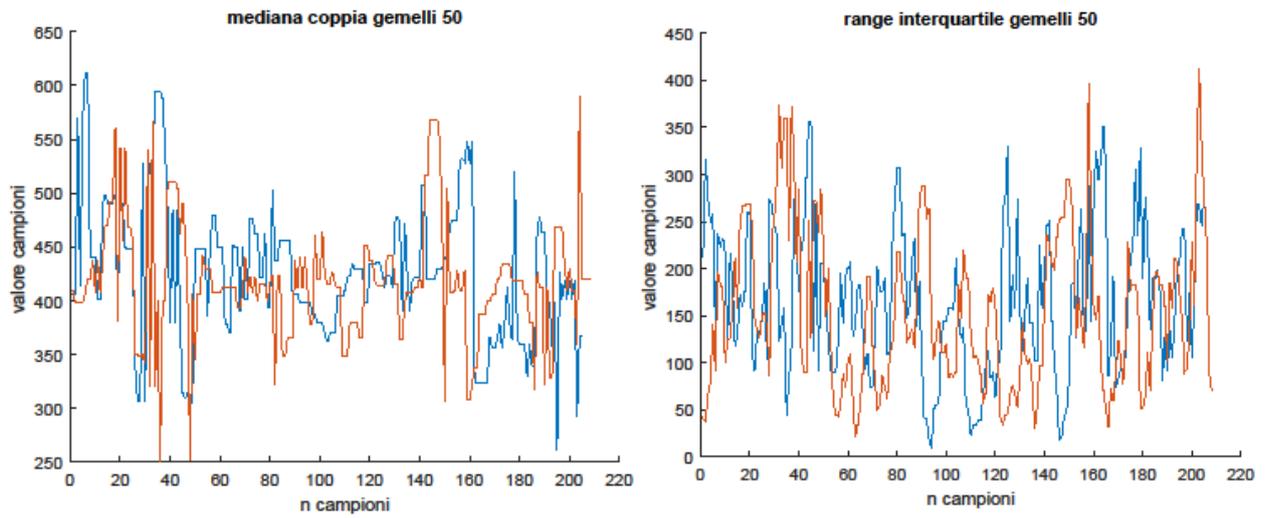


Figura 25 andamento delle mediane e del range interquartile della coppia di gemelli 50

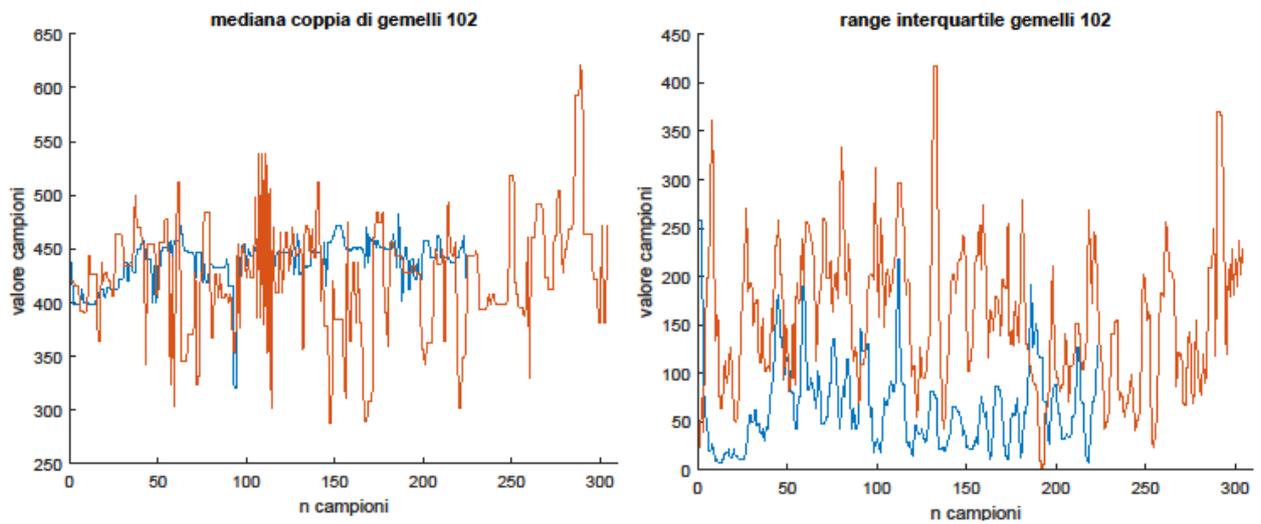


Figura 26 andamento delle mediane e del range interquartile della coppia di gemelli 102

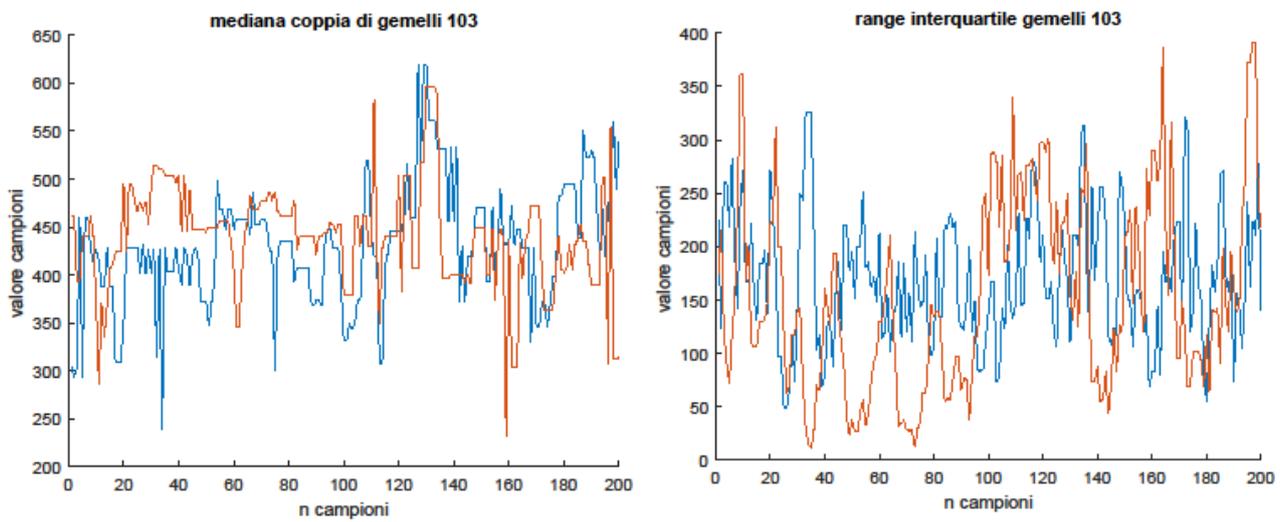


Figura 27 andamento delle mediane e del range interquartile della coppia di gemelli 103

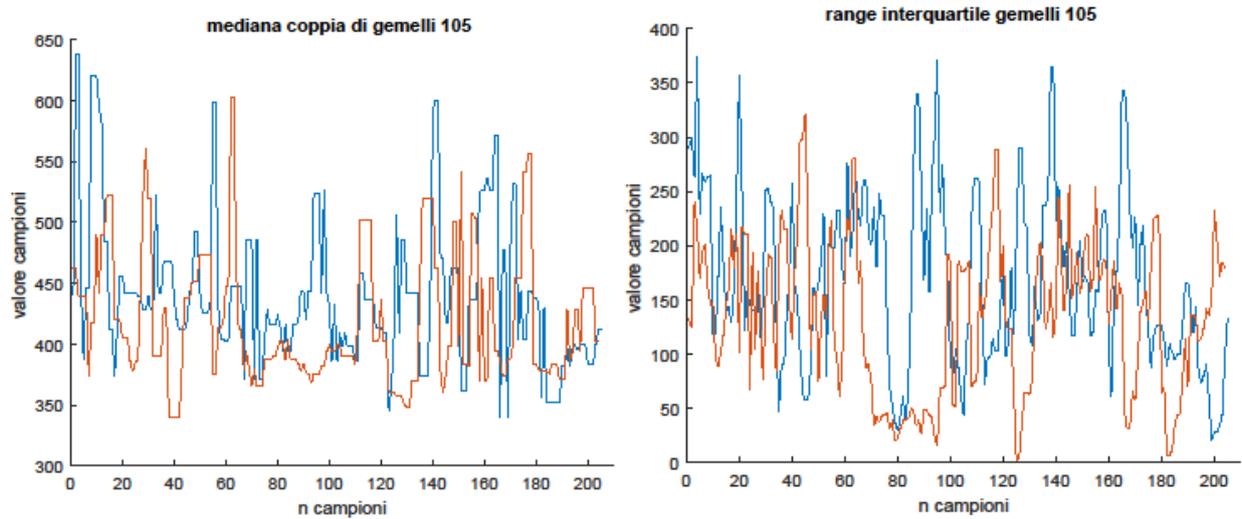


Figura 28 andamento delle mediane e del range interquartile della coppia di gemelli 105

	Gemelli	Mediana [25esimo; 75esimo]	Range interquartile	P-value
Coppie di gemelli sani	17-1	412 [348;480]	132	0.8743
	17-2	408[323;530]	207	
	31-1	440[399;472]	73	0.7089
	31-2	432[388;542]	154	
	102-1	438[412;460]	48	0.0858
	102-2	426[342;494]	152	
	105-1	430[370;529]	159	0.1577
	105-1	394[369;501]	132	
Coppie di gemelli malati	23-1	427[349;477]	128	0.9432
	23-2	420[326;522]	196	
	50-1	422[343;513]	170	0.5172
	50-2	413[348;480]	132	
	103-1	431[348;528]	180	0.2936
	103-2	444[374;503]	129	

Figura 29 tabella dei risultati

4.4 DISCUSSIONE

Questo studio ha valutato le frequenze cardiache di feti gemelli, ricostruite grazie all'identificazione di tutti i primi toni cardiaci S1, presenti nei fonocardiogrammi fetali.

L'applicazione della fonocardiografia fetale nelle gravidanze gemellari è ancora limitata, motivo per cui a nostra disposizione abbiamo avuto solo i dati di 7 coppie di gemelli. Tra le informazioni presenti in questi dati, la storia clinica dei feti ha assunto particolare rilievo perché, sulla base di quanto riportato, ci ha permesso di dividere i feti gemelli in due gruppi: quello dei gemelli sani e quello dei gemelli malati. In questo modo è stato possibile analizzare separatamente le frequenze cardiache di dei soggetti sani e dei soggetti malati e solo successivamente sono stati confrontati i due gruppi, in modo da essere in grado di riconoscere eventuali cambiamenti nelle frequenza cardiache dovuti allo stato di salute dei feti. Un limite in questa valutazione potrebbe però derivare dalla non simultaneità delle registrazioni.

Prima di effettuare qualsiasi lavoro, tutti i segnali fonocardiografici sono stati filtrati. Questo passaggio è stato molto importante poiché i segnali FPCG sono in genere pesantemente influenzati dai rumori circostanti all'ambiente di registrazione e dai rumori provenienti dal corpo materno. Di conseguenza l'analisi e l'elaborazione del FPCG richiede un'accurata attenzione.

Un ruolo importante in questo studio è stato giocato poi dall'algoritmo "AdvFPCG-Delineator", senza il quale non sarebbe stato possibile individuare la sequenza dei toni cardiaci S1. Avere a disposizione i picchi S1 è stato di fondamentale importanza e alla base di tutto il lavoro, poiché oltre a risalire alla frequenza cardiaca dei feti ci ha permesso di avanzare delle ipotesi circa la loro relazione con il benessere degli stessi.

Il confronto tra i dati dei gemelli appartenenti allo stesso gruppo e tra i dati dei gemelli appartenenti a gruppi diversi è stato possibile grazie al test di Wilcoxon. I risultati di questo test hanno evidenziato una certa somiglianza tra gli andamenti delle frequenze cardiache di entrambi i gruppi. Infatti, nonostante una variabilità leggermente più alta nel gruppo dei gemelli malati, non sono stati riscontrate grandi differenze tra le frequenze cardiache del gruppo dei sani e quello dei malati.

In mediana i dati dei gemelli sani e dei gemelli malati non sono risultati statisticamente diversi, questo ci ha suggerito che il valore medio della frequenza cardiaca dei gemelli non è indice di malessere. Inoltre, poiché all'analisi tutti i parametri derivati dal tacogramma hanno mostrato una certa somiglianza, è da prendere in considerazione l'ipotesi di un andamento concorde tra le frequenze cardiache in ogni coppia di gemelli.

CONCLUSIONI

Questo studio ha confermato i vantaggi pratici della fonocardiografia come strumento diagnostico non invasivo per il monitoraggio dello sviluppo e della maturità fetale, nonostante la complessità dell'analisi dei fonocardiogrammi. Grazie all'utilizzo della tecnica fonocardiografica è stato infatti possibile avanzare delle ipotesi sullo stato di salute dei feti gemelli, senza sottoporre queste gravidanze, già particolarmente delicate, ad ulteriori rischi.

Da quanto emerge dal nostro studio, è possibile affermare che le frequenze cardiache di due feti gemelli sono simili, sia nel caso di gemelli sani sia nel caso di gemelli malati, e che gli andamenti delle frequenze cardiache di entrambi i gruppi sono confrontabili tra loro.

Poiché i feti inseriti nel gruppo dei gemelli malati presentavano tutti lo stesso problema, cioè una restrizione della crescita fetale, si può anche affermare che questa patologia non ha avuto evidenti ripercussioni sulle frequenze cardiache di questi feti.

Infine, i risultati dello studio sulle relazioni esistenti tra le frequenze cardiache in una coppia di gemelli, ci portano ad escludere la presenza di un gemello "dominante", in grado di influenzare la frequenza cardiaca del co-gemello e a considerare invece la possibilità che ogni feto mantenga una propria frequenza cardiaca e nel caso specifico di feti gemelli queste coesistono senza influenzarsi.

Possibili interazioni future con questo studio, potrebbero coinvolgere l'analisi delle frequenze cardiache materne per valutare la relazione che intercorre tra queste e le frequenze cardiache dei feti. Inoltre, la tecnica fonocardiografica potrebbe essere utilizzata anche per rilevare e valutare i cambiamenti che subisce la frequenza cardiaca materna in gravidanza poiché il corpo delle donne, durante questo periodo, è sottoposto a complesse interazioni ormonali e subisce profondi cambiamenti fisiologici e metabolici, atti ad assecondare e accogliere lo sviluppo del feto.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Anastasi et all. Trattato di anatomia umana. Edi-Ermes. Edizione 4. 2007. p. 282-285;290-293;297;298;307-309
- [2] Ambrosi, Castano et all. Anatomia dell'uomo. Edi-Ermes. Seconda edizione. 2008. p. 168
- [3] Dee U. Silverthorn. Fisiologia umana- un approccio integrato. Pearson. Edizione 8. 2020.
- [4] S.Gerboni ° Servizio di Cardiologia FetoNeonatalePediatria. Dipartimento Materno Infantile ASL e Universita' G.D'Annunzio di Chieti.
- [5] Enciclopedia medica italiana: equilibrio genetica-umana. Uses edizioni scientifiche Firenze. Seconda edizione. 1978. p. 1520. Bocci A., Trattato italiano di ginecologia, 1, 1996, De Agostini, Novara. Brosens I., Gordon H., J. Obstet, Gynaec, Brit. Comm., 1966, 73,88. Colla G., Bretone C., Minerva Ginec., 1958, 4, 153. Colla G., Tetti A., Minerva Ginec., 1959,6,249. Costa A. et al., Folia endocr., 1965, 18. Dellepiane G., Cappetti C. A., Colla G., Patologia feto-neonatale, 1953, Minerva Medica, Torino. Diezfulujy F., Acta Endocr., 1969, 61, 649. Fisher D. A. et al., Pediatrics, 1970,46, 208. Gluck L., et al Amer. J.Ostet, Gynec., 1971, 109, 140. Hannon F et al., Gynec. Obstet., 1961, 2,211. Jost A., Recent Progr, Hormone Res., 1953, 8,379. Jost A., Foetal Autonomy, 1969, Ciba Found Sympos., Churchill, London. Kastin A. J. Et al., Acta Endoer., 1968, 58,6. Lind T., Billewicz W. Z., lancet, 1972, I, 132. Mathur R. S. et al., Acta Endoer., 1971, 67,155. Piccoli S., Ostetricia, 1954, Idelson, Napoli. Rosa P., Endocrinologie sexuelle du foetus feminine, 1955, Masson, Paris. Rosa P., Riv. Anat. Pat. Oncol., 1965,9. Scholberg K. Et al., Acta Endoer., 1969,60, 574
- [6] Enciclopedia medica italiana: equilibrio genetica-umana. Uses edizioni scientifiche Firenze. Seconda edizione. 1978. p. 1542-1546. Andreassi G., Ric. Morfol., 1944, 21; 22. Andreassi G., C. R. Ass. Anatomistes, Réunion de Paris, 1947. Chiarugi G., Trattato di embriologia, III, 1935, Soc. Ed. Libreria, Milano. Hamilton W. J., Byod J. D., Mossman H. W., Human Embryology, 1947, Heffer, Cambridge. Langman; Medical Embryology, 1970, Williams & Wilkins, Baltimore.
- [7] Hans-Georg Frank , in Fisiologia fetale e neonatale (quinta edizione) , 2017
- [8] Loke YW, King A. Human implantation. Cell biology and immunology. New York7 Cambridge Univ. Press; 1995.
- [9] Benirschke P, Kaufmann P. Pathology of the human placenta. Berlin7 Springer; 2000.
- [10] Blackburn ST. Maternal, fetal & neonatal physiology: a clinical perspective. 2nd ed. St. Louis, USA7 Saunders, 2003.
- [11] Moore KL, Persaud TVN. The developing human. Clinically oriented embryology, 7th ed. Philadelphia7 Saunders; 2003.

- [12] Bryant-Greenwood GD. The extracellular matrix of the human fetal membranes: structure and function. *Placenta* 1998;19:1—11
- [13] Risau W. Mechanisms of angiogenesis. *Nature* 1997; 386:671—4.
- [14] Ahmed A, Perkins J. Angiogenesis and intrauterine growth restriction. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000;4:981—98.
- [15] Meschia G. Circulation to female reproductive organs. In: Shepherd JT, Abboud FM. *Handbook of physiology, Section 2, vol. 3, part 1*. Bethesda (MD) American Physiological Society, 1983. p. 241—69.
- [16] te Velde EA, Exalto N, Hesseling P, van der Linden HC. First trimester development of human chorionic villous vascularization studied with CD34 immunohistochemistry. *Hum Reprod* 1997;12:1577—81.
- [17] Stulc J. Placental transfer of inorganic ions and water. *Physiol Rev* 1997;77:805—36.
- [18] Shennan DB, Boyd CAR. Ion transport by the placenta: a review of membrane transport systems. *Biochim Biophys Acta* 1987;906:437—57.
- [19] Page K. *The physiology of the human placenta*. London University College; 1993.
- [20]. Weiss G. Endocrinology of parturition. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4421-5.
- [21] San-Frutos L, Engels V, Zapardiel I, et al. Haemodynamic changes during pregnancy and postpartum: a prospective study using thoracic electrical bioimpedance. *The Journal of Maternal-fetal & Neonatal Medicine: The Official Journal of The European Association of Perinatal Medicine, The Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, The International Society of Perinatal Obstet* 2011;24(11):1333—40.
- [22] Melchiorre K, Sharma R, Thilaganathan B. Cardiac structure and function in normal pregnancy. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology* 2012;24(6):413—21.
- [23] Carbillon L, Uzan M, Uzan S. Pregnancy, vascular tone, and maternal haemodynamics: a crucial adaptation. *Obstetrical & Gynecological Survey* 2000;55(9):574—81.
- [24] Clark SL, Cotton DB, Lee W, et al. Central haemodynamic assessment of normal term pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1989;161(6 Pt 1):1439—42.
- [25] Thornburg KL, Jacobson SL, Giraud GD, et al. Haemodynamic changes in pregnancy. *Seminars in Perinatology* 2000;24(1): 11—4.
- [26] Kametas NA, McAuliffe F, Hancock J, et al. Maternal left ventricular mass and diastolic function during pregnancy. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2001;18(5):460—6.
- [27] Kametas NA, McAuliffe F, Krampfl E, et al. Maternal cardiac function in twin pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* 2003; 102(4):806—15.

- [28] Lee W, Rokey R, Miller J, et al. Maternal haemodynamic effects of uterine contractions by M-mode and pulsed-Doppler echocardiography. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1989;161(4):974–7.
- [29] Robson SC, Dunlop W, Boys RJ, et al. Cardiac output during labour. *British Medical Journal (Clinical Research Edition)* 1987; 295(6607):1169–72.
- [30] Robson SC, Hunter S, Moore M, et al. Haemodynamic changes during the puerperium: a Doppler and M-mode echocardiographic study. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1987;94(11):1028–39.
- [31] Davies GA, Herbert WN. Assessment and management of cardiac disease in pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada: JOGC ¼ Journal d’obstetrique et gynecologie du Canada: JOGC* 2007;29(4):331–6.
- [32] Pedersen H, Finster M. Anesthetic risk in the pregnant surgical patient. *Anesthesiology* 1979;51(5):439–51.
- [33] Saravanakumar KHM, Daniellian P, Smith F. Aorticaval compression in obese pregnant mothers – An MRI study. Poster session presented at: Conference of Obstetric Anaesthesia 2013 May 22–24. Bournemouth International Centre UK.
- [34] Archer TL, Shapiro AE, Suresh PJ. Maximisation of maternal cardiac output during labour might help to prevent not only foetal hypoxaemia but also myometrial ischaemia, dysfunctional labour, uterine atony and postpartum endometritis. *Anaesthesia and Intensive Care* 2011;39(4):774–5.
- [35] Hegewald MJ, Crapo RO. Respiratory physiology in pregnancy. *Clinics in Chest Medicine* 2011;32(1):1–13 vii.
- [36] Goldsmith LT, Weiss G, Steinetz BG. Relaxin and its role in pregnancy. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1995;24(1):171–86.
- [37] Weinberger SE, Weiss ST, Cohen WR, et al. Pregnancy and the lung. *The American Review of Respiratory Disease* 1980; 121(3):559–81.
- [38] Contreras G, Gutierrez M, Beroiza T, et al. Ventilatory drive and respiratory muscle function in pregnancy. *The American Review of Respiratory Disease* 1991;144(4):837–41.
- [39] Marx GF, Murthy PK, Orkin LR. Static compliance before and after vaginal delivery. *British Journal of Anaesthesia* 1970; 42(12):1100–4.
- [40] Crapo RO. Normal cardiopulmonary physiology during pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 1996;39(1):3–16.
- [41] Rees GB, Broughton Pipkin F, Symonds EM, et al. A longitudinal study of respiratory changes in normal human pregnancy with cross-sectional data on subjects with pregnancy-induced hypertension. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*.1990;162(3):826–30.

- [42] Contreras G, Gutierrez M, Beroiza T, et al. Ventilatory drive and respiratory muscle function in pregnancy. *The American Review of Respiratory Disease* 1991;144(4):837–41
- [43] Crapo RO: Normal cardiopulmonary physiology during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 39:3-16, 1996
- [44] Elkus R, Popovich J: Respiratory physiology in pregnancy. *Clin Chest Med* 13:555-565, 1992
- [45] Milne JA, Howie AD, Pack AI: Dyspnoea during normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 85:260-263, 1978
- [46] Petraglia F, Woodruff TK, Botticelli G, et al. Gonadotropin-releasing hormone, inhibin, and activin in human placenta: evidence for a common cellular localization. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1992;74(5):1184–8.
- [47] Majzoub JA, McGregor JA, Lockwood CJ, et al. A central theory of preterm and term labour: putative role for corticotropin-releasing hormone. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1999;180(1 Pt 3):S232–41
- [48] Tyson JE, Hwang P, Guyda H, et al. Studies of prolactin secretion in human pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1972;113(1):14–20.
- [49] Butte NF. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2000;71(Suppl. 5):1256S–61S.
- [50] Bernstein IM, Ziegler W, Badger GJ. Plasma volume expansion in early pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* 2001;97(5Pt 1):669–72.
- [51] Hytten F. Blood volume changes in normal pregnancy. *Clinics in Haematology* 1985;14(3):601–12.
- [52] Bothwell TH. Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2000;72(Suppl. 1):257S–64S.
- [53] Peck TM, Arias F. Haematologic changes associated with pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 1979;22(4): 785–98.
- [54] Sejeny SA, Eastham RD, Baker SR. Platelet counts during normal pregnancy. *Journal of Clinical Pathology* 1975;28(10): 812–3.
- [55] Cietak KA, Newton JR. Serial quantitative maternal nephrosonography in pregnancy. *The British Journal of Radiology* 1985;58(689):405–13.
- [56] Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL. *Obstetrics: normal and problem pregnancies*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2007. p. 70.
- [57] Lindheimer MD, Davison JM, Katz AI. The kidney and hypertension in pregnancy: twenty exciting years. *Seminars in Nephrology* 2001;21(2):173–89.

- [58] Fisk NM, Duncombe GJ, Sullivan MH. The basic and clinical science of twin-twin transfusion syndrome. *Placenta* 2009.
- [59] Bahtiyar MO, Dulay AT, Weeks BP, Friedman AH, Copel JA. Prevalence of congenital heart defects in monochorionic/diamniotic twin gestations: a systematic literature review. *J Ultrasound Med* 2007;26:1491e8.
- [60] Karatza AA, Wolfenden JL, Taylor MJ, Wee L, Fisk NM, Gardiner HM. Influence of twin-twin transfusion syndrome on fetal cardiovascular structure and function: prospective case-control study of 136 monochorionic twin pregnancies. *Heart* 2002;88:271e7.
- [61] Buntinx IM, Bourgeois N, Buytaert PM, Dumon JE. Acardiac amorphous twin with prune belly sequence in the co-twin. *Am J Med Genet* 1991;39: 453e7.
- [62] Murphy KW. Intrauterine death in a twin: implications for the survivor. In: Ward RH, Whittle M, editors. *Multiple pregnancy*. London: RCOG Press; 1995. p. 218e30.
- [63] van Heeswijk M, Nijhuis JG, Hollanders HM. Fetal heart rate in early pregnancy. *Early Hum Dev* 1990;22:151–6.
- [64] Lagrew DC: The contraction stress test. *Clin Obstet Gynecol* 38(1):11-25, 1995
- [65] Baser I, Johnson TR, Paine LL: Coupling of fetal movement and fetal heart rate accelerations as an indicator of fetal health. *Obstet Gynecol* 80(1):62-66, 1992
- [66] Visser GH, Bekedam DJ, Ribbert LS: Changes in antepartum heart rate patterns with progressive deterioration of the fetal condition. I. *J Biomed Comput* 25(4):239-246, 1990
- [67] Bailey D, Flynn AM, Kelly J: Antepartum fetal heart rate monitoring in multiple pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 87:561-564, 1980
- [68] Devoe LD, Azor H: Simultaneous nonstress fetal heart rate testing in twin pregnancy. *Obstet Gynecol* 58:450-455, 1981
- [69] Blake GD, Knuppel RA, Ingardia CJ, et al: Evaluation of nonstress fetal heart rate testing in multiple gestations. *Obstet Gynecol* 63:528-532, 1984
- [70] Vintzileos AM, Campbell WA, Ingardia CJ, et al: The fetal biophysical profile and its predictive value. *Obstet Gynecol* 62(3):271-278, 1983
- [71] Manning FA: Dynamic ultrasound-based fetal assessment: the fetal biophysical profile score. *Clin Obstet Gynecol* 38:26-44, 1995
- [72] Alferic, Z.; Devane, D; Gyte, G.M. *Continuous Cardiotocography (CTG) as a form of Electronic Fetal Monitoring (EFM) for Fetal Assessment during Labour*; The Cochrane Library: New York, NY, USA, 2013.

- [73] Anath, C.V.; Chauhan, S.P.; Chen, H.Y.; Dalton, M.E.; Vintyileos, A.M. Electronic fetal monitoring in the United States: Temporal trends and adverse perinatal outcomes. *Obstet. Gynecol.* 2013, 121, 927–933.
- [74] Ugwumadu, A. Understanding cardiotocographic patterns associated with intrapartum fetal hypoxia and neurologic injury. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2013, 27, 509–536.
- [75] Devane, D.; Lalor, J.G.; Daly, S.; Cuthbert, A.; Smith, V. *Cardiotocography versus Intermittent Auscultation of Fetal Heart on Admission to Labour Ward for Assessment of Fetal Wellbeing*; The Cochrane Library: New York, NY, USA, 2012.
- [76] Grivell, R.M.; Alfirevic, Z.; Gyte, G.M.; Devane, D. *Antenatal Cardiotocography for Fetal Assessment*; The Cochrane Library: New York, NY, USA, 2015.
- [77] Ayres-de-Campos, D.; Spong, C.Y.; Chandrachud, E. FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Cardiotocography. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2015, 131, 13–24.
- [78] Visser, G.H.; Ayres-de-Campos, D. FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Adjunctive technologies. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2015, 131, 25–29.
- [79] Peters, M.; Crowe, J.; Pieri, J.; Quartero, H.W.; Hayes-Gill, B.; James, D.; Stinstra, J.; Shakespeare, S. Monitoring the fetal heart non-invasively: A review of methods. *J. Perinat. Med.* 2001, 29, 408–416.
- [80] Amann, A.; Smith, D. *Volatile Biomarkers: Non-Invasive Diagnosis in Physiology and Medicine*; Elsevier B.V.: Amsterdam, The Netherlands, 2013.
- [81] Reinhard, J.; Hayes-Gill, B.R.; Schiermeier, S.; Hatzmann, W.; Herrmann, E.; Heinrich, T.M.; Louwen, F. Intrapartum signal quality with external fetal heart rate monitoring: A two way trial of external Doppler CTG ultrasound and the abdominal fetal electrocardiogram. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2012, 286, 1103–1107.
- [82] Rauf, Z.; O'Brien, E.; Stampalija, T.; Ilioniu, F.P.; Lavender, T.; Alfirevic, Z. Home labour induction with retrievable prostaglandin pessary and continuous telemetric trans-abdominal fetal ECG monitoring. *PLoS ONE* 2011, 6, e28129.
- [83] *Enciclopedia medica italiana: equilibrio genetica-umana.* 1978 Uses edizioni scientifiche Firenze. Seconda edizione. (Pag 1809-1810-1812-1813-1814-1815-1816-1817-1818-1819-1820-1826)
- [84] *Auscultazione cardiaca Di Michael J. Shea, MD, Michigan Medicine at the University of Michigan; Jessica I. Gupta, MD, Michigan Medicine at the University of Michigan Ultima modifica dei contenuti giu 2019*
- [85] Durand, L.G.; Pibarot, P. Digital signal processing of the phonocardiogram: Review of the most recent advancements. *Crit. Rev. Biomed. Eng.* 1995, 23, 3–4.

- [86] Webster, J.G. *Medical Devices and Instrumentation*; Wiley-Interscience: Hoboken, NJ, USA, 1988.
- [87] A. Cook, R. Yates, R.H. Anderson, Normal and abnormal fetal cardiac anatomy, in: *Prenatal Diagnosis*, John Wiley & Sons, Ltd., 2004, pp.1032–1048.
- [88] R. Sameni, G. Clifford, A review of fetal ECG signal processing: issues and promising directions, *U. S. Natl. Libr. Med.* 3 (2010) 4–20.
- [89] J. Nagel, New diagnostic and technical aspects of fetal phonocardiography, *Sci. Direct* 23 (1986) 9.
- [90] M. Peñna, R. Gonzalez, T. Aljama, S. Carrasco, R. Ortiz, V. Valencia, Comparison of abdominal ecg and phonocardiography for instantaneous fetal heart rate detection, in: *17th Annual Conference of IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, Chicago, 1997.
- [91] J. MacDonnell, Knowledge based interpretation of fetal phonocardiographic signals, *Transactions of the IEEE* (1990).
- [92] Y. Song, W. Xie, J. Chen, K. Phua, Passive acoustic maternal abdominal fetal heart rate monitoring using wavelet transform, in: *IEEE Computers in Cardiology*, Valencia, 2006.
- [93] J. Chen, K. Phua, Y. Song, L. Shue, A portable phonocardiographic fetal heart rate monitor, in: *IEEE International Symposium on Circuits and Systems*, Greece, 2006
- [94] E. Abdulhay, R. Oweis, M. Alhaddad, N. Sublaban, A. Radwan, H. Almasaeed, Review article: non-invasive fetal heart rate monitoring techniques, *Biomed. Sci. Eng.* 2 (3) (2014) 53–67.
- [95] B. Tan, M. Moghavvemi, Real time analysis of fetal phonocardiography, in: *IEEE*, Kuala Lumpur, 2000.
- [96] J. Nagel, Progresses in fetal monitoring by improved data acquisition, *IEEE Engineering in Medicine And Biology Magazine* (1984) 4.
- [97] A. Jimenez, S. Charleston, P. Miguel, A. Tomas, O. Roco, Performance of the Hilbert Transform in fetal phonocardiography for cardiogram generation, in: *21 St Annual Conference of IEEE BMES/EMBS*, Atlanta, 1999.
- [98] National Institutes of Health, Congenital Heart Defects, National Heart, Lung and Blood Institute, 1 July 2011. Available: <http://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/chd/causes#> (Accessed 8 August 2015).
- [99] P. Varady, Wavelet based adaptive denoising of phonocardiographic records, in: *23rd Annual IEEE EMBS Conference*, Istanbul, 2001.
- [100] E. Kósa, C. Horváth, N. Kersner, K. Kádár, F. Kovács, M. Török, G. Hosszú, Experiences with fetal phonocardiographic telemonitoring and future possibilities, in: *IEEE EMBS*, Vancouver, Canada, 2008.

- [101] F. Kovács, C. Horváth, A. Balogh, H. Gábor, Fetal Phonocardiography—past and future possibilities, *Comput. Methods Programs Biomed.* I (04) (2011) 19–25.
- [102] A. Balogh, F. Kovacs, T. Roska, *Analysis of the Heart Sounds and Murmurs of Fetuses and Preterm Infants*, Pazmany Peter Catholic University, Budapest, 2012.
- [103] S. Vaisman, S. Salem, G. Holcberg, A. Geva, Passive fetal monitoring by adaptive wavelet denoising method, *Comput. Biol. Med.* 42 (2012) 171–179.
- [104] N. Vivek, P. Roland, Online non invasive fetal sound analysis, *IEEE* (2004).
- [105] A. Mitra, N. Choudhary, A. Zadgaonkar, Development of artificial womb for acoustical simulation of mother's abdomen, *Int. J. Biomed. Eng. Technol.* 1(3) (2008).
- [106] D. Talbert, W. Lyn, J. Frank, N. Abraham, N. Colley, S. David, Wide bandwidth fetal phonography using a sensor matched to the compliance of the mother's abdominal wall, *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 33 (2) (1986) 7.
- [107] M. Cesarelli, M. Ruffo, M. Romano, P. Bifulco, Simulation of foetal phonocardiographic recordings for testing of FHR extraction algorithms, *Comput. Methods Programs Biomed.* I (07) (2012) 513–523.
- [108] V. Chourasia, A. Mitra, Passive acoustic signal acquisition system for non-invasive fetal heart sound monitoring applications, *Internet J. Med. Technol.* 5 (1) (2009) 1–7.
- [109] E. Donnell, J. Dripps, P. Grant, Processing and analysis of foetal phonocardiograms, in: *IEEE Engineering in Medicine & Biology Society*, Seattle WA, 1989.
- [110] M. Ruffo, M. Cesarelli, M. Romano, P. Bifulco, A. Fratini, A simulating software of fetal phonocardiographic signals, in: *10th IEEE International Conference on Information Technology and Applications in Biomedicine*, Corfu, 2010.
- [111] I. Florentin, G. Inbar, I. Timor, Multichannel automatic fetal movement monitoring and classification system, *Med. Biol. Eng. Comput.* 23 (1985) 178–196.
- [112] F. Kovács, C. Horváth, M. Török, G. Hosszú, Fetal Breathing transmission in phonocardiographic monitoring telemedicine systems, in: *28th EMBS Annual International Conference*, New York City, USA, 2006.
- [113] S. Messer, A. John, A. Derek, Optimal wavelet denoising for phonocardiograms, *Microelectron. J.* 32 (2001) 931–941.
- [114] P. S. Vikhe, N. S. Nehe, and V. R. Thool, "Heart sound abnormality detection using short time fourier transform and continuous wavelet transform," *Second International Conference on Emerging Trends in Engineering and Technology*, pp. 50–54, 2009.

- [115] J. P. Dominguez-Morales, A. F. Jimenez-Fernandez, M. J. Dominguez- Morales, and G. Jimenez-Moreno, “Deep neural networks for the recognition and classification of heart murmurs using neuromorphic auditory sensors,” *IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems*, vol. 12, no. 1, pp. 24–34, 2018.
- [116] S. Barma, B.-W. Chen, K. L. Man, and J.-F. Wang, “Quantitative measurement of split of the second heart sound (s2),” *IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics*, vol. 12, no. 4, pp. 851–860, 2015.
- [117] H. Li, Y. Ren, G. Zhang, R. Wang, J. Cui, and W. Zhang, “Detection and classification of abnormalities of first heart sound using empirical wavelet transform,” *IEEE Access*, vol. 7, 2019.
- [118] E. Messner, M. Zohrer, and F. Pernkopf, “Heart sound segmentation-an event detection approach using deep recurrent neural networks,” *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 65, no. 9, pp. 1964–1974, 2018.
- [119] S. Ismail, I. Siddiqi, and U. Akram, “Localization and classification of heart beats in phonocardiography signals —a comprehensive review,” *EURASIP Journal on Advances in Signal Processing*, vol. 18, no. 26, 2018.
- [120] A. Thalmayer, S. Zeising, G. Fischer, and J. Kirchner, “A robust and realtime capable envelope-based algorithm for heart sound classification: Validation under different physiological conditions,” *Sensors (Basel, Switzerland)*, vol. 20, no. 4, 2020.
- [121] A. Djebbari and F. Bereksi Reguig, “Short-time fourier transform analysis of the phonocardiogram signal,” *7th IEEE International Conference on Electronics, Circuits and Systems*, pp. 844–847, 2000.
- [122] C.-C. Wang and Y. Kang, “Feature extraction techniques of nonstationary signals for fault diagnosis in machinery systems,” *Journal of Signal and Information Processing*, vol. 3, no. 1, pp. 16–25, 2012.
- [123] A. V. Oppenheim and R. W. Schaffer, *Discrete-time signal processing*, ser. Always learning. Harlow: Pearson, 2014. ISBN 978-1-29202-572-8
- [124] L. Debnath and F. A. Shah, *Wavelet Transforms and Their Applications*, 2nd ed. Boston, MA and s.l.: Birkh“auser Boston, 2015. ISBN 978-0-8176-8418-1.
- [125] Z. M. Zin, S. Hussain-Salleh, and M. D. Sulaiman, “Wavelet analysis and classification of mitral regurgitation and normal heart sounds based on artificial neural networks,” *Seventh International Symposium on Signal Processing and Its Applications*, vol. 2, pp. 619–620, 2003.
- [126] M. Cesarelli, M. Ruffo, et al., Simulation of foetal phonocardiographic recordings for testing of FHR extraction algorithms, *Comput. Methods Programs Biomed.* 107 (3) (2012) 513–523,

[127] A.L. Goldberger, L.A. Amaral, et al., PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: components of a new research resource for complex physiologic signals, *Circulation* 101 (23) (2000) 215–220,

[128] AdvFPCG-Delineator: Advanced delineator for fetal phonocardiography Selene Tomassinia, Agnese Sbröllinia, Annachiara Strazzaa, Reza Samenib,c, Iliaria Marcantonina, Micaela Morettinia, Laura Burattinia, Department of Information Engineering, Università Politecnica delle Marche, Via Brecce Bianche 12, 60131 Ancona, Italy School of Electrical and Computer Engineering, Shiraz University, Shiraz, Ghasro Dasht St, Iran GIPSA-lab, Université Grenoble Alpes, CNRS, 11, rue des Mathématiques, BP 46, 38402 Saint Martin d’Hères, France.

RINGRAZIAMENTI