UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

FACOLTÀ DI INGEGNERIA

Corso di Laurea Triennale in Ingegneria Biomedica

Modelli gaussiani per la rappresentazione delle contrazioni uterine in cardiotocografia

Gaussian models for representing uterine contractions in cardiotocography

Relatore:

Prof.ssa Laura Burattini

Correlatore:

Dott. Agnese Sbrollini

Rapporto Finale di:

Catherine Agawin

Anno Accademico 2019/2020

Abstract

L'analisi delle contrazioni uterine in gravidanza richiede una corretta identificazione per poter essere considerate dal personale medico nelle sue valutazioni. Lo scopo del lavoro è quello di costruire ed analizzare il modello matematico gaussiano che permetta di rappresentare le contrazioni uterine del tocogramma, segnale acquisito nell'esame cardiotocografico (CTG).

In tutto il periodo della gestazione e in particolare nelle ultime delle quaranta settimane, è fondamentale monitorare il benessere materno-fetale ed individuarne il prima possibile ed in maniera chiara le possibili anomalie che possono verificarsi. Tra le problematiche da dover gestire, vi sono anche quelle legate allo studio dello stato fetale in relazione all'attività contrattile dell'utero materno, la quale risulta particolarmente intensa nello stadio delicato del travaglio di parto. Infatti, le contrazioni dell'utero si intensificano con l'avanzare della gravidanza caratterizzando così le diverse settimane gestazionali: si passa dalle contrazioni di Braxton Hicks irregolari, alle onde di Alvarez ben localizzate e, infine, alle contrazioni del travaglio durature ed intense. Il monitoraggio tramite CTG permette l'acquisizione simultanea sia della frequenza cardiaca fetale (FCF) e delle contrazioni uterine (CU) divenendo adatto allo studio delle anomalie fra i due segnali osservati.

Ai fini di sviluppare un modello delle contrazioni, sono stati considerati 552 tracciati CTG contenuti nel database Physionet e le relative 552 annotazioni corrispondenti che riportano i dati degli eventi relativi alla FCF e alle CU. Due sono le procedure utilizzate per la costruzione del modello matematico gaussiano: la prima, basata sui parametri statistici di ciascuna contrazione, porta ad un modello dipendente dalla sua durata e dal massimo della pressione intrauterina registrata includendo gli errori d'acquisizione di inizio, fine e massimo valore della contrazione; la seconda procedura è basata invece sul metodo dei minimi quadrati, interpolando i punti con la curva gaussiana del modello. Per valutare la bontà dei modelli costruiti è stata effettuata un'analisi di correlazione: in entrambi i casi, è emersa una buona correlazione nella maggioranza dei casi rispetto al totale delle contrazioni uterine contenute nei tracciati in esame (i coefficienti di correlazione sono in media 0.6381 nel primo metodo e 0.7867 nel secondo metodo) ma confrontando i risultati delle due tipologie di tecniche si ottiene un migliore risultato di correlazione con il secondo modello, quello relativo al metodo dei minimi quadrati. Tuttavia, rimane ancora aperta la problematica relativa alla modellizzazione di alcune contrazioni. Il modello matematico e i risultati ottenuti possono comunque contribuire allo studio della rappresentazione delle contrazioni con risvolti sia nella pratica clinica, per l'interpretazione da parte di specialisti, sia in altre tipologie di applicazioni volte al miglioramento della gestione del periodo di travaglio e del parto stesso della gestante.

Indice

Introduzione

1. La gravidanza

1.1 Adattamento dell'organismo materno alla gravidanza

1.1.1 Modificazioni dell'apparato genitale

1.1.2 La placenta

1.2 Sviluppo embrio-fetale

1.3 Controllo dell'evoluzione della gravidanza

1.4 Rischi materni in gravidanza

1.5 Rischi fetali in gravidanza

2. Le contrazioni uterine

2.1 Genesi della contrazione uterina

2.2 Contrazioni di Braxton Hicks e onde di Alvarez

2.3 Clinica della contrazione uterina

3. La cardiotocografia

3.1 Strumentazione e misurazione

3.1.1 Sviluppo CTG computerizzata

3.2 Analisi del tracciato CTG

3.2.1 Frequenza cardiaca fetale

3.2.2 Contrazioni uterine

4. La curva gaussiana

4.1 Elementi di analisi statistica

4.1.1 Funzione densità di probabilità

4.2 Legge di Gauss

5. Modelli matematici gaussiani per le contrazioni uterine

5.1 Database

5.2 Modellizzazione gaussiana delle contrazioni uterine

5.2.1 Modello basato sui parametri statistici

5.2.2 Modello basato sul metodo dei minimi quadrati

5.3 Risultati

5.3.1 Modello basato sui parametri statistici

5.3.2 Modello basato sul metodo dei minimi quadrati

5.4 Discussione

Conclusione

Bibliografia

Introduzione

La gravidanza rappresenta una fase importante e delicata per lo sviluppo del feto nell'utero materno e per la condizione della donna gravida soggetta a numerosi cambiamenti fisiologici. In media, la graduale evoluzione della gravidanza copre un arco di tempo di 40 settimane e infine si conclude con il periodo di travaglio a cui segue il parto con il passaggio del feto alla vita extrauterina. Il periodo dell'evoluzione fetale può essere suddiviso in diversi stadi di sviluppo in cui risulta essere costantemente necessario sottoporre la donna a diverse tipologie di esame. Fra queste, nelle ultime settimane gestazionali si può effettuare un monitoraggio tramite cardiotocografia, vale a dire la simultanea osservazione sia del battito cardiaco fetale sia dell'attività contrattile dell'utero materno. Questo strumento permette di monitorare lo stato della gravidanza e di individuarne eventuali anomalie presenti soprattutto nel periodo molto delicato del travaglio di parto. Ad esempio, per quanto riguarda il feto si possono studiare eventi di bradicardia, tachicardia, accelerazioni o decelerazioni del battito cardiaco, mentre per quanto riguarda la donna si osservano l'intensità e la frequenza delle contrazioni uterine in un tracciato chiamato tocogramma. Infatti, l'utero materno rappresenta l'organo maggiormente soggetto alle modificazioni dell'organismo e, a partire dalla ventesima settimana, si caratterizza per l'attività muscolare del suo tessuto che determina le contrazioni. In base al periodo gestazionale, esse possono essere più o meno regolari, intense, localizzate in alcuni punti ma, in generale, aumentano con l'avanzare del tempo fino al periodo del travaglio, in cui sono responsabili dell'espulsione del feto dall'utero. Durante l'esame cardiotocografico, il tracciato può essere affetto da rumore, ad esempio causato dal movimento accidentale della strumentazione sull'addome. Per questo motivo risulta fondamentale la corretta identificazione delle contrazioni da parte del personale medico, il cui interesse nell'analisi dell'attività contrattile si concentra principalmente nell'osservazione della massima pressione intrauterina e della periodicità delle contrazioni nel tempo. Vi è allora la possibilità di studiare un modello matematico che simuli le contrazioni uterine così da facilitarne la corretta individuazione. La modellizzazione del fenomeno fisiologico consiste nell'analizzare la curva che simula l'andamento delle contrazioni e, successivamente, valutare la validità dell'approssimazione.

Lo scopo della mia tesi è quello di studiare come il modello matematico gaussiano possa essere utilizzato per l'estrazione delle contrazioni uterine dal tocogramma. A tale scopo, sono state analizzate le contrazioni contenute in un database online, appartenenti a 552 tracciati cardiotocografici.

1. La gravidanza

La gravidanza è la condizione in cui si trova la donna in seguito alla fecondazione per una durata media di circa quaranta settimane: in questo periodo si osserva il progressivo sviluppo dell'embrione a partire dal suo impianto nell'utero e la progressiva crescita del feto all'interno del grembo materno. L'intero periodo di gestazione che precede la nascita del neonato comporta varie modificazioni dell'organismo materno e, in particolare, del suo apparato genitale costituito dagli organi ospitanti il feto stesso. Risulta perciò necessario controllare in maniera costante l'evoluzione della gravidanza tramite esami e strumenti di monitoraggio per osservare i parametri definiti e specifici di ogni determinato periodo di gestazione, al fine di garantire il benessere materno-fetale: in questo modo, si è in grado di rilevare le problematiche che possono insorgere e proteggere da eventuali rischi ai quali i soggetti possono essere esposti nel corso delle quaranta settimane.
Con gli strumenti adeguati, si può garantire l'assistenza necessaria alla fine della gravidanza nel corso del travaglio e del parto stesso che conduce il neonato alla nuova vita extrauterina.

1.1 Adattamento dell'organismo materno alla gravidanza

Il periodo della gravidanza è interamente caratterizzato da una serie di modificazioni dell'organismo materno continuamente in evoluzione per l'adattamento allo sviluppo del feto. Le modificazioni adattative riguardano sia gli organi genitali che gli organi e gli apparati extra-genitali, quali il sistema cardiocircolatorio, respiratorio, digerente, urinario, endocrino, immunitario, nervoso e anche alcuni aspetti della psiche e del metabolismo materno.
A partire dalla decima settimana di gestazione, il volume plasmatico aumenta in base al peso neonatale e alle condizioni di crescita fetale: aumenta di una percentuale che varia tra il 20 e il 100% parallelamente all'aumento di ormoni, al riassorbimento del sodio e alla ritenzione di acqua che cresce dai 6 agli 8 litri in gravidanza. Di conseguenza, il flusso ematico verso gli organi della donna gravida, e in particolare verso l'utero, risulta maggiore poiché si riduce la viscosità del sangue e quindi anche la resistenza vascolare periferica; in questo modo si favorisce il lavoro cardiaco sia materno che fetale ma anche il flusso nella circolazione placentare. L'aumento della quantità di sangue dovrà infine bilanciare la perdita ematica che si verifica alla fine della gravidanza poiché si perdono da 500 ml di sangue circa per un parto naturale a 1500 ml per un taglio cesareo complesso.
Si verifica una dilatazione del cuore con posizione dislocata verso l'alto a causa dell'innalzamento del diaframma e una rotazione parziale; la gittata cardiaca aumenta del 30-50% a partire dalla decima settimana fino al termine del secondo trimestre di gravidanza: essa è sostenuta da una

frequenza cardiaca superiore rispetto ai valori nella norma ed è strettamente legata alla posizione assunta dalla donna come nel caso di sindrome da ipotensione supina in cui l'utero si trova a comprime la vena cava inferiore, ostacolando il ritorno del sangue al cuore. Tuttavia, ciò si manifesta in una bassa percentuale di casi poiché la diminuzione della gittata può essere molto spesso compensata dall'aumento delle resistenze periferiche a causa della compressione sull'aorta.

Cambiano i meccanismi respiratori materni derivanti dalla diversa configurazione della gabbia toracica già a partire dalle prime settimane di gestazione in cui l'arcata costale inferiore si incurva verso l'esterno e la circonferenza toracica aumenta da 5 a 7 cm; inoltre, nelle settimane successive si verifica un innalzamento del diaframma di 4 cm che favorisce la respirazione costale piuttosto che quella diaframmatica. Rimanendo invariata la frequenza cardiaca respiratoria, si ha un aumento del volume minuto respiratorio a discapito della riserva respiratoria e di conseguenza un riassorbimento più rapido dei gas che causa un maggiore consumo di ossigeno da parte dell'organismo materno.

In tutto il periodo della gravidanza già dal primo trimestre gestazionale, si verifica un aumento dell'appetito e della sete, assieme ad una graduale propensione verso determinati cibi e odori ma in generale non si hanno notevoli variazioni di assorbimento dei nutrienti, fatta eccezione del ferro a livello duodenale, del sodio e dell'acqua che risultano essere in aumento nelle donne gravide. Un'immediata conseguenza della ritenzione idrica è l'aumento di peso a partire dal secondo trimestre gestazionale di circa 350-400 g in media giornaliera e in totale, al termine della gravidanza, intorno ai 10-12 kg, come si può osservare in *Figura 1*: le cause principali sono naturalmente la crescita del feto, la presenza del liquido amniotico, la formazione della placenta e i cambiamenti riguardanti l'utero materno, oltre ai depositi adiposi dati dalle modificazioni dell'organismo.

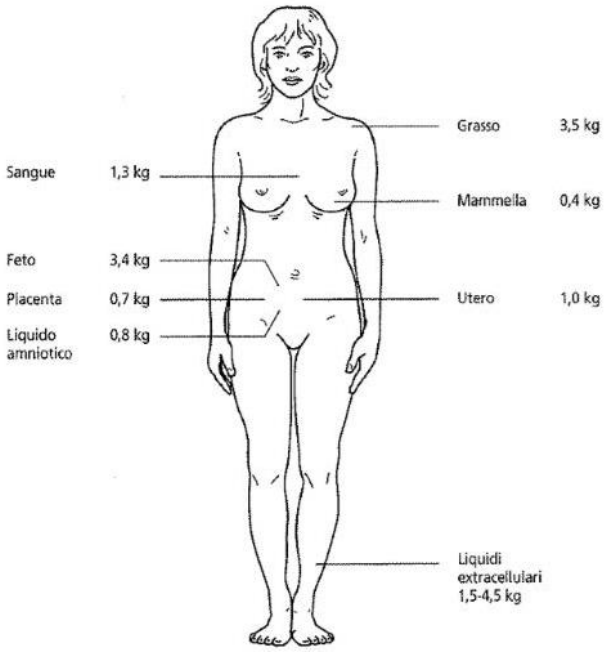

Figura 1. Variazioni del peso materno in gravidanza [1]

Il fenomeno dell'ipervascolarizzazione e dell'aumento del flusso plasmatico provoca anche l'incremento del volume dei reni per la riduzione del relativo tono muscolare; in gravidanza, la filtrazione glomerulare del glucosio aumenta del 60% in seguito all'incremento della gittata cardiaca, alla riduzione della resistenza nelle arteriole e alla maggiore fluidità del sangue ma ne rimane una percentuale non riassorbita ed è quindi frequente, nel 90% delle gravidanze, la perdita di 1-10 g di glucosio al giorno: questo fenomeno può avere conseguenze sia sul controllo di eventuali pazienti diabetiche, sia sulla maggiore predisposizione della donna alle infezioni urinarie.

Dal punto di vista del sistema nervoso, si riscontrano gravidanze caratterizzate nel primo trimestre gestazionale da affaticamento e sonnolenza, nel secondo trimestre da maggiore attività ed euforia e, infine, nel terzo trimestre emergono ansia, paura e talvolta depressione per l'imminente termine; inoltre, eventuali disturbi del sistema nervoso periferico possono derivare da compressioni dirette o indirette di tronchi nervosi, come nel caso di sindrome sciatalgica o di paralisi ostetriche.

Inoltre, lo stato gravidico modifica la risposta immunitaria della donna, in quanto il feto e gli annessi fetali sono considerati "trapianti di tessuto estraneo" che portano all'inibizione della reazione immunitaria della madre: in questo caso, l'organo barriera contro le reazioni immunitarie materno-fetali è rappresentato dalla placenta inserita nell'utero della donna in gravidanza. [1]

1.1.1 Modificazioni dell'apparato genitale

Le principali modificazioni per effetto della gravidanza coinvolgono l'intero apparato genitale materno che comprende le ovaie, le tube, l'utero, le mammelle e la vagina.

L'ovaio è l'organo dell'apparato genitale femminile che contiene e sviluppa gli ovociti per la riproduzione ma svolge anche funzioni endocrine; le tube di Falloppio, o salpingi, sono invece i canali che si estendono dall'ovaio alla cavità uterina per il transito degli spermatozoi e dell'ovocita per dare luogo alla fecondazione: a causa dei cambiamenti morfologici dell'utero, sia le ovaie che le tube di Falloppio si trovano dislocate verso l'alto e subiscono dei cambiamenti a livello cellulare.

In condizioni extra gravidiche, l'utero si trova in posizione centrale nella cavità pelvica ed è caratterizzata da un peso di 30-60 g e da una forma cosiddetta "a pera" in cui si distinguono la parte superiore chiamata corpo, un'estremità convessa chiamato fondo e la parte inferiore chiamata collo o cervice uterina; il rivestimento è costituito da uno strato mucoso con l'endometrio, uno strato muscolare chiamato miometrio e uno strato sieroso esterno chiamato perimetrio. In gravidanza, l'utero della donna, sito di annidamento, di sviluppo ed espulsione del feto, raggiunge un peso di 1 kg e la sua cavità interna si espande da un volume in condizioni standard di 10 ml fino a valori

compresi tra i 5000-10.000 ml al termine della gravidanza. Come riportato in *Figura 2*, la forma dell'utero si modifica e diviene sferica alla ventesima settimana di gestazione e successivamente ovoidale verso la trentottesima settimana; di conseguenza, le pareti uterine passano da uno spessore di 2-3 cm ad uno spessore di circa 1 cm e rimane tale fino alla fine della gravidanza. Per quanto riguarda la posizione, l'utero è inizialmente contenuto nel bacino ma, con l'avanzare delle settimane di gestazione, continua a svilupparsi in sede extra pelvica con un dislocamento del fondo uterino verso l'alto e una rotazione dell'organo stesso attorno al suo asse longitudinale. Il collo uterino che costituisce la parte inferiore dell'utero, è costituito da maggiore tessuto fibroso rispetto al corpo e questo spiega la notevole attività contrattile al momento del travaglio: l'epitelio endocervicale si moltiplica e secerne il cosiddetto tappo mucoso caratterizzato da proprietà antibatteriche. Anche la circolazione uterina subisce dei cambiamenti dovuti alla dilatazione e all'aumento del numero di rami che irrorano l'utero: si forma una distribuzione a grappolo che garantisce l'apporto ematico necessario per gli scambi gassosi materno-fetali e il flusso ematico uterino aumenta con l'avanzare della gravidanza in maniera proporzionale al peso fetale. Nella donna gravida le arterie spirali derivanti dalle arterie uterine perdono la capacità di rispondere agli stimoli che ne controllano l'apertura e la chiusura, i vasomotori, come conseguenza della colonizzazione del tessuto trofoblastico che sostituisce l'endotelio e la parete muscolare dell'utero. Le mammelle della donna gravida risultano allargate e ingrossate già dalle prime settimane di gestazione a causa del fenomeno di ipervascolarizzazione e del deposito di una notevole quantità di grasso; nel secondo periodo della gravidanza inizia a presentarsi un liquido denso fino ai giorni successivi il parto, dato dalla stimolazione mammaria degli ormoni come la prolattina e il progesterone. Anche la vagina che si estende dall'utero per mettere in comunicazione i genitali

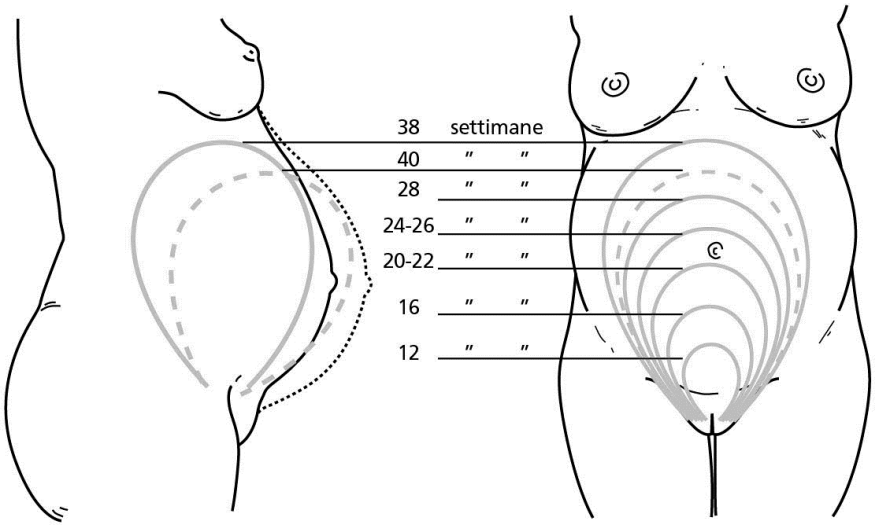

Figura 2. Variazioni della forma e dimensioni dell'utero materno nelle quaranta settimane di gestazione. [1]

interni e quelli esterni, risulta maggiormente vascolarizzata e secerne sempre più secrezioni nel corso della gravidanza. [1]

1.1.2 La placenta

Il feto risulta essere ben separato dal rivestimento della parete uterina tramite la placenta, un organo materno-fetale che rappresenta la sede principale degli scambi di sostanze nutritive e di ossigeno fra le due circolazioni sanguigne; queste, infatti, sono messe in comunicazione tramite i vasi che si trovano all'interno del cordone ombelicale, chiamato anche funicolo ombelicale, organo di lunghezza media tra i 50-60 cm inserito a livello dell'addome del feto.

Dalla *Figura 3*, si può osservare la placenta umana caratterizzata da una forma discoidale e costituita da una porzione fetale derivante dalla membrana più esterna, chiamata sacco coriale, e da una porzione materna derivante dallo strato più interno della parete uterina, vale a dire l'endometrio che nella donna gravida prende il nome di decidua: l'organo materno-fetale svolge funzioni di protezione e di produzione ormonale, oltre a quelle di nutrimento e di respirazione, cresce di volume assieme all'utero e parallelamente allo sviluppo del feto fino alla completa maturità che raggiunge al termine della diciottesima settimana di gravidanza. [2]

Le cellule deciduali hanno origine al momento dell'impianto della blastocisti nell'utero e, assieme al sangue materno e ai prodotti delle ghiandole uterine, costituiscono un'importante fonte di nutrimento per il feto. La decidua riveste internamente la superficie uterina ed è costituita da tre strati: esse sono la decidua basale posta in profondità nella zona dell'impianto e irrorata dalle arterie spirali, la decidua capsulare che riveste il sacco dell'embrione e infine la decidua parietale per il rivestimento della restante superficie interna dell'utero. La placenta è quindi l'insieme dei tessuti

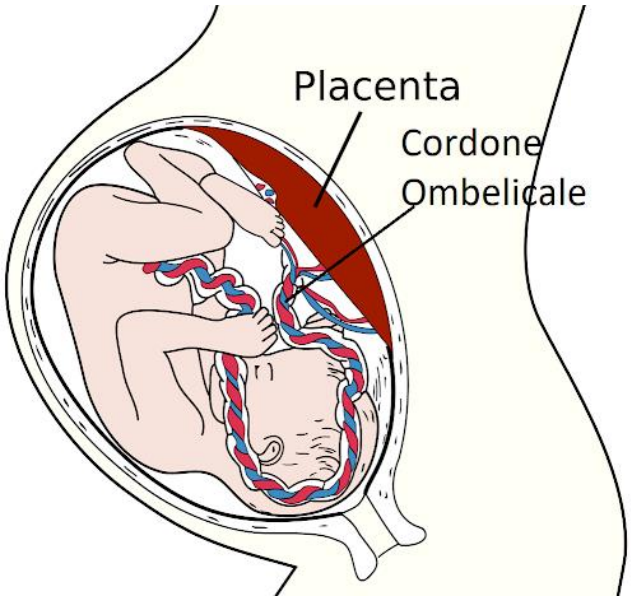

Figura 3. Placenta e cordone ombelicale in gravidanza.

che separano la circolazione materna da quella fetale e viene definita emocoriale poiché, tra tutti i mammiferi, quella umana ha il più stretto contatto tra le due circolazioni; infatti, in seguito all'annidamento dell'embrione, le cellule del sinciziotrofoblasto che costituiscono il suo rivestimento esterno, erodono la decidua creando delle lacune vascolari contenenti il sangue materno proveniente dalle arterie spirale endometriali e formano un sistema complesso di rete capillare costituito dai villi placentari, formazioni di origine placentare che attingono direttamente al sangue materno. [1] Tra le principali funzioni della placenta vi è quella metabolica per la sintesi di sostanze come il glicogeno e il colesterolo per il nutrimento del feto, quella di trasporto sia in direzione fetale che in direzione materna, quella di secrezione endocrina, di protezione e di escrezione per i prodotti di rifiuto. In particolare, il trasporto placentare può avvenire nei quattro meccanismi di trasporto che sono la diffusione passiva in base alla concentrazione e tipica del trasporto gassoso, la diffusione facilitata tramite particolari molecole vettrici, il trasporto attivo tramite una membrana e la pinocitosi in cui si inglobano piccole quantità di liquido extracellulare.

La circolazione placentare rappresentata nella *Figura 4* è garantita principalmente dalla membrana placentare costituita da tessuti extrafetali ed interposta tra la circolazione materna e quella fetale per lo scambio di sostanze: in condizioni normali, non si hanno mescolanze ma si possono verificare dei minimi difetti di penetrazione di sangue fetale nel sangue materno.

Nella circolazione placentare del feto, il sangue poco ossigenato passa attraverso le arterie ombelicali che si diramano in un sistema arterioso-capillare-venoso in corrispondenza del punto che si trova fra il cordone ombelicale e la placenta: le arterie ombelicali si dividono infatti in arterie placentari che si ramificano in direzione radiale per raggiungere i villi coriali in cui avviene lo stretto ravvicinamento tra il sangue materno e quello fetale. A questo punto si trova la superficie di scambio per le sostanze nutritive e gassose tra le due circolazioni da cui successivamente il sangue fetale ossigenato attraversa le vene che tornano al punto tra cordone e placenta convergendo nell'unica vena ombelicale che trasporta sangue ricco di ossigeno e povero di anidride carbonica, in seguito all'ossigenazione nella placenta. Nella circolazione placentare materna, il sangue proveniente dalle arterie uterine, da cui derivano le arterie arcuate, le arterie radiali e infine le arterie spirali endometriali, attraversa queste ultime a livello della decidua basale e si immette negli spazi intervillosi grazie alle variazioni di pressione: essa infatti risulta essere maggiore nelle arterie spirali rispetto al sangue nello spazio intervilloso e successivamente, quando si abbassa, il sangue può passare nei villi liberi per lo scambio metabolico e gassoso.

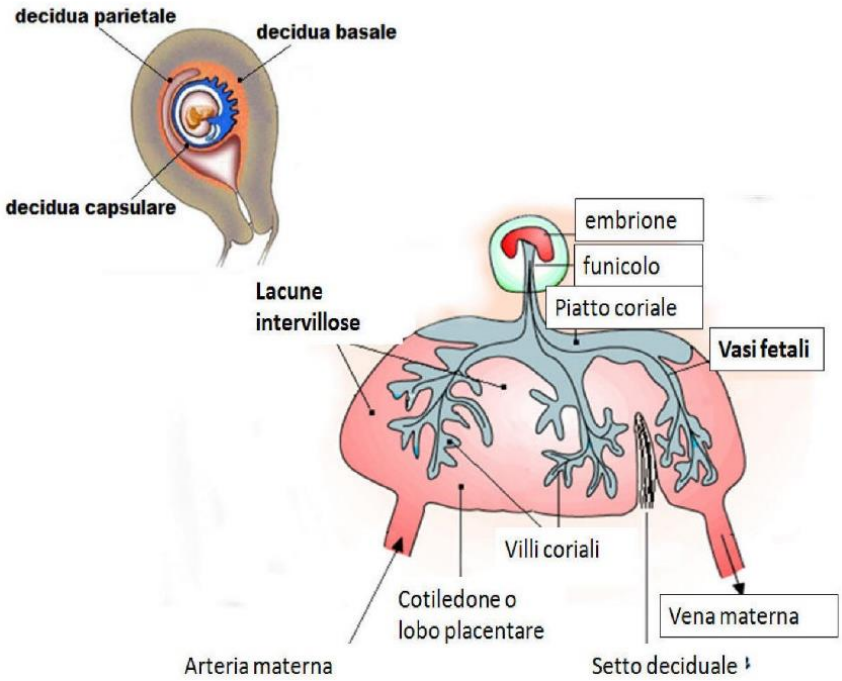

Figura 4. La circolazione uterina.

Al termine della gravidanza, si ha un flusso di 500-800 ml/min di cui il 75% è diretto verso il feto mentre la restante parte irrora la placenta e successivamente allo scambio di sostanze, il sangue materno ritorna nel circolo attraverso le vene endometriali. Al termine della gravidanza con la nascita del feto, la placenta e le membrane fetali vengono espulse dall'utero in uno stadio del parto chiamato secondamento. [2]

1.2 Sviluppo embrio-fetale

In seguito al processo di fecondazione che avviene nelle ampolle delle tube uterine, si ha la formazione della cellula caratterizzata dall'assetto cromosomico diploide tipico della specie umana, lo zigote: esso rappresenta la prima cellula dell'individuo. Con la prima divisione mitotica ha inizio la fase di embriogenesi chiamata segmentazione che prevede ulteriori divisioni dello zigote con basso aumento di citoplasma ed alto accrescimento del DNA e degli organi citoplasmatici, fino a costituire una massa multicellulare formata da cellule sempre più piccole chiamate blastomeri; questo processo ha una durata di cinque giorni in cui l'embrione mantiene le dimensioni costanti ma viene trasportato fino al fondo dell'utero grazie al movimento delle ciglia che caratterizzano l'epitelio tubarico. La massa compatta formata da fino a 30 blastomeri prende il nome di morula la cui parte interna svilupperà l'embrione mentre la parte esterna darà origine agli annessi embrionali come la placenta. Una volta raggiunte le sessanta unità circa, non si parla di blastomeri bensì di blastocisti, vale a dire una fase caratterizzata da un accumulo di liquido tra le cellule che portano alla formazione della cosiddetta cavità della blastocisti: l'embrione è libero di muoversi nella cavità

uterina mentre aumenta di diametro e si può osservare una massa chiamata nodo embrionale, posizionata ad un polo della cavità e ben distinta dalla parete che prende il nome di epitelio trofoblastico e costituirà l'impianto nell'utero materno in prossimità del fondo. Nella *Figura 5* riportata, si osserva tutto lo sviluppo a partire dall'oocita maturo fino all'annidamento nell'utero.

Si origina quindi la cavità amniotica primitiva entro il nono giorno di gestazione e, a partire dalle cellule responsabili dell'annidamento, si forma il sinciziotrofoblasto cioè un rivestimento esterno che entra a contatto ed erode i vasi della mucosa uterina per l'impianto. Tra la nona e la dodicesima giornata, compare il sacco vitellino primario, con il rivestimento del corion in cui sorgeranno i villi coriali, che avvolge l'embrione a questo punto costituito principalmente da due foglietti: superiormente si trova l'ectoderma a contatto con la membrana amniotica e inferiormente l'endoderma, tra cui nelle settimane successive si formerà il terzo foglietto del mesoderma extraembrionale. Contemporaneamente, il sincizio diviene sempre più spesso e si espande formando il collegamento con il sangue materno tramite i villi primari e al termine della seconda settimana di sviluppo si è formato il sacco vitellino definitivo ed hanno inizio le produzioni di ormoni necessari per lo sviluppo della placenta.

A partire dalla terza settimana, si possono osservare i primi abbozzi del sistema nervoso e del sistema circolatorio, in particolare dei villi coriali per la futura circolazione feto-placentare: si

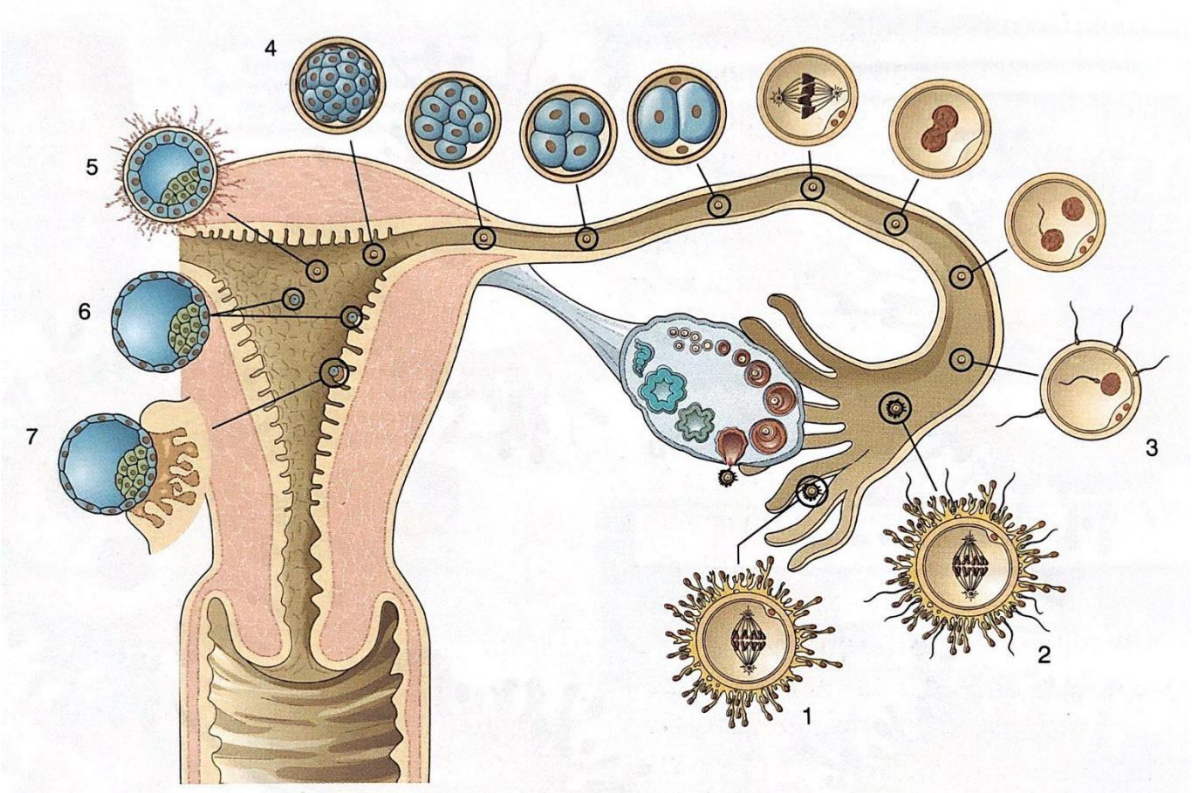

Figura 5. Schema del percorso dall'ovaio al sito di impianto (utero): 1, oocito maturo; 2, incontro con spermatozoi; 3, fecondazione; 4, morula; 5, blastocisti; 6, impianto; 7, erosione della parete uterina. [3]

formano infatti sia la cosiddetta linea primitiva, da cui si originerà la placca neurale e successivamente la doccia e poi il tubo neurale, sia le isole emoangioblastiche, cioè degli accumuli di cellule che formano delle reti di canali da cui deriveranno il cuore, i vasi e le cellule del sangue.
Dal ripiegamento dei tre foglietti embrionali si osserva sempre più la delimitazione del corpo con una crescita maggiormente in lunghezza e con i primi abbozzi dei diversi organi che costituiranno il feto a partire dall'ottava settimana di sviluppo: si modificano gli orientamenti delle membrane formate e si formano il pericardio, il setto trasverso fra torace e addome e l'intestino primitivo; tutto questo viene favorito dalla formazione del cordone ombelicale per il collegamento tra i vasi. Nella *Figura 6* è riportata la stratificazione dell'ectoderma, del mesoderma e dell'endoderma da cui derivano i diversi apparati fetali. [3]
A partire dalle isole emoangioblastiche, lo sviluppo dell'apparato circolatorio può essere rappresentato da tre tappe principali: dalla terza settimana al primo mese di gestazione lo stadio vitellino in cui l'embrione vive delle sue riserve, dal secondo mese fino alla nascita del feto lo stadio placentare in cui si sviluppa l'organo di scambio materno-fetale e, infine, lo stadio neonatale in cui egli acquisisce l'autonomia per gestire le proprie necessità. Il cuore deriva dalla migrazione di una parte del mesoderma da un abbozzo cardiaco da cui hanno origine i tubi endocardici che, fondendosi, formano un tubo cardiaco unico che comincia a pulsare dal ventitreesimo giorno: crescendo velocemente si ripiega e si sviluppa a partire dal seno venoso, che riceve le vene vitelline ed ombelicali, dal ventricolo primitivo e dall'atrio che si sdoppiano e si mettono in comunicazione tra loro tramite le valvole atrioventricolari. Si sviluppa quindi l'apparato circolatorio fetale

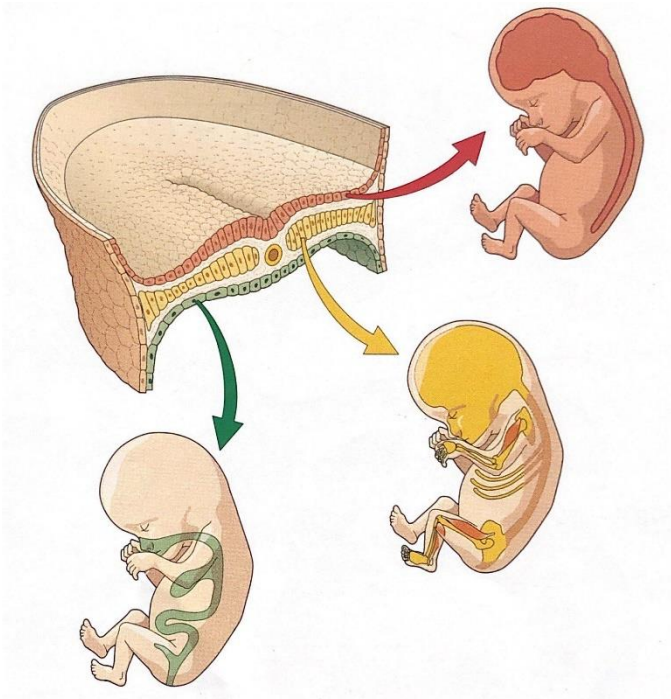

Figura 6. In rosso: la cute, l'encefalo e il midollo spinale dall'ectoderma; in giallo: lo scheletro osseo e i muscoli dal mesoderma; in verde: l'apparato digerente dall'endoderma. [3]

strettamente legato alla circolazione utero-placentare materna per gli scambi di sostanze gassose e nutritive: diversamente dall'adulto, il feto riceve il sangue ossigenato che attraversa l'ombelico e raggiunge il fegato per poi gettarsi nella vena cava inferiore; raggiunto l'atrio destro, il sangue può al ventricolo destro ma a causa della maggiore resistenza nella circolazione polmonare la maggior parte del flusso attraversa il foro ovale di Botallo, la cui chiusura avviene definitivamente solo al momento della nascita, per passare all'atrio sinistro e quindi all'aorta; da qui, il sangue povero di ossigeno raggiunge la placenta tramite il cordone ombelicale.

Anche l'apparato respiratorio inizia a formarsi a partire dalla terza settimana gestazionale e il suo sviluppo, parzialmente riportato in *Figura 7,* può essere schematizzato in cinque fasi: il periodo embrionario fino all'ottava settimana in cui si formano la trachea, i due bronchi principali, quelli lombari e segmentari; il periodo pseudoghiandolare fino alla sedicesima settimana con lo sviluppo delle vie aeree fino ai bronchioli; il periodo canalicolare fino alla ventiquattresima settimana con i dotti alveolari e gli elementi cartilaginei, muscolari e ghiandolari; il periodo sacculare fino al termine ed il periodo alveolare dalla nascita fino agli otto anni compiuti. Si può notare come l'apparato respiratorio acquisisca effettivamente le sue funzioni solo verso la fine della gravidanza in cui sarà abbastanza maturo per adattarsi alla vita extrauterina; le vie respiratorie del feto contengono infatti all'incirca di 20-30 ml/kg di liquido polmonare, ricco di proteine ed espulso solo al momento della nascita con il passaggio attraverso il canale del parto comprimendo la gabbia toracica poiché i movimenti respiratori sono rapidi e superficiali quindi non sufficienti ad inalare il liquido. [1] In maniera parallela, si sviluppano la faccia ed il cavo orale fetali a partire dai processi mascellari derivanti dal mesoderma e dalla formazione delle fossette nasali e del labbro superiore; seguono la comparsa di due estroflessioni che costituiranno i bulbi oculari e la fusione dei processi mascellari con quelli mandibolari per formare le guance, il mento, il labbro inferiore e il pavimento della bocca

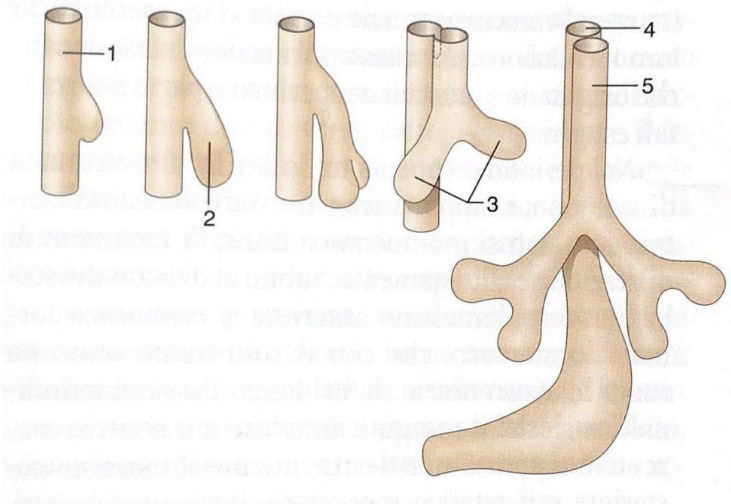

Figura 7. Apparato respiratorio fetale: 1, faringe; 2, diverticolo laringotracheale; 3, abbozzo dei polmoni; 4, esofago; 5, trachea. [3]

con la lingua; infine, migrano in posizione laterale le formazioni dell'orecchio con i relativi padiglioni auricolari osservabili superficialmente. [3] Dalla delimitazione del corpo dell'embrione, una parte del sacco vitellino costituiva il tubo digerente da cui derivano l'intestino faringeo che si sviluppa assieme alla faccia fetale e l'intestino esofago-gastro-duodenale: il tratto dell'esofago cresce sostanzialmente in lunghezza per connettere la faringe allo stomaco, organo che subisce complesse modificazioni; a livello del duodeno, si sviluppano molto velocemente il fegato e il pancreas, le due principali ghiandole annesse. L'intestino medio dal duodeno al colon trasverso subisce notevoli rotazioni e si collega all'intestino posteriore dal colon discendente al retto. [1]

Alla fine della quarta settimana di sviluppo, mentre il tubo neurale dà origine al midollo spinale, si sviluppano le vescicole encefaliche che si suddividono per formare le zone dell'encefalo tra cui il prosencefalo, diviso a sua volta in telencefalo e diencefalo, il mesencefalo e il romboencefalo: dal telencefalo deriveranno i due emisferi cerebrali e i bulbi olfattivi e successivamente compariranno il cervelletto, il ponte e il bulbo. Le cellule del tessuto nervoso hanno origine dall'epitelio del tubo neurale e delle creste neurali: da queste si formano infatti i neuroni sensitivi e le cellule di Schwann. Dalla diciassettesima settimana di sviluppo sono visibili i primi movimenti fetali (MAF), lo sviluppo rallenta ma il peso continua ad aumentare a causa della crescita di deposito di grasso, così come aumenta la reattività agli stimoli sonori e visivi; inoltre, in seguito allo sviluppo dell'apparato genitale e in particolare dei genitali esterni, si può individuare il sesso del bambino tramite esame ecografico. Con l'avanzare delle settimane di gestazione, le possibilità di sopravvivenza sono sempre in aumento e il feto, in assenza di complicazioni, acquista con il tempo la massima capacità di vita autonoma, fino alla fine della gestazione che si conclude con il parto e la nascita del bambino. [3]

1.3 Controllo dell'evoluzione della gravidanza

La diagnosi prenatale è volta al controllo della crescita fetale nei diversi trimestri che costituiscono il periodo della gestazione: essi sono infatti contraddistinti da diversi obiettivi per lo sviluppo del feto ma il principale metodo di diagnosi utilizzato a partire dal primo trimestre fino al termine della gravidanza è rappresentato dall'ecografia, lo studio per immagini tramite l'impiego di ultrasuoni prodotti da specifici trasduttori. Si tratta di uno strumento impiegato per diversi scopi di indagine, ad ampia disponibilità, a basso costo e ad alta efficienza per la qualità delle immagini che è capace di fornire: lo studio ecografico, infatti, è in grado di verificare il benessere fetale e di individuare eventuali anomalie presenti anche ad uno stadio precoce della gravidanza. L'ecografia del primo trimestre permette di provare e datare l'inizio dello stato gravidico e di determinare il numero degli

embrioni presenti, come nell'esempio in *Figura 8*, e la relativa vitalità fetale visualizzando l'attività cardiaca tramite una sonda transvaginale; nel secondo semestre di gravidanza, si possono valutare le eventuali patologie uterine materne o malformative fetali individuate con uno screening sulla base di un'ecografia morfologica tra la diciannovesima e la ventisettesima settimana di gestazione; infine, nell'ultimo trimestre l'ecografia permette di determinare patologie a comparsa tardiva, come ad esempio le miocardiopatie, e di valutare la crescita fetale osservando ad esempio lo sviluppo del volto e dei polmoni, oltre allo stato della placenta e del liquido amniotico. [4] A livello cardiaco si possono effettuare diagnosi specifiche tramite ecocardiografia, anch'esso esame ad ultrasuoni ma molto complesso poichè realizzato per osservare in maniera approfondita la struttura e le funzioni delle diverse sezioni cardiache del feto dal punto di vista strutturale e funzionale. In particolare, l'esame ecocardiografico viene impiegato per le gravidanze ad alto rischio a causa di patologie malformative fetali come il ritardo di crescita intrauterina o di patologie cardiache congenite. [1] Con la guida dell'ecografia, cioè l'utilizzo di una sonda come riportato in *Figura 9*, si possono effettuare diversi test invasivi tra cui l'amniocentesi diagnostica, procedura priva di rischi in cui si preleva un campione di liquido amniotico all'incirca di 15-20 ml con l'utilizzo di un ago per identificare i casi di anomalie genetiche come ad esempio la sindrome di Down; un ulteriore test invasivo è la villocentesi in cui, sempre durante l'ecografia, viene utilizzato un ago al fine di prelevare un campione di tessuto trofoblastico della cavità uterina, generalmente una biopsia di 5-20 mg, per valutare le condizioni del feto a rischio di patologie genetiche. Oltre all'amniocentesi e alla villocentesi riportati in *Figura 9,* è possibile effettuare il test invasivo della cordocentesi (o

Figura 8. Ecografia con diagnosi di gravidanza multipla. [1]

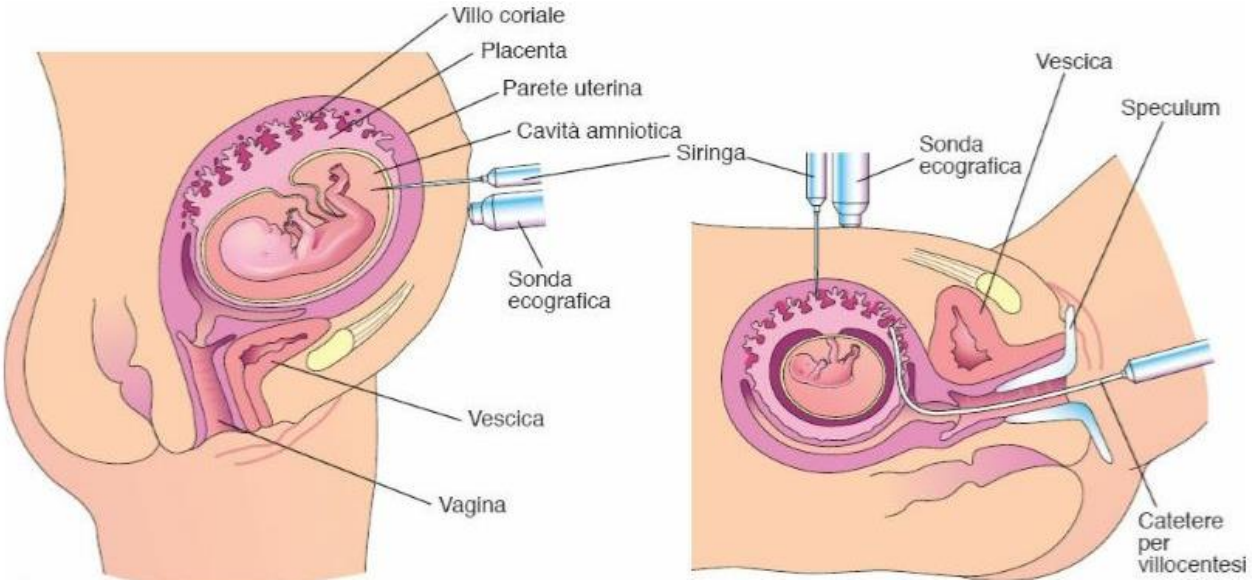

Figura 9. A sinistra l'illustrazione dell'amniocentesi per il liquido amniotico, a destra l'illustrazione della villocentesi per via addominale o via vaginale: in entrambi i casi si utilizza la sonda ecografica. [2]

funicolocentesi) in cui si preleva un campione di sangue fetale direttamente dalla vena ombelicale tramite puntura per un fine che può essere diagnostico ma anche terapeutico. Per un'analisi diretta delle parti del corpo fetale e, in particolare, per il trattamento di condizioni critiche, vengono impiegati strumenti a fibra ottica come il fetoscopio: esso prevede l'inserimento dello strumento nella parete addominale e uterina per poter raggiungere la cavità amniotica in cui si trova il feto; tuttavia, si tratta di una procedura molto più rischiosa rispetto ad altri metodi inseriti nella routine di controllo della donna gravida e infatti viene utilizzata solo in condizioni particolari, ad esempio nel caso in cui si riscontra la sindrome di trasfusione feto-fetale in una gravidanza gemellare. Anche la risonanza magnetica può essere uno strumento di approfondimento per ottenere maggiori informazioni nel caso in cui dalle immagini ecografiche si riscontrano dei difetti nello sviluppo fetale: è utile soprattutto per la visualizzazione della struttura encefalica del feto con il vantaggio dell'elevato contrasto e della ottima risoluzione di immagine anche dei tessuti molli. [2]

In seguito ad un esame ecografico in cui si osservano misure fuori dalla norma come nel caso di ritardo di crescita intrauterina, indicato generalmente con la sigla IUGR dall'inglese Intrauterine Growth Retard, è necessario valutare il benessere fetale tramite l'esame di flussimetria o velocimetria Doppler, dal nome dell'effetto Doppler scoperto dall'omonimo nel 1842: il principio alla base afferma che un fascio di ultrasuoni è riflesso da una superficie in movimento, come ad esempio il flusso ematico, variando quindi dal punto di vista della frequenza in maniera proporzionale al movimento responsabile della sua riflessione, secondo l'eq. (1):

$$ED = \frac{2fVcos\alpha}{C} \quad (1)$$

dove ED indica l'Effetto Doppler, f la frequenza, V è la velocità della superficie riflettente il fascio di ultrasuoni, α è l'angolo di incidenza e C è il coefficiente di propagazione dei tessuti.

Dall'eq. (1) si può osservare che per valori minori dell'angolo di incidenza sarà maggiore l'effetto Doppler: esso viene analizzato tramite degli indici che forniscono informazioni sulla velocità sistolica e diastolica, ricavabili dalla visualizzazione dell'andamento del flusso in corrispondenza dell'arteria ombelicale. Le informazioni dalla flussimetria sono fondamentali e determinanti nel momento in cui si verificano condizioni patologiche persistenti di ipossia o di problematiche a livello metabolico: talvolta risulta essere necessario gestire situazioni critiche con il ricovero della donna gravida ed eventualmente prendere decisioni sul tipo di parto da eseguire, considerando il periodo gestazionale in cui si manifestano le alterazioni.

Nell'ultimo trimestre di gravidanza e, in particolare, nelle ultime settimane si effettuano dei controlli del benessere fetale preparto che garantiscono il corretto trattamento in travaglio di parto: tra questi vi è il conteggio giornaliero dei movimenti fetali, dato però non significativo per diminuire la mortalità fetale, e l'amnioscopia in cui si può osservare la colorazione del liquido amniotico ma solo ad una certa dilatazione della cervice della donna gravida. Il tracciato cardiotocografico, effettuato nel periodo preparto ed intraparto, permette di monitorare nello stesso momento la frequenza cardiaca fetale (FCF) e l'attività contrattile dell'utero materno tramite dei trasduttori ad ultrasuoni posti esternamente; per integrare la valutazione del benessere fetale intraparto, si utilizza in aggiunta una tecnica ad alto costo chiamata pulsossimetria fetale: esso prevede il monitoraggio della saturazione dell'ossigeno tramite un sensore applicato direttamente alla guancia o alla spalla del feto ma ciò è possibile solo quando viene raggiunta una dilatazione della cervice di almeno 2-3 cm. Tuttavia, l'informazione maggiormente affidabile per valutare il benessere del feto in travaglio è data dal prelievo da scalpo fetale, vale a dire l'analisi del pH e quindi dell'equilibrio acido-base in un campione di sangue prelevato dal cuoio capelluto che permette di decidere se continuare il travaglio, se effettuare immediatamente l'estrazione fetale o ripetere il microprelievo. [4]

1.4 Rischi materni in gravidanza

Una gravidanza si definisce a rischio se possono insorgere situazioni sfavorevoli in maniera più probabile rispetto allo standard. I rischi possono essere molteplici, dipendenti da situazioni precedenti la gravidanza o legati alla situazione gravidica, di tipo genetico, psichico o

socioeconomico e possono compromettere il benessere materno e/o fetale: in questi casi si cerca di agire in maniera preventivo-terapeutica, cercando di identificare tempestivamente gli eventuali problemi e quindi facilitarne la gestione. Risulta fondamentale l'assistenza preconcezionale, sia prenatale che perinatale, per garantire il benessere della gravidanza. Il punto di partenza è la raccolta anamnestica della paziente gravida che permette di ottenere informazioni per la valutazione di eventuali malattie a trasmissione ereditaria o di patologie che possono complicare la gravidanza; l'anamnesi viene effettuata sui livelli indicati nella *Tabella 1* riportante i relativi esempi: quello familiare per individuare malattie genetiche, il livello preconcezionale per considerare i trattamenti medici, chirurgici e farmacologici precedenti la gravidanza, il livello patologico per inquadrare le malattie della donna in relazione al suo stato gravido e, infine, il livello ostetrico per raccogliere le informazioni riguardanti le precedenti gravidanze. I dati personali e familiari permettono di identificare i rischi di partenza della gravidanza: in presenza di malattie ereditarie o di pazienti portatrici di patologie, è necessario fornire una consulenza genetica con i relativi test per formulare un preciso programma di monitoraggio della gravidanza. Si cerca di verificare la presenza di cromosopatie poiché è ben noto che le anomalie cromosomiche, studiate con test invasivi come la villocentesi, l'amniocentesi e la funicolocentesi, portino a casi di mortalità perinatale e di handicap. A livello preconcezionale e patologico, a seconda delle patologie passate e presenti nella donna, si effettua una determinata sorveglianza materno-fetale per garantire il benessere di entrambi: in caso di diabete, ad esempio, si tengono sotto controllo i valori di glicemia tramite un test di screening per il diabete gestazionale e le alterazioni metaboliche conseguenti. Nel corso delle quaranta settimane gestazionali, la donna gravidica può essere soggetta a gravi situazioni di rischio quali la rottura prematura delle membrane, l'isoimmunizzazione materno-fetale e la gravidanza protratta. Mentre in condizioni normali la rottura delle membrane si verifica al termine della gravidanza, se essa avviene fuori dal travaglio si parla invece di rottura prematura: comunemente è il caso dei parti pretermine vale a dire che avvengono prima della trentasettesima settimana ma si

Livello familiare	*ipertensione, diabete, malattie genetiche, anemie, allergie*
Livello preconcezionale	*età, stato sociale, attività lavorativa, ambiente, uso di farmaci*
Livello patologico	*ipertensione cronica, patologie cardio-circolatorie, malattie infettive*
Livello ostetrico	*precedenti macrosomie fetali, morte perinatale, malformazioni*

Tabella 1 Anamnesi della paziente gravida. [1]

può verificare anche nelle morti intrauterine e nelle gravidanze gemellari a causa di traumi o di esami invasivi effettuati per la diagnosi prenatale.

L'isoimmunizzazione consiste nello sviluppo da parte della madre immunizzata di anticorpi che possono attraversare la placenta e distruggere i globuli rossi del feto causando malattie emolitiche, come l'anemia. Ciò accade se si verificano delle emorragie feto-materne sia in presenza che in assenza di alterazioni della funzione placentare, organo barriera tra le due circolazioni: possibili cause possono essere test invasivi senza immunoprofilassi o precedenti trasfusioni sanguigne. Si parla invece di gravidanza protratta se il termine supera le quarantadue settimane di gestazione, considerando anche i rischi di errore di identificazione dell'inizio della gravidanza, ed è spesso correlata a casi di macrosomia identificata tramite esame ecografico o casi di cute disidratata e grinzosa poiché ormai matura. In questo caso si può scegliere di indurre il parto o di attendere ulteriormente, prendendo in considerazione i parametri di lunghezza e di posizione del collo uterino, oltre a quelli della dilatazione e alla consistenza della cervice.

Nel terzo trimestre di gravidanza, si possono inoltre verificare perdite ematiche come in situazioni di placenta previa, comune nei casi di pregresso cesareo, cioè l'inserimento parziale o totale nell'utero che porta ad un deficit del supporto vascolare e nei casi peggiori anche ad emorragie antepartum e postpartum; un'altra causa di perdita ematica può essere il distacco intempestivo di placenta normoinserta, vale a dire casi di scollamento della decidua materna che provoca la fuoriuscita di sangue con formazione di coaguli che possono compromettere la sicurezza materno-fetale: spesso risulta necessario il taglio cesareo d'urgenza.

Il 70% dei disordini ipertensivi è correlata ad ipertensione gravidanza-indotta, o PIH dall'inglese Pregnancy Induced Hypertension, mentre nel restante 30% si tratta di ipertensione cronica che si verifica prima e dopo il parto a causa di patologie ipertensive: nella classificazione dei disordini elaborata nel 1972, si distinguono casi di ipertensione diastolica o sistolica, di preeclampsia lieve o severa in base al quadro clinico e di eclampsia, nel caso in cui si verifichino convulsioni senza alcuna precedente informazione anamnestica legata ad epilessia. Il trattamento e la terapia di preeclampsia è volta alla prevenzione delle convulsioni e delle complicanze materne come ad esempio le emorragie cerebrali, i danni epatici e le insufficienze renali: per i casi di preeclampsia lieve, a seconda dell'età gestazionale si sceglie un approccio di sorveglianza materno-fetale piuttosto che di induzione del parto in caso di feti a termine; invece nei casi di preeclampsia severa, è necessario il controllo della pressione arteriosa ed eventualmente l'espletamento del parto che può essere cesareo se il feto è ancora immaturo o vaginale se le condizioni materno-fetali sono

stabili. L'eclampsia è una delle complicazioni più gravi con elevato rischio di mortalità materna in cui si verificano problematiche sovrapposte tra loro come il distacco della placenta, lo scompenso cardiaco e le emorragie cerebrali: l'attacco eclamptico consiste in una crisi convulsiva generale che può ripetersi anche nelle successive gravidanze; esistono in questo caso terapie specifiche con determinati posizionamenti della donna e somministrazioni di farmaci anticonvulsivi. [1]

1.5 Rischi fetali in gravidanza

Le anomalie cromosomiche sono riscontrabili all'incirca in 1 feto su 120 nati vivi: si studiano tramite le cellule fetali raccolte e coltivate in vitro nei casi in cui vi è il sospetto della presenza di patologie genetiche come la sindrome di Down, disturbo cromosomico che porta a disabilità intellettiva; in particolare, studiando le colture cellulari è possibile confermare la presenza di problematiche a livello metabolico e approfondirne eventuali deficit enzimatici. La conoscenza del sesso può contribuire all'identificazione di malattie ereditarie come ad esempio l'emofilia, riguardante la coagulazione del sangue e trattata con trasfusioni di sangue, o la distrofia muscolare che invece coinvolge i muscoli scheletrici in una malattia progressivamente degenerativa. [2]

Oltre alle malformazioni congenite, tra le patologie del feto si possono verificare casi di infezione fetale, idrope non immunologica, macrosomia fetale, IUGR e sofferenza fetale acuta; dalla ventesima settimana fino al termine della gravidanza, può verificarsi nel peggiore dei casi la morte endouterina del feto sia per cause materne che fetali.

Le infezioni che colpiscono il feto vengono identificati con il termine "complesso STORCH" nato nel 1971 negli Stati Uniti per riferirsi ai principali responsabili delle patologie infettive del feto: l'acronimo indica infatti la Sifilide trasmissibile al feto con effetti molto gravi come il parto pretermine e l'aborto precoce, la Toxoplasmosi molto diffusa e spesso asintomatica ma con gravi conseguenze a livello del sistema nervoso centrale per le persone immunodepressive, Others cioè altre infezioni come lo Streptococco e le Epatiti virali, la Rosolia molto rara a cui per esempio si possono associare sordità e difetti oculari o cardiaci, il Citomegalovirus che determina un abbassamento del sistema immunitario ed espone il feto a molte malattie e, infine, Herpes simplex virus trasmessa nei casi di cervice infetta. Ogni malattia infettiva ha un'incidenza dipendente dalle condizioni del sistema immunitario materno-fetale e dal periodo gestazionale in cui si manifesta.

L'idrope fetale è una sindrome causata da un'anomalia della dinamica dei fluidi che porta ad un loro accumulo eccessivo nelle cavità sierose e negli spazi extra vascolari: nel 50% dei casi non si conoscono le cause del fenomeno e quindi si parla di forma idiopatica, mentre nei restanti casi si

può risalire a problematiche fetali ad esempio a livello cardiovascolare o ematologico, problematiche annessiali a livello del cordone ombelicale o della placenta e, infine, condizioni di criticità materne in caso di diabete o grave anemia. In gravidanza, si associano ad idrope in maniera frequente i casi di cardiopatie fetali che portano ad una circolazione insufficiente aumentando la pressione sui liquidi e sovraccaricando il cuore: la diagnosi viene effettuata se si riscontra un aumento del liquido amniotico e tramite l'esame ecografico si osserva una raccolta liquida tratta con aspirazione o con la somministrazione di farmaci.

Con il termine macrosomia fetale si intende un'eccessiva crescita oltre i valori di riferimento, solitamente di 4000 o 4500 grammi, in maniera indipendente dal periodo gestazionale: tra i fattori di rischio vi sono il peso materno, il sesso maschile del feto e la diagnosi di diabete prima o durante la gravidanza che favorisce il maggiore deposito di grasso corporeo e la maggiore crescita delle circonferenze addominale e cranica. La diagnosi accurata di macrosomia si può effettuare solo al momento della nascita del feto poiché i metodi in periodo prenatale si ha un'analisi poco accurata; inoltre, la patologia fetale può portare a rischi materni come emorragie post-parto e gravi lacerazioni vaginali, sia a rischi fetali come le fratture di spalla e clavicola, oltre ad essere maggiormente esposti a sovrappeso in età adulta. [1] Oltre al disturbo ipertensivo nella madre, una circolazione placentare inadeguata con la conseguente riduzione dell'area totale di scambio di nutrienti, può essere la causa di alcune forme di IUGR: a causa della diminuzione del flusso ematico verso il feto, risulta limitato il potenziale di crescita intrinseco del neonato definito immaturo poiché estremamente sottopeso rispetto ai valori di soglia di riferimento di quella specifica età. Esistono due tipologie di ritardo di crescita intrauterino: IUGR di tipo I, specialmente all'inizio della gravidanza, in cui i valori di peso e delle dimensioni compromettono allo stesso modo la crescita di tutti gli organi ed è riconducibile a patologie genetiche o ad infezioni del complesso STORCH; l'altra tipologia è nota come IUGR di tipo II o IUGR propriamente detto, più frequente nelle gravidanze e in particolare nelle settimane 28-30: esso comporta delle anomalie di velocità di crescita soprattutto a livello addominale a causa di insufficienze utero-placentare che si possono osservare in velocimetria Doppler per l'aumento delle resistenze a livello della placenta. Diminuendo il flusso ematico nel feto, avviene una ridistribuzione del flusso stesso che favorisce le zone più nobili come il cervello tramite la vasodilatazione, a discapito delle zone non vitali come l'area muscoloscheletrica in cui si riscontra invece una vasocostrizione. Nel grafico in *Figura 10*, si possono osservare le curve di crescita (in cm) in funzione delle diverse settimane gestazionali: le condizioni di crescita normale in colore verde sono ben diverse dalla curva nei feti con IUGR di colore rosso in cui si riscontra un

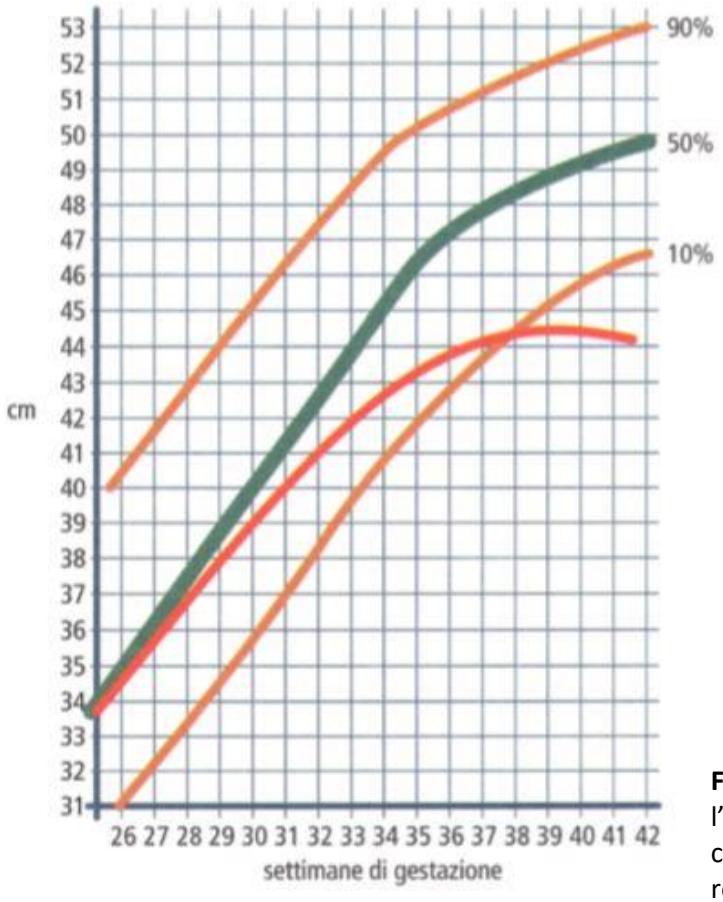

Figura 10. In verde l'andamento della crescita normale e in rosso caso di IUGR. [4]

andamento piatto a causa di un rallentamento della velocità di crescita. Il feto che si sviluppa con questa patologia risulterà particolarmente bisognoso di assistenza postnatale per sopravvivere e affrontare eventuali complicanze anche a lungo termine, in età adulta, in cui potrà essere soggetto esposto ad elevato rischio di ipertensione arteriosa e di malattie cardiovascolari. [4]

Nei casi di sofferenza fetale acuta, chiamata anche con i termini asfissia, ipossia o acidosi, si verifica nella maggior parte dei casi una diminuzione degli scambi gassosi materno-fetali che porta alla liberazione di acido nella circolazione del feto, molto speso acido lattico: ad oggi si conosce solo una parte del meccanismo con cui avviene l'asfissia, ma spesso si ipotizzano anomalie nella formazione della placenta o, in travaglio di parto, gravi conseguenze per le forti compressioni del cordone ombelicale e conseguente minore apporto di sangue all'utero. I casi di asfissia sono associati ad una diminuzione dell'attività motoria e cardiaca in periodo preparto ed intraparto, per questo motivo viene maggiormente utilizzato il monitoraggio cardiotocografico per la diagnosi e la prevenzione dei rischi: esiste infatti una correlazione tra FCF e il livello di ossigenazione del feto le cui variazioni possono dare informazioni sull'eventuale rischio asfittico; tuttavia sono continuamente oggetto di studio e di sperimentazione poiché estremamente frequenti nelle donne in gravidanza. [1]

2. Le contrazioni uterine

In gravidanza, l'utero materno è l'organo maggiormente soggetto alle modificazioni dell'organismo poiché in esso avviene l'annidamento e l'impianto dell'embrione che gradualmente si sviluppa nelle quaranta settimane gestazionali e diviene feto. Nella donna non gravida, ad esempio, l'utero si presenta con dimensioni di 8 cm di lunghezza, 5 cm di larghezza e 3 cm di profondità mentre al termine della gestazione raggiunge rispettivamente i valori di 30 cm, 25 cm e 20 cm; inoltre, come esposto nel precedente capitolo, cambiano sia la forma che lo spessore delle pareti uterine.

Lo sviluppo dell'utero avviene a causa della moltiplicazione delle cellule che compongono il suo tessuto (iperplasia) e dall'aumento del volume delle fibre muscolari in direzione longitudinale (ipertrofia), parallelamente all'incremento delle fibre elastiche, dei nervi, dei vasi sanguigni e linfatici: il collo uterino, collegamento con la vagina chiamato anche cervice uterina, risulta essere maggiormente composto da tessuto fibroso ma scarsamente da tessuto muscolare, spiegando la predominanza delle contrazioni a livello del fondo uterino in periodo di travaglio.

Oltre allo strato mucoso comprendente l'endometrio, si osserva uno strato muscolare che viene chiamato miometrio, comune negli organi cavi in cui è presente una muscolatura: esso è costituito da più strati di fibrocellule muscolari lisce che, a partire dalla ventesima settimana di gestazione, determinano le prime contrazioni ritmiche dell'utero riducendo la proprie lunghezza e attivando la loro motilità muscolare: sono chiamate contrazioni di Braxton-Hicks gradualmente in aumento fino al periodo del travaglio. Queste compaiono dal secondo trimestre gestazionale e contribuiscono all'assottigliamento e all'allungamento del segmento uterino inferiore, una zona che si origina negli ultimi mesi di gravidanza a partire dal restringimento circolare dell'utero denominato istmo: come si osserva nella *Figura 11*, con l'avanzare della gravidanza, cambia la morfologia dell'utero e in particolare l'istmo si trasforma in SUI, indicato con il colore più scuro, il quale si prepara all'imminente espulsione del feto tramite il passaggio del parto. [1] Successivamente, le contrazioni

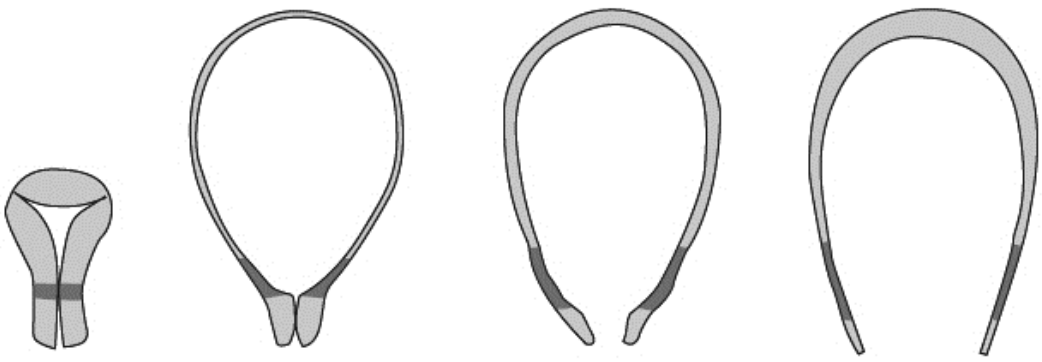

Figura 11. Cambiamento dell'utero in gravidanza e formazione del segmento uterino inferiore (grigio scuro).

compaiono in maniera regolare e maggiormente dolorose, definendo questo periodo come l'inizio del travaglio antecedente il parto.

Le tappe che portano alla nascita del feto sono infatti: la prima fase iniziale caratterizzata dall'inizio dell'attività contrattile con dilatazione inferiore ai 3 cm, il periodo dilatante in cui le contrazioni aumentano anche a distanza di 3-5 minuti e il collo dell'utero si dilata accorciandosi, segue il periodo espulsivo vero e proprio del feto una volta raggiunta la completa dilatazione ed infine il secondamento in cui vengono espulsi anche gli annessi fetali. [3] L'avvio delle contrazioni uterine è fortemente legato ai meccanismi ormonali e per questo motivo risulta importante analizzare il meccanismo fisiologico a partire dal sistema neuroendocrino per il rilascio delle sostanze chimiche che stimolano la contrazione stessa. [1]

2.1 Genesi della contrazione uterina

Alla base del meccanismo fisiologico della contrazione uterina, vi sono i grandi sistemi di comunicazione dell'organismo, cioè il sistema nervoso e l'apparato endocrino: mentre il primo è caratterizzato da una veloce conduzione di messaggi sia elettrici che chimici, il secondo trasmette messaggi principalmente chimici, chiamati ormoni, a conduzione lenta mirando alla regolazione omeostatica dell'organismo, come ad esempio per la temperatura corporea o per la pressione sanguigna; entrambi, assieme al sistema immunitario, costituiscono i principali sistemi di comunicazione che agiscono per il medesimo scopo cioè quello di armonizzare le diverse funzioni e le diverse parti del corpo al fine di poter rispondere alle sollecitazioni interne o esterne ad esso. [3] L'interazione tra i due sistemi avviene a livello delle formazioni che si trovano posizionati nella base cranica, chiamati ipotalamo e ipofisi, rappresentati in *Figura 12*: essi sono i principali responsabili del rilascio degli ormoni nella circolazione sanguigna fondamentali nel periodo della gravidanza. In

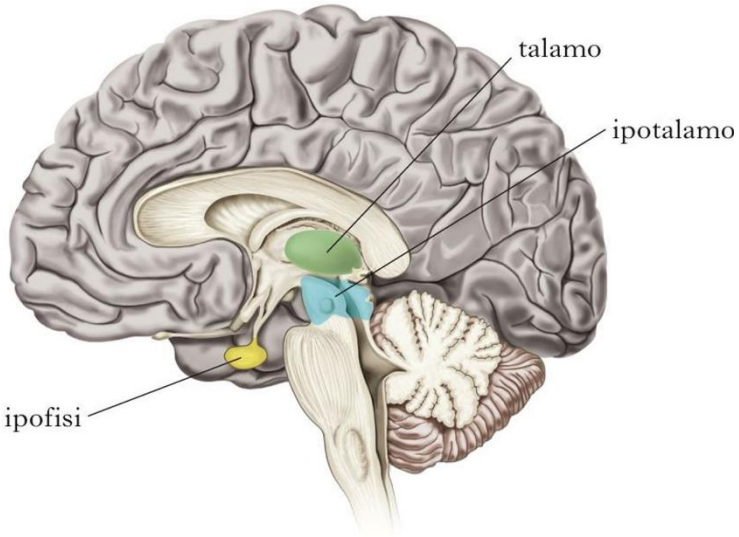

Figura 12. Posizione dell'ipotalamo e dell'ipofisi.

particolare, l'ipotalamo è costituito dai cosiddetti nuclei ipotalamici cioè dei gruppi di cellule posizionate in zona mediale, laterale e periventricolare in cui si distribuiscono delle aree meno fitte costituite da neuroni: la zona laterale e periventricolare contengono la maggiora parte delle cellule per la regolazione centrale delle ghiandole endocrine periferiche, tra cui la tiroide e il surrene centrali nei meccanismi del sistema riproduttivo e della gravidanza, che producono i relativi ormoni ipotalamici; tramite le vie neuronali, l'ipotalamo ha una funzione stimolatoria sull'ipofisi, fondamentale per gli ormoni che a loro volta portano anch'essi alla secrezione delle ghiandole endocrine periferiche. L'ipofisi, chiamata anche ghiandola pituitaria e caratterizzata dalla forma a "nocciola", si trova nella scatola cranica ed è costituita da una porzione anteriore di derivazione epiteliale, l'adenoipofisi, ed una porzione posteriore, la neuroipofisi, dipendente appunto dall'ipotalamo: la correlazione fra sistema nervoso ed apparato endocrino è data proprio dall'asse ipotalamo-ipofisario in cui le relative attività si influenzano vicendevolmente. In seguito alla produzione da parte delle cellule endocrine, gli ormoni vengono immessi nella circolazione sanguigna per essere trasmessi ai recettori situati sulle membrane delle cellule degli organi bersaglio: se queste coincidono con le cellule che producono l'ormone stesso si parla di secrezione autocrina, mentre se si trovano nell'ambiente circostante si parla di secrezione paracrina. Una volta introdotti nella circolazione sanguigna, gli ormoni hanno la possibilità di raggiungere le varie parti del corpo principalmente modificando l'attività delle cellule coinvolte, la loro crescita, la loro proliferazione o il loro metabolismo e, se a loro volta stimolano altre ghiandole endocrine, la risposta o feed-back può essere positiva stimolando un ulteriore produzione oppure negativa con azione inibitoria contraria alla produzione stessa. Nella *Figura 13* riportata, si può osservare il meccanismo d'azione classico degli ormoni in cui le cellule endocrine rilasciano i prodotti nella circolazione venosa che, tramite cuore e polmoni, raggiunge la circolazione arteriosa per il trasporto alle cellule bersaglio tramite i diversi recettori delle membrane. Nella donna gravida, il fenomeno dell'ipervascolarizzazione comporta dei cambiamenti nel sistema endocrino tra cui l'iperplasia della ghiandola tiroide posizionata nella parte anteriore del collo a livello dei primi anelli tracheali: aumentando di volume, si verifica un incremento della secrezione di ormoni quali gli estrogeni ottenuti dalla trasformazione degli androgeni prodotti sia dall'ovaio che dal surrene e trasmessi ai recettori adeguati presenti in tutti i tessuti che costituiscono l'apparato genitale femminile, oltre che nella ghiandola mammaria. [1] L'intero periodo della gravidanza è accompagnato dai cambiamenti ormonali che coinvolgono la madre, il feto e la placenta, portando talvolta a complicazioni quali adenomi ipofisari e ipertiroidismo spesso accompagnati anche da disturbi

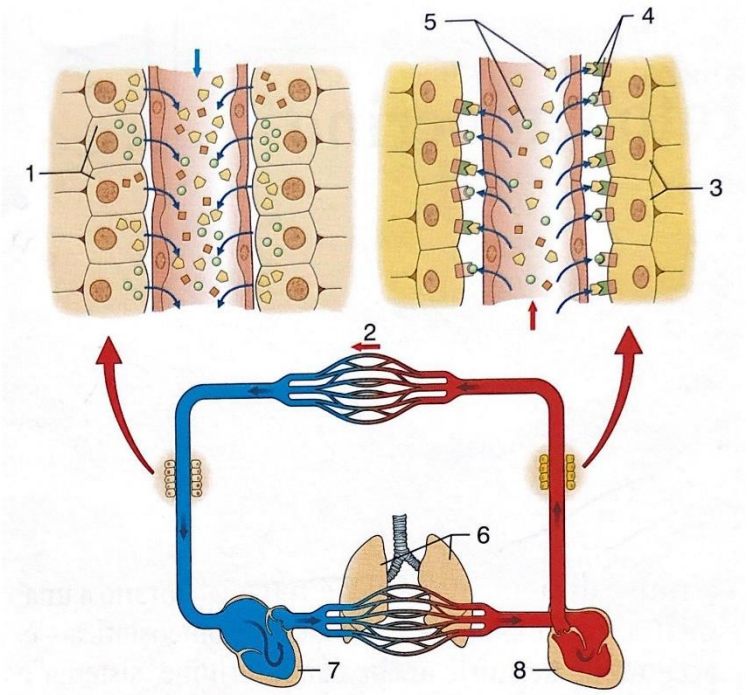

Figura 13. Rilascio di ormoni nella circolazione: 1, cellule endocrine; 2, circolazione sanguigna; 3, cellule bersaglio; 4, recettori diversi; 5, ormoni diversi; 6, polmoni; 7, cuore destro; 8, cuore sinistro. [3]

psichici o ad alterazioni degli ormoni sessuali e del cortisolo prodotto dal surrene influendo ad esempio sul ritmo cardiaco materno. [5] Nell'impianto dell'embrione, ad esempio, è proprio il sistema endocrino a controllare la predisposizione dell'endometrio tramite l'azione degli estrogeni prodotti dai follicoli ovarici e stimolato anche dal progesterone, ormone antagonista, prodotto invece dal corpo luteo, ghiandola temporanea formata in seguito all'ovulazione. [6] Il feto invece inizia a sviluppare il proprio apparato endocrino tra la quarta e la quinta settimana gestazionale e, in seguito alla formazione dell'ipofisi, comincia la produzione di ormoni al termine del quarto mese di sviluppo: l'ipotalamo fetale produce l'ormone rilasciante corticotropina che a sua volta stimola l'ipofisi per la produzione di adrenocorticotropina per il controllo della corteccia delle ghiandole surrenali; quest'ultimo è il responsabile della secrezione da parte del surrene di cortisolo che induce la sintesi di estrogeni, ormoni sessuali che rilasciano ossitocina, prodotta quindi dalla neuroipofisi o somministrata nei casi in cui risulta essere necessario indurre il travaglio. A sua volta l'ossitocina stimola la produzione di prostaglandine da parte della decidua materna aumentando l'attività contrattile grazie alla presenza dei recettori adeguati e rendendo le cellule muscolari lisce dell'utero sempre più sensibili all'ossitocina stessa; questa stimola in maniera intensa il miometrio inducendo le contrazioni. [2] A differenza della muscolatura scheletrica e cardiaca, la muscolatura liscia che caratterizza il miometrio ha una velocità di contrazione volta a modificare l'organo molto più bassa e molto più duratura, come si può osservare nella *Figura 14:* nell'utero le sue funzioni sono

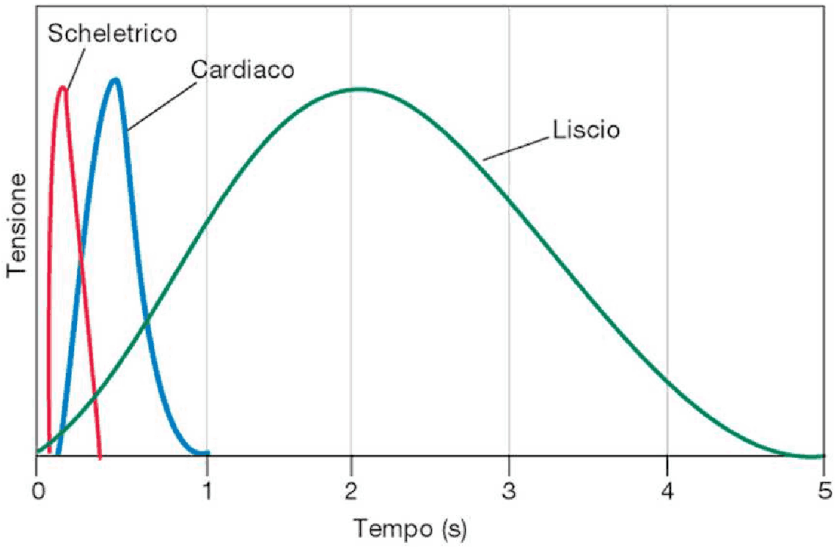

Figura 14 Differenza delle velocità di contrazione tra i muscoli scheletrici, cardiaci e lisci, più lunghi nel tempo.

strettamente correlate al controllo nervoso e ormonale e, in particolare, è centrale nella gravidanza l'attività elettrica delle cellule che lo compongono poiché determinano il fenomeno delle contrazioni. Le cellule della muscolatura liscia sono caratterizzate dalla formazione delle gap junction che forniscono collegamenti diretti per il passaggio di ioni e di piccole molecole e quindi facilitano la comunicazione elettrica e chimica tra le cellule adiacenti: le differenze di potenziale fra interno ed esterno della cellula aprono i canali di passaggio degli ioni sodio, potassio e calcio creando i potenziali d'azione tipici del muscolo liscio. Infatti, a differenza di quelli scheletrici, i potenziali d'azione della muscolatura liscia in generale possono raggiungere la durata di 100 ms a causa di un tratto di depolarizzazione ascendente molto più lento nel tempo in cui avviene la graduale e lenta apertura dei canali del calcio, in gravidanza con il contributo dell'ossitocina, tramite un meccanismo di feed-back positivo. [7]

Per spiegare il passaggio dalle contrazioni Braxton Hicks a quelle del travaglio, è stata proposta una teoria basata sulla riflessione delle contrazioni che stimolano gradualmente le diverse parti dell'utero: il feedback positivo si riferisce infatti alla capacità di provocare l'attivazione una volta superato un certo valore di soglia e quindi causando la successione delle contrazioni. Secondo la teoria, di cui si riporta la rappresentazione in *Figura 15*, la testa del feto spinge sul collo uterino portando il corpo dell'utero ad uno stiramento che sposta ancora più avanti il feto stesso; egli stimola nuovamente il collo dell'utero ed aziona ancora la contrazione del corpo. Oltre a provocare ulteriori contrazioni, lo stiramento stimola la secrezione dell'ossitocina da parte dell'ipofisi e quindi possiamo affermare che tutto il periodo del travaglio segue il principio di feedback positivo poiché

Figura 15. Meccanismo di feedback positivo nella stimolazione del corpo dell'utero, a partire dal collo uterino. [8]

si raggiunge sempre un valore critico di soglia, a differenza delle contrazioni di Braxton Hicks in cui si ha una regressione a causa della bassa eccitazione dell'utero. [8]

Successivamente, anche la ripolarizzazione risulta relativamente lenta a causa del ritardo dell'apertura dei canali di potassio mentre i canali del sodio contribuiscono semplicemente alla più rapida depolarizzazione. In corrispondenza di quest'ultima, si ha la contrazione del muscolo del miometrio a cui concorre anche la maggiore sensibilità all'ossitocina per la presenza di numerosi recettori, mentre in corrispondenza della ripolarizzazione avviene la decontrazione del tessuto. La correlazione fra attività contrattile e controllo neuroendocrino è data dall'azione dell'ossitocina che aumenta la velocità di conduzione degli stimoli e la prostaglandina che favorisce la formazione delle gap junctions per una diretta comunicazione cellulare; inoltre, gli estrogeni prodotti dalla placenta agiscono nel miometrio e nella decidua innalzando il potenziale di riposo, aumentando le proteine contrattili e il numero dei recettori dell'ossitocina a cui invece l'utero risultava insensibile prima delle venti settimane gestazionali. [7]

2.2 Contrazioni di Braxton Hicks e onde di Alvarez

Il fenomeno delle contrazioni è sempre presente in gravidanza ma sono avvertite dalla donna a partire dalla ventesima settimana di gestazione: in condizioni normali, interessa generalmente tutto

l'organo dell'utero e in particolare il corpo, più attivo rispetto al SUI. Il nome delle contrazioni che iniziano a verificarsi nell'ultimo trimestre di gravidanza, prima del travaglio di parto in cui si intensifica il dolore, deriva dal nome del medico inglese John Braxton Hicks (1823-1897) che fu il primo nella storia che riuscì ad identificarle: egli stesso scrive della difficoltà che vi era da parte delle ostetriche degli anni settanta del diciannovesimo secolo di spiegare come l'utero sia capace di acquisire ad un certo momento la capacità di contrarsi in maniera spontanea anche molto prima dell'inizio del travaglio di parto; oltre ad osservare i cambiamenti nella consistenza dell'utero rilevabili tramite palpazione esterna, il medico inglese assume la certezza che il fenomeno non si verifichi a causa di stimoli esterni ma che si tratti di una condizione naturale della gravidanza fuori dal controllo della donna. [9] Le contrazioni di Braxton Hicks si presentano come un alternarsi ritmico di attività contrattile dei muscoli uterini e di intervalli di rilassamento in maniera irregolare, non piacevole ma nemmeno dolorosi a differenza di quanto accade nel periodo del travaglio; infatti, vengono associate al periodo del cosiddetto "falso travaglio" in cui si prepara gradualmente l'organismo materno al momento vero e proprio delle contrazioni frequenti e dolorose ed infine all'espulsione del feto. [10] Come riporta il medico stesso nel suo elaborato sulle contrazioni uterine, il movimento frequente del sangue è più lento nell'utero rispetto al resto del sistema venoso poiché risultano essere maggiormente dilatati; inoltre, l'azione contrattile che esercita una pressione endouterina di 10-15 mmHg modifica la posizione del feto in base all'evoluzione e ai cambiamenti della forma dell'utero che lo accoglie, oltre a favorire la circolazione placentare per l'ossigenazione fetale. [9] Il fenomeno poco doloroso è spesso confrontato con le sensazioni che molte donne provano durante il ciclo mestruale, vale a dire l'alternarsi di crampi più o meno intensi maggiormente concentrati nella zona addominale: non aumentano né di frequenza né di intensità e non portano ad alcuna dilatazione della cervice ma, in particolare nel terzo trimestre, diviene fondamentale riconoscerle per poterle distinguere dalle contrazioni del travaglio. Poiché non esiste alcun esame specifico di laboratorio per la diagnosi delle contrazioni di Braxton Hicks, si valuta la loro presenza con determinate procedure di palpazione dell'addome materno rilevando gli spasmi del muscolo uterino; tuttavia, in questo modo non risulta essere possibile avere un riscontro delle contrazioni che avvengono a livello del fondo uterino. Il trattamento e la gestione del fenomeno si basa sulla preparazione per il comportamento che la donna può assumere: generalmente, si consiglia di evitare eccessive attività motorie, favorire momenti di rilassamento e mantenere una costante idratazione; ulteriori fenomeni paralleli alle contrazioni di Braxton Hicks come il sanguinamento o la secrezione di fluidi vaginali possono essere segno di anomalie e di possibile

complicazione per la gravidanza ed è quindi necessario l'intervento di un medico. Inoltre, i dolori addominali possono essere causati da altri motivi come il distacco della placenta che indurisce l'utero per un periodo prolungato, infezioni nelle vie urinarie o condizioni di preeclampsia a causa dell'alta pressione sanguigna. [10] Diversamente dall'attività contrattile debole con intervalli che raggiunge anche diverse ore, dalla ventesima settimana di gravidanza compaiono anche le cosiddette onde di Alvarez cioè contrazioni irregolari e localizzate con pressione intrauterina di 3-5 mmHg circa e con una frequenza pari ad un minuto. Infatti con l'avanzare della gravidanza, le contrazioni diventano tra loro sempre più ravvicinate nel tempo e sempre più dolorose con effetti e conseguenze ben diversi da quelle delle contrazioni di Braxton Hicks: mentre i dolori iniziali si manifestavano in maniera dipendente dalle diverse sensibilità delle gestanti, nel periodo del travaglio si somma il dolore della dilatazione della cervice per la preparazione dell'espulsione del feto ma il fenomeno resta comunque involontario vale a dire non controllabile dalla donna, sebbene ci sia comunque una parziale dipendenza dal sistema nervoso centrale e, in particolare, dalle emozioni materne. Oltre all'azione involontaria, l'intermittenza è un'altra caratteristica della contrazione che descrive la presenza di pause lunghe all'incirca 8-10 minuti all'inizio del travaglio e, parallelamente all'incremento della dilatazione, diminuiscono fino a 2-3 minuti di durata; al contrario, il tempo della singola contrazione parte da una breve durata di 30 s circa fino a raggiungere circa un minuto di durata. Il meccanismo, rappresentato nella *Figura 16,* prevede tre fasi: l'inizio della propagazione che avviene in corrispondenza della parte alta del fondo dell'utero, una sorta di pacemaker non differenziato anatomicamente, l'acme della contrazione in cui

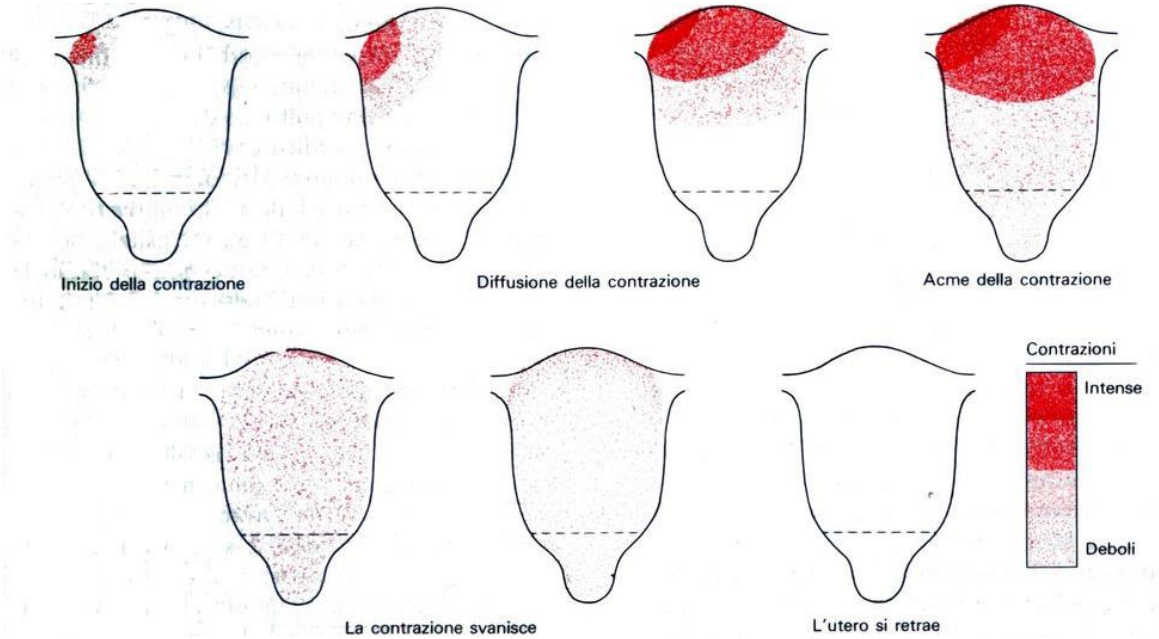

Figura 16. Propagazione della contrazione dalla parte alta del fondo (pacemaker naturale), acme con massima pressione e rilassamento finale.

siraggiunge la massima pressione intrauterina in seguito alla propagazione della contrazione ed infine il rilassamento dell'utero.

Negli ultimi mesi di gravidanza, le forti contrazioni del travaglio contribuiscono alla restrizione del SUI, situato nella parte bassa più dell'organo, che gradualmente si distende e si assottiglia a causa della maggiore pressione endouterina: la contrazione giunge fino all'orifizio interno del collo uterino inizialmente chiuso ma in via di dilatazione. L'energia delle contrazioni uterine inoltre provoca transitorie diminuzioni di apporto sanguigno al feto ed infatti si può verificare una correlazione tra lo stato temporaneo di ipossia osservando la FCF e l'attività contrattile dell'utero tramite esame cardiotocografico (CTG). [11]

2.3 Clinica della contrazione uterina

In generale, la contrazione uterina comporta dei cambiamenti notevoli nell'organismo: il flusso venoso dell'utero riduce quello degli arti inferiori favorendo la perfusione utero-placentare e talvolta la comparsa di edemi malleolari; infatti tra le conseguenze, si verifica sia un blocco del circolo linfatico sia una riduzione della pressione oncotica delle proteine presenti nel plasma. Si abbassa quindi il livello di tolleranza all'attività fisica da parte della donna gravida, provocando un senso di affaticamento man mano sempre più intenso fino al momento del travaglio antecedente il parto: nelle ultime settimane, ulteriori conseguenze dell'espulsione di sangue dall'utero per ogni contrazione sono l'aumento della gittata cardiaca del 30-40%, della pressione venosa centrale di 2-4 mmHg e la pressione arteriosa di 10-15 mmHg, quest'ultima dovuta anche al verificarsi di una vasocostrizione periferica all'inizio dell'attività contrattile.

La diagnosi di travaglio di parto non è semplice da effettuare in quanto vi è il rischio di trovarsi nel cosiddetto periodo del falso travaglio, sempre caratterizzato dalle contrazioni uterine ma senza alcuna modificazione e attivazione del collo dell'utero su cui spinge la testa del feto. Innanzitutto, si considerano le condizioni in cui sia possibile rilevare gli spasmi uterini tramite palpazione esterna o strumentazione adeguata, come la CTG, per cui si registrano fenomeni regolari nel tempo: in aggiunta, vi è una buona probabilità dell'inizio del travaglio se avvengono perdite vaginali mucose o sanguigne, modificazioni del collo dell'utero o rottura delle membrane amnio-coriali, in base allo stato tenuto sotto controllo nelle precedenti visite per la gravidanza. La contrazione uterina è il fattore più importante nel periodo del travaglio e del parto stesso in quanto costituisce la forza principale per il graduale avanzamento del feto nel canale uterino: ad essa, infatti, si oppone la resistenza del SUI e quindi è necessario che la forza del segmento superiore appiani e dilati il collo

uterino in maniera coordinata così da essere efficace. Mentre in pretravaglio le contrazioni di Braxton Hicks si verificano a lunghi intervalli di rilassamento, in travaglio esse divengono dolorose e attivano gradualmente ogni membrana cellulare con pressioni minime di 30-35 mmHg raggiungendo i 50-60 mmHg all'acme della contrazione; inoltre, l'intervallo tra gli spasmi muscolari, su un tono di base con pressione di 5-10 mmHg a causa del rilasciamento incompleto, raggiunge la durata di 2-3 minuti. Per la classificazione delle contrazioni uterine, si utilizza la misurazione tramite l'Unità Montevideo di Caldeyro-Barcia che considera come singola unità il prodotto tra l'intensità media della singola contrazione in millimetri di mercurio (mmHg) per il numero delle contrazioni rilevate in 10 minuti: nella *Tabella 2* è possibile osservare la distinzione e i valori differenti tra le contrazioni a partire dalla ventesima settimana di gestazione. Oltre al fenomeno rilevato fino al momento del parto, segue un'altra tipologia di contrazione che è propria del periodo successivo diviso in secondamento e post-partum per l'espulsione degli annessi fetali come la placenta e il puerperio in cui vi è la correlazione con la lattazione.

Un'altra distinzione viene fatta sulla base delle tre fasi precedentemente trattate che sono l'incremento, l'acme e il decremento; esistono tre tipologie di contrazioni: quelle del primo tipo con fase di incremento molto lunga tipica del periodo in cui si verifica la dilatazione della cervice, del secondo tipo in cui l'incremento e il decremento hanno la stessa durata e sono proprie della fine del periodo dilatante e, infine, quelle del terzo tipo in cui il decremento ha durata maggiore dell'incremento e sono proprio del periodo espulsivo. Analizzando più nel dettaglio la dinamica del parto, le contrazioni materne contribuiscono in maniera significativa alla formazione del SUI, all'appianamento e alla dilatazione del collo e alla rottura delle membrane. Nel primo caso, hanno un ruolo fondamentale le contrazioni di Braxton Hicks poiché concorrono all'espansione del segmento uterino che gradualmente può abbassarsi per adattare la sua forma alla crescita del feto;

Periodo	***Attività contrattile***
20-30 settimane	20 Unità Montevideo
20-38 settimane	50 Unità Montevideo
Travaglio iniziale	120 Unità Montevideo Frequenza di 3-10 minuti Dilatazione > 2 cm
Travaglio espulsivo	Pressione intrauterina di 30-60 mmHg Frequenza di 4-5/10 minuti Dilatazione > 2 cm

Tabella 2. Efficienza delle contrazioni espressa in Unità Montevideo.

tuttavia, si può presentare un ostacolo alla progressiva discesa del feto e si parla quindi travaglio ostruito in quanto il SUI si allunga e si assottiglia fino a rompersi.

In condizioni normali invece, il collo uterino si modifica sotto l'azione contrattile come rappresentato in *Figura 17*, e quindi con l'influenza degli ormoni come gli estrogeni, il progesterone e la prostaglandina: il medico può rilevare le modifiche del collo dell'utero tramite i fenomeni di ammorbidimento, chiamato segno di Hegar, e di colorazione scura, chiamato invece segno di Chadwick, mentre dal punto di vista meccanico ogni contrazione provoca una dilatazione che va da 1 a 3 cm, oltre al cambiamento di posizione per la centralizzazione della bocca uterina nella zona anteriore. Si è visto come il verificarsi della contrazione provochi un aumento della pressione intrauterina che viene trasmessa a livello amniotico e quindi sul feto, esercitando una forza verso il basso con la conseguente rottura delle membrane tramite cui fuoriesce il liquido amniotico. [1] Il processo del parto può avvenire con degli interventi da parte del personale medico, come nel caso di distocia dinamica cioè un'evoluzione anomala del parto dovuta a delle alterazioni dell'attività contrattile dell'utero e si tratta dei casi noti come ipodinamica, ipercinesi, tachisistolia, ipertono e discinetica. In caso di ipodinamica, si osserva una maturazione non sufficiente del miometrio oppure un'anomalia nell'eccitabilità del tessuto muscolare: le conseguenze riguardano il prolungamento della dilatazione e dell'espulsione, quindi si ricorre alla somministrazione farmacologica di ossitocina. Al contrario, l'ipercinesi comporta una ipereccitabilità miometrale a causa di un'eccessiva stimolazione farmacologica o in presenza di ostacoli che si oppongono alla spinta, come ad esempio una scorretta posizione del feto rispetto allo standard: in questo caso, vi è il rischio di sofferenza fetale poiché sono assenti le fasi di rilassamento durante le quali normalmente avvengono gli scambi a livello della placenta. Clinicamente può verificarsi una fitta successione di contrazioni chiamata tachisistolia se si osservano più di 5 contrazioni ogni 10 minuti o un'ipertonia data dall'incompleto rilassamento al termine della contrazione. In queste condizioni il trattamento

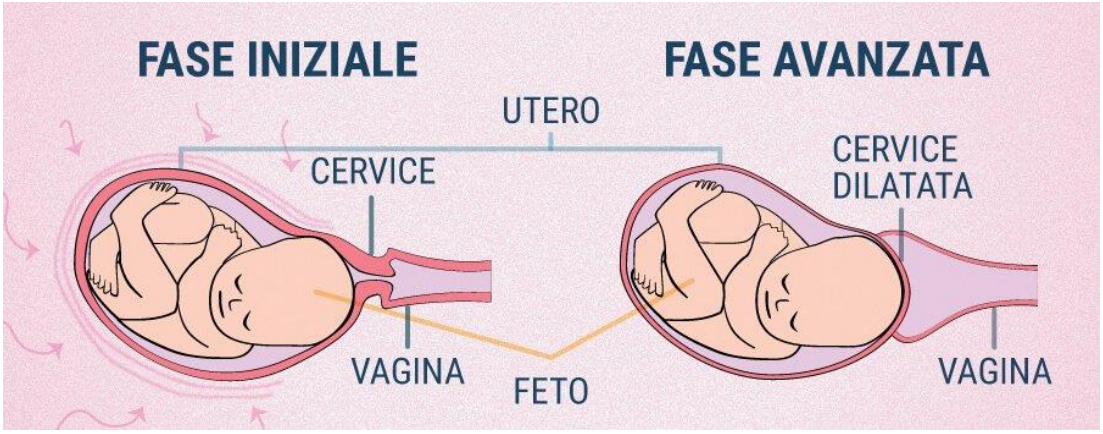

Figura 17. Conseguenza della contrazione uterina: la cervice si dilata e si predispone al momento del parto.

prevede la somministrazione di tocolitici per inibire il meccanismo o la diretta estrazione a causa del rischio, anche in questo caso, di sofferenza fetale. [4] Con il termine discinetica ci si riferisce invece alle irregolarità legate alle diverse origini delle contrazioni e quindi in presenza di pacemaker delocalizzati rispetto al normale punto di inizio della propagazione dell'impulso contrattile.

In presenza di determinate condizioni e, in particolare, di anomalie dell'attività contrattile uterina, si considera la possibilità dell'induzione del parto cioè la procedura che prevede la somministrazione endovaginale o endocervicale di un gel contenente dosi di ossitocina in quantità relative alla condizione della gestante. Gli obiettivi della stimolazione farmacologica sono sia il processo di maturazione cervicale che può tardare rispetto al termine delle quaranta settimane, sia l'attività contrattile miometrale favorendo il rilascio e il passaggio degli ioni calcio nella membrana cellulare e correggendo eventuali distocie dinamiche precedentemente descritte. [1]

3. La cardiotocografia

Tra le varie tecniche di controllo del benessere materno-fetale, è di largo utilizzo il monitoraggio tramite cardiotocografia (CTG): esso consiste nella registrazione simultanea della frequenza cardiaca fetale (cardio), indicata con la sigla FCF, e delle contrazioni dell'utero materno (toco), indicate con la sigla CU; in *Figura 18* è possibile osservare un esempio di normale tracciato CTG. Al centro dello studio vi è la correlazione tra questi due dati, particolarmente fondamentali al termine dell'ultimo trimestre gestazionale e durante il parto stesso ma analizzati anche nelle precedenti settimane in cui si cominciano a rilevare i segni dell'attività contrattile miometriale: questo metodo di sorveglianza permette di ricavare principalmente le informazioni sullo stato di ossigenazione del feto dipendente dalla sua condizione cardiovascolare e molto spesso compromesso determinando quindi casi di sofferenza fetale acuta o asfissia intrapartum. La procedura della CTG, effettuata negli ospedali e nelle cliniche private, può talvolta richiedere tempi molto lunghi e urgenti necessità di assistenza che non sempre risultano disponibili a causa delle risorse limitate e dei costi elevati; per questo motivo, sono in sviluppo nuove metodologie che prevedono l'utilizzo di dispositivi mobili wireless utilizzabili anche da remoto così da poter offrire un monitoraggio a domicilio, garantendo l'assistenza di un ostetrico o di un neonatologo. Dall'analisi del tracciato CTG si possono individuare eventuali anomalie come le tachicardie e le bradicardie nell'andamento della FCF e casi di ipocinetica, ipercinetica e tachisistolia nell'andamento dell'attività contrattile materna.

Figura 18. Esempio di un tracciato cardiotocografico: in alto la frequenza cardiaca fetale (tramite il cardio) e in basso la contrazione uterina (tramite il tocodinamometro).

3.1 Strumentazione e misurazione

L'esame cardiotocografico prevede l'utilizzo di due trasduttori esterni ad ultrasuoni, mantenuti in posizione sull'addome materno da due fasce elastiche: il primo rileva il battito cardiaco fetale e viene chiamato cardio, mentre il secondo rileva l'attività contrattile dell'utero materno e prende il nome di toco. Quest'ultimo dato infatti è analizzato tramite lo strumento del tocodinamometro, capace di misurare la contrazione uterina attraverso la parete addominale e, per questo motivo, soggetto a molteplici errori di misurazione a causa di un mal posizionamento o di un addome con eccessivo tessuto adiposo. Tuttavia, la misurazione che si ottiene in questo modo (CTG esterna) prende in considerazione solo la frequenza della contrazione e non la sua durata o la sua intensità, a differenza di quanto avviene nella CTG interna.

L'acquisizione del tracciato può essere effettuata in diverse velocità di scorrimento, solitamente di 1, 2 o 3 cm/min, che consenta un'analisi sufficientemente dettagliata e, allo stesso tempo, un "risparmio" del tracciamento su carta per la procedura standard o della memoria per il caso dei dispositivi mobili: in base alla condizione e all'obiettivo dell'osservazione, è necessario impostare la corretta velocità di scorrimento al fine di evitare errori di interpretazione del tracciato. [12]

Per effettuare la misurazione tramite CTG standard esterna, rappresentata nella *Figura 19*, si favorisce la postura seduta della donna rispetto ad una posizione supina in cui l'utero esercita una compressione sull'aorta, compromettendo la circolazione placentare. Tramite le manovre di

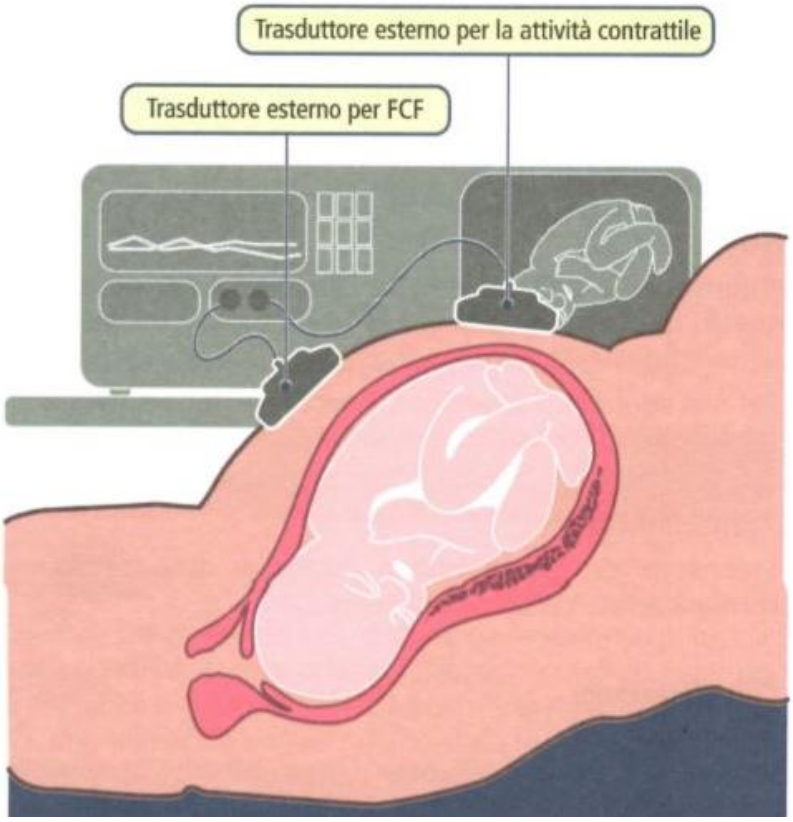

Figura 19. Strumentazione della CTG standard (esterna). [4]

Leopold è possibile posizionare il cardio in maniera corretta: sull'addome materno, infatti, già dalla ventottesima settimana, possono essere eseguite delle procedure di palpazione esterna per stabilire il posizionamento del feto nell'utero materno. Si eseguono quattro manovre, rappresentate nella *Figura 20*, in cui rispettivamente si valutano l'altezza del fondo uterino, il lato del dorso fetale, le caratteristiche del feto come la durezza della testa o del tratto inferiore del tronco e, infine, il grado di discesa ed eventuali sproporzioni o malformazioni fetali. [1]

Una volta individuato il dorso del feto, si potrà applicare il cardio cioè la sonda ad ultrasuoni che rileverà il battito cardiaco fetale sul punto di massima intensità.

Se si verifica una rottura delle membrane, con sufficiente dilatazione della cervice materna, o si ha la necessità di esaminare con più accuratezza la condizione materno-fetale, si può scegliere di effettuare il cosiddetto monitoraggio interno, rappresentato nella *Figura 21,* vale a dire l'applicazione di un elettrodo dotato di spirale inserito nel cuoio capelluto del feto per la rilevazione della FCF e l'inserimento nella cavità uterina di un catetere di pressione per la rilevazione delle CU: si tratta di un metodo molto meno pratico rispetto alla normale CTG esterna ma fornisce informazioni più dettagliate grazie al collegamento diretto sia con il feto sia con l'organo materno che lo ospita. [4] Infatti, l'elettrodo applicato internamente misura gli intervalli di tempo che intercorrono tra due successivi picchi R del complesso QRS, cioè individuando precisamente i cicli di depolarizzazione ventricolare del feto: l'acquisizione risulta così maggiormente accurata ma comporta una maggiore difficoltà per l'identificazione del punto di applicazione dell'elettrodo e per il maggiore rischio di contaminazione e di infezione che si presenta in seguito alla rottura delle

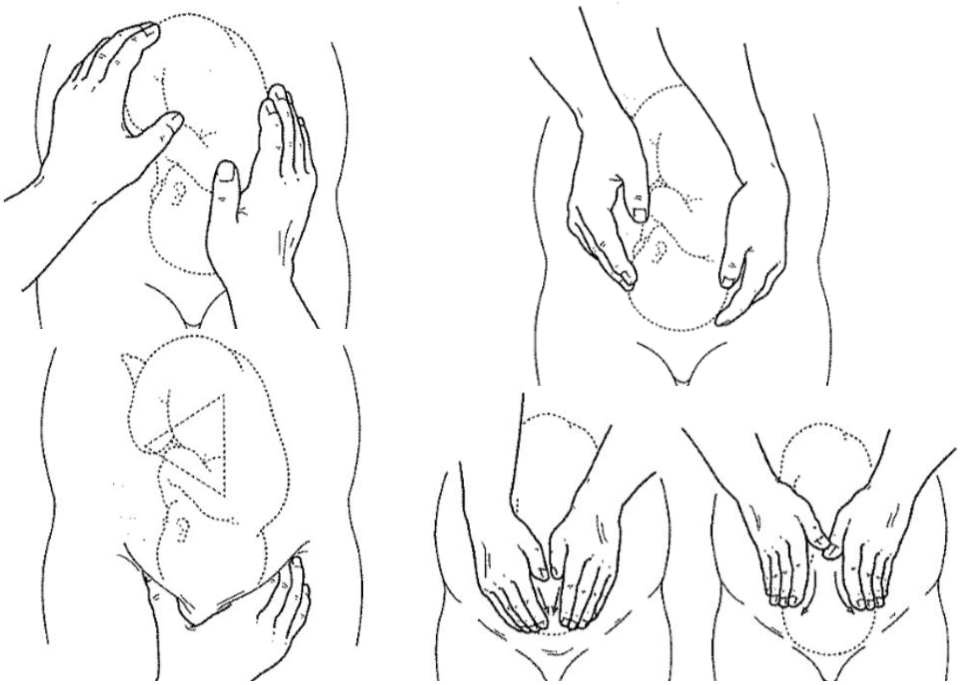

Figura 20. Manovre di Leopold: altezza del fondo uterino, dorso fetale, caratteristiche e grado di discesa. [1]

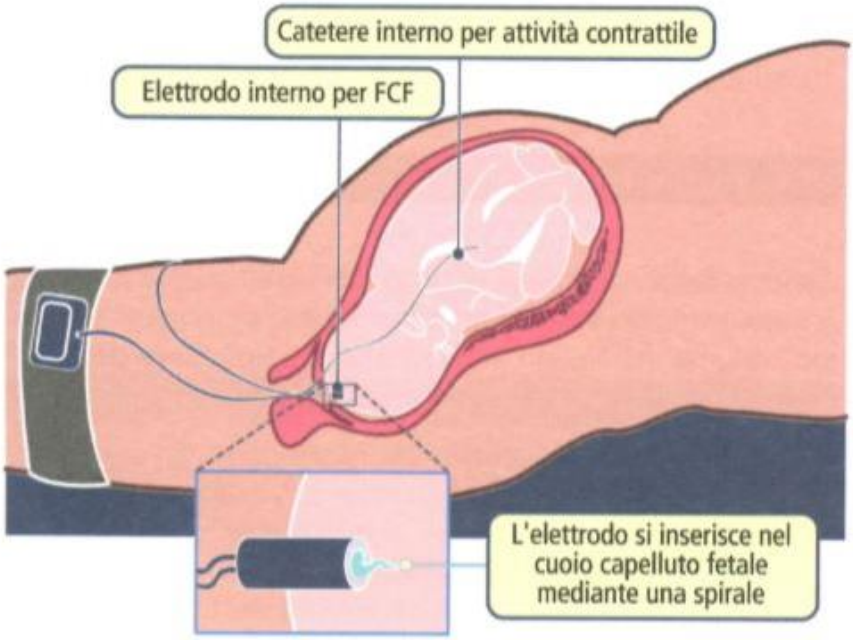

Figura 21. Strumentazione della CTG interna. [4]

membrane. Per quanto riguarda la contrazione uterina, a differenza del trasduttore tramite il quale si può ottenere solo la frequenza, il catetere inserito consente anche una valutazione quantitativa dell'intensità, della durata e del tono basale che esprime il valore medio della tensione dell'utero; tuttavia, anche in questo caso a favore di una maggiore accuratezza aumentano sia i costi effettivi poiché il catetere è uno strumento monouso sia i rischi a cui si espongono la donna gravida, come perforazioni dell'utero ed emorragie placentari, e il feto che può subire lesioni o infezioni. [12]

3.1.1 Sviluppo CTG computerizzata

A partire dal diciannovesimo secolo, le variazioni della frequenza cardiaca fetale venivano tenute sotto controllo semplicemente tramite lo stetoscopio di Pinard e, in particolare, durante il parto e nel periodo seguente: con lo sviluppo tecnologico degli strumenti, nascevano negli anni '60 diversi metodi di monitoraggio elettronico tra cui il primo cardiotocografo capace di registrare anche l'attività contrattile dell'utero materno, fenomeno legato alla variabilità della FCF.

La difficoltà nell'interpretazione del tracciato ha portato allo sviluppo di tecniche di CTG computerizzata che possono fornire un'osservazione maggiormente oggettiva dei fenomeni e delle loro caratteristiche. [12] Infatti, oltre ai parametri di base della CTG, l'analisi computerizzata permette di ricavare anche il numero delle contrazioni, dei movimenti fetali, delle accelerazioni e decelerazioni in un'ora con le rispettive caratteristiche di variabilità, non ricavabili da una semplice osservazione e da un singolo operatore: in questo modo, risultano essere sufficienti 10-15 minuti di tracciato, a differenza dei 30 minuti nella procedura standard, e in più si hanno maggiori

informazioni per la predizione dell'eventuale condizione di ipossia fetale. [1] In particolare, vengono utilizzati dei dispositivi che prevedono l'uso di segnali sia visivi, come nell'esempio della *Figura 22*, che acustici per i casi di allarme nel determinato istante quindi "in tempo reale" in cui si verificano anomalie o in cui si richiede una particolare e maggiore attenzione alla registrazione in corso. [12]
Gli studi recenti, inoltre, sono principalmente volti alla progettazione di un monitoraggio cardiotocografico di tipo wireless con un sistema automatizzato per la misura della pressione del sangue materna: questo metodo permette l'utilizzo della CTG direttamente dalle abitazioni delle pazienti gravide che richiedono un'assistenza giornaliera e prolungata nel tempo a causa di situazioni critiche, come la rottura pretermine delle membrane o problematiche di IUGR; in questo modo, si può tenere sotto controllo la situazione senza doversi per forza recare e trattenersi negli ospedali o nelle cliniche private, favorendo così la riduzione del consumo delle risorse. [13] In aggiunta, è stata anche analizzata la correlazione tra lo stress psicologico e fisiologico a cui la donna è sottoposta durante i controlli in gravidanza, risultata variabile in base all'ambiente che la circonda: uno studio ha dimostrato che solo in 1/3 dei casi, i risultati ottenuti da remoto coincidono e sono confrontabili con quelli ottenuti in ospedale; questo aspetto ha portato ad una generica riflessione sui cambiamenti delle aspettative in aumento dei pazienti, i quali richiedono sempre più informazioni "in tempo reale" sullo stato del feto e sulla necessità di effettuare gli esami in gravidanza in un ambiente familiare, come la propria casa, poiché strettamente legato alla

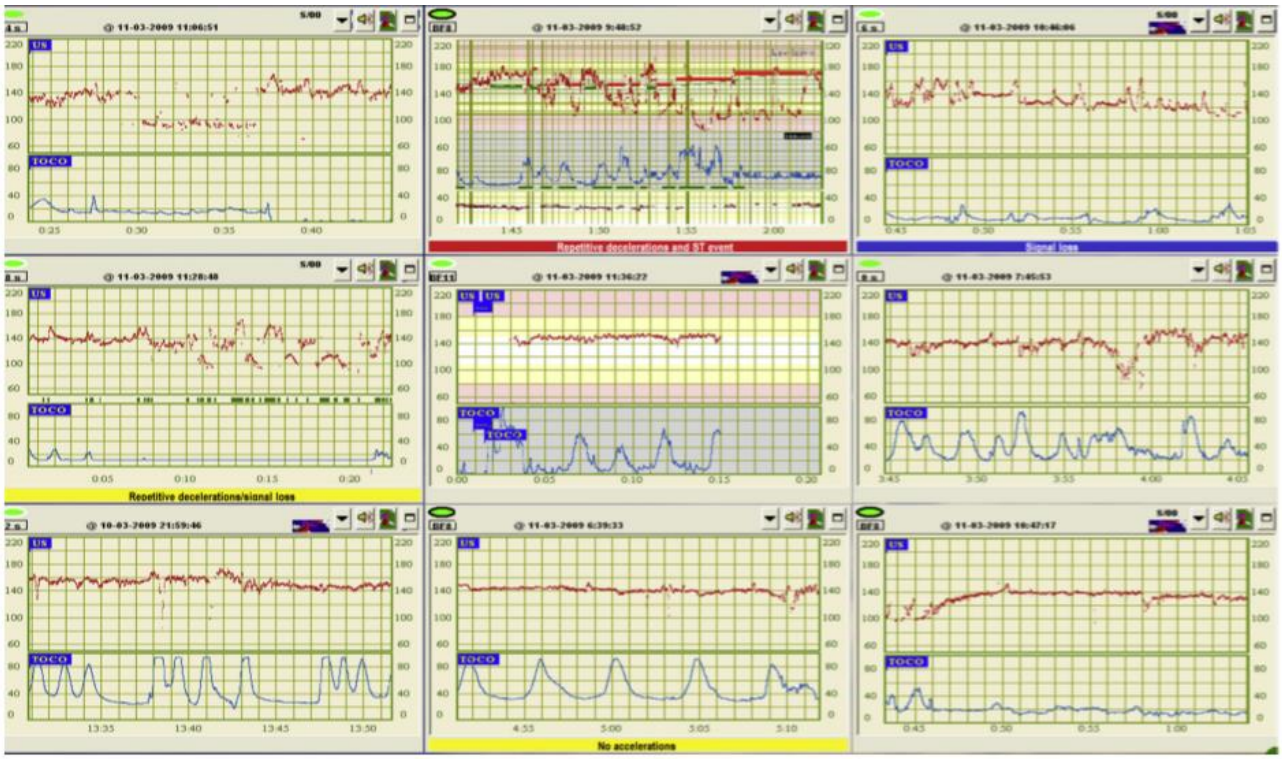

Figura 22. Esempio di visualizzazione del tracciato CTG su monitor in diversi istanti di tempo, con diversi colori che rappresentano dei segnali visivi. [16]

condizione di stress materno e quindi anche a quella fetale. [14] Ad oggi, sono quindi in via di sviluppo e sperimentazione dei dispositivi che permettono il monitoraggio a domicilio gestibili direttamente da parte della donna con la possibilità di integrazione dell'assistenza di professionisti ostetrici che effettuano delle visite periodiche di controllo: si tratta in particolare di tutto il campo della telemedicina e del teleconsulto continuamente in evoluzione per favorire il miglioramento dell'assistenza in gravidanza sia per la qualità della prestazione sia per la potenziale riduzione dei costi in una visione a lungo termine. [13]

3.2 Analisi del tracciato CTG

Il monitoraggio costante della FCF, relativamente alle situazioni di stress o di non-stress date dalla contrazione uterina, permette di determinare una condizione normale o anormale del travaglio tramite l'analisi del tracciato cardiotocografico: per ottenere le corrette informazioni è necessario conoscere sia le caratteristiche fisiologiche di un evento sia le caratteristiche analizzate nella rilevazione dei due segnali, vale a dire la frequenza cardiaca fetale e la contrazione uterina, tenendo anche in considerazione tutti i precedenti esami effettuati nella donna gravida. Studiando vari casi di gravidanza, è stato possibile effettuare una classificazione per la diagnosi fetale che può semplificare l'analisi dei tracciati ma è ancora oggi in continuo aggiornamento ed espansione parallelamente ai nuovi metodi di monitoraggio. Lo scopo principale della CTG e dell'analisi del tracciato rimane quello di individuare eventuali complicanze intrapartum, tra cui in particolare le problematiche legate allo stato di ipossia o acidosi, e determinare lo stato della donna in modo da optare per gli interventi ostetrici adeguati. Come esposto nel capitolo sui rischi fetali in gravidanza, la condizione di sofferenza fetale acuta porta all'accumulo di acido lattico nelle cellule, per poi essere riversato al loro esterno fino a raggiunge la circolazione fetale: ecco perché si utilizza anche il termine acidosi, il quale indica la compromissione della circolazione a causa della presenza dell'acido ed è un fenomeno osservabile tramite CTG. [12]

3.2.1 Frequenza cardiaca fetale

Il primo parametro valutato è la frequenza cardiaca fetale, indicato con la sigla FCF: tramite l'utilizzo del trasduttore cardio, esso indica il numero di battiti al minuto misurato in bpm (dall'inglese, beat per minute) ed è caratterizzato da una linea basale attorno alla quale si verificano delle oscillazioni. La linea basale indica la media del numero dei battiti registrati in un minuto per almeno 10 minuti di osservazione: esso viene definito normale se si trova nell'intervallo di valori 110-160 bpm, ma in

alcune condizioni anomale può essere soggetto a variazioni, determinando casi di tachicardia e di bradicardia. Infatti, se la FCF risulta maggiore di 160 bpm si parla di tachicardia e può essere lieve attorno ai 160-170 bpm o grave nell'intervallo 185-190 bpm; spesso questa condizione è causata da febbre materna o da somministrazione di farmaci e quindi non costituisce un particolare fattore di allarme o di rischio per il benessere materno-fetale. Al contrario, se la FCF risulta essere inferiore ai 110 bpm si parla di bradicardia: lieve se ha valore compreso tra i 100 e i 109 bpm o grave se raggiunge addirittura valori minori di 100 bpm; questa prognosi, a differenza della tachicardia, è considerata la peggiore poiché può costituire un indice di ipossia fetale a causa dell'insufficiente apporto sanguigno ai tessuti e quindi della poca ossigenazione del feto stesso.

Attorno alla linea basale, la FCF oscilla determinando la sua variabilità vale a dire l'ampiezza con cui si intende la massima distanza tra due oscillazioni opposte in un minuto: essa può essere distinta in variabilità a breve termine, analizzando le differenze tra i singoli battiti, e variabilità a lungo termine, riferendosi a più larghe e cicliche oscillazioni. Come si osserva dalla *Figura 23*, il tracciato è considerato normale solo nel caso in cui siano presenti entrambe le tipologie di variabilità con ampiezza compresa fra i 5-25 bpm; [1] negli altri casi si ha un tracciato anormale: si distinguono casi di variabilità ridotta se l'ampiezza è inferiore a 5 bpm per almeno 50 minuti di tempo e di variabilità aumentata, con un pattern definito saltatorio, se l'ampiezza è superiore a 25 bpm per almeno 30 minuti. La variabilità ridotta può essere causata da stato di ipossia o da inibizione da farmaci del Sistema Nervoso Centrale, da traumi cerebrali già esistente nel feto o semplicemente un suo stato di sonno profondo: poiché le cause sono molteplici e differenti tra loro, l'analisi di un tracciato di questo tipo ha bisogno di un'accurata osservazione anche da parte di differenti operatori. Nel caso

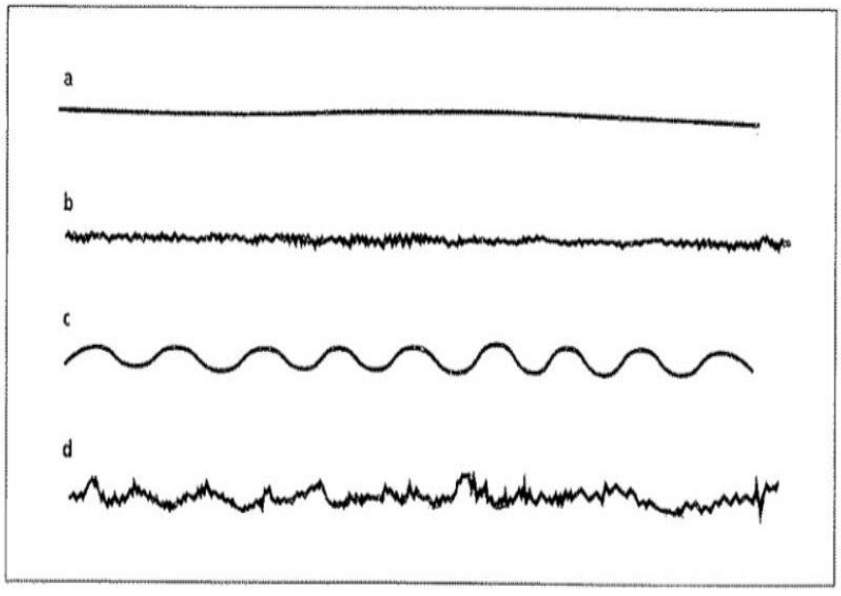

Figura 23. Variabilità della FCF a breve e lungo termine: a, entrambe assenti; b, solo variabilità a breve termine; c, solo variabilità a lungo termine; d, entrambe le variabilità presenti (tracciato normale). [1]

opposto di variabilità aumentata, non è ancora ben chiara la motivazione ma si è ipotizzato un legame con uno stato di instabilità del Sistema Autonomo fetale o di stress materno. [12]

Nel tracciato CTG si possono osservare dei cambiamenti periodici della FCF e, in particolare, delle accelerazioni e delle decelerazioni temporanee: nel primo caso si osservano degli aumenti di almeno 15 bpm per una durata minima di 15 s ma che non costituiscono un pericolo bensì un segno di benessere, dato dai movimenti attivi fetali ed escludendo il rischio di acidosi, o dalle contrazioni materne; le decelerazioni sono invece delle diminuzioni transitorie studiate in relazione alla contrazione uterina e quindi classificate in tre tipologie. Le decelerazioni di tipo I, dette anche precoci, sono brevi e poco profonde essendo di natura fisiologica, vale a dire che avvengono in sincronia con la contrazione materna a causa della normale compressione esercitata sul feto; esse indicano la possibilità di attendere un'evoluzione spontanea del parto e si riporta un esempio in *Figura 24*. Le decelerazioni di tipo II o tardive, rappresentate invece nella *Figura 25*, si verificano con un certo ritardo rispetto alla contrazione e avvengono in maniera graduale sia nel tratto dell'inizio della decelerazione che nel tratto del ritorno alla linea basale: possono indicare l'inizio di una condizione di ipossia fetale e per questo motivo spesso si procede ad un prelievo di sangue al fine di determinarne il pH e procedere di conseguenza all'esito ottenuto. Infine, le decelerazioni di tipo III rappresentate in *Figura 26*, non hanno alcuna correlazione con la contrazione e, infatti, vengono chiamate variabili: sono rapidi cali della FCF causati dall'aumento della pressione arteriosa, come durante la compressione del cordone ombelicale, e hanno una prognosi intermedia fra le precedenti due tipologie di decelerazione esposte; ciò significa che sono tipiche del travaglio e raramente indicano il rischio di ipossia fetale fino a quando non presentano la caratteristica forma a U con durata superiore di 3 minuti, prendendo il nome di decelerazione prolungata. [4]

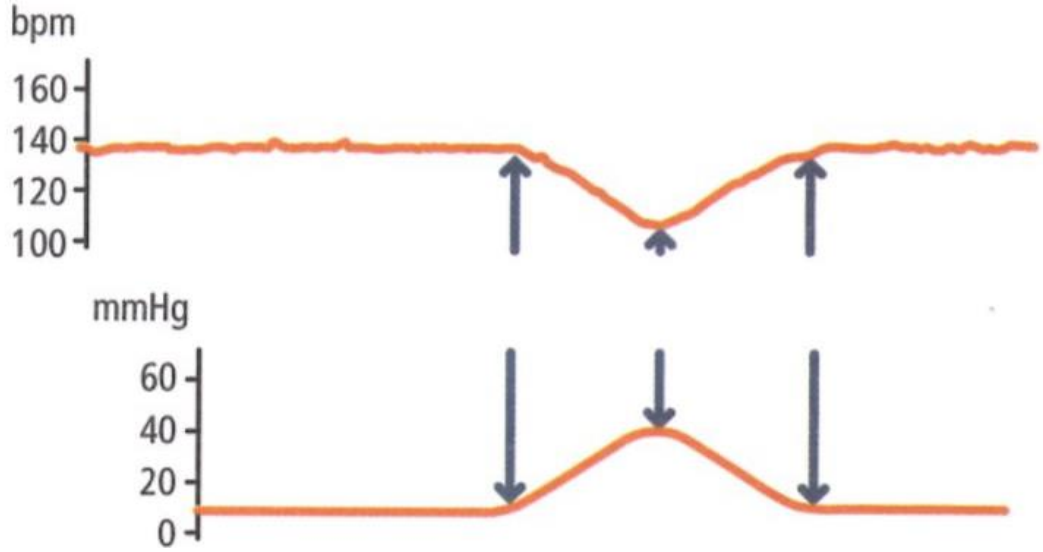

Figura 24. Esempio di decelerazione di tipo I, chiamate anche precoci. [4]

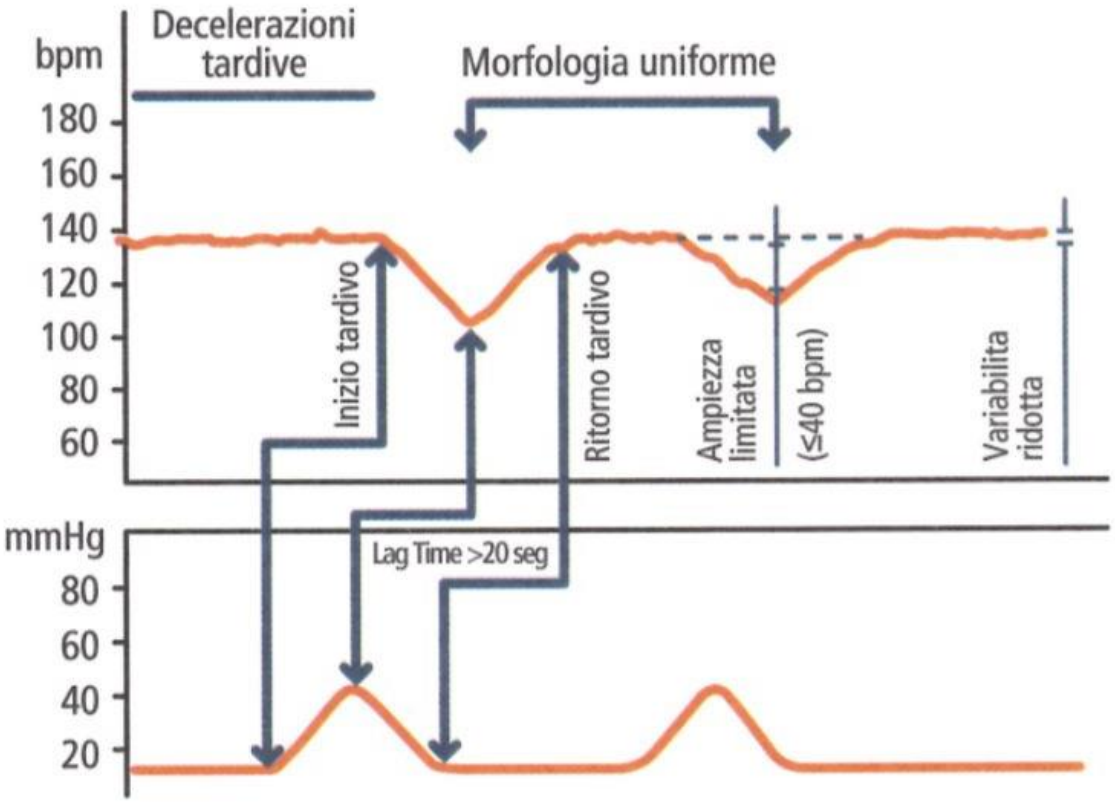

Figura 25. Esempio di decelerazione di tipo II, chiamate anche tardive. [4]

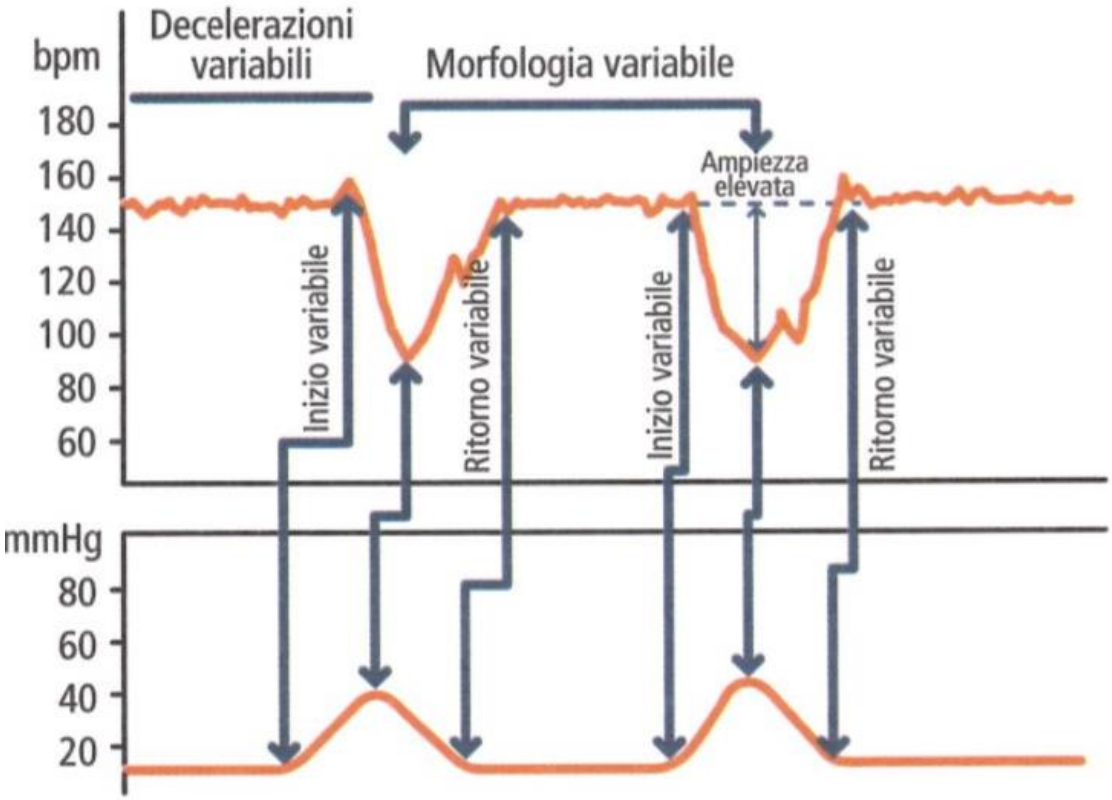

Figura 26. Esempio di decelerazione di tipo III, chiamate anche variabili. [4]

Si possono distinguere anche due tipologie di pattern, sinusoidale o pseudo-sinusoidale: il primo, tipico nei casi di anemia fetale o di emorragia feto-materna, può superare i 30 minuti di durata ed è costituito da una serie di oscillazioni tra 5-15 bpm e da una frequenza di 3-5 cicli al minuto; il secondo, legato ai movimenti della bocca del feto, ha un andamento meno ondulato rispetto al precedente ma risulta particolarmente difficile effettuare una netta distinzione tra i due. [12]

3.2.2 Contrazioni uterine

Il fenomeno della contrazione dell'utero materno viene registrato misurando la pressione intrauterina in millimetri di mercurio (mmHg) o in kilo Pascal (kPa) al variare del tempo: l'andamento ondulatorio e a campana riflette il meccanismo di propagazione dell'impulso che nasce a livello del fondo uterino in prossimità dell'inserzione delle tube, in particolare quella destra, come una sorta di pacemaker naturale e si diffonde in tutto il corpo dell'organo fino a raggiunge un valore massimo di pressione chiamato acme, per poi infine rilassarsi in maniera graduale. Come nel caso della FCF, anche il tracciato dell'attività contrattile è caratterizzata da diversi parametri, rappresentati in *Figura 27*: il primo è la linea di base, chiamata anche tono a riposo, ed indica la pressione più bassa che si può registrare fra due contrazioni; la durata è l'intervallo di tempo dall'inizio della contrazione al suo rilassamento; la frequenza è invece il numero delle contrazioni che si verificano ogni 10 minuti di tempo e, infine, l'ampiezza o intensità della contrazione rappresenta la differenza fra il tono basale e l'acme, quindi il range di pressione in cui varia la contrazione.

In condizioni standard il valore medio della linea di base, misurato tramite un catetere di pressione intrauterino, è all'incirca di 10 mmHg e può variare fino a raggiungere il valore di 20 mmHg, come nel caso di eccessiva stimolazione con ossitocina: in questo caso, possono insorgere problematiche nello scambio materno-fetale poiché la pressione eguaglia quella interna alla camera intervillosa. L'ampiezza della CU varia a seconda dello stadio in cui si trova la donna nel periodo prepartum: all'inizio del travaglio si hanno valori che si aggirano attorno ai 25 mmHg, nel periodo della

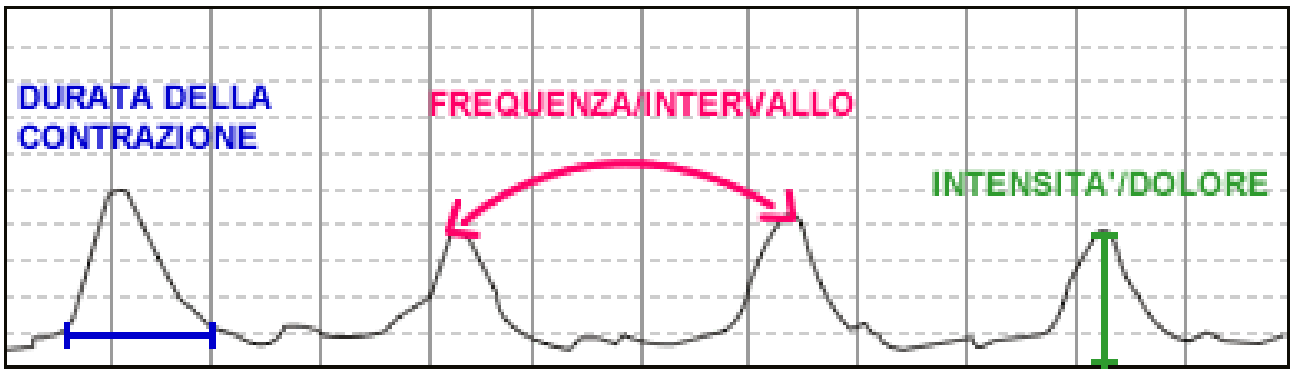

Figura 27. Caratteristiche della contrazione uterina: durata, frequenza delle onde e intensità (o ampiezza).

dilatazione si raddoppia e, infine, in fase di espulsione fetale si raggiungono anche i 60-80 mmHg. Per quanto riguarda la frequenza, essa aumenta da 3-5 fino a 5-7 contrazioni registrate in 10 minuti ma dipende fortemente dai singoli casi e dalle specifiche condizioni materne; inoltre, la durata non si modifica nel periodo di travaglio ma rimane più o meno costante intorno ai 60-80 s per poter permettere il necessario scambio materno-fetale di sostanze gassose.

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

I due parametri registrati tramite la CTG, cioè la frequenza cardiaca fetale e l'attività contrattile dell'utero, sono strettamente correlati per la diagnosi in gravidanza: ad esempio, un basso valore di tono a riposo della pressione intrauterina può compromettere il meccanismo di ossigenazione fetale e spiegare la presenza di decelerazioni tardive o di tipo II, come mostrato nella *Figura 28.* [15]

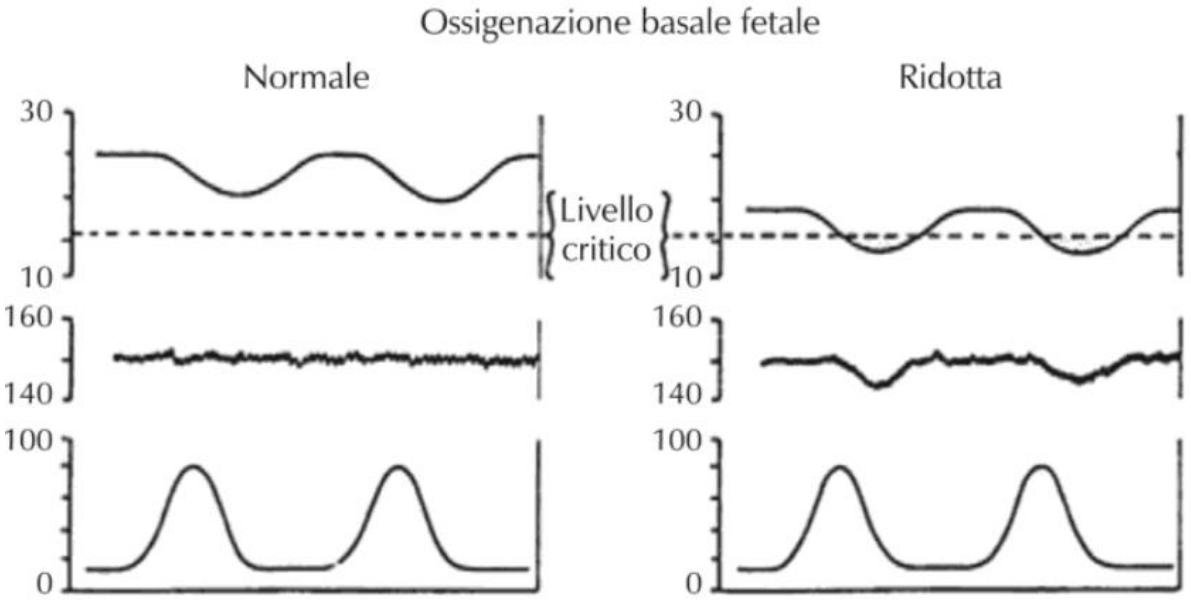

Figura 28. Esempi di caso standard e caso anomalo di influenza negativa della contrazione uterina: in alto il livello di ossigenazione fetale, al centro la FCF e in basso le contrazioni dell'utero; se la pressione intrauterina aumenta, l'ossigenazione basale si abbassa e determina delle decelerazioni tardive fetali. [15]

4. La curva gaussiana

Molti fenomeni di tipo fisico e biologico seguono una distribuzione di probabilità di tipo gaussiano, chiamata anche distribuzione normale, in cui la maggior parte dei valori sono situati nella parte centrale della curva caratterizzata da un andamento a campana. Assieme al valore medio si considera anche l'incertezza del sistema, mai trascurabile e chiamata deviazione standard: essa rappresenta la dispersione dei valori attorno al valore medio ed è utile per analizzare quando i parametri biologici in esame si trovano o meno entro le condizioni di normalità. La distribuzione normale si basa sui concetti di analisi statistica e, in particolare, sulla frequenza delle misurazioni: la curva che la rappresenta deriva dalla legge di Gauss, utilizzata anche in diversi ambiti per descrivere la particolare distribuzione di una variabile aleatoria.

4.1 Elementi di analisi statistica

Quando si effettua una misurazione, il risultato che si ottiene non è mai coincidente con il valore reale poiché vi è sempre un margine di errore dato dall'inaccuratezza e dall'imprecisione della misura: questa limitazione comporta la possibilità di una descrizione statistica o probabilistica del valore atteso con il quale è sempre necessario esprimere la relativa incertezza. Infatti, nel corso di una misurazione vengono effettuate non una singola ma una serie di letture raccolte in un insieme di dati, i quali vanno a costituire il cosiddetto campione statistico. Tramite le misure ripetute si può ottenere una stima del valore atteso attraverso il calcolo della media aritmetica dei valori assunti, assieme al termine dell'inaccuratezza del sistema chiamata bias. Il grado di accuratezza, vale a dire la dispersione delle misure rispetto al valore medio, è quantificabile tramite l'indice di imprecisione chiamato deviazione standard e riportato nell'eq. (2):

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{n-1}\sum_{i=1}^{n} e_i^2} \tag{2}$$

dove n è il numero totale delle osservazioni e i termini e_i si riferiscono alla deviazione dell'i-sima misura x_i dal valore medio x. La deviazione standard non è altro che la radice della varianza, chiamata anche scarto quadratico medio e definito nell'eq. (3):

$$\sigma^2 = \frac{1}{n-1}\sum_{i=1}^{n}(x_i - x)^2 \tag{3}$$

In entrambe le equazioni, la divisione per il termine (n-1) è data dalla riduzione di una unità degli n gradi di libertà del sistema poiché si considera di averne già calcolata la media, compresa nel numero totale dei campioni. [17]

4.1.2 Funzione densità di probabilità

Nell'analisi dei dati raccolti durante una misurazione, si può definire la probabilità per ogni elemento del campione di rientrare in uno degli intervalli in cui si divide il range totale del campione e che determinano le classi di appartenenza. Come si osserva nell'eq. (8), la probabilità è strettamente legata alla frequenza, mentre la sua distribuzione, cioè il suo andamento in funzione delle classi di appartenenza, può essere rappresentata dal cosiddetto poligono delle frequenze e costituito da un numero finito di punti discreti:

$$p_j = \lim_{n\to\infty} \frac{f_j}{n} \tag{8}$$

Mentre il grafico della distribuzione di probabilità, riportato nell'esempio in *Figura 29*, è caratterizzato da un poligono e quindi da una spezzata, quando si raggiunge un numero molto alto di dati si considerano come classi di appartenenza degli intervalli infinitesimi, ciascuno con un numero finito di dati. In questo caso, si ottiene una curva continua che prende il nome di densità di probabilità ed è data dal rapporto tra la frequenza percentuale e l'ampiezza infinitesima delle classi di appartenenza, come riporta l'eq. (9) seguente:

$$z = f(x) = \lim_{\Delta x\to 0} \frac{f_p}{\Delta x} \tag{9}$$

Nell'eq. (9) z è il numero dei dati contenuti nell'intervallo Δx di ampiezza infinitesima; perciò, se si integra la funzione tra due valori si ottiene la probabilità che un determinato dato si trovi in quell'intervallo, come si osserva nell'esempio della *Figura 30.* [17]

4.3 Legge di Gauss

Quando vengono effettuate numerose misurazioni, spesso si osserva che esse tendono ad un valore centrale ben definito con una variabilità data da una debole tendenza nel discostare il risultato dal

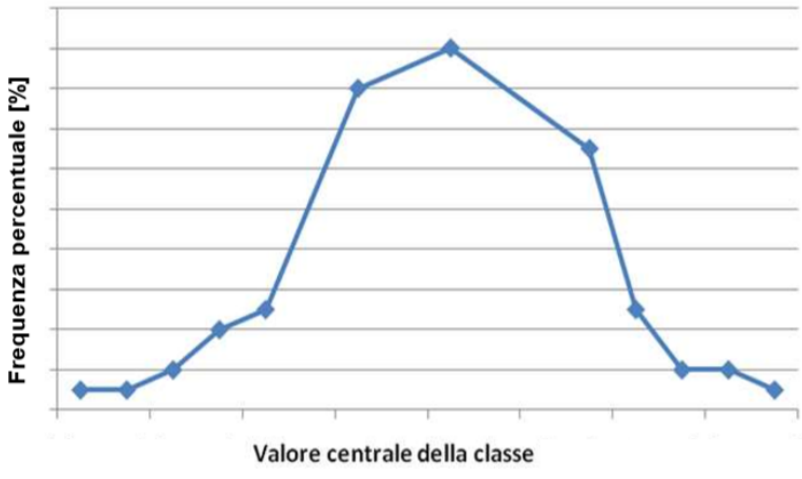

Figura 29. Esempio di diagramma delle frequenze cumulate.

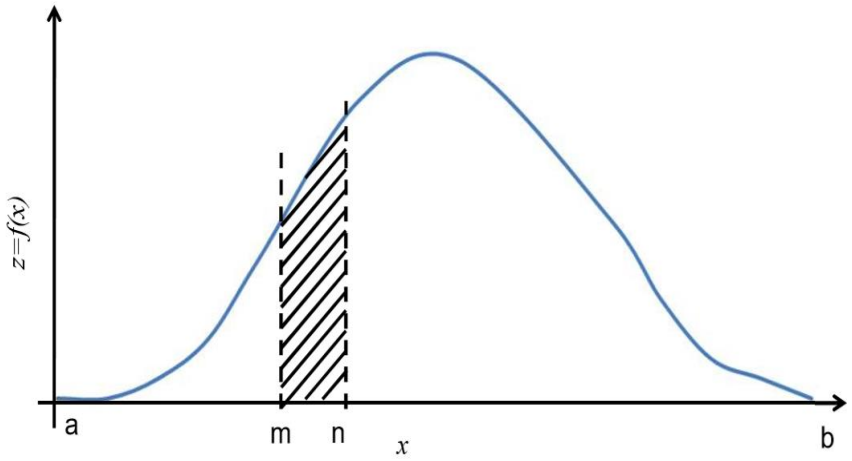

Figura 30. Esempio di diagramma delle frequenze cumulate.

valore atteso di quantità positive o negative con la stessa probabilità; se si verificano queste condizioni, la funzione di densità di distribuzione di probabilità può essere rappresentata dalla legge di Gauss riportata nell'eq. (10):

$$f(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} e^{-\frac{(x-\mu)^2}{2\sigma^2}} \qquad (10)$$

dove μ indica il valore medio del campione, il quale fissa la posizione della curva lungo l'asse delle ascisse, mentre σ rappresenta la deviazione standard della misura, vale a dire l'incertezza che definisce la larghezza della campana. Infatti, nella *Figura 31* si osservano tre curve gaussiane con diverso indice di imprecisione in cui all'aumentare della deviazione standard si ha una maggiore larghezza della campana. La rappresentazione grafica viene chiamata curva di Gauss o curva normale il cui andamento dipende proprio dall'equiprobabilità degli scarti positivi e negativi che si distribuiscono simmetricamente rispetto al valore centrale medio. Questa tipologia di distribuzione

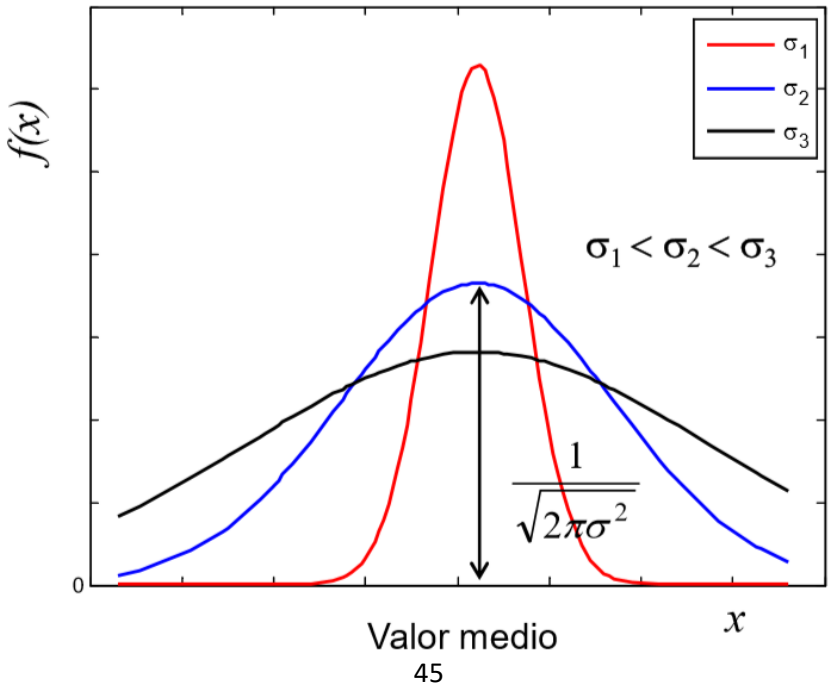

Figura 31. Tre curve gaussiane con deviazioni standard differenti.

venne proposta dal matematico Johann Friedrich Gauss nell'ambito della teoria degli errori: essa viene definita normale poichè sono molti i fenomeni fisici e biologici caratterizzati dalla tendenza a distribuirsi con frequenze maggiori nei valori centrali e con frequenze gradualmente minori verso i valori estremi. Se si considerano il minimo e il massimo della misurazione, l'integrale della funzione di densità di distribuzione gaussiana è pari a 1 definendo la condizione di normalizzazione riportata nell'eq. (11) sottostante, la quale spiega la probabilità di trovare un elemento in tutto il campo di esistenza del campione:

$$\int_{-\infty}^{+\infty} f(x)\, dx = 1 \qquad (11)$$

Durante una misurazione, non è possibile trascurare il termine dell'incertezza dovuta ad un margine di errore che è sempre presente e può essere classificato in diverse tipologie: gli errori grossolani, come nei casi di letture errate e di usi impropri della strumentazione, dipendono dall'operatore e possono essere eliminati ripetendo la misurazione; gli errori sistematici sono dovuti a difetti costruttivi strumentali e rimangono invariati ripetendo la misura nelle stesse condizioni; infine, gli errori accidentali, chiamati anche random, non sono prevedibili poiché legati alle condizioni operative e strumentali della misurazione. È proprio il valore della deviazione standard a rappresentare l'incertezza della misurazione e, pertanto, si osserva che integrando la curva nell'intervallo compreso fra μ-σ e μ+σ, si ottiene il valore di 0.683 che equivale alla probabilità che la lettura ricada in quell'intervallo, in termini percentuali pari al 68.3%. Se si considerano intervalli più estesi tramite i cosiddetti di fattori copertura nel termine di imprecisione, la probabilità aumenta sempre di più, come si osserva nella *Figura 32*: tra $\mu \pm 2\sigma$ la probabilità è del 95.4% mentre tra $\mu \pm 3\sigma$ la probabilità è del 99.9%.

Inoltre, dalla definizione di deviazione standard si può calcolare un valore medio tramite l'eq. (12):

$$\sigma(m) = \frac{\sigma}{\sqrt{n}} \qquad (11)$$

da cui si evince la correlazione fra minore incertezza in seguito all'aumento del numero di dati esaminati cioè man mano che il campione si avvicina all'universo. [17]

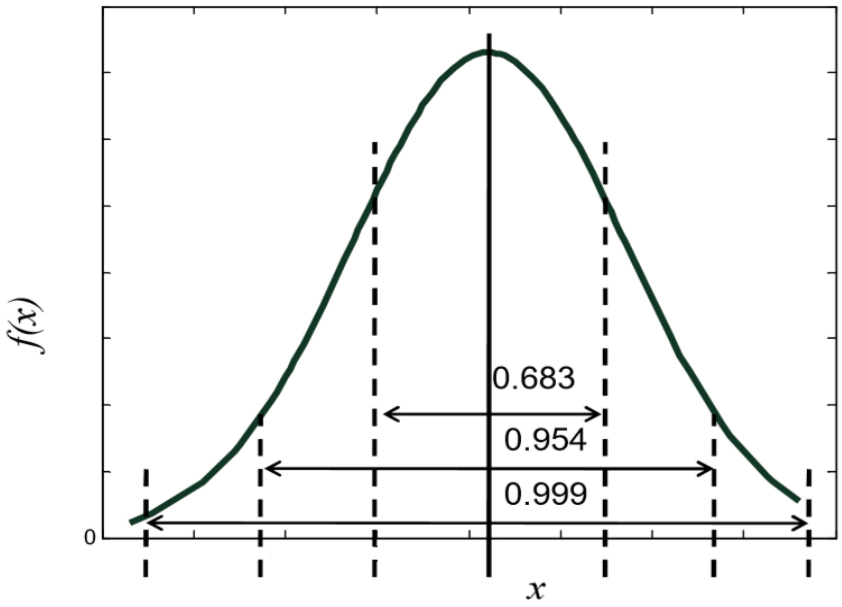

Figura 32. Incertezza estesa coi fattori di copertura 1, 2, 3.

5. Modelli matematici gaussiani per le contrazioni uterine

5.1 Database

Nel 2014 l'Università Tecnica Ceca di Praga e l'Ospedale Universitario di Brno hanno messo a disposizione in un database online chiamato "Physionet" [18], dedicato alla ricerca sui segnali fisiologici, 552 tracciati cardiotocografici raccolti direttamente dall'ospedale di Brno nel periodo compreso tra il 2010 e il 2012. L'obiettivo principale della raccolta è stato quello di fornire un insieme di dati il più possibile omogeneo e, per questo motivo, scelti sulla base di alcuni criteri relativi alle caratteristiche della gestante, del feto e del travaglio di parto. Infatti, la raccolta include esclusivamente le gravidanze con età gestazionale superiore alle 36 settimane, senza alcun difetto di sviluppo noto a priori, con durata della fase 2 del travaglio minore di 30 minuti e, nella maggior parte, quelle che si sono concluse con un parto naturale, registrando solo 46 parti cesarei.

Inoltre, per ogni tracciato sono disponibili informazioni aggiuntive sia materne che fetali come l'età della gestante, le caratteristiche del parto, la tipologia di esame cardiotocografico (esterno ad ultrasuoni o interno con l'elettrodo sullo scalpo fetale), il sesso e il peso del feto, l'analisi del sangue dall'arteria ombelicale e, in aggiunta, una valutazione da parte di esperti ostetrici secondo le linee guida della FIGO. Ogni segnale contenuto nel database ha una durata nel tempo di almeno 90 minuti, frequenza di campionamento pari a 4 Hz, guadagno uguale a 100 e con la possibilità di visualizzarne gli andamenti e le informazioni relativi direttamente online, come riportato nella *Figura 33*: il tracciato riportato come esempio è relativo ad una donna di 32 anni, alla trentasettesima settimana di gravidanza con diabete preesistente di tipo 1. La visualizzazione online del database utilizza lo strumento LightWave; tuttavia, l'analisi dei tracciati che verrà descritta nei prossimi paragrafi è stata effettuata in MATLAB.

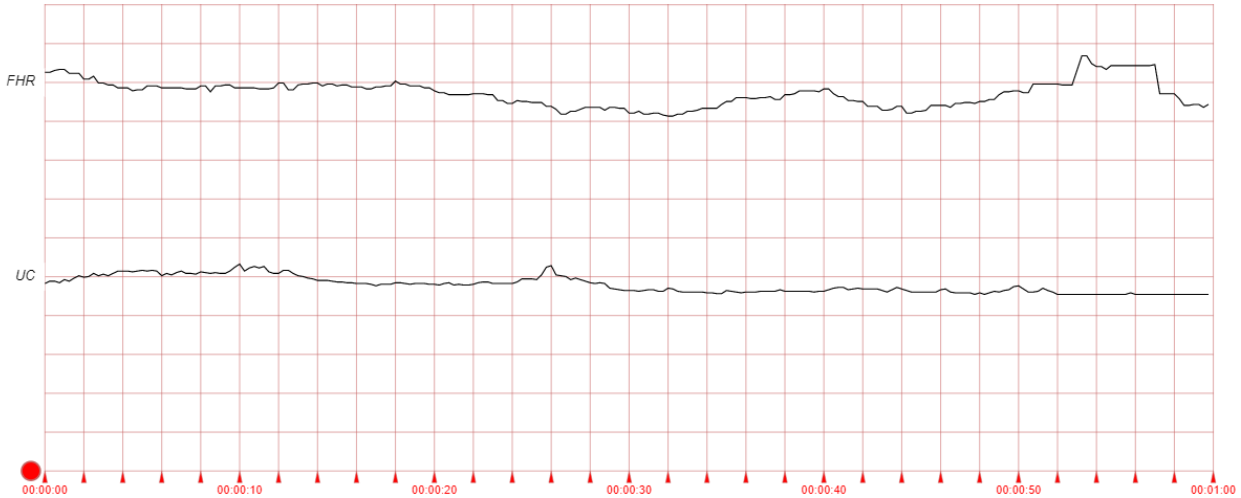

Figura 33. Visualizzazione online del primo minuto di tracciato 1001: in alto la FCF e in basso le CU. [18]

5.2 Modellizzazione gaussiana delle contrazioni uterine

A partire dai segnali forniti dal database Physionet si è analizzato il modello matematico gaussiano delle CU per il quale è stato fondamentale utilizzare un dataset di annotazioni relative ad ogni tracciato CTG, vale a dire una raccolta di 552 file MATLAB contenenti informazioni della FCF e delle CU opportunamente valutati da un esperto ginecologo. Per il primo segnale, il segnale FCF, le annotazioni raccolgono le informazioni sugli eventi di bradicardia, tachicardia, accelerazioni e decelerazioni del battito cardiaco del feto. Per il secondo segnale, il segnale CU o tacogramma materno, i dati forniti riguardano le singole contrazioni uterine del tracciato. [19]

Al fine di individuare le contrazioni uterine per la modellizzazione gaussiana, sono state considerate le annotazioni ad esse relative e contenute nella matrice UC (dall'inglese, Uterine Contractions): un esempio dell'identificazione delle contrazioni è riportato in *Figura 34* e *Figura 35*.

A questo punto, la modellizzazione gaussiana può essere effettuata in due modi: il primo modello, basato sui parametri statistici, è costruito in base alla durata e all'ampiezza della contrazione, mentre il secondo modello utilizza il metodo dei minimi quadrati calcolando in maniera automatica la curva che meglio approssima l'andamento della contrazione uterina.

5.2.1 Modello basato sui parametri statistici

Nel modello gaussiano basato sui parametri statistici, per ogni contrazione uterina contenuta nei 552 tracciati cardiotocografici sono stati calcolati la durata, il valore e il campione corrispondenti

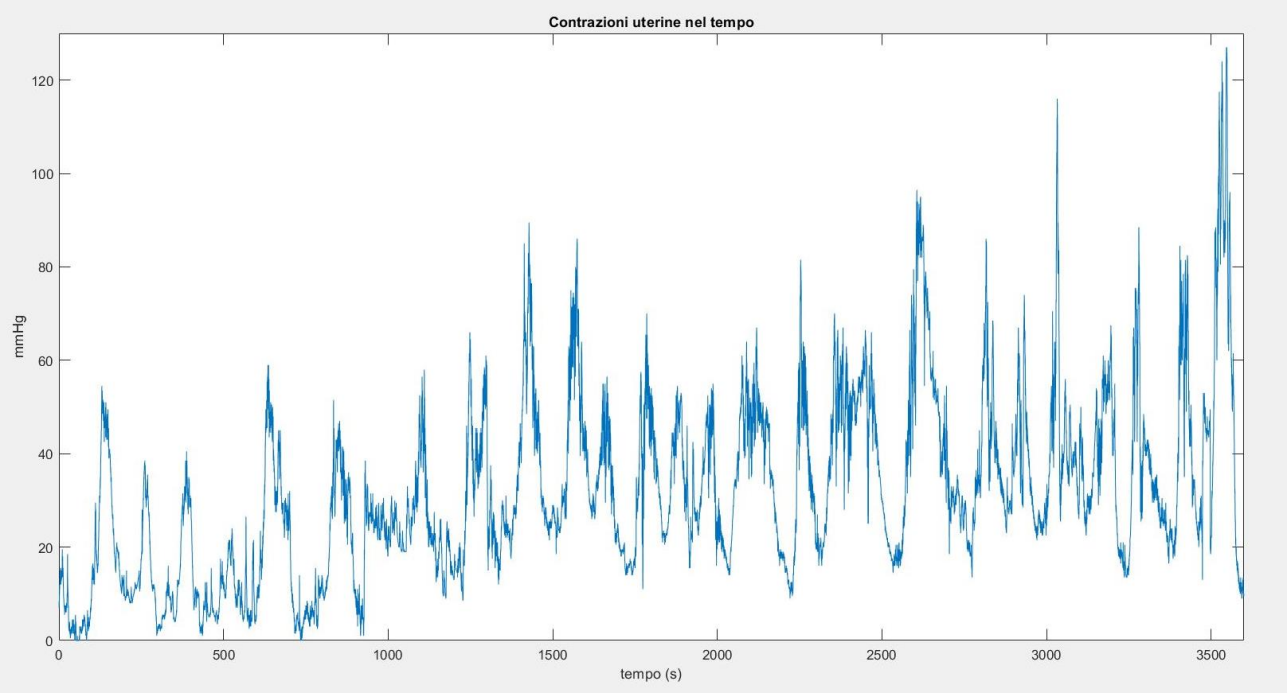

Figura 34. Tocogramma che rappresenta le contrazioni uterine nel tempo (in s) del tracciato "1001m.mat".

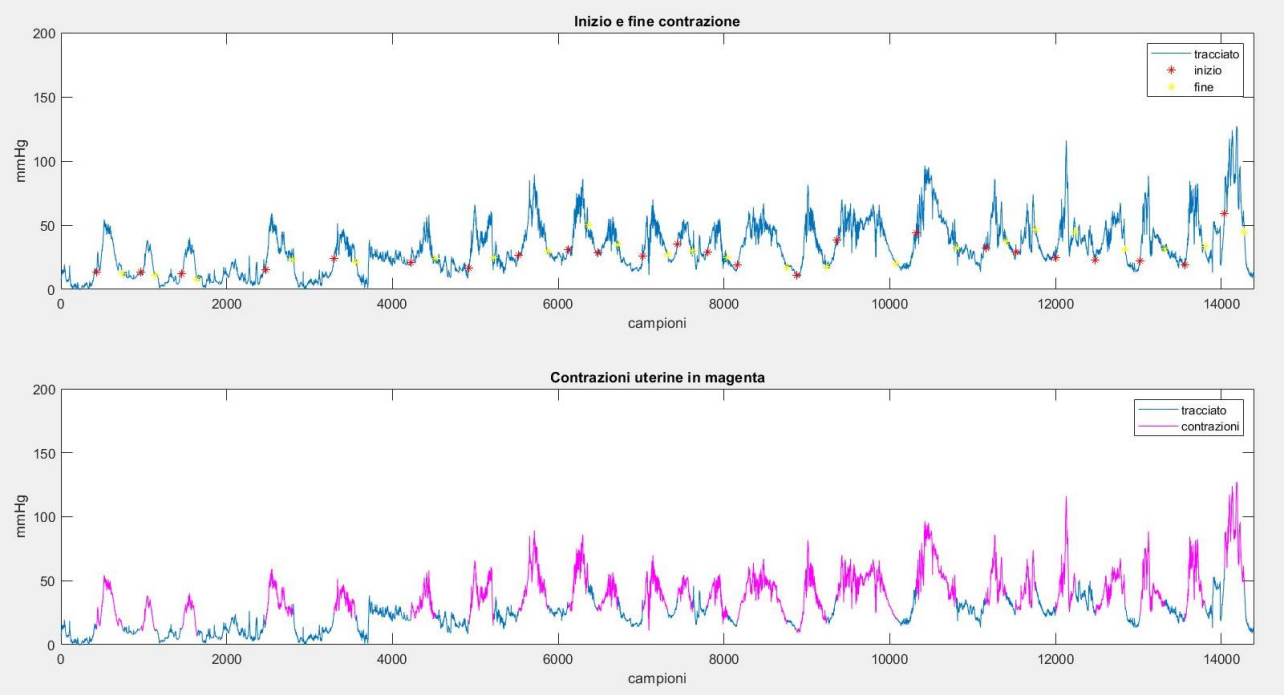

Figura 35. Tracciato "1001m.mat": in alto, inizio (in rosso) e fine (in giallo) di ogni contrazione; in basso, tutte le contrazioni del tracciato evidenziate sul segnale in magenta.

alla massima pressione intrauterina registrata. Considerando l'analogia fra la contrazione uterina e il modello gaussiano, il valore medio della distribuzione gaussiana è stato associato al campione corrispondente al valore massimo, mentre la deviazione standard è stata ricavata come 1/4 della durata della contrazione. Il picco della distribuzione gaussiana corrisponde quindi al massimo della contrazione uterina e dai valori numerici ottenuti, è stato possibile calcolare il modello matematico di ogni contrazione uterina dei tracciati cardiotocografici.

Al fine di valutare la bontà del modello, è stata quindi applicata un'analisi di correlazione tra le singole contrazioni e i modelli matematici relativi. I coefficienti di correlazione, indicati con la lettera R, possono assumere valori compresi fra -1 e 1 ed essere stratificati nelle 3 classi descritte nella *Tabella 3*; il valore P rappresenta invece la forza della correlazione, considerata particolarmente significativa in caso di valori minori di 0.05.

Intervallo	**Correlazione**
R<0.5	No correlazione significativa
0.5<R<0.75	Bassa correlazione
R>0.75	Forte correlazione

Tabella 3. Intervalli del coefficiente di correlazione R: tre classi e significati corrispondenti.

5.2.2 Modello basato sul metodo dei minimi quadrati

Il secondo metodo utilizzato per la modellizzazione gaussiana delle contrazioni uterine si basa sull'analisi di regressione utile ad individuare la curva interpolante che meglio approssima una distribuzione. In particolare, la tecnica dei minimi quadrati, formulata dal matematico francese Legendre, afferma che il valore più probabile è tale per cui la somma dei quadrati delle deviazioni standard sia minima. Nel caso delle contrazioni uterine in analisi, è la curva gaussiana ad interpolare la distribuzione secondo il metodo dei minimi quadrati.

Quindi, come per il primo modello matematico basato sui parametri statistici, anche in questo secondo metodo è stata effettuata un'analisi di correlazione fra le singole contrazioni e i relativi modelli gaussiani per la valutazione della bontà del modello considerando con la stessa stratificazione del coefficiente di correlazione R nelle tre classi e la stessa definizione del valore P.

5.3 Risultati

Un primo risultato dell'analisi dei tracciati in MATLAB è dato dal modello gaussiano che approssima l'andamento delle contrazioni nel tempo e che è stato ottenuto basandosi sui parametri statistici o sul metodo dei minimi quadrati. Si può osservare come la curva gaussiana approssimi l'andamento della contrazione nel tempo trascurando la variabilità in alcuni punti non essendo di particolare interesse medico: infatti, gli aspetti del tacogramma che vengono maggiormente osservati sono il massimo della pressione intrauterina e gli intervalli di tempo che intercorrono fra le contrazioni, dati che caratterizzano un determinato stadio del travaglio di parto della gestante.

Un secondo risultato è rappresentato da una tabella per ciascuna delle due tipologie di modello e costruite a partire dall'analisi di correlazione della modellizzazione gaussiana e della singola contrazione: viene riportata l'analisi dei coefficienti di correlazione R, distinguendone i valori in base alla classificazione descritta nel precedente paragrafo assieme alla percentuale rispetto al totale delle contrazioni, e dei valori P di tutti i 552 tracciati presenti nel database. Infine, sono stati riportati il numero totale delle contrazioni, il valore medio e la deviazione standard del totale dei coefficienti R e dei valori P.

5.3.1 Risultati del modello basato sui parametri statistici

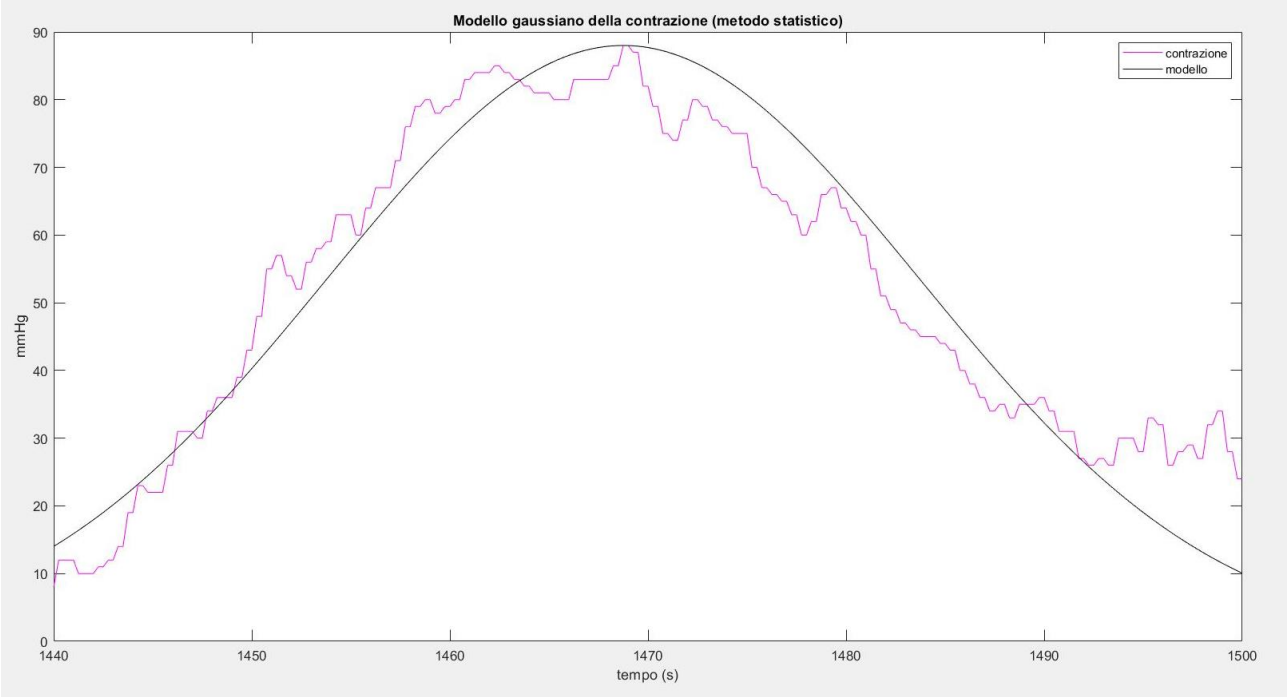

Figura 36. Esempio di primo risultato dell'analisi correlativa: contrazione uterina dal tracciato "1003m.mat" e modello matematico gaussiano basato sul metodo statistico con R=0.9570 e $P=10^{-130}$.

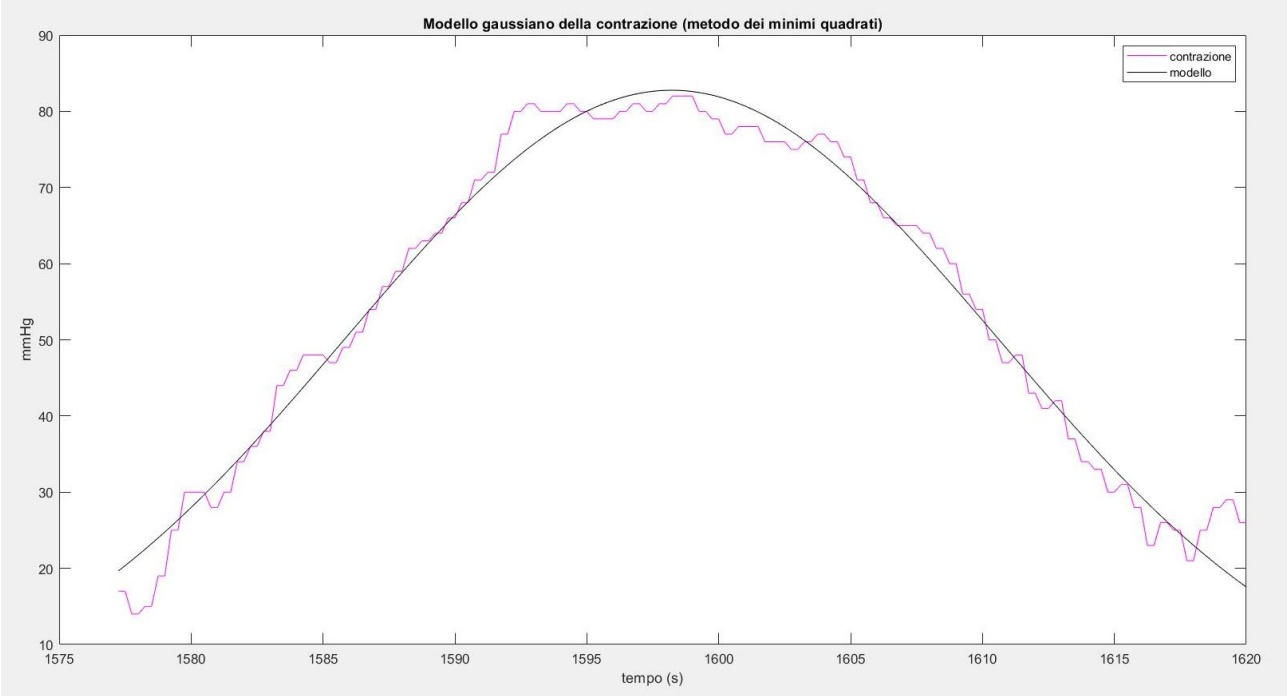

Figura 37. Esempio di primo risultato dell'analisi correlativa: contrazione uterina dal tracciato "1003m.mat" e modello matematico gaussiano basato sul metodo statistico con R=0.9873 e $P=10^{-138}$.

	Numero contrazioni	Valore medio R	Deviazione standard R	Valore medio P	Deviazione standard P
R<0.5	1867 (27%)	0.2576	0.1955	0.07	0.18
0.5<R<0.75	2093 (30%)	0.6360	0.0710	10^{-7}	10^{-5}
R>0.75	3081 (43%)	0.8702	0.0661	10^{-7}	10^{-6}
Totale	7041	0.6381	0.2748	0.02	0.10

Tabella 4. Secondo risultato dell'analisi correlativa fra contrazioni uterine e modello matematico gaussiano basato sul metodo statistico: intervalli del coefficiente di correlazione e rispettivi numero di contrazioni, valore medio e deviazione standard dei coefficienti R e dei valori P.

5.3.2 Risultati del modello basato sul metodo dei minimi quadrati

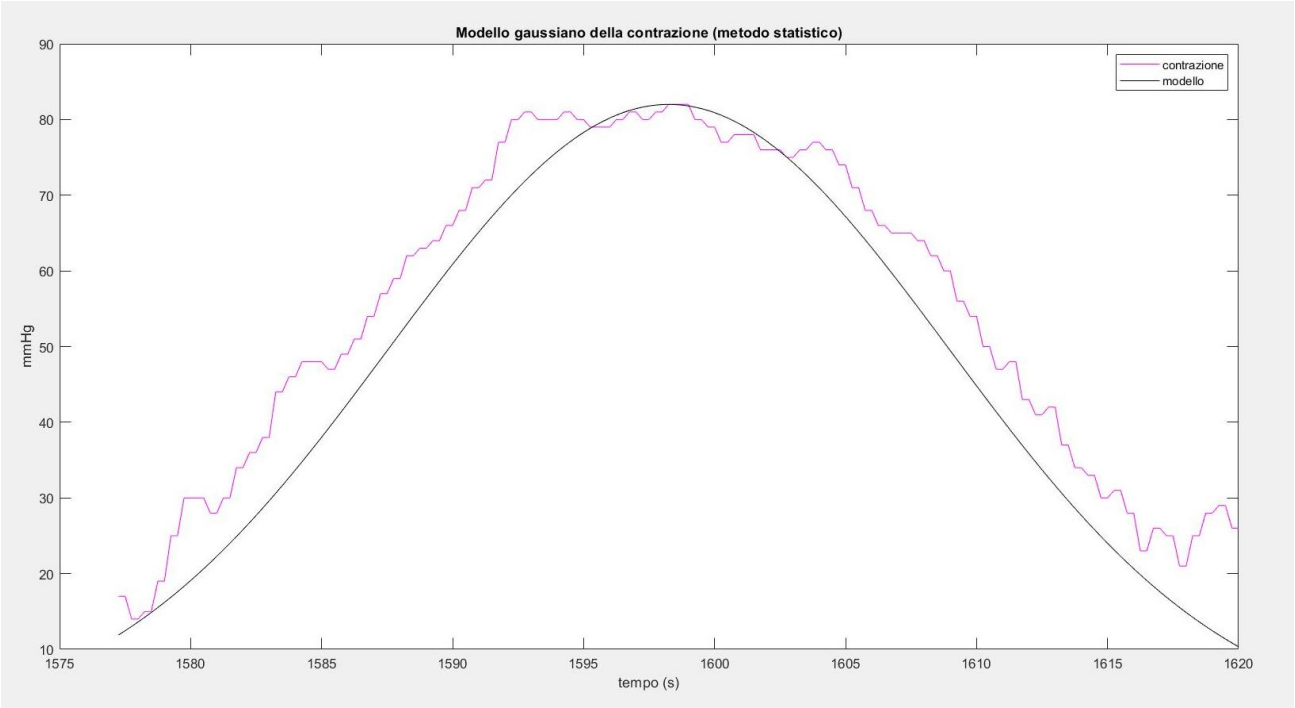

Figura 38. Esempio di primo risultato dell'analisi correlativa: contrazione uterina dal tracciato "1003m.mat" e modello matematico gaussiano basato sul metodo dei minimi quadrati con R=0.9588 e P=10^{-132}.

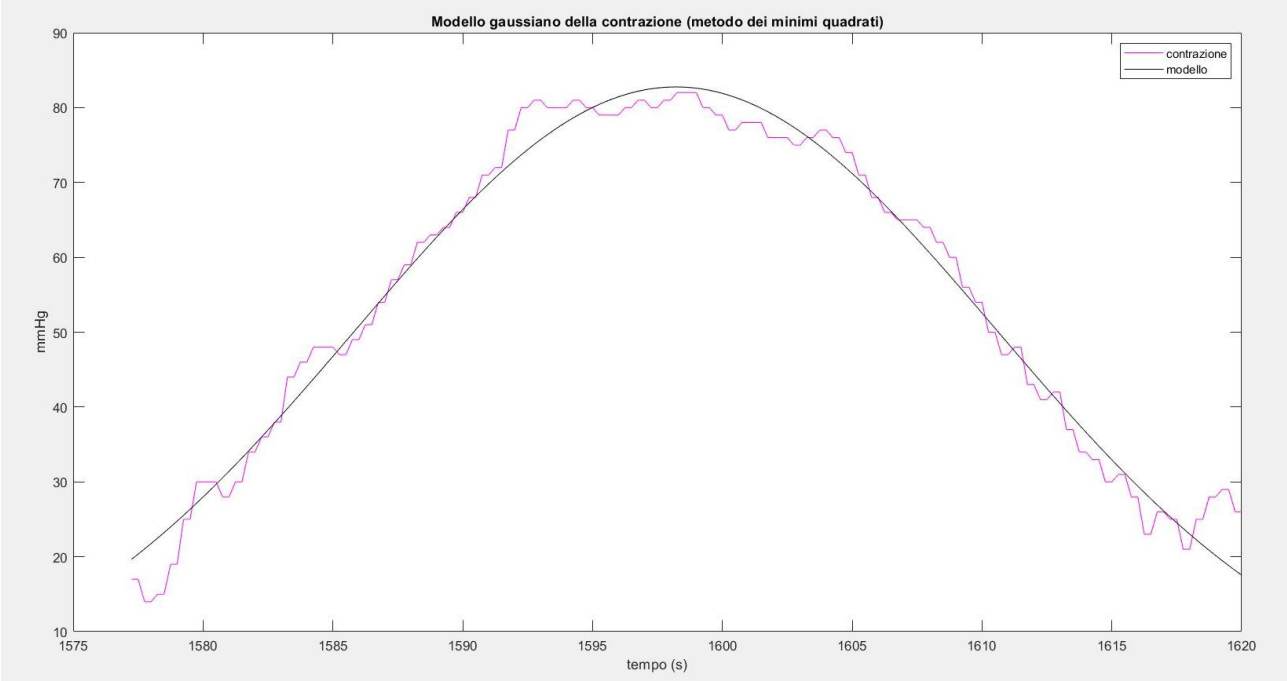

Figura 39. Esempio di primo risultato dell'analisi correlativa: contrazione uterina dal tracciato "1003m.mat" e modello matematico gaussiano basato sul metodo dei minimi quadrati con R=0.9896 e P=10^{-145}.

	Numero contrazioni	**Valore medio R**	**Deviazione standard R**	**Valore medio P**	**Deviazione standard P**
R<0.5	712 (10%)	0.3375	0.1243	0.03	0.12
0.5<R<0.75	1483 (21%)	0.6468	0.0699	10^{-5}	10^{-4}
R>0.75	4816 (69%)	0.8961	0.0658	10^{-12}	10^{-10}
Totale	7011	0.7867	0.1960	0.002	0.04

Tabella 5. Secondo risultato dell'analisi correlativa fra contrazioni uterine e modello matematico gaussiano basato sul metodo dei minimi quadrati: intervalli del coefficiente di correlazione e rispettivi numero di contrazioni, valore medio e deviazione standard dei coefficienti R e dei valori P.

5.4 Discussione

Lo scopo della mia tesi era quello di studiare l'utilizzo di un modello matematico gaussiano per l'estrazione delle contrazioni uterine dal tocogramma. A partire dai 552 tracciati cardiotocografici del database online *Physionet*, sono state impiegate due tecniche per la costruzione del modello gaussiano cioè quella basata sui parametri statistici e quella sul metodo dei minimi quadrati.

Per la prima tipologia di modello matematico sono state calcolate la durata e il valore massimo di ciascuna contrazione al fine di costruire la gaussiana caratterizzata dal valore medio atteso coincidente con il massimo della contrazione stessa. In questo modo si sono considerati nel modello anche gli errori relativi sia all'individuazione degli istanti di inizio e fine contrazione sia quelli relativi all'acquisizione della massima pressione intrauterina da parte della strumentazione.

Per la seconda tipologia di modello matematico è stato invece utilizzato il metodo dei minimi quadrati per la costruzione automatica della curva gaussiana interpolante che minimizza la somma degli scarti quadratici ed individua l'andamento che meglio approssima la contrazione uterina.

Nella *Figura 40* sono messi a confronto i due esempi precedentemente riportati nei risultati per osservare visivamente una prima differenza nella costruzione del modello gaussiano sulla stessa contrazione.

Dall'analisi correlativa delle curve costruite su tutte le contrazioni e dai risultati riportati nelle tabelle, si evince che entrambe le due tecniche presentano un'alta percentuale di contrazioni con

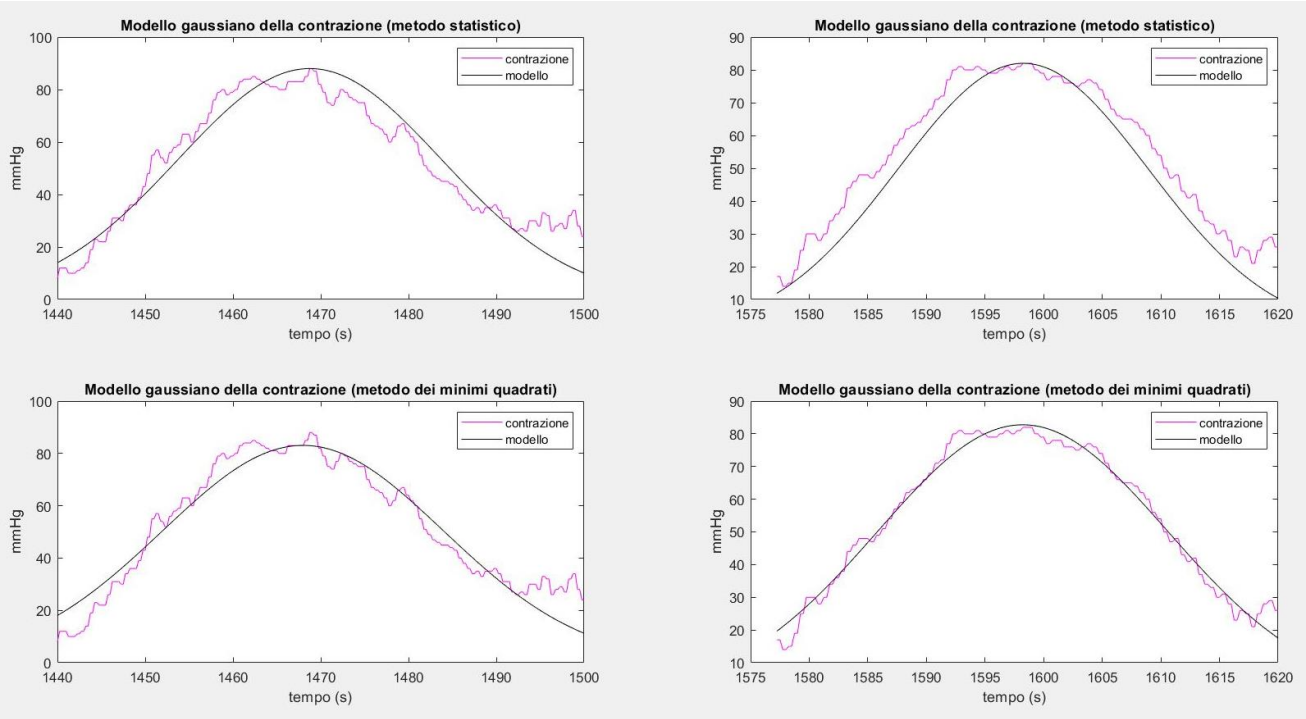

Figura 40. Confronto fra metodo statistico e metodo dei minimi quadrati: dal tracciato "1003m.mat", a sinistra la prima contrazione e a destra la seconda contrazione del tocogramma.

buona correlazione, cioè con valori di R maggiori dello 0.5, e valori bassi sia delle deviazioni standard sia dei valori P relativi alla forza della correlazione, rendendo entrambi i modelli costruiti sulle contrazioni validi ed affidabili per l'approssimazione.

Confrontando i risultati si osserva una maggiore percentuale di contrazioni con buona correlazione nel secondo approccio utilizzato cioè quello basato sul metodo dei minimi quadrati: infatti, mentre nel modello statistico si ha una percentuale maggiore del 70%, nel secondo modello si raggiunge una percentuale del 90% con deviazioni standard e valori P più bassi rispetto ai primi risultati ottenuti. Nel secondo metodo sono stati però esclusi i risultati relativi a 30 contrazioni rispetto al numero totale contenute in tutti i 552 tracciati del database, a causa di errori nella costruzione della curva.

Si possono allora individuare gli aspetti vantaggiosi e svantaggiosi nell'utilizzo dei due metodi per la modellizzazione delle contrazioni uterine. Per il primo modello, quello basato sui parametri statistici, si ha buona correlazione per la maggior parte delle contrazioni in esame e un valore P, relativo alla forza della correlazione, appena al di sotto della soglia dello 0.05; dall'altra parte, il modello dipende strettamente dalla durata e dal massimo valore di ogni contrazione uterina comprendendo così tutti gli errori di misura che si possono commettere nell'individuazione dell'inizio e della fine della contrazione e della massima pressione intrauterina da parte del sistema di acquisizione della strumentazione. Per il secondo modello, basato invece sul metodo dei minimi quadrati, quasi la totalità delle contrazioni risulta avere una buona correlazione con il modello gaussiano ed un valore medio P che diminuisce di un ordine di grandezza rispetto al caso precedente, aumentando la forza della correlazione e migliorando la validità e la bontà del modello; nonostante il risultato ottenuto, però, questo secondo caso non risulta totalmente chiaro e immediatamente implementabile nella pratica poiché è stata riscontrata la problematica relativa alla costruzione del modello su alcune contrazioni, 30 contrazioni sul totale di 7041, la quale può essere argomento di approfondimenti futuri al fine di capirne le cause e conoscerne le possibili soluzioni.

Conclusione

L'analisi della modellizzazione gaussiana e i risultati da essa ottenuti possono risultare utili per ulteriori approfondimenti o studi volti all'estrazione delle contrazioni uterine dal tracciato cardiotocografico.

Nella pratica clinica, infatti, quando si sottopone la gestante ad un monitoraggio tramite CTG è necessaria una corretta lettura dell'attività contrattile dell'utero materno per essere poi in grado di individuare il periodo di travaglio in corso e di studiarne le caratteristiche parallelamente all'acquisizione della FCF.

Altre applicazioni future dello studio dei modelli matematici possono essere anche le simulazioni di parto per l'analisi di tecniche in continua evoluzione al fine di rendere sempre più efficace la gestione del passaggio fetale alla vita extrauterina: ad esempio, si possono studiare metodi di palpazione, di posizionamento della gestante e di pratica dei tagli cesarei ma anche l'utilizzo di dispositivi reali per la misurazione e la registrazione dell'attività fetale rispetto alle contrazioni.

Riferimenti

[1] L. Zanoio, E. Barcellona e G. Zacché, *Ginecologia e ostetricia*. Edra S.p.A., 2013, seconda edizione

[2] K. L. Moore, T. V. N. Persaud e Mark G. Torchia, *Lo sviluppo prenatale dell'uomo. Embriologia ad orientamento clinico.* Edra S.p.A., 2017, decima edizione.

[3] P. Castano e R. F. Donato, *Anatomia dell'uomo.* Edi.Ermes, 2006, seconda edizione

[4] *Manuale di ginecologia e ostetricia, concorso Nazionale SSM.* Accademia Italiana Medici Specializzandi, 2018, quinta edizione.

[5] S. Trifu, A. Vladuti e A. Popescu, *The Neuroendocrinological Aspects of Pregnancy and Postpartum Depression.* Actualities in Medicine, 2019.

[6] H. Fujiwara, M. Ono, K. Imakawa, T. Iizuka, K. Kagami, T. Fujiwara, A. Horie, H. Tani, A. Hattori, T. Daikoku e Y. Araki, *Promoting Roles of Embryonic Signals in Embryo Implantation and Placentation in Cooperation with Endocrine and Immune Systems.* International Journal of Molecular Sciences, 2020.

[7] W. F. Boron e E. L. Boulpaep, *Fisiologia medica*. Edra S.p.A., 2018, terza edizione.

[8] A. C. Guyton e J. E. Hall, *Fisiologia medica.* Elsevier, 2006, undicesima edizione.

[9] J. B. Hicks, *On the contractions of the uterus throughout pregnancy: their physiological eVects and their value in the diagnosis of pregnancy*. Transactions of the Obstetrical Society of London, 1871.

[10] D.A. Raines e D. B. Cooper, *Braxton Hicks Contractions.* StatPearls Publishing, 2020.

[11] *Enciclopedia Medica Italiana.* USES Edizioni Scientifiche S.p.A., 1984, seconda edizione.

[12] *FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring.*

[13] J. F. M. van den Heuvel, W. Ganzevoort, J. M. De Haan-Jebbink, et al, *HOtel care versus TELemonitoring in high-risk pregnancy (HOTEL): study protocol for a multicentre non-inferiority randomised controlled trial*. BMJ Open, 2019.

[14] H. Tang, T. Wang, M. Li e X. Yang, *The Design and Implementation of Cardiotocography Signals Classification Algorithm Based on Neural Network*. Computational and Mathematical Methods in Medicine, 2018.

[15] F. Bombelli e M. T. Castiglioni, *Ginecologia e Ostetricia.* Esculapio, 2014, quarta edizione.

[16] J. Lopes-Pereira, A. Costa, D. Ayres-De-Campos, C. Costa-Santos, J. Amaral e J. Bernardes, *Computerized analysis of cardiotocograms and ST signals is associated with significant reductions in hypoxic-ischemic encephalopathy and cesarean delivery: an observational study in 38,466 deliveries.* American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2019.

[17] Ernest O.Doebelin, *Strumenti e metodi di misura*. McGraw-Hill, 2008, seconda edizione.

[18] A. L. Goldberger, L. A. Amaral, L. Glass, J. M. Hausdorff, P. C. Ivanov, R. G. Mark, J.E. Mietus, G. B. Moody J. E., C. K. Peng, H. E. Stanley, *PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: Components of a new research resource for complex physiologic signals.* 2000.

[19] S. Romagnoli, A. Sbrollini, L. Burattini, I. Marcantoni, M. Morettini e L. Burattini, *Annotation dataset of the cardiotocographic recordings constituting the "CTU-CHB intra partum CTG database".* Elsevier, 2020.

Ringraziamenti

Al termine del lavoro svolto, vorrei ringraziare tutte le persone che mi hanno accompagnato e sostenuto in questi tre anni del mio percorso di studi.

Innanzitutto, ringrazio la professoressa Laura Burattini, relatrice di questa tesi, la quale mi ha dato l'opportunità di conoscere e toccare con mano un mondo a cui mi sto appassionando. Ringrazio la dottoressa Agnese Sbrollini, correlatrice di questa tesi, per essere stata sempre disponibile e paziente nel guidarmi in tutto lo svolgimento del lavoro, donandomi consigli preziosi ed indicazioni fondamentali.

Grazie ai miei genitori, Ariel e Melanie, che sono il grande motore di tutto e mi donano instancabilmente un amore molto più grande di me, spesso difficile da comprendere. Grazie a mia sorella Marielle per la nostra complicità e per la sua presenza unica e indispensabile capace di annullare ogni distanza che ci divide solo fisicamente. Grazie anche alla mia famiglia allargata, quella composta da zii e cugini che spesso sono per me come genitori e fratelli.

Grazie a Tommaso, colui con il quale non smetto mai di scoprire, di scoprirmi e di crescere insieme, sostenendoci a vicenda e condividendo traguardi importanti come questo. Grazie di cuore.

Ringrazio le mie amiche e i miei amici, per il supporto e l'affetto che non mi hanno mai fatto mancare facendomi capire di non potermi bastare da sola. In strade differenti, troviamo e troveremo sempre uno spazio speciale tutto per noi e per le nostre risate.

Ringrazio i miei punti di riferimento per la mia crescita personale, in ogni momento disposti ad ascoltarmi e a condividere gioie e difficoltà incontrate nel mio percorso.

Infine, voglio ringraziare tutte le persone che ho conosciuto nell'ambiente speciale dell'Oratorio Salesiano di Ancona, tra cui i bambini e le bambine, i ragazzi e le ragazze con i quali, ho condiviso un grande pezzo di strada e senza i quali, ad oggi, non sarei la persona che sono.