



POLITECNICO
MILANO 1863

Scuola di ingegneria industriale e dell'informazione

Analisi sistematica di soluzioni di medicina materna, fetale, neonatale nei paesi a basso reddito

Tesi per il corso di laurea in Ingegneria Biomedica

Autori:

Viola LUPPI 957713

Andrea MARNONI 958298

Alessandro MILAZZO 960218

Relatrice:

Professoressa Maria Gabriella SIGNORINI

Co-relatore:

Dottor Giulio STEYDE

Anno accademico 2022/2023

Sommario

Nei paesi a basso e medio reddito (*Low- and Middle-Income Countries*, LMIC) gli ospedali e in generale i mezzi e le strutture adibiti ad offrire assistenza sanitaria sono limitati e ostacolati dalla scarsità di risorse economiche e di personale formato. Questo influenza la qualità delle cure e della vita delle persone che vivono in tali contesti. In particolare, i tassi di mortalità materno-fetale nei LMIC sono molto più alti di quelli dei paesi ad alto reddito. Questo è dovuto in gran parte all'impossibilità per le persone in gravidanza di ricevere un'adeguata assistenza perinatale e, in particolare, un adeguato monitoraggio dello stato di salute del feto nel periodo prima del parto. Questo lavoro si è quindi concentrato sullo studio delle tecniche di monitoraggio della frequenza cardiaca fetale (*Foetal Heart Rate*, FHR) nei LMIC, presupponendo che esse non possono coincidere con quelle standard utilizzate nei paesi ad alto reddito. Infatti, le tecnologie più diffuse nella pratica medica per il monitoraggio della FHR, richiedono costante rifornimento di corrente, manutenzione e la presenza di personale medico istruito. Gli strumenti destinati ai LMIC devono invece essere implementati con l'obiettivo di far fronte ai limiti economici e logistici che caratterizzano il sistema sanitario di tali contesti.

Tramite lo studio della letteratura è stato possibile individuare alcuni dispositivi più adatti a sistemi caratterizzati da scarse risorse. Questi dispositivi misurano l'FHR tramite trasduttori Doppler, come nei cardiotocografi classici o sfruttano elettrodi per l'elettrocardiogramma (ECG), ma sono stati progettati per essere portatili, a basso costo, dotati di interfaccia semplice e possono essere impiegati per l'automonitoraggio. Nonostante la presenza di queste alternative, resta inverosimile effettuare i monitoraggi con la stessa frequenza dei paesi ad alto reddito.

L'obiettivo del lavoro è stato quindi quello di individuare l'epoca gestazionale dal massimo potere diagnostico in cui effettuare il monitoraggio della frequenza cardiaca fetale. Per raggiungere questo scopo è stato utilizzato un dataset fornito dall'azienda ospedaliera *Federico II di Napoli* contenente 21565 registrazioni di FHR. Per lo studio sono stati selezionati esclusivamente feti sani e feti affetti da ritardo di crescita intrauterino (*Intrauterine Growth Restriction*, IUGR) che presentassero almeno una registrazione nelle settimane gestazionali tra la 30° e la 33°, tra la 34° e la 36° e tra la 37° e la 38°. La scelta di concentrarsi sul ritardo di crescita è stata fatta in quanto la IUGR è la patologia più diffusa nel periodo prenatale e necessita di un'identificazione precoce per poter stabilire se è necessario anticipare il parto con taglio cesareo. A partire da segnali di FHR sono stati quindi calcolati indici nel dominio del tempo, delle frequenze e non lineari che permettono di effettuare un confronto tra il gruppo dei feti sani e dei feti malati nelle settimane gestazionali tra la 30° e la 33°, tra la 34° e la 36° e tra la 37° e la 38° per individuare il periodo in cui essi risultano maggiormente distinti e di conseguenza risulta più facile rilevare una condizione di pericolo per il feto.

Da questa analisi è emerso che a partire dalle registrazioni di FHR effettuate nell'intervallo tra la 34° e la 36° settimana gestazionale è stato ricavato il numero più alto di parametri che discriminano in modo significativo il gruppo dei sani dal gruppo dei malati.

A partire da questi risultati si può quindi proporre che i monitoraggi siano effettuati preferibilmente in questo periodo, in modo da selezionare il periodo in cui la FHR contiene il massimo delle informazioni utili per individuare uno stato patologico nel feto, così da indirizzare al meglio le risorse economiche e umane e per poter impiegare il massimo potenziale degli strumenti di monitoraggio alternativi individuati.

Abstract

In low- and middle-income countries (LMICs) hospitals and healthcare centres are often lacking economical resources and trained medical staff. Therefore, the assistance provided in LMICs' medical structures results negatively affected by limits and obstacles that are encountered by the healthcare system. When it comes to foetal and maternal monitoring, it turns out that poor infrastructure and limited funding make hospitals not capable of giving the right assistance to pregnant people and to their babies, which brings to important numbers of perinatal mortality compared to high-income countries. The study has thus focused on feasible techniques for foetal heart rate monitoring (FHR) in LMICs, which need to differ from the standard non-invasive approaches that allow measurements of FHR signals in high-income countries. The most common technologies for clinical practice require a steady power restock, and maintenance and need to be applied by trained medical attendants. For the previously presented reasons, the implementation of monitoring tools for FHR assessment must face up to economic and infrastructural limitations which distinguish the healthcare system of LMICs.

The literature shows different examples of devices that are suitable for low resource settings (LRS). These are based on Doppler sensors, as in standard cardiotocography or electrode for electrocardiogram (ECG). These tools are carried out to be affordable, handheld, simple to operate and can be used for self-monitoring. Despite the existence of alternative devices, it is still not possible to have the same number of monitoring as in high income countries.

For this reason, the study was conducted to identify if existing, a moment during the pregnancy when the FHR monitoring is characterised by the highest diagnostic capability. The research of the preferable gestational week for foetal monitoring was done starting from a dataset provided by the *Federico II University Hospital in Napoli*, which contains 21565 FHR signals. For this work, only healthy foetuses and intrauterine growth restriction (IUGR) foetuses who had at least one FHR recording in three different ranges of time (30th-33rd, 34th-36th, 37th-38th week of gestation) were considered. IUGR is one of the most common pathologies affecting pregnancies which is managed thanks to early identification which allows to establish the best timing and way of delivering. Time, frequency, and nonlinear indices were computed to compare healthy and affected foetuses in the three different time ranges to identify when, during the pregnancy, it is more likely to detect a risky condition for the foetus.

Thanks to this analysis, it was possible to find out that FHR signals that were acquired during the 34th-36th week of gestation produced the highest number of indices that significantly distinguish the two groups.

Thanks to these results it is possible to conceive an organised and well-structured way of monitoring that is conducted when foetal heart rate is more expected to carry information that observes pathological states, to better make use of economic and human resources.

Indice

1 Introduzione	10
1.1 Contesto	10
1.2 Il ritardo di crescita intrauterino	11
1.3 Monitoraggio della frequenza cardiaca	12
1.4 Strumenti di monitoraggio	12
1.5 Monitoraggio nei paesi a basso reddito	13
1.6 Metodi di monitoraggio alternativo	13
1.6.1 Invu system	13
1.6.2 mHealth e assistenza prenatale	14
1.6.3 Moyo fetal heart rate monitor	15
1.7 Obiettivo	15
2 Materiali e metodi	17
2.1 Dataset	17
2.2 Struttura del dataset originario	17
2.3 Acquisizione del segnale	18
2.4 Ultrasuoni e monitoraggio della frequenza cardiaca	18
2.4.1 Stima della frequenza cardiaca	19
2.5 Creazione del dataset	19
2.6 Analisi del segnale	20
2.6.1 Linea di base	21
2.6.2 Accelerazioni e decelerazioni della FHR	22
2.7 Calcolo dei parametri	22
2.7.1 Parametri nel dominio del tempo	23
2.7.2 Parametri nel dominio delle frequenze	24
2.7.3 Approximate Entropy e Sample Entropy	24
2.7.4 Analisi di complessità di Lempel e Ziv	25
2.8 Parametri calcolati	27
2.9 Analisi statistica	27
3 Risultati	28
3.1 Parametri significativi	29
3.1.1 STV	29
3.1.2 PSD su banda LF	30
3.1.3 PSD su banda MF	30
3.1.4 PSD su banda HF	30
3.1.5 LZ2 e LZ3	31
3.2 Osservazione multidimensionale dei parametri	33
3.2.1 30°-33° settimana	33
3.2.2 34°-36° settimana	35

3.2.3	37°-38° settimana	37
4	Discussione	39
4.1	Conclusioni	39
4.2	Limiti del lavoro	40
4.3	Punti di forza del lavoro	40
4.4	Sviluppi futuri	41
4.4.1	Analisi di clustering	41
4.4.2	Machine learning supervisionato	41

Elenco delle figure

1.1	Intervallo RR in un tracciato ECG [1].	12
1.2	Invu system [1].	14
1.3	Moyo fetal heart rate monitor [2].	15
2.1	Estratto del dataset di partenza.	18
2.2	Segnale FHR campionato a 120 bpm di un paziente sano.	20
2.3	In blu: segnale FHR campionato a 120 bpm di un paziente sano. In arancione: linea base del segnale ricavata con l'analisi del segnale.	21
2.4	In blu: segnale FHR campionato a 120 bpm di un paziente sano. In arancione: linea di base del segnale. Frecce blu: accelerazioni rispetto alla linea di base. Frecce arancioni: decelerazioni rispetto alla linea base. Freccia verde: tratto di segnale interpolato.	22
2.5	In blu: segnale FHR campionato a 24 bpm di un soggetto sano. In arancione: finestra da 1 minuto del segnale.	24
2.6	In blu: segnale FHR campionato a 120 bpm di un paziente sano. In arancione: finestra da 3 minuti del segnale.	25
2.7	In alto: codifica del segnale secondo i suoi incrementi e decrementi. In basso: criterio della soglia in movimento.	26
3.1	Figura 1: in giallo: valori di p-value inferiori a 0,01, il verde valori compresi tra 0,01 e 0,05 mentre l'azzurro valori compresi tra 0,05 e 0,1.	29
3.2	Differenza tra la STV dei sani (verde) e dei malati (giallo).	30
3.3	Differenza tra PSD su banda LF dei sani (verde) e dei malati (giallo).	30
3.4	Differenza di PSD su banda MF dei sani (verde) e dei malati (giallo).	31
3.5	Differenza di PSD su banda HF dei sani (verde) e dei malati (giallo).	31
3.6	Differenza di LZ2 dei sani (verde) e dei malati (giallo).	32
3.7	Differenza di LZ3 dei sani (verde) e dei malati (giallo).	32
3.8	Distribuzione dei parametri nello spazio tridimensionale nell'intervallo 30°-33° settimana. In blu: sani. In arancione: malati.	33
3.9	Distribuzione dei parametri significativi per l'intervallo 30°-33° settimana (LZ3, STV, MF) nello spazio tridimensionale. In blu: sani. In arancione: malati. . . .	34
3.10	Distribuzione dei parametri nello spazio tridimensionale nell'intervallo 34°-36° settimana. In blu: sani. In arancione: malati.	35
3.11	Distribuzione dei parametri significativi per l'intervallo 34°-36° settimana (LZ3, LZ2, HF) nello spazio tridimensionale. La scelta tra LZ2 e MF è stata fatta osservando i valori di p-value ottenuti dai test statistici e risultava più basso per LZ2. In blu: sani. In arancione: malati.	36
3.12	Distribuzione dei parametri nello spazio tridimensionale nell'intervallo 37°-38° settimana. In blu: sani. In arancione: malati.	37
3.13	Distribuzione dei parametri significativi per l'intervallo 37°-38° settimana (LZ3, LF, HF) nello spazio tridimensionale. In blu: sani. In arancione: malati.	38

Elenco delle tabelle

2.1	Distribuzione delle registrazioni nelle varie settimane per sani e malati.	20
2.2	Riassunto dei parametri calcolati.	27
3.1	Valori dei parametri ottenuti per i sani. Per gli indici distribuiti normalmente è stata indicata la deviazione standard mentre per quelli distribuiti normalmente sono riportati gli intervalli interquartili.	28
3.2	Valori dei parametri ottenuti per i malati. Per gli indici distribuiti normalmente è stata indicata la deviazione standard mentre per quelli distribuiti normalmente sono riportati gli intervalli interquartili.	28

Capitolo 1

Introduzione

1.1 Contesto

Uno degli indicatori più utilizzati per valutare lo stato economico di un paese è il reddito nazionale lordo (GNI) pro capite. Secondo le stime fatte dalla Banca Mondiale nel 2022, circa l'80% della popolazione vive in paesi a basso reddito (aventi cioè GNI inferiore a 1.045\$) o medio reddito (GNI compreso tra 1.045 e 12.695\$) [p. 109][3]. Questi paesi vengono spesso definiti in modo non appropriato come sottosviluppati o in via di sviluppo. Analizzando i sistemi sanitari non esistono paesi nel mondo “normo-sviluppati”. L'organizzazione mondiale della sanità (OMS) preferisce, infatti, parlare di Low Resource Settings (LRS) ovvero aree a scarse risorse, poiché anche in paesi ad alto reddito esistono inadeguatezze nei sistemi sanitari, specialmente nelle aree rurali e più remote. Con LRS ci si riferisce a contesti dove i sistemi sanitari non soddisfano i minimi standard decisi dall'organizzazione mondiale della sanità. Essi sono solitamente caratterizzati da una mancanza di fondi per coprire i costi sanitari e ciò comporta un accesso limitato alle medicine, alle attrezzature, alle risorse, ai dispositivi, ma anche infrastrutture poco sviluppate, personale meno istruito e minore accesso alla manutenzione [p. 110][3].

Le stime più recenti della Banca Mondiale e dell'OMS sostengono che almeno la metà della popolazione mondiale non ha accesso ai servizi sanitari essenziali [4]. Per questo motivo l'ONU ha definito tra i 17 obiettivi di Agenda 2030, che sono volti a ottenere un futuro migliore e più sostenibile per tutti, quello di garantire vite in salute e promuovere il benessere di tutti i popoli e di tutte le età [5]. In particolare, nel documento si evidenzia la necessità di ridurre il tasso di mortalità materna e garantire un accesso equo alla sanità per le persone in gravidanza per raggiungere questo obiettivo.

Nonostante gli obiettivi stabiliti, ci sono ancora 830 madri che ogni giorno muoiono nel mondo per cause prevenibili dovute a cure inappropriate nel periodo perinatale e il 99% dei casi di mortalità si osserva nei paesi a basso reddito, con più di metà delle morti osservate nell'Africa subsahariana [6]. Inoltre, ogni anno, si verificano circa 2,6 milioni di nati morti, di cui il 98% nei paesi a basso e medio reddito (*Low- and Middle-Income Countries*, LMIC) [7]. I fattori di gran lunga più comunemente associati alla natimortalità nei LMIC sono: elevata età materna, mancanza o inadeguatezza delle cure prenatali, basso peso alla nascita, gestazione multipla e morbosità materna. La gran parte di queste morti sono evitabili applicando adeguati trattamenti sanitari [6]. Tuttavia, l'accesso a cure adeguate è spesso limitato nei LRS. Uno degli ostacoli principali all'accessibilità alla sanità nei LRS è il trasporto. Infatti, nell'Africa sub-Saharan un sesto della popolazione vive a più di 2 ore da un ospedale pubblico e una persona su 8 è a non meno di un'ora dal centro medico più vicino [8]. Di conseguenza, la differenza tra area urbana e rurale nei LMIC è netta: i bambini che abitano in zone urbane o peri-urbane

hanno il doppio delle probabilità di aver visitato un ospedale negli ultimi 12 mesi e le donne che vivono a meno di 15 minuti da un centro ospedaliero hanno 3 volte la probabilità di andarci rispetto a chi vive a più di un'ora di distanza. I costi legati alla maternità sono un ulteriore ostacolo ricorrente per l'accesso agli aiuti sanitari, insieme al costo per il trasporto. Infine, per quanto riguarda la qualità delle cure, le cliniche sono spesso non adeguatamente fornite per le nascite e le medicine necessarie non sono presenti [6]. Si può quindi concludere che spesso nei LRS mancano l'esperienza e i mezzi necessari per fornire l'adeguata assistenza.

Si rende quindi necessario individuare soluzioni che permettano di migliorare l'assistenza sanitaria nel periodo perinatale in contesti che sono caratterizzati da limitazioni nell'accesso alle cure di natura economica, geografica e sociale.

1.2 Il ritardo di crescita intrauterino

Il ritardo di crescita intrauterino colpisce circa il 10% di tutte le gravidanze [9] e viene chiamata anche restrizione della crescita fetale (*Foetal growth restriction*, FGR). Si verifica quando il feto è più piccolo di quanto dovrebbe essere per la sua età gestazionale, ovvero il feto non cresce al ritmo previsto mentre si trova all'interno dell'utero della madre. È importante però notare che il feto può essere più piccolo della media e non avere IUGR. I feti, infatti, crescono a ritmi diversi e alcuni feti sono fisiologicamente più piccoli di altri, senza che ci sia un ritardo nello sviluppo. Per questo motivo, la diagnosi si basa anche su altri fattori e andrebbe confermata alla nascita. Il ritardo di crescita intrauterino viene solitamente rilevato dopo 20 settimane di gravidanza, quando il medico inizia a misurare l'altezza del fondo uterino (distanza tra l'osso pubico e l'utero) ad ogni visita prenatale. Inoltre, essendo la variabilità della frequenza cardiaca associata all'età gestazionale, studi relativamente recenti hanno evidenziato che il ritardo di crescita intrauterino può essere identificato tramite monitoraggio della frequenza cardiaca fetale (*Foetal Heart Rate*, FHR). [10].

Il ritardo di crescita intrauterino può essere legato a cause placentari come insufficienza cronica utero-placentare o esposizione a farmaci, ma anche a cause materne che sono spesso legate a contesti in cui la qualità della vita è compromessa da status economico medio-basso come il consumo di alcool, fumo, ed elevato numero di gravidanze. Esistono infatti studi che evidenziano come gravidanze in stati di estrema povertà sono spesso legate ad abuso di sostanze [11]. Inoltre, il ritardo di crescita è sei volte più frequente nei LMIC rispetto ai paesi ad alto reddito per motivi legati ad un cattivo stato nutrizionale e alla giovane età della gestante [12]. Le cause fetal che provocano ritardo di crescita intrauterino sono disordini genetici ed alterazioni cromosomiche, anomalie congenite e intrinseca limitazione del potenziale di crescita geneticamente determinato. In caso di IUGR si possono osservare effetti nel breve termine come condizioni di ipotermia fetale, morte fetale prematura ed acuta emorragia nel polmone. Nel lungo termine, invece, si possono avere disabilità motorie e neurologiche, paralisi cerebrale e problemi cardiaci a lungo termine. In base all'età gestazionale il trattamento del ritardo di crescita intrauterino può essere diverso. In particolare:

- Se l'età gestazionale è di 34 settimane o più, il medico può indicare l'induzione del travaglio per effettuare un parto prematuro.
- Se l'età gestazionale è inferiore a 34 settimane, il medico continuerà a monitorare il feto fino alla 34° settimana.

1.3 Monitoraggio della frequenza cardiaca

La variabilità della frequenza cardiaca contiene informazioni affidabili sull'attività sinergica del sistema nervoso autonomo, che regola la dinamica del battito cardiaco [13]. In particolare, l'analisi della serie di variabilità cardiaca si è rivelata molto utile nel monitoraggio del benessere fetale. L'analisi del segnale di frequenza cardiaca fetale (FHR) rappresenta uno strumento non invasivo per valutare le condizioni fetal nel periodo prima e durante il parto, e un metodo efficace per stabilire lo sviluppo del sistema nervoso durante il periodo finale della gravidanza, a partire dalla 25° settimana gestazionale [14].

1.4 Strumenti di monitoraggio

Nei paesi ad alto reddito il controllo del segnale FHR antepartum è effettuato principalmente in due modi: tramite elettrocardiogramma (ECG) addominale, che consiste nella registrazione dei fenomeni elettrici che caratterizzano il cuore materno e fetale tramite elettrodi posti sulla pancia della gestante; e tramite cardiotocografia (CTG), che consiste nel monitoraggio continuo della frequenza cardiaca tramite una sonda ultrasuoni simultaneamente al monitoraggio delle contrazioni uterine.

Il primo approccio ha come svantaggio che non è sempre possibile separare il segnale proveniente dal cuore materno e quello proveniente dal cuore fetale, che è caratterizzato da ampiezza molto inferiore [15]. Se correttamente acquisito però il segnale ECG permette di estrarre in modo più accurato gli intervalli tra i picchi RR con prestazioni migliori in termini di rapporto segnale rumore [16].

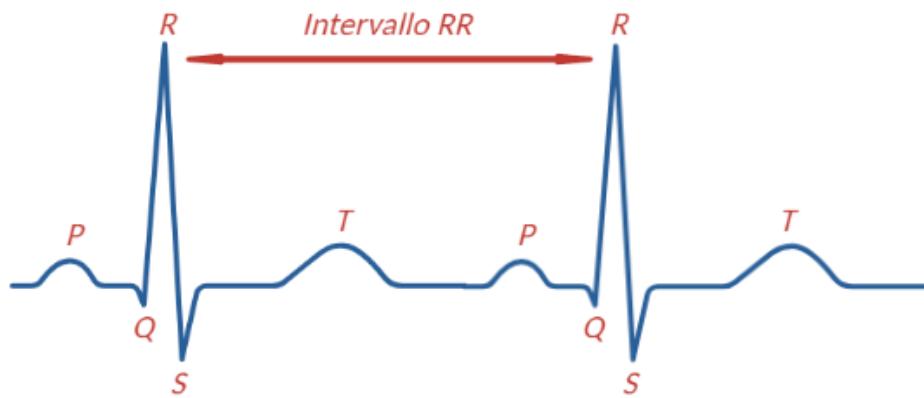


Figura 1.1: Intervallo RR in un tracciato ECG [1].

Il secondo approccio è sicuramente il più diffuso nella pratica clinica e utilizza un trasduttore di ultrasuoni che sfrutta l'effetto Doppler per monitorare la frequenza cardiaca fetale, mentre un trasduttore a pressione viene posto sulla parte superiore dell'utero per misurare le contrazioni uterine.

Nonostante si tratti del metodo di monitoraggio standard e la presenza di linee guida della International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), l'analisi della CTG dimostra di avere tuttora un valore predittivo scarso per l'eventualità di pericoli fetal e indicazioni molto scarse riguardo ad eventuali patologie del feto [17]. Le scarse doti predittive della CTG rendono questo tipo di monitoraggio poco adatto a contesti in cui ci sono poche possibilità di recarsi spesso in clinica o di ricevere assistenza da personale specializzato.

1.5 Monitoraggio nei paesi a basso reddito

I limiti strutturali ed economici dei paesi a basso reddito rendono il monitoraggio tramite cardiotocografia classica una soluzione poco conveniente. In particolare, diversi fattori limitano l'utilizzo di dispositivi tradizionali per il monitoraggio elettronico nei paesi a basso reddito, tra cui il fatto che sono costosi e necessitano mantenimento, oltre a richiedere fornitura continua di corrente elettrica.

Inoltre, l'interpretazione del tracciato è in generale complicata e richiede un personale ben formato. Una sua cattiva lettura può portare ad interventi con parto cesareo anche quando non sono necessari o al contrario a non prendere decisioni risolute quando sarebbe importante intervenire per la salute del feto.

1.6 Metodi di monitoraggio alternativo

Recenti studi [18], [19], [20], [21] hanno individuato delle alternative tecnologiche ai metodi di monitoraggio tradizionali particolarmente adatte a quei contesti in cui l'accesso alle strutture sanitarie e all'assistenza medica sono particolarmente difficoltosi. In particolare, il monitoraggio da remoto potrebbe permettere di offrire assistenza prenatale anche a gestanti che risiedono in zone rurali o contesti in cui ospedali e cliniche non dispongono di sufficienti risorse.

A questo proposito, a seguito di un'indagine di mercato e allo studio della letteratura scientifica, sono stati identificati alcuni dispositivi basati su ECG o Ultrasuoni caratterizzati da: portabilità, basso costo e possibilità di uso autonomo da parte della gestante.

1.6.1 Invu system

In uno studio del 2020 di Mhajna et al. [18] viene presentata la cintura Invu®, uno strumento per il monitoraggio della frequenza cardiaca fetale totalmente senza fili, utilizzabile da remoto ed indossabile. In particolare, l'obiettivo dello studio era verificare che la frequenza cardiaca fetale ottenuta con Invu sia comparabile a quella ottenuta tramite i metodi di monitoraggio più tradizionale. Si tratta di una cintura che contiene dei sensori passivi per i bio-potenziali che misurano le differenze di tensione sulla pelle e sensori acustici che trasducono il segnale acustico. In seguito, un algoritmo fonde le informazioni acquisite in modo indipendente dai sensori acustici ed elettrici per poter ottenere una misurazione robusta della frequenza cardiaca fetale e materna (*Maternal Heart rate*, MHR).

Dallo studio, che ha coinvolto un totale di 147 donne, è emerso che confrontando la frequenza cardiaca fetale ottenuta tramite cintura Invu e quella ottenuta con CTG si osserva una differenza media (bias) di -0.3 bpm e un limite di accordo al 95% di 8.54 bpm, un intervallo clinicamente accettabile per riconoscere fenomeni patologici comuni.

Il monitoraggio basato sull'effetto Doppler e quello che sfrutta elettrodi per bio-potenziale differiscono per la tecnologia sfruttata e in particolare, il primo restituisce un'approssimazione della frequenza cardiaca battito per battito, mentre il secondo calcola l'intervallo RR dall'elettrocardiogramma e deriva una misura di frequenza cardiaca più accurata. Un'ulteriore limitazione dei metodi di monitoraggio tradizionali come la CTG riguarda gli artefatti dati dalla MHR. Grazie alla cintura Invu è possibile ridurre la contaminazione dell'ECG fetale con quello materno grazie ai numerosi biosensori (8 per l'ECG e 4 acustici). Questo studio ha testato le prestazioni della cintura con il supporto di personale medico, poiché il suo obiettivo era dimostrare che è in grado di ottenere una FHR simile a quella ricavata tramite CTG. Il dispositivo è però pensato per essere utilizzato da remoto e indossato in modo indipendente dalla persona in gravidanza, senza la necessità di riposizionare i sensori, cosa che non può avvenire con la cardiotocografia

che invece richiede l’assistenza da parte di un sanitario. Inoltre, la cintura permette un monitoraggio senza fili che rende lo strumento totalmente portatile e non richiede un rifornimento costante di corrente.



Figura 1.2: Invu system [1].

1.6.2 mHealth e assistenza prenatale

Altri studi, come quello di Stroux et al. [19] del 2016, osservano che le tecnologie per la comunicazione svolgono un ruolo fondamentale nel miglioramento dell’assistenza sanitaria. Infatti, la rapida diffusione di telefoni cellulari anche nelle comunità rurali ha spronato la diffusione di soluzioni di mHealth che sfruttano le tecnologie di telecomunicazione mobile e multimediale integrate in sistemi di erogazione di assistenza sanitaria. In particolare, lo studio in oggetto è stato condotto in Guatemala, che possiede uno dei peggiori tassi di mortalità materna e di incidenza di ritardo di crescita intrauterino oltre ad uno dei redditi nazionali lordi più bassi di tutta l’America Latina.

L’obiettivo di questo studio è stato quello di testare se fosse possibile per alcuni assistenti sanitari utilizzare un’attrezzatura ridotta per la registrazione della frequenza cardiaca composta da un trasduttore portatile a basso costo che sfrutta l’effetto Doppler (quindi tecnologicamente simile a CTG), un pulsossimetro e un telefono cellulare con l’apposita applicazione. Il vantaggio di questo dispositivo è che oltre ad essere portatile è progettato per essere facilmente utilizzabile grazie all’applicazione e alla sua interfaccia intuitiva. Tutti e nove i partecipanti allo studio sono stati in grado di identificare il segnale cardiaco e in solo sei delle venticinque registrazioni è stato necessario l’aiuto dei responsabili dello studio. L’alto tasso di successo nelle registrazioni della FHR in combinazione con la risposta positiva delle persone coinvolte nello studio hanno incoraggiato all’introduzione di questa attrezzatura nelle comunità visitate. Successivamente a questa ricerca sono stati introdotti alcuni miglioramenti nella strumentazione impiegata, tra cui un adattamento dell’applicazione utilizzata per persone analfabete attraverso una combinazione di istruzioni audio-visive per sostituire qualsiasi contenuto scritto. Inoltre, per supportare al meglio gli assistenti alla nascita è stata introdotta la possibilità di una chiamata automatica ad un clinico di turno che permette di introdurre un intervento tempestivo quando tramite l’applicazione vengono segnalate più complicazioni relative alla gravidanza, che vengono poi confermate al telefono dall’assistente. Infine, quando il monitoraggio si conclude, i dati registrati vengono inviati tramite SMS e archiviati in una cartella clinica elettronica.

Per testare il nuovo prodotto è stato fatto uno studio [21] “a due braccia” che ha coinvolto 50 assistenti alla nascita e circa 500 gravidanze. In questo studio, a 25 assistenti selezionati randomicamente è stata fornita l’attrezzatura oggetto di analisi, mentre ai restanti 25 sono state fornite delle carte plastificate come supporto alle decisioni che riprendono la logica del telefono cellulare e usano le stesse immagini che sono presenti nell’applicazione. Ogni persona

coinvolta nello studio ha ricevuto la stessa formazione, a prescindere dal fatto che avesse ricevuto l'attrezzatura o le carte. I 25 assistenti senza attrezzatura hanno ricevuto gli strumenti per il monitoraggio 6 mesi dopo quelli che li avevano ricevuti per primi. Lo studio è stato concluso nel 2018 e i risultati attesi riguardavano un aumento nel numero di gravidanze con complicazioni che venivano rinviate negli ospedali locali per ulteriori valutazioni o per eventuali terapie. Si rimanda all'identificatore del test clinico NCT02348840 per ulteriori approfondimenti.

1.6.3 Moyo fetal heart rate monitor

In uno studio del 2018 di Kamala et al. [20] vengono esplorate le procedure di monitoraggio della FHR a Temeke, un ospedale che si trova a Dar Es Salaam, una città della Tanzania, prima e dopo l'introduzione di un dispositivo per il monitoraggio sviluppato da Laerdal Global Heart. Il dispositivo, chiamato Moyo, è uno strumento a basso costo, progettato con un'interfaccia intuitiva per gli ostetrici e la persona in gravidanza, piccolo e digitale, contenente sensori ecografici doppler a nove cristalli che facilitano l'identificazione rapida della FHR. È progettato sia per l'auscultazione intermittente che per il monitoraggio continuo ed è dotato di un sistema di allarme integrato che avvisa gli ostetrici nel caso venga rilevata una frequenza cardiaca fetale anomala per più di tre minuti.

Lo studio associa all'implementazione del dispositivo Moyo il miglioramento delle pratiche di monitoraggio della FHR e il rilevamento delle FHR anormali che hanno portato a risposte da parte degli ostetrici più frequenti e tempestive. Come passo successivo vengono proposti studi di follow-up incentrati su una descrizione più mirata delle FHR anormali, che comprendono la durata, la ricorrenza e la relazione con le contrazioni uterine, nonché l'impatto della rianimazione intrauterina sulle anomalie della FHR.



Figura 1.3: Moyo fetal heart rate monitor [2].

1.7 Obiettivo

Da un'analisi della letteratura è dunque evidente che esistono strumenti che possono offrire un'alternativa ai metodi di monitoraggio tradizionali e che sono particolarmente adatti ad essere impiegati in contesti di scarse risorse dove, per motivi strutturali ed economici, i dispositivi tradizionali sono difficili da utilizzare. Tuttavia, è necessario considerare che nonostante l'implementazione di metodi alternativi renda possibile il monitoraggio della FHR e quindi possa garantire un miglioramento nell'assistenza sanitaria, il loro impiego è comunque soggetto alle limitazioni economiche che caratterizzano i paesi a basso reddito. Per questo motivo, il lavoro si è concentrato sull'individuazione di un intervallo di settimane gestazionali in cui il monitoraggio della FHR possiede il massimo potere diagnostico. L'individuazione del periodo migliore

per il monitoraggio della frequenza cardiaca del feto rende infatti possibile sfruttare al meglio gli strumenti che permettono di assistere le gravidanze mantenendo però costi bassi, viste le necessità imposte dal contesto in cui operano. In particolare, il lavoro si è concentrato nell'identificazione del periodo gestazionale ottimale per il monitoraggio della FHR, cioè quello in cui sia più probabile distinguere quando un feto è sano o affetto da ritardo di crescita intrauterino, poiché si tratta della complicazione in gravidanza con l'incidenza più alta nei paesi a basso reddito [22].

Capitolo 2

Materiali e metodi

2.1 Dataset

Il dataset utilizzato è stato selezionato a partire da un dataset più grande contenente 21565 registrazioni di frequenza cardiaca fetale effettuate presso l’azienda ospedaliera universitaria *Federico II di Napoli* tra il 2013 e il 2021 [23].

2.2 Struttura del dataset originario

All’interno del dataset di riferimento, come è possibile osservare da un estratto mostrato in 2.1, sono contenute diverse informazioni riguardanti ogni feto e le registrazioni effettuate. In particolare, il lavoro si è riferito solo alla frequenza cardiaca fetale, ma per ogni feto è presente anche un tocogramma della madre, ovvero il tracciato che si ottiene con la misurazione delle contrazioni uterine e il fetal movement profile (FMP), che tiene traccia dei movimenti fetal. In particolare, di questo dataset sono stati utilizzati nel corso del lavoro:

- Il numero identificativo del paziente per cui è avvenuta la registrazione (prima colonna).
- Le informazioni riguardanti l’età gestazionale del feto, ovvero il tempo trascorso dall’ultima mestruazione e la data del monitoraggio in cui è stata effettuata la registrazione, espressa in settimane e in giorni (quinta e dodicesima colonna).
- La registrazione di frequenza cardiaca fetale effettuata tramite cardiotocografo (ottava colonna), campionato a 2 Hz. Questo è il segnale di principale interesse su cui sono state condotte le analisi successive.
- La qualità della registrazione del segnale di FHR (nona colonna) che viene espressa attraverso potenze di 2 in modo specifico per ogni istante di campionamento del segnale di frequenza cardiaca. Valori minori di questa voce rappresentano qualità maggiori del segnale.
- La condizione clinica del paziente (tredicesima colonna) identificata da un codice a due cifre, 01 per i feti sani e 03 per i feti affetti da IUGR.

1 patnum	2 nota	3 id_prestazione	4 qualità	5 sett_gestazione	6 num_gravidanza	7 ultima_mestruazione	8 FHR	9 QUALITA	10 TOCO	11 FMP	12 StimaEtaGest	13 codici_ambulatoriali
169'01 guida p....		347	9	33		2'2012-07-01 00:00:00'	1x5178 dou...	1x5178 double	1x5178 dou...	1x5178 dou...	234 "01"	
169'01 guida p....		579	12	35		2'2012-07-01 00:00:00'	1x7146 dou...	1x7146 double	1x7146 dou...	1x7146 dou...	248 "01"	
169'01 guida p....		931	18	38	NaN	2012-07-01 00:00:00'	1x7613 dou...	1x7613 double	1x7613 dou...	1x7613 dou...	270 "01"	
331'01 dh 3706 ...		1155	11	37		2'2012-07-26 00:00:00'	1x7714 dou...	1x7714 double	1x7714 dou...	1x7714 dou...	263 "01"	
331'01 dh 3706 ...		778	9	33	NaN	2012-07-26 00:00:00'	1x4259 dou...	1x4259 double	1x4259 dou...	1x4259 dou...	236 "01"	
331'01 dh 3706 ...		1076	7	36		2'2012-07-26 00:00:00'	1x5806 dou...	1x5806 double	1x5806 dou...	1x5806 dou...	258 "01"	
339'01 dh 3703'		794	4	32	NaN	2012-08-04 00:00:00'	1x5463 dou...	1x5463 double	1x5463 dou...	1x5463 dou...	228 "01"	
339'01 dh 3703'		1352	9	37		1'2012-08-04 00:00:00'	1x5326 dou...	1x5326 double	1x5326 dou...	1x5326 dou...	265 "01"	
339'01 dh 3703'		1266	8	36		1'2012-08-04 00:00:00'	1x3925 dou...	1x3925 double	1x3925 dou...	1x3925 dou...	258 "01"	
978'01 dh 3703'		2729	13	38		1'2012-11-29 00:00:00'	1x4984 dou...	1x4984 double	1x4984 dou...	1x4984 dou...	266 "01"	
978'01 dh 3703'		2802	12	39		1'2012-11-29 00:00:00'	1x4538 dou...	1x4538 double	1x4538 dou...	1x4538 dou...	274 "01"	
978'01 dh 3703'		2392	3	33		1'2012-11-29 00:00:00'	1x4182 dou...	1x4182 double	1x4182 dou...	1x4182 dou...	236 "01"	
978'01 dh 3703'		2596	6	35		1'2012-11-29 00:00:00'	1x3417 dou...	1x3417 double	1x3417 dou...	1x3417 dou...	250 "01"	
1443'01 di carlo'		3842	10	36		1'2013-02-21 00:00:00'	1x4616 dou...	1x4616 double	1x4616 dou...	1x4616 dou...	258 "01"	
1443'01 di carlo'		3580	6	34	NaN	2013-02-21 00:00:00'	1x4010 dou...	1x4010 double	1x4010 dou...	1x4010 dou...	243 "01"	
1443'01 di carlo'		3945	10	37		1'2013-02-21 00:00:00'	1x4232 dou...	1x4232 double	1x4232 dou...	1x4232 dou...	265 "01"	
1443'01 di carlo'		3717	12	35		1'2013-02-21 00:00:00'	1x5095 dou...	1x5095 double	1x5095 dou...	1x5095 dou...	250 "01"	
1443'01 di carlo'		3449	5	33		1'2013-02-21 00:00:00'	1x4094 dou...	1x4094 double	1x4094 dou...	1x4094 dou...	236 "01"	
1610'01 dh 3703 ...		4373	11	37		2'2013-03-19 00:00:00'	1x4036 dou...	1x4036 double	1x4036 dou...	1x4036 dou...	262 "01"	

Figura 2.1: Estratto del dataset di partenza.

2.3 Acquisizione del segnale

L’acquisizione del segnale è stata fatta tramite cardiotocografo, un dispositivo che misura la frequenza cardiaca tramite dei trasduttori il cui funzionamento è basato sugli ultrasuoni e sull’effetto Doppler. Il cardiotocografo, oltre a misurare la frequenza cardiaca, monitora le contrazioni uterine utilizzando un trasduttore a pressione sulla parte superiore dell’utero. Entrambi i trasduttori sono collegati ad uno strumento per la registrazione del segnale.

2.4 Ultrasuoni e monitoraggio della frequenza cardiaca

Il monitoraggio tramite ultrasuoni si basa sulla generazione di un fascio di ultrasuoni alla frequenza di 1 o 2MHz. Il fascio è generato e trasmesso da un trasduttore e si propaga attraverso la pelle materna e nei tessuti sottocutaneei, nei muscoli uterini, nella sacca amniotica riempita con fluido amniotico e nel torace del feto e viene riflesso quando incontra un brusco cambio nell’impedenza acustica la cui formula è descritta dall’equazione 2.1

$$Z = \rho c, \quad (2.1)$$

dove ρ è l’impedenza acustica media e c è la velocità del suono.

Il fascio di ultrasuoni viene riflesso dalle parti anatomiche in movimento, come le valvole del cuore fetale, e la sua frequenza si modifica secondo l’effetto Doppler, per cui viene riflesso a frequenza maggiore se il target intercettato si avvicina, a frequenza minore se si allontana. Insieme alle riflessioni speculari, le onde degli ultrasuoni si disperdoni quando interagiscono con strutture come i globuli rossi che sono più piccoli delle loro lunghezze d’onda. L’equazione 2.2 mette in relazione la lunghezza λ con la velocità del suono e la frequenza con cui viene trasmesso il fascio di ultrasuoni.

$$\lambda = \frac{c}{f_0}. \quad (2.2)$$

Sia le onde riflesse specularmente che le onde disperse contribuiscono all’eco dell’onda degli ultrasuoni, che infine viene ricevuto dal trasduttore sulla superficie addominale. Per il monitoraggio della frequenza cardiaca è indispensabile che il cuore del feto si posizioni nel campo visivo (*Field of view, FOV*), dato dal trasduttore impiegato che stabilisce il volume in cui la frequenza cardiaca fetale può essere misurata). Riducendo la frequenza di trasmissione delle onde di ultrasuoni si riduce la sensitività della misurazione, mentre aumentandola si riduce il FOV ed è più facile che il cuore fetale si sposti dalla vista. Una conseguenza del mal posizionamento dei trasduttori per ultrasuoni può essere la possibilità di misurare la frequenza cardiaca materna anziché quella fetale.

2.4.1 Stima della frequenza cardiaca

L'inviluppo del segnale risultante dalla riflessione degli ultrasuoni viene inserito in un algoritmo per la stima della frequenza cardiaca. In particolare, il segnale viene correlato tramite una funzione di autocorrelazione, mostrata nell'equazione 2.3, con una sua stessa copia sfasata nel tempo di un certo fattore τ per individuarne la periodicità:

$$\text{ACF}[\tau] = \sum_{j=0}^{N-\tau} x[n+j]x[n+j+\tau], \quad 0 \leq \tau \leq N. \quad (2.3)$$

Il punto in cui la funzione di autocorrelazione mostra un massimo τ_{\max} può essere convertito nella stima della frequenza cardiaca fetale espressa in bpm attraverso la formula 2.4

$$\text{FHR} = f_s \frac{60}{\tau_{\max}}, \quad (2.4)$$

dove f_s è la frequenza di campionamento del segnale. Dalla lettura della serie di variabilità cardiaca fetale ottenuta è possibile individuare una linea base, accelerazioni e decelerazioni della frequenza cardiaca.

2.5 Creazione del dataset

In accordo con l'obiettivo dello studio, è stato selezionato un sottoinsieme del dataset contente soltanto le registrazioni di interesse. In particolare, sono state selezionate solo le gestanti che presentassero almeno una registrazione in tutti e tre gli intervalli di settimane gestazionali che seguono:

- Intervallo 30°-33° settimana.
- Intervallo 34°-36° settimana.
- Intervallo 37°-38° settimana.

Il dataset è poi stato diviso in due: uno composto da gravidanze fisiologiche e uno da gravidanze in cui è stata effettuata una diagnosi di IUGR. Sono stati scelti i tre intervalli di settimane riportati perché è sensato individuare una settimana vantaggiosa per il monitoraggio quando è ancora possibile intervenire sulla condizione del feto. Inoltre, è possibile che anticipando il parto e quindi rimuovendo il feto da una condizione non ottimale si possa prevenire il rischio di importanti morbidità. Dall'altro lato, il rischio di problemi intrauterini deve essere confrontato con i potenziali rischi legati ad un parto prematuro che sono tipicamente più alti prima della 32° e 34° settimana di gestazione. Infatti, a partire dalla 27° settimana di gestazione, la probabilità di sopravvivenza aumenta dell'1% ogni giorno in più di permanenza nell'utero materno. Perciò, è fondamentale determinare accuratamente la reale condizione del feto per evitare un taglio cesareo se non strettamente necessario.

La divisione del dataset in sani e malati ha permesso di confrontare i parametri ottenuti per i due gruppi a partire dalle registrazioni di frequenza cardiaca, in modo da evidenziare in quale degli intervalli di settimane di interesse ci fosse una differenza più marcata tra le due condizioni.

La suddivisione nei due gruppi ha avuto come risultato:

	Sani	IUGR
Pazienti	32	40
Registrazioni	147	383
Settimana 30	1	8
Settimana 31	6	21
Settimana 32	4	38
Settimana 33	29	47
<i>Intervallo 30-33</i>	40	114
Settimana 34	12	54
Settimana 35	24	58
Settimana 36	27	63
<i>Intervallo 34-36</i>	63	175
Settimana 37	33	11
Settimana 38	11	27
<i>Intervallo 37-38</i>	44	94

Tabella 2.1: Distribuzione delle registrazioni nelle varie settimane per sani e malati.

2.6 Analisi del segnale

Per ognuno dei due dataset contenente i dati relativi ai sani e ai malati è stata svolta un'analisi di pre-processing del segnale di frequenza cardiaca. In questa fase il segnale è stato interpolato nei punti in cui erano presenti artefatti o in cui era avvenuta una perdita del segnale. È stata inoltre calcolata una versione del segnale sottocampionata a 24 punti per minuto. Questa fase di sotto-campionamento è necessaria per il calcolo di alcuni parametri.

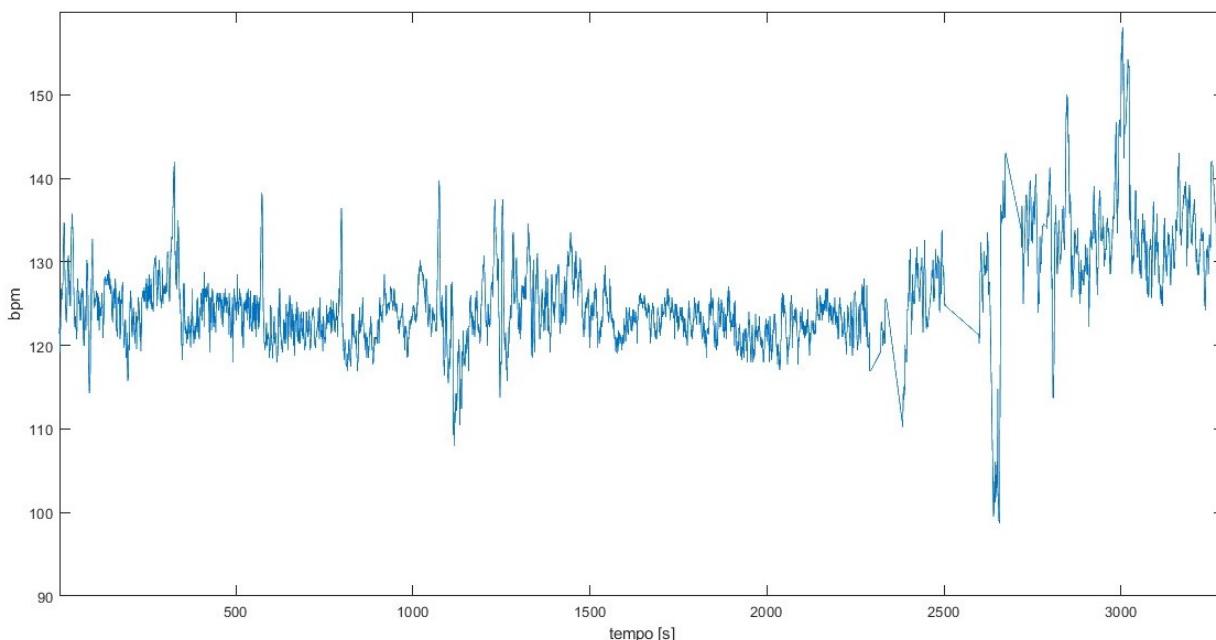


Figura 2.2: Segnale FHR campionato a 120 bpm di un paziente sano.

Generalmente si considera la FHR come composta da una linea di base sulla quale agiscono i meccanismi di controllo che provocano alcune irregolarità, tra cui le accelerazioni e decelerazioni. L'identificazione e la classificazione di queste rappresenta un elemento essenziale nell'analisi delle registrazioni effettuate da CTG. Esse sono considerate come cambiamenti dell'ipotetico valore assunto dalla linea base della FHR e vengono sfruttate per individuare eventuali stati di sofferenza per il feto. Dal segnale FHR presente nel dataset sono quindi state estratte la linea di base, le accelerazioni e le decelerazioni, campionate a 120 bpm e a 24 bpm.

2.6.1 Linea di base

La linea di base viene ottenuta con la procedura di Mantel [24], pensata per essere costruita su due unità funzionali, ovvero un filtro passa basso e una funzione di taglio, che interagiscono in un processo iterativo di 5 step diversi per determinarla. Il segnale viene inizialmente filtrato con un filtro passa basso e successivamente si utilizza una funzione che "taglia" tutte le componenti del segnale che si collocano al di sopra della linea base di un certo fattore U oppure al di sotto di essa di un certo fattore L . U e L sono i limiti superiori e inferiori espressi in bpm. Durante ogni step, il programma elimina le componenti di accelerazione e decelerazione della prima traccia e poi calcola una nuova baseline. Ogni baseline risulta migliorata e nello step corrente permette eliminazioni più valide.

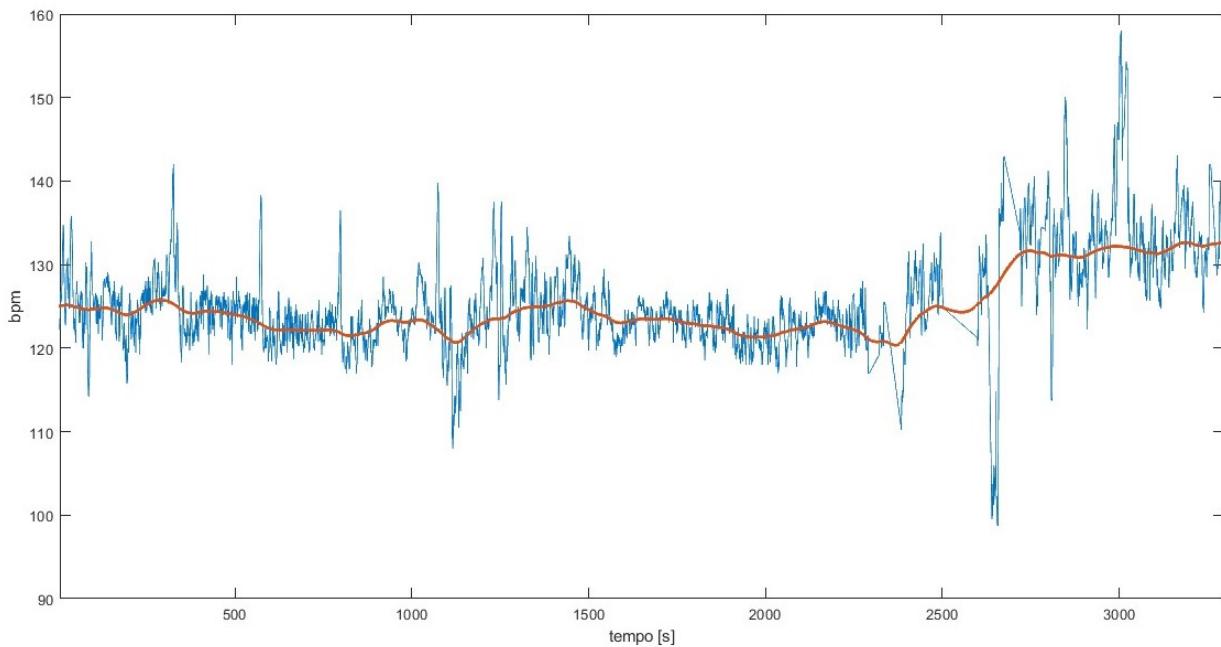


Figura 2.3: In blu: segnale FHR campionato a 120 bpm di un paziente sano. In arancione: linea base del segnale ricavata con l'analisi del segnale.

La FIGO (*International Federation of Gynaecology and Obstetrics*) definisce la linea base come normale quando questa si trova tra i 110 e i 160 bpm. Una baseline sopra ai 160 bpm per più di 10 minuti è detta *tachicardia*. Un livello di baseline inferiore ai 110 bpm è detta *bradicardia*. Osservazioni di questo tipo portano a interventi come il parto operativo o altri esami per indagare sulle condizioni del feto.

2.6.2 Accelerazioni e decelerazioni della FHR

Le accelerazioni sono aumenti transienti nella frequenza cardiaca fetale di più di 15 battiti dalla linea base e che durano più di 15 secondi, mentre le decelerazioni sono diminuzioni transienti della frequenza cardiaca fetale di più di 15 battiti dalla linea di base e che durano più di 15 secondi. È da sottolineare come la presenza di accelerazioni indichi la buona funzionalità dei sistemi di controllo del feto. Un tracciato CTG privo di accelerazioni non viene infatti considerato normale. Le decelerazioni invece sono considerate benigne solo se accompagnate da contrazioni uterine, mentre sono altrimenti considerate come possibile indice di patologia [25].

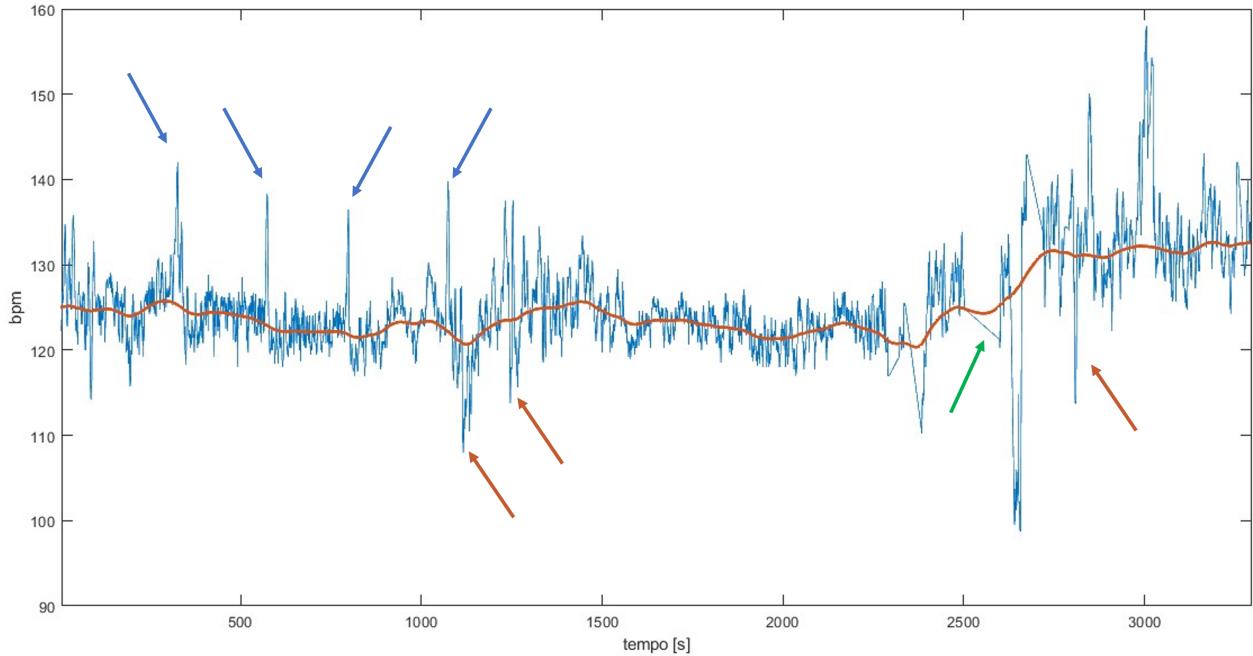


Figura 2.4: In blu: segnale FHR campionato a 120 bpm di un paziente sano. In arancione: linea di base del segnale. Frecce blu: accelerazioni rispetto alla linea di base. Frecce arancioni: decelerazioni rispetto alla linea base. Freccia verde: tratto di segnale interpolato.

2.7 Calcolo dei parametri

Alcune caratteristiche della serie di frequenza cardiaca fetale evidenziano la probabile presenza di stati patologici e sono molto utili nel monitoraggio del benessere fetale. L'individuazione e classificazione di accelerazioni e decelerazioni, combinata con la registrazione delle contrazioni uterine, rappresenta da sempre il centro della registrazione cardiotocografica, che ha contribuito a ottenere una drastica riduzione della mortalità perinatale. Tuttavia, diversi studi dimostrano come questa tecnica di monitoraggio spesso non riesce ad intercettare situazioni di emergenza per il feto, per motivi principalmente legati alla variabilità inter e intra-individuale nella lettura del tracciato [9]. Esistono per questo motivo alcuni sistemi di CTG computerizzata che valutano in modo quantitativo alcuni parametri calcolabili del tracciato. Tra i parametri più utilizzati ci sono la short-term variability (STV) e la long-term variability (LTI). Nella pratica clinica è molto utilizzata la CTG computerizzata che segue i criteri Dawes e Redman [26]. Il risultato di questo approccio ha portato ad una riduzione della variabilità inter e intra osservatore, ma non a un miglioramento degli outcome perinatali [9]. Per ricavare una classificazione affidabile

dello stato di salute del feto sembra necessario adottare nuovi metodi e considerare nuovi indici più sensibili alle condizioni fisiologiche o patologiche per il feto [27]. Date queste premesse, nella ricerca dell'intervallo di settimane ottimale per il monitoraggio e quindi di quello in cui la differenza tra il gruppo dei sani e il gruppo dei malati fosse più marcata, sono stati considerati anche i parametri tipici del dominio delle frequenze e dell'approccio non lineare. Il lavoro si è quindi concentrato su:

- Studio di parametri nel dominio del tempo.
- Analisi spettrale del segnale.
- Studio di complessità tramite Approximate entropy (ApEn), Sample Entropy (SampEn) Lempel e Ziv Complexity.

Per ogni paziente che possedeva più di una registrazione all'interno di uno degli intervalli di interesse (30° - 33° settimana, 34° - 36° settimana e 37° e 38° settimana), ogni parametro calcolato all'interno dello stesso intervallo è stato mediato con gli altri parametri dello stesso tipo ottenuti all'interno di quell'intervallo. Inoltre, sono state escluse dal calcolo le finestre del segnale in cui erano presenti interpolazioni sostanziale (esempio in figura 4), ovvero le finestre del segnale in cui ad almeno il 5% dei campioni erano associati nei loro istanti di campionamento dei valori nel vettore “qualità” maggiori di 64.

2.7.1 Parametri nel dominio del tempo

Sono compresi la media della linea base, che indica la frequenza cardiaca fetale e la STV, che misura la variabilità del segnale.

Media È stata calcolata la media della linea di base di ogni feto, quindi escludendo accelerazioni e decelerazioni. Come già visto, la linea di base contiene importanti informazioni riguardo a stati di bradicardia o tachicardia nel feto.

Short term variability Si tratta del parametro standard per lo studio della frequenza cardiaca fetale e si ottiene misurandone la variazione battito per battito. Serve per quantificare la variabilità cardiaca in una scala temporale molto breve. La STV è un parametro fondamentale dei criteri di Dawes e Redman [26] poiché risulta avere buona sensitività per l'acidosi metabolica, specialmente nelle gravidanze complicate dal ritardo di crescita intrauterino [28]. Per il calcolo di questo indice si è utilizzato un sotto campionamento del segnale campionato a 120 punti per minuto ($f_s = 2Hz$, con f_s pari alla frequenza di campionamento del segnale), sostituendo ogni gruppo di 5 punti consecutivi con la loro media, e ottenendo un segnale composto da 24 campioni per minuto ($f_s = 0.4Hz$) e facendo una media della differenza del segnale tra due intervalli di tempo successivi. L'equazione 3.2 mostra come è stata calcolata la STV:

$$\text{STV} = \text{mean}[|S_{24}(i+1) - S_{24}(i)|] = \sum_{i=1}^{23} \frac{|S_{24}(i+1) - S_{24}(i)|}{23}, \quad (2.5)$$

dove S_{24} è il segnale sottocampionato a 24 bpm. La STV è stata calcolata su finestre temporali del segnale da 1 minuto e i valori ottenuti sulle diverse finestre mediati tra di loro. Per il calcolo di questo parametro è stata utilizzata la definizione di Arduini che esclude le grandi accelerazioni e decelerazioni [29].

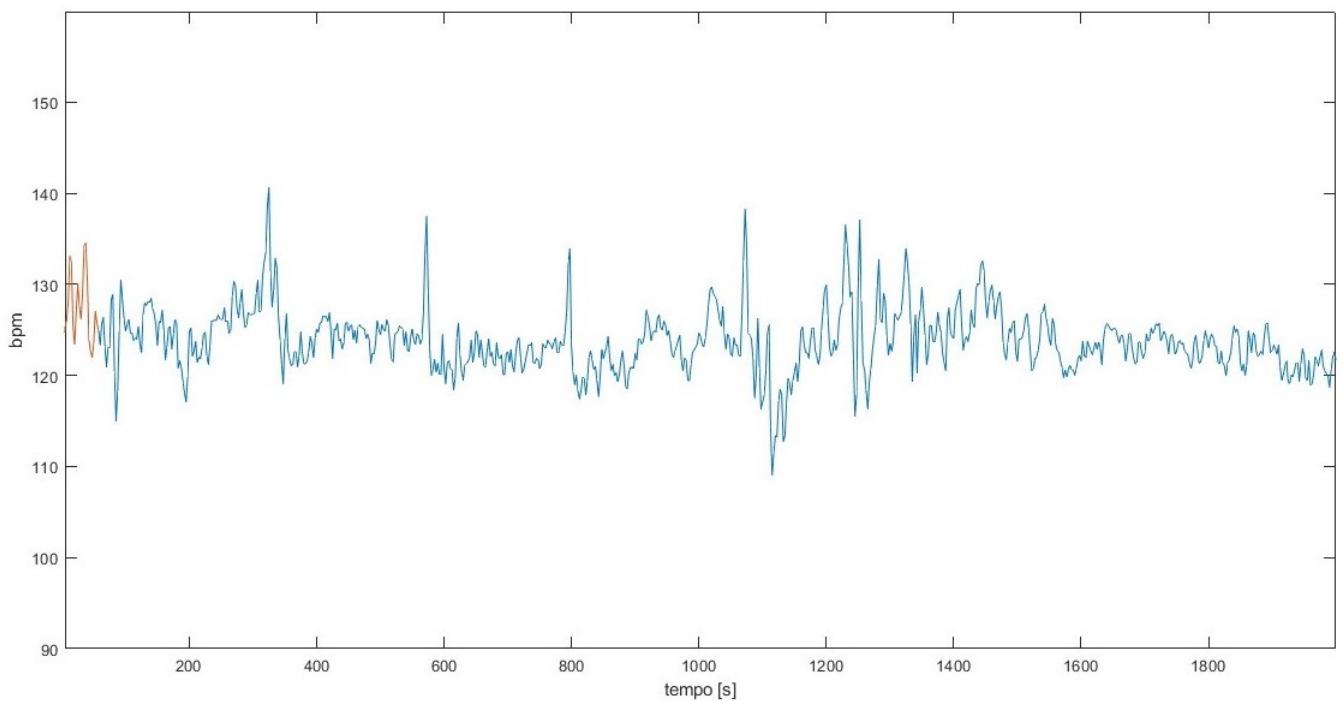


Figura 2.5: In blu: segnale FHR campionato a 24 bpm di un soggetto sano. In arancione: finestra da 1 minuto del segnale.

2.7.2 Parametri nel dominio delle frequenze

La power spectral density (PSD) viene definita come la distribuzione della varianza del segnale sulle frequenze. è ben noto dalla letteratura che i parametri di FHR calcolati nel dominio delle frequenze risultano essere molto efficaci nello stabilire differenze significative tra soggetti sani e patologici [30]. In particolare, nell’analisi spettrale della serie di FHR vengono considerate le seguenti bande di frequenza:

- LF (*low frequency*) 0.03–0.15Hz sono principalmente legate all’attività simpatica neurale.
- HF (*high frequency*) 0.5–1Hz sono legate al respiro fetale.
- MF (*movement frequency*) 0.15–0.5Hz sono presenti quando ci sono movimenti fetali e sono legate al respiro materno.

La densità di potenza spettrale del segnale FHR è stata calcolata a partire da un segnale campionato a 120 bpm su finestre di tre minuti. La PSD è stata stimata su ogni finestra attraverso il periodogramma di Schuster e successivamente sono stati ricavati i tre diversi parametri (LF, HF, MF). Ogni parametro calcolato è stato mediato con il corrispondente estratto sulle altre finestre. I parametri spettrali sono espressi come percentuale della varianza totale.

2.7.3 Approximate Entropy e Sample Entropy

L’Approximate Entropy [31] è un indice che permette di ottenere una stima della complessità di un segnale. In particolare, misura con tolleranza r la regolarità dei pattern che compongono il segnale confrontandoli con un pattern dato di lunghezza m (r e m sono valori fissati e m rappresenta quanto dettagliatamente viene rappresentato il segnale). Si tratta di una misura della regolarità del segnale: valori piccoli di questo indice rappresentano un’elevata regolarità del segnale mentre valori elevati indicano alta irregolarità. Una serie temporale contenente

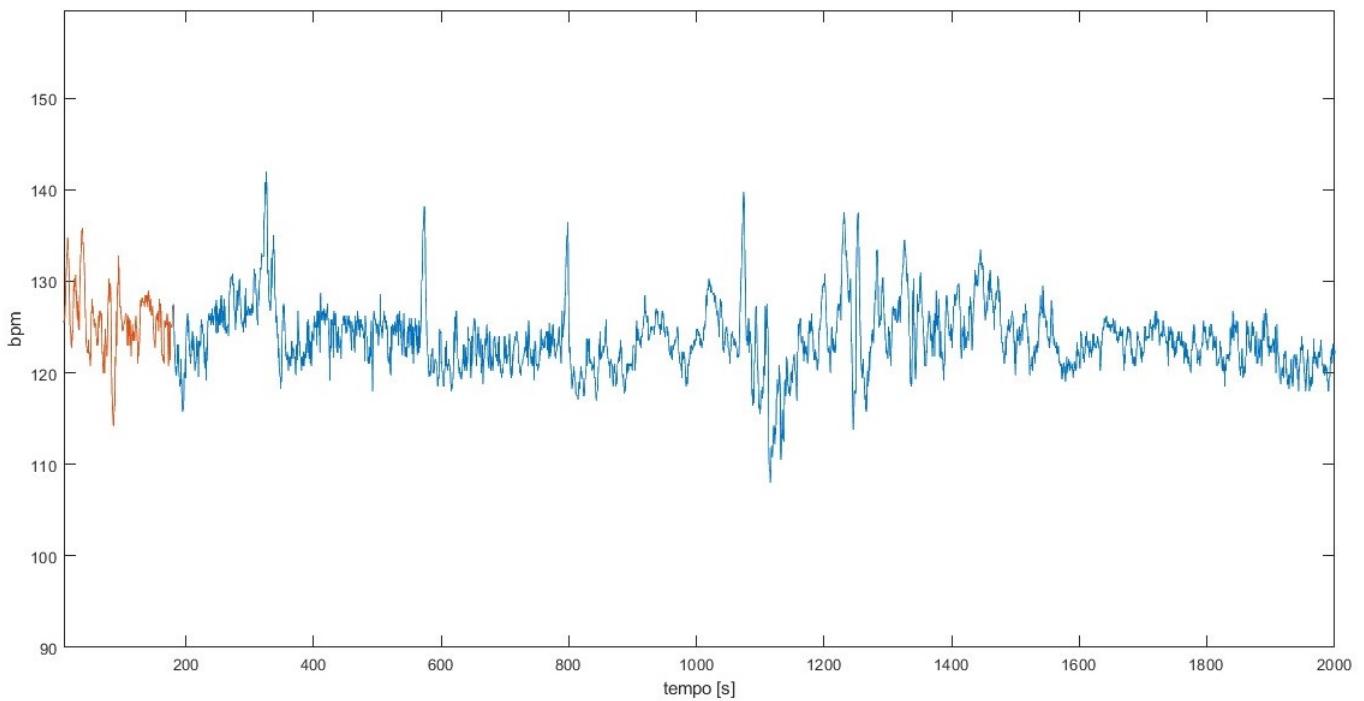


Figura 2.6: In blu: segnale FHR campionato a 120 bpm di un paziente sano. In arancione: finestra da 3 minuti del segnale.

molti pattern che si ripetono ha un indice ApEn relativamente piccolo, mentre un processo meno prevedibile ne ha uno più alto. La Sample Entropy è una variazione dell'Approximate Entropy utile nell'analisi di serie temporali brevi. Per il calcolo di entrambi gli indici sono stati utilizzati $r=0.15$ e $m=2$ ed un campionamento del segnale a 120 bpm, su finestre di tre minuti.

2.7.4 Analisi di complessità di Lempel e Ziv

La misura della complessità introdotta da Lempel e Ziv, chiamata Lempel and Ziv Complexity (LZC) [32] valuta la così detta complessità algoritmica, che è definita a partire dalla teoria dell'informazione come la minima quantità di informazione necessaria per definire una stringa. Per una sequenza di valori, la complessità di Lempel e Ziv quantifica il tasso di nuovi patterns che sorgono con l'evoluzione nel tempo della stringa. La LZC è stata ampiamente applicata nell'analisi di biosegnali per l'individuazione di eventi come le crisi epilettiche, per la caratterizzazione dei treni di impulsi neurali, e nello studio delle sequenze di DNA [33]. La complessità di Lempel e Ziv si misura su codifiche binarie (due simboli) o ternarie (tre simboli) del segnale. È perciò cruciale il processo necessario a trasformare il segnale in una sequenza simbolica, che può essere fatto secondo due metodi distinti. Il primo è il criterio di codifica del segnale che si basa sull'individuazione di una soglia media, per cui a partire da una serie temporale x_n si calcola una media del segnale su finestre di N campioni e ogni campione corrente x_n viene codificato come descritto nell'equazione 2.6:

$$\begin{cases} 0 & \text{se } x_n < \text{media} \\ 1 & \text{se } x_n > \text{media} \end{cases} \quad (2.6)$$

In caso di una codifica ternaria, il minimo e massimo valore del segnale vengono stimati su una finestra temporale di N campioni e successivamente l'intervallo $[min, max]$ viene diviso per ottenere tre livelli con stessa ampiezza A. Il campione corrente viene codificato secondo le

condizioni 2.7:

$$\begin{cases} 0 & \text{se } x_n < \min + A \\ 1 & \text{se } \min + A \leq x_n \leq \max - A \\ 2 & \text{se } x_n > \max - A \end{cases} \quad (2.7)$$

Per questo lavoro è stato utilizzato il criterio basato sul segno della pendenza del segnale, in cui la codifica viene fatta in base all'incremento o al decremento del segnale [33]. Per una serie temporale data, la procedura più semplice è assegnare il valore 1 al campione corrente se si osservano incrementi del segnale ($x_{n+1} > x_n$) e 0 se si osservano dei decrementi ($x_{n+1} \leq x_n$). In caso di codifica ternaria si assegna il valore 2 al campione se si osserva una stazionarietà nel segnale ($x_{n+1} = x_n$). Questa procedura risulta però in una dipendenza della stringa codificata dal livello di quantizzazione del segnale. Per questo motivo si introduce un fattore p che rappresenta il minimo livello di quantizzazione per cui avviene un cambiamento nel simbolo di codifica. Il criterio di codifica cambia e diventa quindi 2.8:

$$\begin{cases} 0 & \text{se } x_{n+1} \leq x_n + p \cdot x_n \\ 1 & \text{se } x_{n+1} > x_n + p \cdot x_n \end{cases} \quad (2.8)$$

nel caso binario. Le condizioni diventano 2.9

$$\begin{cases} 0 & \text{se } x_{n+1} \leq x_n + p \cdot x_n \\ 1 & \text{se } x_{n+1} > x_n + p \cdot x_n \\ 2 & \text{se } x_n - p \cdot x_n \leq x_{n+1} + p \cdot x_n \end{cases} \quad (2.9)$$

nel caso ternario.

In figura 2.7 sono mostrati i due diversi metodi di codifica nel caso binario:

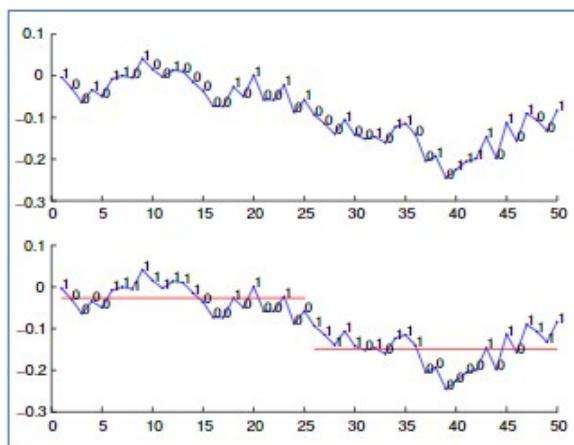


Figura 2.7: In alto: codifica del segnale secondo i suoi incrementi e decrementi. In basso: criterio della soglia in movimento.

2.8 Parametri calcolati

I parametri calcolati nel corso del lavoro sono riassunti in tabella 2.2.

Parametro	Segnale	Caratteristica
<i>Short term variability (STV)</i>	FHR campionato a 24 bpm senza accelerazioni e deceleazioni. Calcolata su finestre da 1 minuto del segnale.	Variabilità della frequenza cardiaca su scala temporale breve.
<i>Media</i>	Linea di base del segnale FHR campionato a 120 bpm.	Descrittiva di eventuali stati di bradicardia/tachicardia del feto.
<i>Lempel-Ziv complexity (LZC)</i>	FHR campionato a 120 bpm. Calcolata su finestre da 3 minuti del segnale.	Analisi di complessità del segnale a partire da codifiche binarie (LZ2) o ternarie (LZ3) del segnale.
<i>Power spectral density (PSD)</i>	FHR campionato a 120 bpm. Calcolata su finestre da 3 minuti del segnale.	Misura della distribuzione di potenza sulle diverse frequenze del segnale LF (0.03–0.15Hz), MF (0.15–0.5Hz), HF (0.5–1Hz).
<i>Approximate Entropy (ApEn), Sample Entropy (SampEn)</i>	FHR campionato a 120 bpm. Calcolata su finestre da 3 minuti del segnale.	Indice che stima la regolarità dei pattern che compongono un segnale. La variazione dell'ApEn utilizzata per serie temporali più brevi è detta Sample Entropy.

Tabella 2.2: Riassunto dei parametri calcolati.

2.9 Analisi statistica

L'analisi statistica è stata svolta con l'obiettivo di individuare, se presente, l'intervallo di settimane in cui le differenze tra il gruppo dei sani e il gruppo dei malati sono più marcate, grazie al confronto tra i parametri calcolati. Il test statistico è stato scelto a seconda della distribuzione dei campioni sui diversi intervalli di settimane. In particolare, dopo aver calcolato tutti i parametri elencati precedentemente, sono stati effettuati i test di normalità per ogni parametro, su ogni intervallo di settimane sia per i sani che per i malati. Per i parametri che avevano una distribuzione normale su tutte le settimane e per entrambi i gruppi (sani e malati) è stato scelto il test di *Student* per campioni indipendenti (test parametrico), mentre per quei parametri che presentavano anche solo una settimana distribuita in modo non normale in uno dei due gruppi è stato adottato il *Wilcoxon Rank sum* test (test non parametrico). La scelta di usare lo stesso test statistico su tutte le settimane è stata fatta per poter confrontare direttamente i risultati ottenuti su settimane diverse, in quanto l'interesse era osservare se esistesse una settimana in cui i due gruppi presentassero maggiori differenze.

Capitolo 3

Risultati

I parametri ottenuti per i due gruppi sono stati confrontati tra di loro con l'obiettivo di individuare la settimana ottimale per il monitoraggio, ovvero quella in cui la differenza tra il gruppo dei sani e il gruppo dei malati fosse più marcata. Di seguito (tabella 3.1, tabella 3.2) sono riportati i valori dei parametri che sono risultati dal calcolo per i due gruppi.

Parametro	Settimana 30 – 33	Settimana 34 – 36	Settimana 37 – 38
STV [bpm]	5.03 ± 2.14	4.48 ± 1.74	4.56 ± 1.69
ApEn	0.79 ± 0.08	0.80 ± 0.09	$0.82(0.73, 0.84)$
SampEn	$0.76(0.71, 0.90)$	0.86 ± 0.16	0.87 ± 0.19
LZ2	1.04 ± 0.03	1.05 ± 0.02	1.05 ± 0.03
LZ3	0.93 ± 0.04	0.93 ± 0.03	0.92 ± 0.03
HF [%]	$1.33(1.07, 2.06)$	1.78 ± 0.64	$1.46(1.13, 1.98)$
LF [%]	$33.25(26.30, 36.54)$	29.70 ± 5.76	31.13 ± 5.90
MF [%]	3.801.32	4.00 ± 1.16	4.36 ± 1.46
Media [bpm]	140.90 ± 8.59	139.24 ± 8.42	137.49 ± 7.22

Tabella 3.1: Valori dei parametri ottenuti per i sani. Per gli indici distribuiti normalmente è stata indicata la deviazione standard mentre per quelli distribuiti normalmente sono riportati gli intervalli interquartili.

Parametro	Settimana 30 – 33	Settimana 34 – 36	Settimana 37 – 38
STV [bpm]	4.13 ± 1.36	$3.47(2.99, 4.00)$	3.71 ± 1.69
ApEn	0.79 ± 0.08	0.79 ± 0.05	0.79 ± 0.06
SampEn	0.82 ± 0.13	0.83 ± 0.10	0.81 ± 0.10
LZ2	1.05 ± 0.02	1.05 ± 0.02	1.04 ± 0.02
LZ3	$0.94(0.92, 0.97)$	0.95 ± 0.03	0.95 ± 0.04
HF [%]	1.22 ± 0.31	1.23 ± 0.26	1.25 ± 0.34
LF [%]	29.73 ± 4.04	29.01 ± 3.85	28.31 ± 3.34
MF [%]	3.83 ± 0.94	3.91 ± 0.88	4.00 ± 1.25
Media [bpm]	137.80 ± 6.74	139.31 ± 7.51	138.41 ± 7.39

Tabella 3.2: Valori dei parametri ottenuti per i malati. Per gli indici distribuiti normalmente è stata indicata la deviazione standard mentre per quelli distribuiti normalmente sono riportati gli intervalli interquartili.

Dopo aver ottenuto i p-value relativi al test di Student e al Wilcoxon Rank sum test è stata creata una tabella (figura 3.1) grazie alla quale potesse essere visibile per quali parametri e in quali settimane fossero presenti valori di p-value sufficientemente bassi da evidenziare la differenza tra i due gruppi. Grazie a questa visualizzazione è possibile osservare, in base ai diversi colori, quali sono i parametri che mostrano una differenza più significativa tra i due gruppi e che quindi hanno ottenuto valori di p-value più piccoli dai test e quali parametri invece non mostrano una differenza significativa tra i due gruppi.

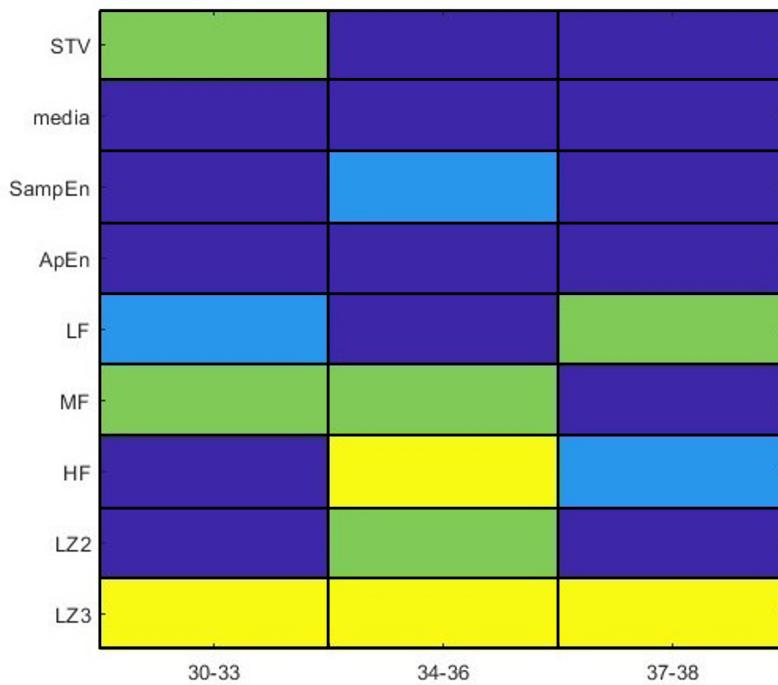


Figura 3.1: Figura 1: in giallo: valori di p-value inferiori a 0,01, il verde valori compresi tra 0,01 e 0,05 mentre l'azzurro valori compresi tra 0,05 e 0,1.

3.1 Parametri significativi

Tra i parametri considerati calcolati a partire dalla FHR quelli che risultano diversi in modo significativo tra i due gruppi sono:

- STV.
- Distribuzione della potenza del segnale sulle frequenze LF, MF e HF.
- Lempel e Ziv binario e ternario.

3.1.1 STV

La variabilità a breve termine non risulta distribuita normalmente per quanto riguarda il gruppo dei malati nell'intervallo 37°-38° settimana; perciò, è stato utilizzato il Wilcoxon Rank sum test che ha rilevato una differenza significativa nel parametro calcolato per i sani e per i malati nell'intervallo 30°-33° settimana ($p < 0.025$) dove il parametro risulta assumere valori maggiori per i sani.

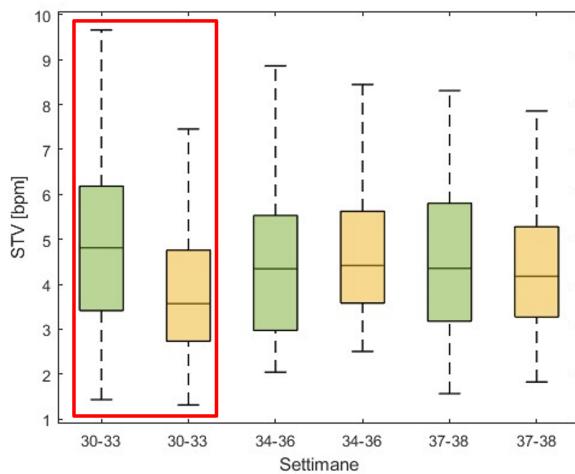


Figura 3.2: Differenza tra la STV dei sani (verde) e dei malati (giallo).

3.1.2 PSD su banda LF

La distribuzione dell’energia spettrale associata alla banda LF risulta non normale per il gruppo dei sani nell’intervallo 30°-33° settimana. I due gruppi sono quindi stati confrontati tramite il Wilcoxon Rank sum test. Questo ha restituito una differenza significativa nell’intervallo 37°-38° settimana in cui il parametro calcolato mostra valori maggiori per i sani ($p = 0.02$).

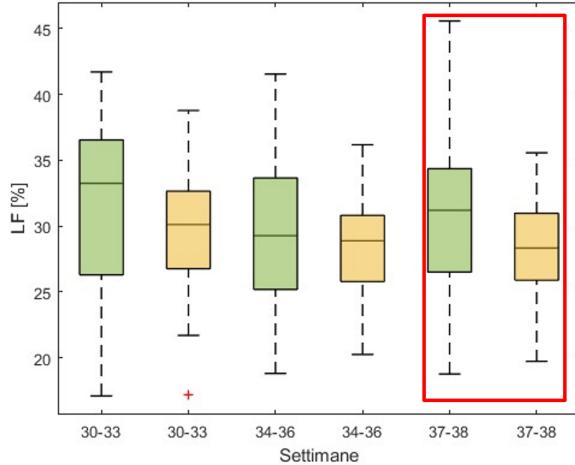


Figura 3.3: Differenza tra PSD su banda LF dei sani (verde) e dei malati (giallo).

3.1.3 PSD su banda MF

La distribuzione di potenza sulle movement frequencies (MF) evidenzia una differenza significativa nell’intervallo 34°-36° settimana ($p = 0.04$) e nell’intervallo 30°-33° settimana ($p = 0.02$). In questo caso è stato applicato il test di *Student* per campioni disaccoppiati, in quanto i campioni erano distribuiti normalmente su tutte le settimane per entrambi i gruppi.

3.1.4 PSD su banda HF

L’analisi spettrale sulla banda HF mostra una differenza significativa ($p = 0.002$) per la 34°-36° settimana. Il test scelto in questo caso è stato il Wilcoxon Rank sum test in quanto la

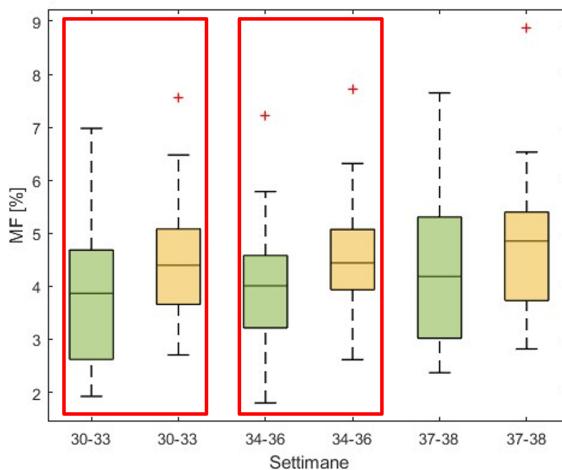


Figura 3.4: Differenza di PSD su banda MF dei sani (verde) e dei malati (giallo).

distribuzione dei campioni risultava essere non normale per i sani sulla 30°-33° settimana e sulla 37°-38° settimana.

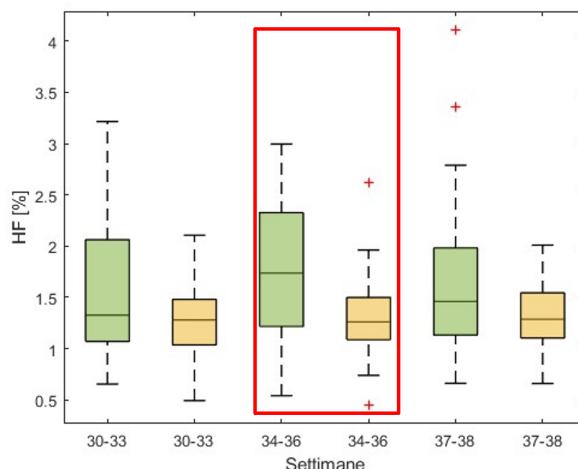


Figura 3.5: Differenza di PSD su banda HF dei sani (verde) e dei malati (giallo).

3.1.5 LZ2 e LZ3

Per quanto riguarda la complessità di Lempel e Ziv, i campioni mostrano una distribuzione non normale nell'intervallo 30°-33° settimana per il gruppo dei sani nel caso binario. È quindi stato applicato il Wilcoxon Rank sum test, mentre nel caso ternario è stato applicato il test di Student in quanto la distribuzione risulta essere normale su tutti e tre gli intervalli di interesse. L'analisi di complessità con LZ2 mostra una differenza significativa tra il gruppo dei sani e il gruppo dei malati nell'intervallo 34°-36° settimana ($p = 0.02$) con valori maggiori per i sani. Con codifica ternaria la complessità di Lempel e Ziv individua una differenza significativa tra i due gruppi su tutti e tre gli intervalli di interesse (p-value di ordine di 10^{-5} per la prima settimana e 10^{-4} per le altre due). In particolare, si osservano valori maggiori per il gruppo dei malati rispetto a quello dei sani.

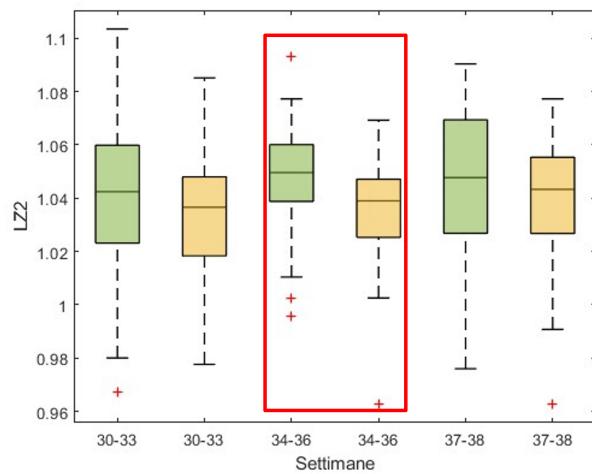


Figura 3.6: Differenza di LZ2 dei sani (verde) e dei malati (giallo).

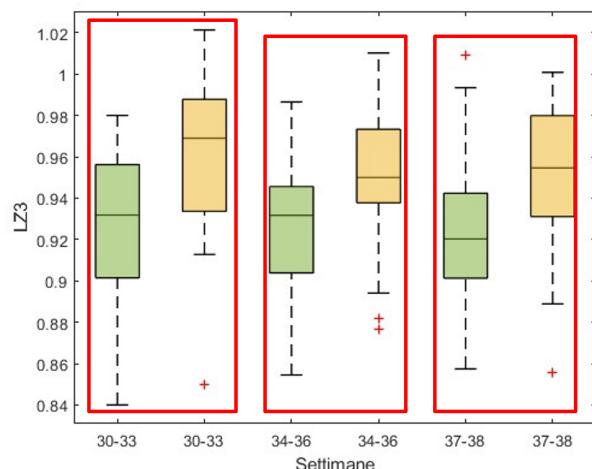


Figura 3.7: Differenza di LZ3 dei sani (verde) e dei malati (giallo).

3.2 Osservazione multidimensionale dei parametri

Per poter individuare meglio l'intervallo di settimane in cui i due gruppi, sani e malati, risultano maggiormente distinti e separati è stata fatta un'analisi multidimensionale tramite la creazione di uno spazio tridimensionale dato da tre diversi parametri: STV, la distribuzione di potenza spettrale sulla banda HF e LZ3. La scelta di questi tre parametri è stata fatta con l'obiettivo di creare un piano nello spazio composto da parametri che tenessero conto di tre diverse caratteristiche diverse della FHR: il tempo, le frequenze e l'analisi di complessità. Inoltre, tutti i parametri selezionati hanno dimostrato di essere in grado di discriminare le classi nella fase di statistica univariata precedente.

Infine, in modo separato per i tre casi è stata effettuata un'analisi multidimensionale con i parametri che risultavano significativi per lo specifico intervallo di settimane gestazionali.

3.2.1 30°-33° settimana

Da una prima osservazione della distribuzione dei valori dei parametri per i sani e per i malati si vede come in questo intervallo i due gruppi non presentino una divisione netta, ma risultino sovrapposti in alcuni punti. In generale però si può notare un raggruppamento più distinguibile per i malati e una maggiore dispersione per i sani.

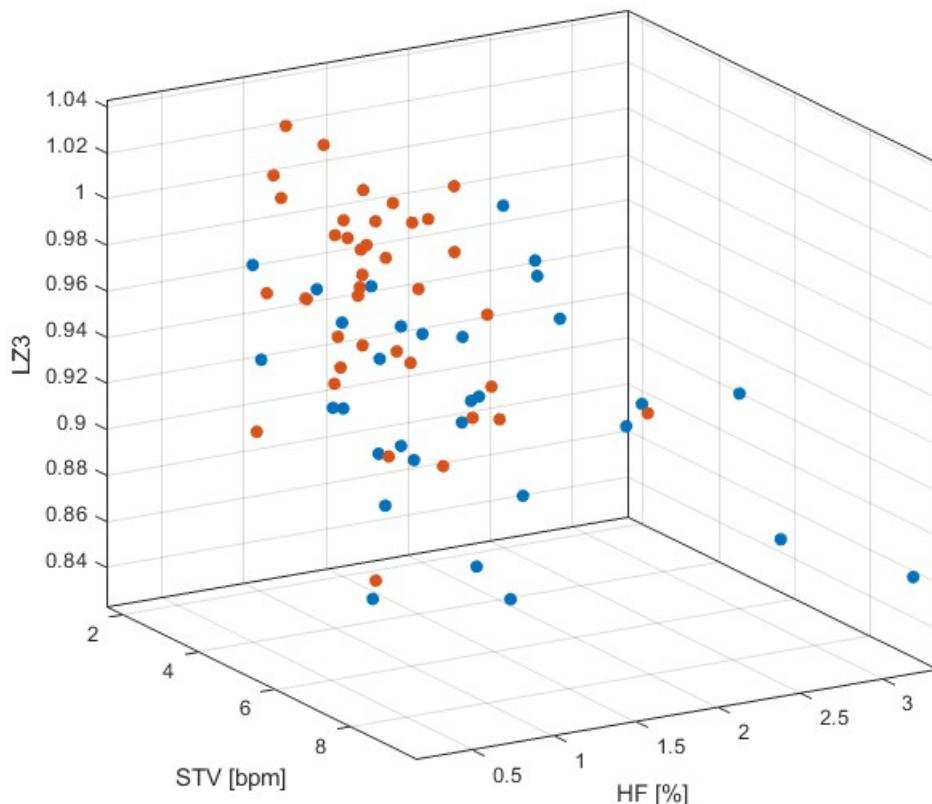


Figura 3.8: Distribuzione dei parametri nello spazio tridimensionale nell'intervallo 30°-33° settimana. In blu: sani. In arancione: malati.

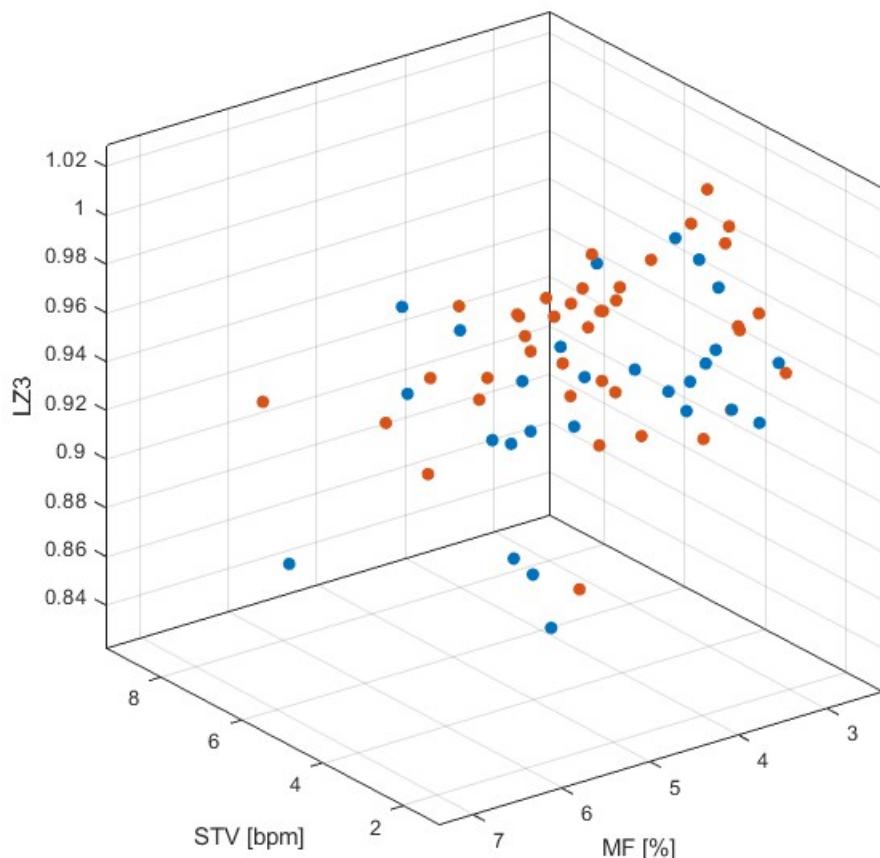


Figura 3.9: Distribuzione dei parametri significativi per l'intervallo 30°-33° settimana (LZ3, STV, MF) nello spazio tridimensionale. In blu: sani. In arancione: malati.

3.2.2 34°-36° settimana

In questa rappresentazione è più facile, anche solo visivamente, distinguere i due gruppi. Questo concorderebbe con i risultati ottenuti precedentemente (si veda Figura 3.1) in quanto risulta che l'intervallo 34°-36° settimana possiede il numero più alto di parametri che distinguono in modo significativo i due gruppi.

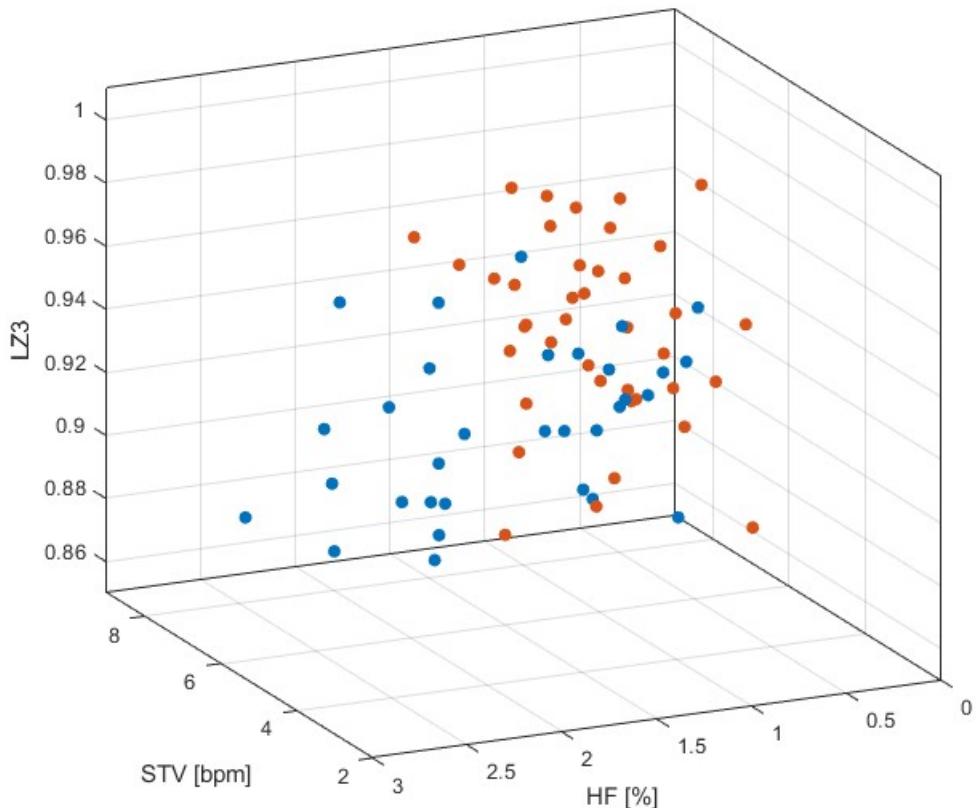


Figura 3.10: Distribuzione dei parametri nello spazio tridimensionale nell'intervallo 34°-36° settimana. In blu: sani. In arancione: malati.

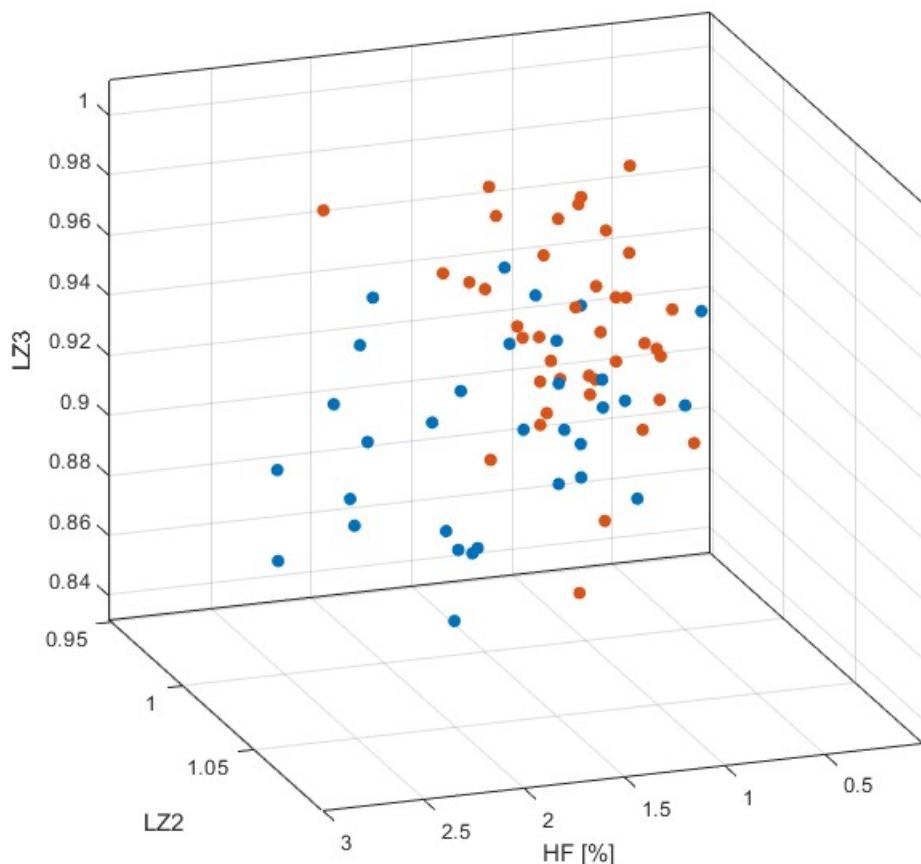


Figura 3.11: Distribuzione dei parametri significativi per l'intervallo 34°-36° settimana (LZ3, LZ2, HF) nello spazio tridimensionale. La scelta tra LZ2 e MF è stata fatta osservando i valori di p-value ottenuti dai test statistici e risultava più basso per LZ2. In blu: sani. In arancione: malati.

3.2.3 37°-38° settimana

Anche se non marcata quanto la distinzione tra i due gruppi osservabile nell'intervallo precedente (34°-36° settimana) anche nell'intervallo 37°-38° settimana è distinguibile una separazione tra i due gruppi. Si può nuovamente osservare che il gruppo dei malati risulta più compatto e meno disperso rispetto a quello dei sani.

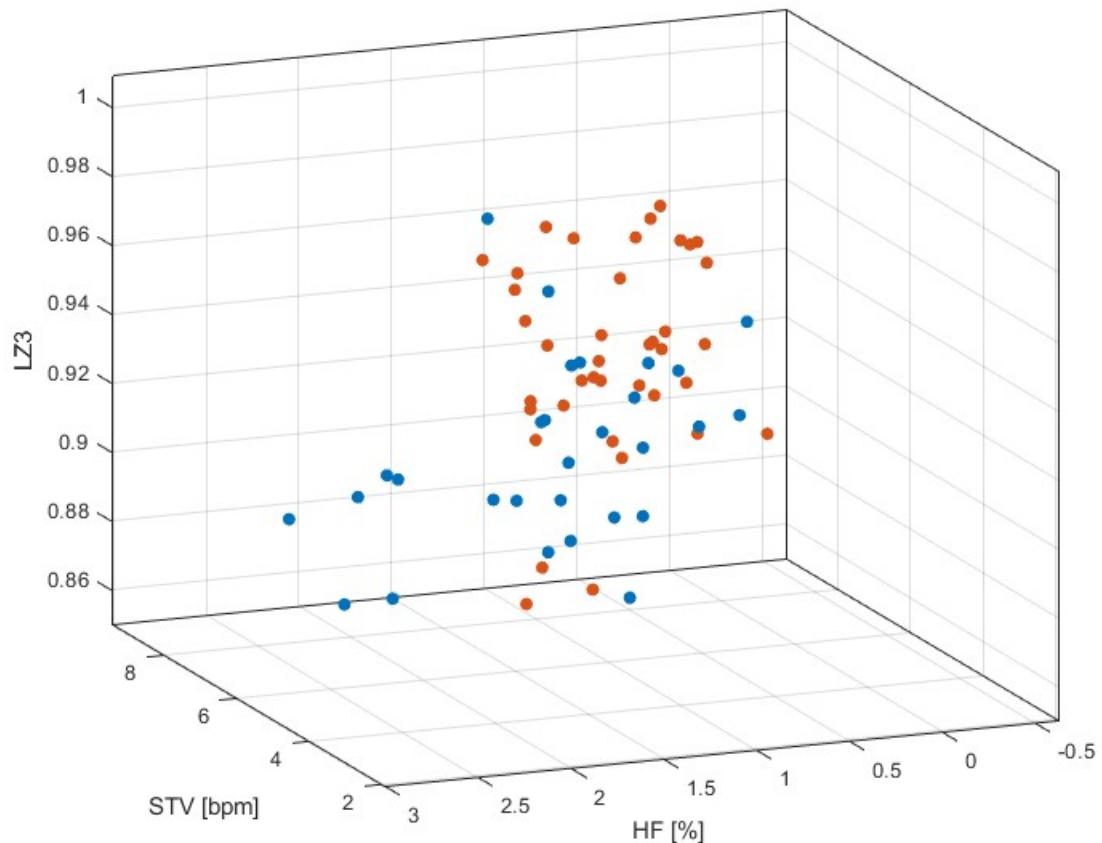


Figura 3.12: Distribuzione dei parametri nello spazio tridimensionale nell'intervallo 37°-38° settimana. In blu: sani. In arancione: malati.

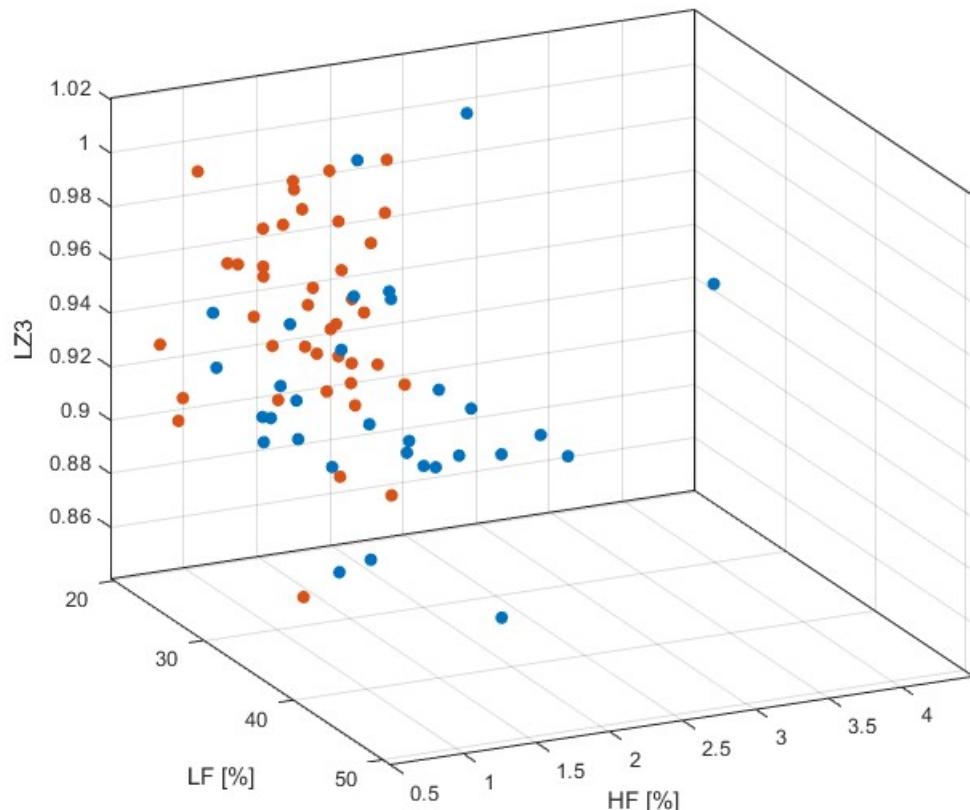


Figura 3.13: Distribuzione dei parametri significativi per l'intervallo 37°-38° settimana (LZ3, LF, HF) nello spazio tridimensionale. In blu: sani. In arancione: malati.

Capitolo 4

Discussione

4.1 Conclusioni

Lo studio si è concentrato sull'individuazione di un intervallo di settimane gestazionali ottimale per il monitoraggio della FHR. In particolare, si è cercato di individuare l'epoca gestazionale in cui fosse più probabile distinguere quando un feto è sano o affetto da ritardo di crescita intrauterino (IUGR). L'individuazione del periodo migliore per il monitoraggio della frequenza cardiaca del feto rende infatti possibile sfruttare al meglio gli strumenti che permettono di monitorare le gravidanze riducendo i costi. Tale studio, sebbene sia da considerarsi preliminare, può risultare di fondamentale importanza in contesti con scarse risorse economiche e infrastrutture poco sviluppate. L'analisi effettuata suggerisce che l'intervallo migliore sia tra la 34° e la 36° settimana gestazionale. In tale arco temporale, infatti, vi è un maggior numero di parametri che distinguono in modo significativo il gruppo dei sani dal gruppo dei malati. Tale risultato può risultare fondamentale in contesti in cui i monitoraggi della FHR sono ridotti e le difficoltà legate al raggiungimento dei presidi ospedalieri è elevata. In particolare, conoscere il momento in cui le informazioni derivabili dall'analisi della FHR risultano il più predittive possibile permetterebbe di strutturare il monitoraggio in modo da potenziare l'assistenza alle persone in gravidanza.

Per quanto riguarda il periodo tra la 30° e la 33° settimana gestazionale, invece, i parametri calcolati non permettono di distinguere in modo significativo i due gruppi di pazienti. Per le assunzioni fatte, non è quindi utile sfruttare questo intervallo di settimane al fine di una diagnosi precisa ed efficace. Poiché si tratta di un periodo gestazionale che anticipa maggiormente il momento del parto rispetto gli altri due intervalli, avere buone capacità predittive riguardo allo stato di salute del feto risulterebbe utile in quanto permetterebbe di prendere decisioni con sufficiente anticipo, di definire meglio le modalità di parto ed eventualmente di verificare se si presenta realmente una situazione di pericolo, per evitare interventi non necessari.

Facendo riferimento alle figure 3.12 e 3.13 (capitolo 3, paragrafo 3.2.3), nell'intervallo tra la 37° e la 38° settimana gestazionale è evidente, seppur in modo meno marcato rispetto all'intervallo precedente (tra la 34° e la 36° settimana gestazionale), una distinzione tra il gruppo dei sani e quello dei malati. Tuttavia, diagnosticare la patologia in questo periodo è clinicamente meno utile, in quanto si tratta di un periodo gestazionale in cui la gravidanza è già in uno stato avanzato e lascia quindi meno possibilità di intervento tempestivo col fine di evitare una situazione di rischio per il feto. Per questo motivo, nonostante i risultati siano apprezzabili, non posso essere considerati ottimali.

Alla luce di quanto emerso, si può ipotizzare un sistema di monitoraggio che prevede dei controlli focalizzati nell'intervallo di tempo tra la 34° e la 36° settimana gestazionale. In un

conto a scarse risorse, in cui manca l'accesso ai presidi ospedalieri e il personale a disposizione non risulta abbastanza numeroso per poter far fronte alle esigenze di chi necessita assistenza sanitaria, può rivelarsi utile effettuare il controllo clinico del feto in tale periodo gestazionale servendosi degli strumenti di tele-monitoraggio che permettono di effettuare controlli direttamente nelle abitazioni delle persone in gravidanza o che, alternativamente, possono essere sfruttati per l'utilizzo individuale, permettendo assistenza medica anche a distanza. Con questo sistema si potrebbero ottenere delle diagnosi e di conseguenza dei piani di intervento che permetterebbero di assistere chi presenta segni tipici delle gravidanze a rischio in modo più efficace, riducendo i parto cesarei non necessari e intervenendo in modo tempestivo quando un feto presenta caratteristiche di FHR non rassicuranti.

Individuando le gravidanze ad alto rischio sarebbe possibile concentrare su di esse le risorse che in questo lavoro sono state illustrate come limitate e in caso di complicanze fare in modo che la persona raggiunga la struttura sanitaria più vicina e che venga trattata con gli ulteriori strumenti di monitoraggio e tecnologie che per i limiti discussi in questo studio non possono essere applicati a tutte le gravidanze.

4.2 Limiti del lavoro

Uno dei limiti principali di questo lavoro è che non sono state prese in considerazione settimane precedenti alla trentesima. Questo è dovuto al fatto che non erano a disposizione sufficienti registrazioni che fossero state effettuate in settimane gestazionali precedenti a questa età gestazionale. Per questo motivo e per avere un numero sufficiente di settimane da confrontare si è tenuto conto anche del periodo di tempo tra la 37° e la 38° settimana gestazionale. Specialmente nelle gravidanze caratterizzate da complicazioni che rendono alti i rischi per la gestante e il feto, può essere necessario intervenire anticipando il parto anche a prima del termine fisiologico (ossia la 38° settimana di gestazione) per non rischiare ulteriori peggioramenti dello stato di salute. Per questo motivo cercare la settimana preferibile per il monitoraggio tenendo conto anche dell'intervallo tra la 37° e la 38° settimana non risulta necessariamente ottimale, specialmente se si considera un gruppo di pazienti che è coinvolta in gravidanze ad alto rischio.

4.3 Punti di forza del lavoro

Tramite lo studio della letteratura è stato possibile confrontare alcuni dei valori di parametri ottenuti nei tre diversi intervalli gestazionali con quelli di lavori precedenti che avevano come obiettivo lo studio della loro capacità discriminatoria. Questo ha permesso di osservare un buon livello di accordo tra i valori riportati in letteratura e i risultati ottenuti in questo studio, che è comunque da considerarsi innovativo. Infatti, non sono stati trovati in letteratura dei lavori che cercano di individuare il periodo ottimale per il monitoraggio prenatale. Le considerazioni fatte nel capitolo 3, paragrafo 3.1.5, mostrano come l'analisi della LZC è stata in grado di discriminare nel modo più significativo il gruppo dei sani e il gruppo dei malati. Risultati simili sono presenti in uno studio di Ferrario et al. del 2009 [33] in cui il parametro distingue efficacemente le due classi. Per quanto riguarda l'analisi spettrale, nello stesso studio, i feti affetti da IUGR mostrano valori inferiori nelle bande di frequenza LF, MF e HF. Questo risulta osservabile anche nel lavoro presentato per LF e HF. Facendo riferimento alla figura 3.6 (capitolo 3, paragrafo 3.1.5) sono osservabili valori maggiori per la LZC binaria nei feti sani. La stessa dinamica è riportata in un lavoro di Signorini et al. del 2020 [30].

4.4 Sviluppi futuri

Per quantificare in modo più preciso quale sia il periodo gestazionale in cui è più probabile distinguere una condizione patologica del feto può essere di aiuto misurare quanto il gruppo dei malati sia separato da quello dei sani nei tre intervalli di settimane stabiliti tramite un'analisi quantitativa multivariata. In particolare, sono stati individuati come sviluppi futuri significativi l'analisi di clustering e il machine learning supervisionato.

4.4.1 Analisi di clustering

È possibile valutare la separazione dei due gruppi individuati negli spazi tridimensionali introdotti nel capitolo 3, paragrafo 3.2, tramite una metrica tipica dell'analisi di clustering detta silhouette. Questo metodo valuta solitamente la consistenza della classificazione fatta da un algoritmo di clustering. È importante sottolineare come i due gruppi di cui si vuole valutare la separazione non siano in realtà il risultato di un algoritmo di questo tipo, ma vengono suddivisi a priori in quanto è già noto dal dataset quali sono i soggetti sani e quali sono i malati (capitolo 2, paragrafo 2.2). Adottare la metrica di silhouette permetterebbe però di osservare se in un certo intervallo di tempo, con i parametri a disposizione, si osserva una distinzione tra i due gruppi sufficiente buona da rendere quel periodo gestazionale ottimale per il monitoraggio.

4.4.2 Machine learning supervisionato

Le tecniche di machine learning supervisionato permettono di sviluppare algoritmi in grado di classificare i dati che vengono forniti in ingresso. Avendo a disposizione un numero di dati annotati sufficientemente alto è infatti possibile ottenere metodi di classificazione costruiti a partire da informazioni in ingresso legate ad una determinata classe che possono poi essere utilizzati per classificare nuovi dati. Questo approccio può essere utilizzato per sviluppare algoritmi che usino come dati di input i parametri introdotti nel capitolo 2, paragrafo 2.7, associati alle classi “sano” e “malato”. Attraverso la classificazione al momento del monitoraggio dello stato del feto tramite un algoritmo costruito appositamente a questo scopo si potrebbero strutturare le modalità di intervento e di assistenza per la persona in gravidanza in modo ottimale. Questo approccio, tuttavia, non è stato scelto per lo studio in quanto ha bisogno di un numero elevato di dati che non erano a disposizione durante la ricerca.

Bibliografia

- [1] Y. group, Nuvo receives FDA clearance for its innovative INVU remote pregnancy monitoring system, <https://www.yolegroup.com/industry-news/nuvo-receives-fda-clearance-for-its-innovative-invu-remote-pregnancy-monitoring-system/>. Consultato il 21/08/2023.
- [2] L. helping save lives, Moyo fetal heart rate monitor., <https://shop.laerdalglobalhealth.com/product/moyo/>. Consultato il 20/08/2023.
- [3] A. Ahkuwalia, C. De Maria, and L. Pecchia, *Biomedical Engineering for Sustainable Development*, 1 ed. (Patron, Bologna, 2022), ISBN:8855535706.
- [4] W. Bank and WHO, Half the world lacks access to essential health services, 100 million still pushed into extreme poverty because of health expenses. 2017, <https://www.who.int/news/item/13-12-2017-world-bank-and-who-half-the-world-lacks-access-to-essential-health-services-100-million-stillpushed-into-extreme-poverty-because-of-health-expenses>. Consultato il: 18/08/2023.
- [5] U. nations, Transforming our world: the 2030 agenda for sustainable development., <https://sdgs.un.org/sites/default/files/publications/21252030>
- [6] R. Dahab and D. Sakellariou, International journal of environmental research and public health **17**, 4292 (2020), doi:10.3390/ijerph17124292.
- [7] M. Aminu and N. van den Broek, Stillbirth in low-and middle-income countries: addressing the "silent epidemic", 2019, doi:10.1093/inthealth/ihz015.
- [8] G. Falchetta, A. T. Hammad, and S. Shayegh, Proceedings of the National Academy of Sciences **117**, 31760 (2020), doi:10.1073/pnas.2009172117.
- [9] A. Suhag and V. Berghella, Current Obstetrics and Gynecology Reports **2**, 102 (2013), doi:<https://doi.org/10.1007/s13669-013-0041-z>.
- [10] F. Marzbanrad, L. Stroux, and G. D. Clifford, Physiological measurement **39**, 08TR01 (2018), doi:10.1088/1361-6579/aad4d1.
- [11] K. A. Yotebieng, K. Agot, G. Rota, C. R. Cohen, and J. L. Syvertsen, African journal of reproductive health **20**, 51 (2016), doi:10.29063/ajrh2016/v20i4.5.
- [12] B. O. Olusanya, Early human development **86**, 439 (2010), doi: 10.1016/j.earlhummdev.2010.05.023.
- [13] M. Malik, Annals of Noninvasive Electrocardiology **1**, 151 (1996).

- [14] D. Hoyer, J. Źebrowski, D. Cysarz, H. Gonçalves, A. Pytlik, C. Amorim-Costa, J. Bernar-des, D. Ayres-de Campos, O. W. Witte, E. Schleussner, *et al.*, Physiological measurement **38**, R61 (2017), doi:10.1088/1361-6579/aa5fca.
- [15] R. Vullings and J. O. Van Laar, Frontiers in Pediatrics **8**, 599049 (2020), doi:10.3389/fped.2020.599049.
- [16] M. G. Signorini, G. Magenes, S. Cerutti, and D. Arduini, IEEE Transactions on Biomedical Engineering **50**, 365 (2003), doi:10.1109/TBME.2003.808824.
- [17] R. M. Grivell, Z. Alfirevic, G. M. Gyte, and D. Devane, Cochrane database of systematic reviews (2015), doi:10.1002/14651858.CD007863.pub4.
- [18] M. Mhajna, N. Schwartz, L. Levit-Rosen, S. Warsof, M. Lipschuetz, M. Jakobs, J. Rychik, C. Sohn, and S. Yagel, American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM **2**, 100101 (2020), doi:10.1016/j.ajogmf.2020.100101.
- [19] L. Stroux, B. Martinez, E. Coyote Ixen, N. King, R. Hall-Clifford, P. Rohloff, and G. D. Clifford, Journal of medical engineering & technology **40**, 356 (2016), doi:10.1080/03091902.2016.1223196.
- [20] B. A. Kamala, H. L. Ersdal, I. Dalen, M. S. Abeid, M. M. Ngarina, J. M. Perlman, and H. L. Kidanto, PLoS One **13**, e0205698 (2018), doi:10.1371/journal.pone.0205698.
- [21] B. Martinez, E. C. Ixen, R. Hall-Clifford, M. Juarez, A. C. Miller, A. Francis, C. E. Valderrama, L. Stroux, G. D. Clifford, and P. Rohloff, Reproductive health **15**, 1 (2018), doi:10.29063/ajrh2016/v20i4.5.
- [22] D. Sharma, S. Shastri, and P. Sharma, Clinical Medicine Insights: Pediatrics **10**, CMPed (2016), doi:10.4137/CMPed.S40070.
- [23] E. Spairani, B. Daniele, G. Magenes, and M. G. Signorini, in *2022 44th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC)*, IEEE (PUBLISHER, ADDRESS, 2022), pp. 1375–1378, doi:10.1109/EMBC48229.2022.9871340.
- [24] R. Mantel, H. Van Geijn, F. Caron, J. Swartjes, E. Van Woerden, and H. Jongsma, International journal of bio-medical computing **25**, 261 (1990), doi:10.1016/0020-7101(90)90030-x.
- [25] SIGO, Raccomandazioni sulla cardiotocografia antepartum., <https://www.sigo.it/wp-content/uploads/2021/10/14-Raccomandazioni-Cardiotocografia-antepartum.pdf>.
- [26] J. Pardey, M. Moulden, and C. W. Redman, American journal of obstetrics and gynecology **186**, 1095 (2002), doi:10.1067/mob.2002.122447.
- [27] M. G. Signorini, A. Fanelli, G. Magenes, *et al.*, Computational and mathematical methods in medicine **2014**, (2014), doi:10.1155/2014/707581.
- [28] N. Giuliano, M. L. Annunziata, F. G. Esposito, S. Tagliaferri, A. Di Lieto, G. Magenes, M. G. Signorini, M. Campanile, and D. Arduini, Journal of Obstetrics and Gynaecology **37**, 296 (2017), doi:10.1080/01443615.2016.1239069.
- [29] D. Arduini, G. Rizzo, and C. Romanini, (1994), doi: doi: 10.1515/jpme.1994.22.s1.22.
- [30] M. G. Signorini, N. Pini, A. Malovini, R. Bellazzi, and G. Magenes, Computer Methods and Programs in Biomedicine **185**, 105015 (2020), doi:10.1016/j.cmpb.2019.105015.

- [31] S. M. Pincus, Proceedings of the National Academy of Sciences **88**, 2297 (1991), doi:10.1073/pnas.88.6.2297.
- [32] A. Lempel and J. Ziv, IEEE Transactions on information theory **22**, 75 (1976), doi:10.1109/TIT.1976.1055501.
- [33] M. Ferrario, M. G. Signorini, and G. Magenes, Medical & biological engineering & computing **47**, 911 (2009), doi: 10.1007/s11517-009-0502-8.