



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE  
IN MEDICINA E CHIRURGIA

Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino  
Direttore: Prof. Giorgio Perilongo

UOC di Clinica Ginecologica e Ostetrica  
Direttore: Prof. Roberto Tozzi

TESI DI LAUREA

IL RUOLO PREDITTIVO DEL NOTCH  
INDEX DELL'ISTMO AORTICO NEI FETI  
CON RITARDO DI CRESCITA

Relatore: Prof.ssa Silvia Visentin

Laureanda: Chiara Vecchiato

Anno Accademico 2021/2022



# INDICE

1.	INTRODUZIONE.....	1
1.1	FETAL GROWTH RESTRICTION.....	1
1.1.1	EARLY-ONSET E LATE-ONSET FGR.....	2
1.1.2	EZIOPATOGENESI.....	5
1.1.3	MECCANISMI DI COMPENSO .....	6
1.1.4	COMPLICANZE .....	7
1.1.5	SCREENING E DIAGNOSI .....	8
1.1.6	TRATTAMENTO.....	10
1.2	L'ISTMO AORTICO.....	12
1.2.1	CIRCOLAZIONE FETALE .....	12
1.2.2	ANATOMIA E FISIOPATOLOGIA DELL'ISTMO AORTICO .....	13
1.2.3	CAMPIONAMENTO ECOGRAFICO DELL'ISTMO AORTICO .....	16
1.2.4	L'ISTMO AORTICO NEL CORSO DELLA GRAVIDANZA FISIOLOGICA .....	19
1.2.5	ISTHMIC FLOW INDEX .....	21
1.2.6	L'ISTMO AORTICO NEL FETO CON RITARDO DI CRESCITA .....	24
1.2.6.1	EARLY-ONSET FGR .....	28
1.2.6.2	LATE-ONSET FGR E SGA .....	31
1.2.6.3	OUTCOME PERINATALE E SVILUPPO NEUROLOGICO .....	32
2.	SCOPO DELLO STUDIO .....	35
3.	MATERIALI E METODI.....	36
3.1	TIPOLOGIA DI STUDIO .....	36
3.2	PAZIENTI.....	36
3.3	MISURAZIONI ECOGRAFICHE .....	37
3.4	ANALISI STATISTICA.....	38
4	RISULTATI.....	39
5	DISCUSSIONE.....	50
6	CONCLUSIONI .....	55
7	BIBLIOGRAFIA .....	56



## SOMMARIO

Il ritardo di crescita fetale (FGR: fetal growth restriction) è una complicanza comune della gravidanza causata da meccanismi di insufficienza placentare e costituisce una causa importante di mortalità perinatale e morbidità a breve e lungo termine. Non essendo disponibile alcuna terapia intrauterina, l'unico sistema di intervento è un corretto timing del parto, in un giusto equilibrio tra prematurità e scompenso emodinamico.

**Scopo:** Lo scopo principale di questo studio consiste nell'analizzare per la prima volta la profondità dell'incisura (notch index) tra sistole e diastole nel profilo Doppler dell'istmo aortico, al fine di valutare un'eventuale correlazione del notch index con la severità del ritardo di crescita e con l'outcome perinatale dei feti FGR.

**Metodi:** È stato condotto uno studio retrospettivo su 148 feti suddivisi in cinque gruppi: 85 feti AGA – appropriate for gestational age; 28 SGA – small for gestational age (peso fetale stimato – EFW <10° percentile); 18 FGR A (EFW <3° percentile); 12 FGR B (EFW <10° percentile e pulsatility index dell'arteria uterina – UtA-PI >95° percentile); 5 FGR C (EFW <10° percentile e pulsatility index dell'arteria ombelicale – UA-PI >95° percentile). Di ciascun feto sono stati raccolti i dati materni, i dati neonatali e i parametri Doppler materni e fetali (arterie uterine, arteria ombelicale, arteria cerebrale media, dotto venoso e istmo aortico), in particolare il notch index dell'istmo aortico (AoI-NI). L'outcome avverso composto comprendeva: pre-eclampsia, distress fetale, ricovero in terapia intensiva neonatale, rianimazione cardiopolmonare fetale e Apgar score a 5 minuti inferiore a 7. È stata eseguita una regressione logistica univariata e multivariata per valutare l'associazione dell'AoI-NI con l'outcome avverso composto.

**Risultati:** Il notch index dell'istmo aortico è risultato significativamente aumentato nel gruppo di feti FGR C con un valore mediano di 0.26 (0.25-0.81), oltre il doppio rispetto agli altri gruppi, compresi i feti FGR A ed FGR B con valori mediani rispettivamente di 0.04 e 0.09. Età gestazionale al parto e peso alla nascita erano significativamente ridotti nei feti FGR C rispetto agli altri gruppi (vs AGA, SGA, FGR A e FGR B). Alla regressione logistica univariata e multivariata, l'AoI-NI è risultato associato in modo statisticamente significativo all'outcome avverso

composto con Odds Ratio rispettivamente di 33.14 (IC95% 1.93 – 567.94,  $p < 0.05$ ) e 30.69 (IC95% 1.72 - 547.84,  $p < 0.05$ ).

**Conclusioni:** L'aumento del notch index dell'istmo aortico è stato associato ai feti con la forma più severa di ritardo di crescita (FGR C), partoriti precocemente rispetto agli altri gruppi. L'aumentato notch index dell'istmo aortico è stato anche associato significativamente alla presenza dell'outcome avverso composto.

## ABSTRACT

Fetal growth restriction (FGR) is a common complication of pregnancy caused by placental insufficiency and it represents a leading cause of perinatal mortality and short- and long-term morbidity. Since there is no effective intrauterine treatment, the only way of intervention is the timing of delivery, which should be carefully balanced between prematurity and hemodynamic decompensation.

**Purpose:** The aim of this study was to analyze for the first time the depth of the notch (notch index) between systole and diastole in the Doppler profile of the fetal aortic isthmus to evaluate a possible correlation of the notch index with the severity of growth restriction and with the perinatal outcome of fetuses.

**Methods:** This retrospective study was conducted on 148 singleton fetuses, which were divided in five groups: 85 fetuses were AGA – appropriate for gestational age; 28 SGA – small for gestational age (estimated fetal weight – EFW <10<sup>o</sup> percentile); 18 FGR A (EFW <3<sup>o</sup> percentile); 12 FGR B (EFW <10<sup>o</sup> percentile and uterine artery pulsatility index – UtA-PI >95<sup>o</sup> percentile); 5 FGR C (EFW <10<sup>o</sup> percentile and umbilical artery pulsatility index – UA-PI >95<sup>o</sup> percentile). For each fetus, maternal data, newborn data, maternal and fetal Doppler parameters (uterine arteries, umbilical artery, middle cerebral artery, ductus venosus and aortic isthmus) were recorded, with particular regard to aortic isthmus notch index (AoI-NI). The composite negative outcome comprised: pre-eclampsia, fetal distress, NICU (neonatal intensive care unit) hospitalization, cardio-pulmonary fetal resuscitation and Apgar score <7 at the 5th minute. We performed a univariate and multivariate logistic regression to establish the association between AoI-NI and the composite negative outcome.

**Results:** Aortic isthmus notch index was significantly increased in FGR C group with a median value of 0.26 (0.25-0.81), more than double that of other groups, included FGR A and FGR B fetuses with median values respectively of 0.04 and 0.09. Gestational age at delivery and birth weight were significantly lower in FGR C fetuses than other groups (vs AGA, SGA, FGR A and FGR B). At the univariate and multivariate logistic regression, AoI-NI was significantly associated to composite negative outcome with Odds Ratio respectively of 33.14 (IC95% 1.93 – 567.94, p<0.05) and 30.69 (IC95% 1.72 - 547.84, p<0.05).

**Conclusion:** An increased aortic isthmus notch index was associated with the most severe form of fetal growth restriction (group FGR C), whose fetuses were delivered earlier than other groups. The increased aortic isthmus notch index was also significantly associated with the presence of the negative composite outcome.



## INDICE DELLE ABBREVIAZIONI

3VT	3-Vessels and Trachea view
AEDV	Absent End Diastolic Velocity
AGA	Appropriate for Gestational Age
AoI	Aortic Isthmus
AREDV	Absent or Reversed End Diastolic Velocity
BPP	Biophysical Profile
BW	Birth Weight
CA	Circonferenza Addominale
CC	Circonferenza Cefalica
CPR	Cerebro-Placental Ratio
CTG	Cardiotocografia
D	VTI in diastole
DBP	Diametro Biparietale
DV	Ductus Venosus
EDV	End Diastolic Velocity
E-FGR	Early-onset Fetal Growth Restriction
EFW	Estimated Fetal Weight
FGR	Fetal Growth Restriction
GA	Gestational Age
IC95%	Intervallo di confidenza al 95%
IFI	Isthmic Flow Index
LAA	Longitudinal Aortic Arch view
LF	Lunghezza del Femore
L-FGR	Late-onset Fetal Growth Restriction
LGA	Large for Gestational Age
MCA	Middle Cerebral Artery
MPI	Myocardial Performance Index
N	Nadir
NI	Notch Index
NST	Non-Stress Test
OM	Lunghezza dell'Omero
OR	Odds Ratio

p	p-value
PaO2	Pressione arteriosa di ossigeno
perc	Percentile
PI	Pulsatility Index
PSV	Peak Systolic Velocity
REDV	Reverse End Diastolic Velocity
RI	Resistance Index
S	VTI in sistole
TAMXV	Time-Averaged Maximum Velocity
TC	Taglio cesareo
TIN	Terapia Intensiva Neonatale
UA	Umbilical Artery
UtA	Uterine Artery
VTI	Velocity Time Integral
Z	Zenith



# 1. INTRODUZIONE

## 1.1 FETAL GROWTH RESTRICTION

Il ritardo di crescita fetale (Fetal Growth Restriction – FGR), precedentemente noto come IUGR (Intra-Uterine Growth Restriction), è l'incapacità di un feto di raggiungere pienamente il proprio potenziale di crescita. La definizione di FGR, usata anche a scopo diagnostico, si basa sul consenso di Gordijn et al. (1), ottenuto nel 2016 secondo il metodo Delphi. Tale consenso di esperti ha stabilito che per la diagnosi di FGR è necessario che il peso fetale stimato (Estimated Fetal Weight – EFW) o la circonferenza addominale (CA) siano inferiori al 3° percentile riferito all'età gestazionale. In alternativa, è possibile fare diagnosi anche con una combinazione di percentili di misure fetali e alterazioni di parametri Doppler, come descritto nella *Tabella I*. (1–3)

È importante considerare anche il termine di SGA (Small for Gestational Age), usato per indicare i feti costituzionalmente piccoli che si collocano all'estremità più bassa della distribuzione normale dei feti sani. (4) Questi feti registrano un peso alla nascita inferiore al 10° percentile riferito all'età gestazionale, ma soddisfano il proprio potenziale di crescita durante tutta la gravidanza, come osservabile dalle curve di crescita stabili, seppure ai limiti inferiori. Ben il 70% di questi feti presenta outcome normali e la crescita ridotta è spiegata da fattori biologici materni, quali etnia, parità, peso e altezza. Il problema nella gestione di questi feti è riuscire a distinguerli dai feti con reale ritardo di crescita, che presentano un maggiore rischio di sviluppare complicanze. (2,3,5)

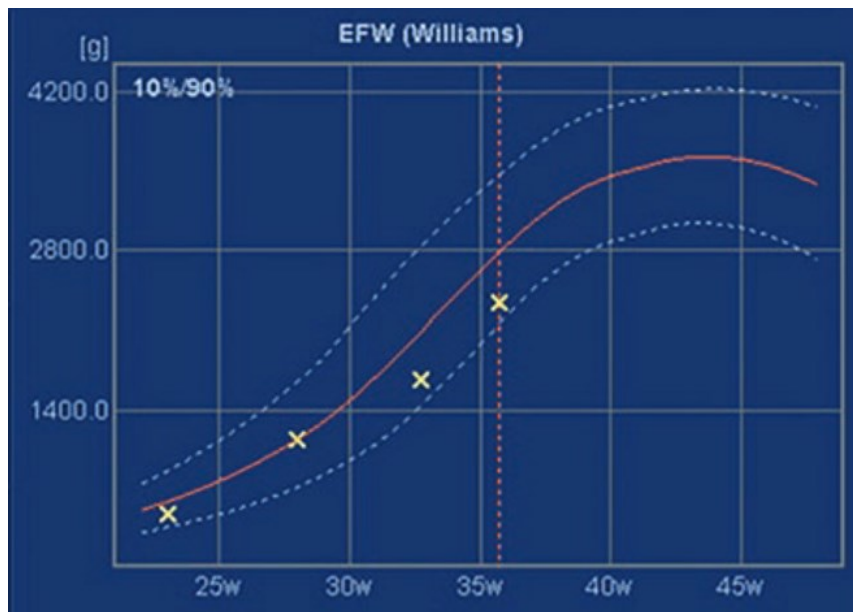
Il ritardo di crescita fetale complica tra il 3 e il 7% di tutte le gravidanze (6), tuttavia, è complesso valutare la prevalenza di questo fenomeno in quanto fortemente influenzata dalla definizione utilizzata. Tale definizione, infatti, non tiene in considerazione il potenziale di crescita individuale di ciascun feto, con due possibili rischi: il primo è che alcuni feti SGA siano misconosciuti come FGR; al contrario, il secondo rischio è quello di mancare la diagnosi di feti con ritardo di crescita, seppur con un peso fetale stimato superiore al 3° percentile. (1,5)

### **1.1.1 EARLY-ONSET E LATE-ONSET FGR**

Una recente classificazione di ritardo di crescita distingue due tipologie di ritardo, in base all'epoca di comparsa: early-onset e late-onset FGR. Questi due fenotipi differiscono inoltre per evoluzione, alterazioni dei parametri Doppler ed outcome postnatale. (1,3,7)

I feti con early-onset FGR (E-FGR) ricevono una diagnosi prima della 32esima settimana di gravidanza e presentano un maggior rischio di sviluppare complicanze per la prolungata esposizione all'insufficienza placentare. L'eziopatogenesi dell'E-FGR è spiegata da importanti lesioni o disfunzioni placentari insorte nel primo o secondo trimestre; tra le cause più frequenti si colloca la pre-eclampsia, ad origine multifattoriale. (7)

I late-onset FGR (L-FGR), invece, vengono diagnosticati dopo la 32esima settimana di gravidanza e presentano un'eziopatogenesi differente. La causa principale si ritrova nella condizione di ipossiemia fetale secondaria all'insufficienza placentare; tuttavia, nella maggior parte dei casi si tratta di disfunzioni placentari di minore entità, con un minore impatto sulle resistenze placentari e senza evidenti alterazioni degli indici Doppler dell'arteria ombelicale (UA). I late-onset sono più frequenti degli early-onset FGR, ma la diagnosi è più difficile per la grande variabilità dei parametri di crescita fetale nel terzo trimestre. Il sospetto si pone soprattutto quando la curva individuale di crescita rallenta o addirittura si appiattisce, come mostrato nella *Figura 1*. (4,7)



*Figura 1* Diagnosi ecografica del late-onset FGR: rallentamento dell'evoluzione del peso fetale oltre le 32 settimane gestazionali (7)

Questi feti devono essere distinti attentamente dai feti SGA, in quanto la mancata diagnosi di FGR nel terzo trimestre rappresenta la principale causa di natimortalità inspiegata nelle gravidanze a basso rischio. (7)

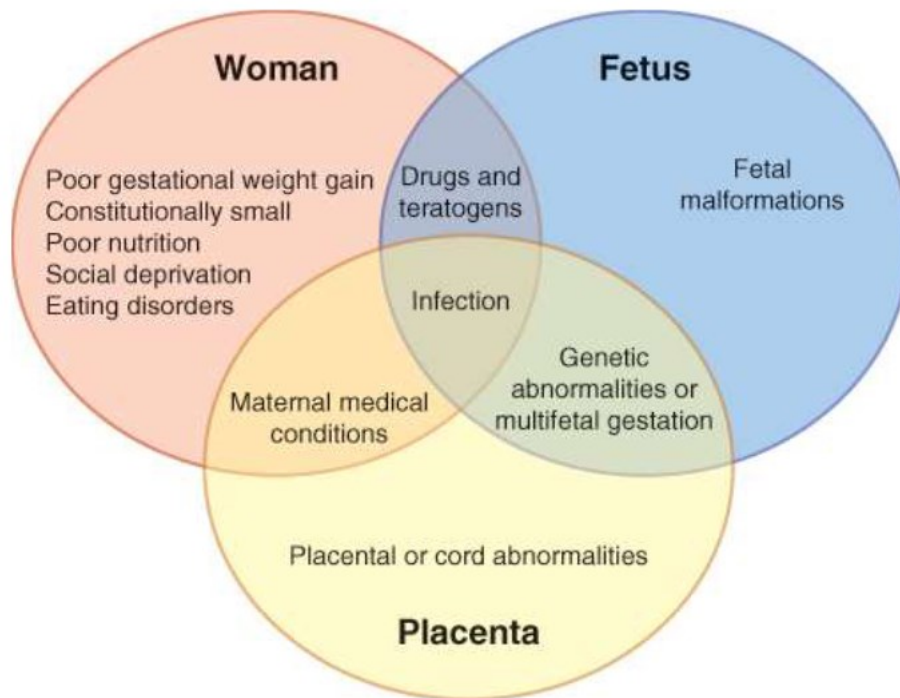
Nella *Tabella 1* sono elencate le principali differenze tra early-onset e late-onset FGR. (1,3,8,9)

	<b>EARLY-ONSET FGR</b>	<b>LATE-ONSET FGR</b>
<b>Prevalenza</b>	0,5-1%	5-10%
<b>Età gestazionale</b>	≤ 32 settimane in assenza di anomalie congenite	> 32 settimane in assenza di anomalie congenite
<b>Criteri diagnostici basati sul consenso di Delphi (1)</b>	EFW o CA < 3° percentile  <i>oppure</i>  UA con AREDV  <i>oppure</i>  EFW o CA < 10° percentile, <i>combinato con uno o più dei</i> <i>criteri seguenti:</i> a) UA-PI > 95° percentile b) UtA-PI > 95° percentile	EFW o CA < 3° percentile  <i>oppure almeno 2 dei 3 criteri</i> <i>seguenti:</i> a) EFW o CA < 10° percentile b) EFW o CA ridotti di almeno 2 quartili nella curva di crescita* c) CPR < 5° percentile o UA-PI > 95° percentile
<b>Problemi</b>	Gestione	Diagnosi
<b>Insufficienza placentare</b>	Severa: alterazioni Doppler dell'arteria ombelicale, forte associazione con la pre- eclampsia	Lieve: Doppler dell'arteria ombelicale normale, bassa associazione con la pre- eclampsia
<b>Ipossia</b>	++: adattamento cardiovascolare sistemico	+/-: adattamento cardiovascolare centrale
<b>Feto</b>	Feto immaturo = maggiore tolleranza all'ipossia = storia naturale	Feto maturo = minore tolleranza all'ipossia = storia naturale assente (o molto breve)
<b>Complicanze</b>	Alta mortalità e morbilità	Minore mortalità (ma causa comune di natimortalità tardiva); outcome scadente a lungo termine

*Tabella I Riassunto delle principali differenze tra early-onset e late-onset FGR. \*: i percentili di crescita non sono individualizzati. AREDV: velocità di fine diastole assente o invertita; CA: circonferenza addominale; CPR: cerebroplacental ratio; EFW: peso fetale stimato; PI: pulsatility index; UA: arteria ombelicale; UtA: arteria uterina (1,3,8,9)*

## 1.1.2 EZIOPATOGENESI

Le cause eziologiche del ritardo di crescita possono essere inquadrare in tre grandi categorie intersecanti fra loro: cause materne, fetali e placentari. In ciascuna categoria rientrano diverse cause di FGR, molte delle quali sono in realtà fattori di rischio, in quanto nel 40% dei casi si riconosce un'origine idiopatica. (2)



*Figura 2 Cause e fattori di rischio di ridotta crescita fetale. Nel 40% dei casi l'origine del ritardo di crescita resta sconosciuta (FGR idiopatico). (2)*

Tra le cause materne figurano: basso BMI, ridotto aumento di peso durante la gravidanza, disturbi del comportamento alimentare (DCA), deprivazione sociale e patologie materne. In quest'ultimo sottogruppo rientrano numerose condizioni cliniche materne che costituiscono un rischio importante di FGR, in particolar modo patologie cardiovascolari, nefropatie, diabete mellito pregestazionale, condizioni che determinano ipossia utero-placentare cronica (quali pre-eclampsia, ipertensione e tabagismo) e sindrome da anticorpi antifosfolipidi. Un altro importante fattore di rischio da considerare è una diagnosi di FGR in una gravidanza precedente, in quanto il rischio di ricorrenza è di circa il 20%. (2,3,5)



Nelle cause placentari rientrano numerose anomalie a carico non solo della placenta, ma anche dell'inserzione del funicolo o malformazioni uterine. (2,3,5)

I fattori di rischio fetali comprendono le anomalie cromosomiche, le problematiche infettive e le malformazioni congenite. Allo stesso modo possono compromettere la crescita fetale anche gli agenti teratogeni, causanti malformazioni durante l'embriogenesi, e alcuni farmaci quali anticonvulsivanti, anticoagulanti e chemioterapici. (2,3,5)

Infine, è importante considerare anche le condizioni non ben associate ad una singola categoria; tra queste, l'uso di sostanze (alcol, tabacco) e le droghe d'abuso (oppiacei, cocaina) intervengono sia con meccanismi diretti sia mediante una riduzione dell'alimentazione materna. Anche le infezioni virali, batteriche e parassitarie costituiscono un fattore di rischio di FGR e parto pretermine: in particolare le infezioni congenite, come rosolia, varicella, citomegalovirus, toxoplasmosi, sifilide e malaria, ma anche la tubercolosi materna, sia polmonare che extrapolmonare. (2,3,5)

I meccanismi fisiopatologici alla base di queste condizioni sono diversi, ma spesso convergono su una via finale comune: una perfusione utero-placentare subottimale determinante un'insufficienza placentare e un conseguente difetto di apporto di nutrienti. (2,5)

La prevenzione del ritardo di crescita fetale è possibile già prima del concepimento grazie alla correzione dei fattori di rischio modificabili, con particolare attenzione alla cessazione dell'abitudine al fumo e al controllo di nutrizione, patologie materne ed interruzione di farmaci potenzialmente dannosi. Al contrario, il riposo materno e la somministrazione di integratori o regimi dietetici selezionati non hanno comportato alcun beneficio nel prevenire tale deficit di sviluppo. (2,5)

### **1.1.3 MECCANISMI DI COMPENSO**

L'insufficienza placentare è il principale fattore eziologico del ritardo di crescita e induce importanti modifiche della circolazione fetale come meccanismo di compenso emodinamico. Per garantire la vascolarizzazione degli organi nobili si instaura una vasodilatazione cerebrale e cardiaca, mentre gli organi splancnici

subiscono una vasocostrizione. La riduzione dell'afflusso di sangue a livello degli organi addominali è responsabile della riduzione della circonferenza addominale, parametro che costituisce un criterio diagnostico di FGR.

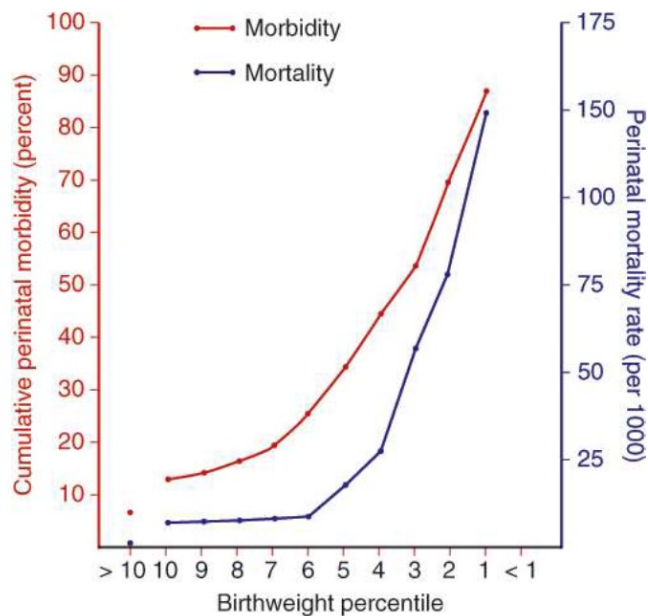
All'ecografia queste alterazioni sono osservabili mediante la velocimetria Doppler dei principali vasi fetali, in particolare dell'arteria ombelicale (UA) e dell'arteria cerebrale media (MCA). Oltre al cambiamento di morfologia della curva (si faccia riferimento alla *Figura 15*), è possibile calcolare automaticamente gli indici di resistenza, quali il PI (Pulsatility Index), per definire quantitativamente l'entità di tali anomalie di circolo. Già nel 1986 Wladimiroff et al. (10) osservarono nel feto FGR la riduzione del PI nella carotide interna a fronte di un suo aumento nell'aorta discendente e nell'arteria ombelicale. Tali alterazioni suggerivano un aumento delle resistenze periferiche e placentari e, al contrario, una riduzione compensatoria delle resistenze cerebrali.

Tale fenomeno è definito "brain-sparing": in condizioni di ipossiemia fetale cronica o deprivazione di nutrienti, il feto modifica la distribuzione della gittata cardiaca al fine di massimizzare l'apporto di ossigeno e nutrienti al cervello. (11) La vasodilatazione cerebrale alla base del brain-sparing è rappresentata ecograficamente da un MCA-PI o un Cerebro-Placental Ratio ( $CPR = MCA-PI / UA-PI$ ) inferiore al 5° percentile. La riduzione di tali indici Doppler è associata ad una maggiore frequenza di tagli cesarei per distress fetale intrapartum e ad un outcome perinatale avverso; per tale ragione vengono indagati regolarmente in tutti i feti FGR. (3)

Oltre all'encefalo, anche il cuore riceve un maggiore flusso di sangue grazie ad un fenomeno di vasodilatazione coronarica chiamato "effetto heart-sparing". (12)

#### **1.1.4 COMPLICANZE**

Il ritardo di crescita è gravato da importanti complicanze sia a breve che a lungo termine. In particolare, i tassi di mortalità e morbidità perinatali sono rilevanti e aumentano progressivamente alla riduzione dei percentili del peso alla nascita (si faccia riferimento alla *Figura 3*). Si calcola che l'FGR sia responsabile del 50% di tutte le morti endouterine tardive e del 10% della mortalità perinatale. (2,13,14)



*Figura 3* Relazione tra il percentile del peso alla nascita e i tassi di mortalità e morbidità perinatale in 1560 feti SGA (2)

Gli eventi avversi a breve termine includono natimortalità, asfissia da parto, sindrome da aspirazione da meconio, ipoglicemia, ipotermia, iperbilirubinemia, distress respiratorio, enterocolite necrotizzante, emorragia intraventricolare, convulsioni e sepsi neonatale, sia per i nati a termine che pretermine. (2,3,5,15)

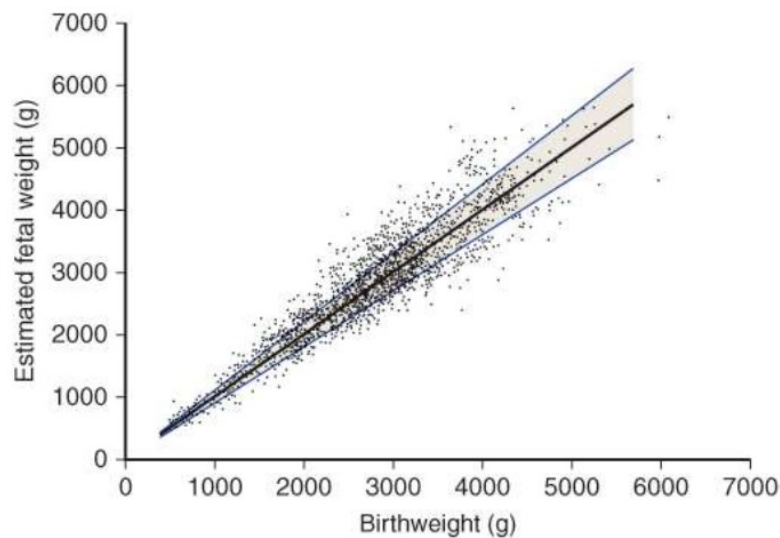
Inoltre, le complicanze a lungo termine interessano lo sviluppo neurologico, con deficit motori, cognitivi, di attenzione e linguaggio e disturbi comportamentali che persistono anche durante l'infanzia e l'adolescenza. Altre sequele che sono state osservate nel lungo periodo nei feti con ritardo di crescita sono alterazioni dello sviluppo e della funzionalità cardiaca e renale, ipertensione, aterosclerosi, diabete di tipo 2, obesità e dismetabolismi. (2,3,5)

### 1.1.5 SCREENING E DIAGNOSI

L'identificazione del ritardo di crescita fetale ad oggi è ancora una sfida. Il metodo più semplice per valutare la crescita del feto in relazione all'età gestazionale è la misurazione dell'altezza del fondo uterino, o meglio la distanza

dalla sinfisi pubica al fondo dell'utero in centimetri, tra la 24esima e la 38esima settimana di gravidanza. Una distanza sinfisi-fondo inferiore di oltre 3 cm rispetto all'atteso pone un forte sospetto di FGR con indicazione all'esecuzione di un esame ecografico di approfondimento. Per quanto sia un metodo semplice e veloce, senza la necessità di particolari strumenti, si tratta di un sistema di screening grossolano che risente di alcune limitazioni – come le gravidanze multiple, l'obesità materna e la presenza di leiomiomi uterini – e che risulta ormai superato dalla diffusione degli screening ecografici durante la gravidanza, che in Italia sono erogati gratuitamente. (2,3,5)

L'esame ecografico di routine ha un ruolo importante nella previsione del ritardo di crescita, soprattutto nel secondo trimestre. Il metodo più comune per valutare la crescita fetale consiste nell'effettuare una stima del peso fetale (EFW) sulla base di quattro parametri biometrici: il diametro biparietale (DBP), la circonferenza cranica (CC), la circonferenza addominale (CA) e la lunghezza del femore (LF). La stima del peso fetale così ottenuta può deviare dal peso alla nascita fino al 20% nel 95% dei casi e anche oltre il 20% nel restante 5% dei casi. (2,3,5)



*Figura 4* Correlazione tra il peso alla nascita e il peso fetale stimato ecograficamente sulla base della circonferenza addominale (2)

Tra i vari parametri considerati, quello più variabile, ma allo stesso tempo più significativo, è la circonferenza addominale, in quanto più spesso alterata nei feti

con ritardo di crescita. Il razionale di questo fenomeno è la predominanza dei tessuti molli, in particolare il fegato, che è il principale organo soggetto a variazione di dimensioni in base all'apporto placentare di nutrienti.

Il riscontro di un peso fetale stimato (EFW) o di una circonferenza addominale (CA) inferiori al 3° percentile per l'età gestazionale in questione supporta il sospetto di FGR e pone indicazione ad ulteriori approfondimenti. In primo luogo, è raccomandata un'ecografia cosiddetta di riferimento per un'accurata valutazione dell'anatomia fetale, se non già eseguita precedentemente: infatti i feti con ritardo di crescita hanno un'alta incidenza di anomalie genetiche e strutturali. In secondo luogo, è utile integrare il quadro con la quantificazione ecografica del liquido amniotico per escludere quadri di oligoidramnios e con la velocimetria Doppler dell'arteria ombelicale. (2,3,5)

Alla valutazione del Doppler dell'arteria ombelicale (UA) è possibile riscontrare delle gravi anomalie correlate in modo univoco al ritardo di crescita, quali un flusso a fine diastole assente o invertito (si faccia riferimento alla *Figura 15*). Questi reperti si osservano nelle forme severe di ritardo di crescita e rappresentano la transizione dalla fase di compenso a quella di scompenso emodinamico: difatti, la persistenza di tali anomalie di flusso è associata a complicanze come ipossia, acidosi e morte fetale. Di conseguenza, l'American College of Obstetrics and Gynecologists (ACOG) raccomanda l'utilizzo della velocimetria Doppler dell'arteria ombelicale in aggiunta alla cardiotocografia (CTG) e al profilo biofisico (BPP) nella gestione del ritardo di crescita, al fine di implementare l'outcome clinico dei feti affetti, con una riduzione della mortalità perinatale fino al 29%. (2,5)

### **1.1.6 TRATTAMENTO**

Ad oggi, non esiste una terapia in utero per il ritardo di crescita fetale causato da meccanismi di insufficienza placentare. L'unica strategia applicabile è la prevenzione primaria ed un corretto timing del parto. (2,13)

Molti studi multicentrici hanno cercato di risolvere questo problema, ma nessuno ha mai trovato un'epoca gestazionale ottimale per il parto in queste situazioni. Di conseguenza questa delicata scelta è nelle mani del perinatologo, che considera l'età

gestazionale, le condizioni materne ed esami strumentali, quali il Doppler dell'arteria ombelicale, il profilo biofisico (BPP) e la cardiotocografia (CTG o NST: Non-Stress Test). Tutti questi esami sono non-invasivi, semplici e ripetibili, pertanto di ampio uso nella pratica clinica quotidiana. (2,3,5)

In assenza di anomalie a carico degli indicatori di benessere materno-fetale, la velocimetria Doppler dell'arteria ombelicale e la valutazione del liquido amniotico possono essere eseguite settimanalmente, mentre per il controllo della crescita fetale è bene ripetere l'ecografia ogni due settimane, onde evitare errori di stima intrinseci della metodica ad ultrasuoni. (5)

Le situazioni che pongono l'indicazione al parto sono l'assenza o l'inversione del flusso a fine diastole dell'arteria ombelicale, un UA-PI > 95° percentile dalla 37esima settimana di gravidanza, un tracciato cardiotocografico non rassicurante, il riscontro di oligoidramnios e le condizioni materne. Tenendo conto di ciò, si cerca, se possibile, di far proseguire la gravidanza almeno fino alla 37esima settimana; tuttavia, se le condizioni richiedono di anticipare il parto prima della 34esima settimana è raccomandata la somministrazione di corticosteroidi. Vi si associa anche il magnesio solfato per la protezione neurologica se il parto è previsto prima della 32esima settimana di gestazione. (2,3,5,16)

Quanto alla tipologia di parto, la sola diagnosi di FGR non pone indicazione al taglio cesareo, tuttavia il parto vaginale può aggravare ulteriormente l'insufficienza placentare. Per questa ragione la frequenza dei tagli cesarei è maggiore in queste gravidanze. Inoltre, si tratta di parti ad alto rischio, che richiedono uno stretto monitoraggio del travaglio e un personale qualificato per far fronte alle possibili complicanze a cui il neonato può andare incontro, in particolare ipossia, ipotermia e aspirazione del meconio. (2,5)

## **1.2 L'ISTMO AORTICO**

### **1.2.1 CIRCOLAZIONE FETALE**

Il sistema cardiocircolatorio del feto presenta importanti differenze rispetto a quello postnatale. Nel periodo fetale i ventricoli non lavorano in serie, ma in parallelo: il sangue del circolo sistemico proviene sia dal ventricolo sinistro sia dal ventricolo destro attraverso il dotto arterioso di Botallo, di conseguenza non esiste una netta separazione tra il sangue venoso e arterioso. (17)

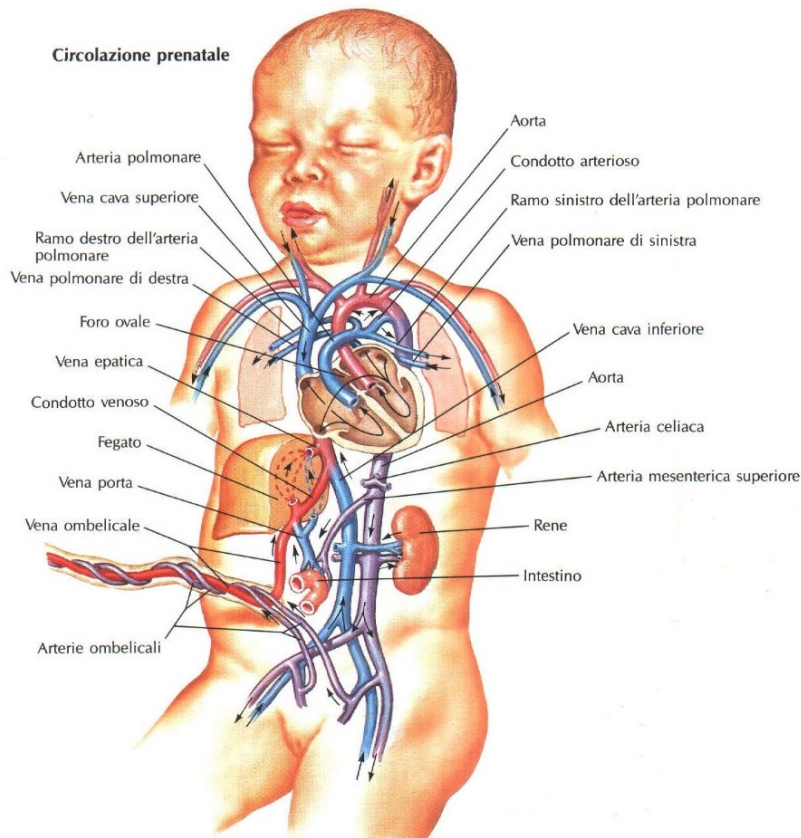
Il sangue ossigenato e ricco di nutrienti proveniente dalla placenta raggiunge il fegato tramite la vena ombelicale. Qui solo una piccola parte del sangue attraversa il parenchima epatico, mentre la parte restante fluisce direttamente nella vena cava inferiore tramite il dotto venoso di Aranzio. A questo punto il sangue placentare si mescola con il sangue venoso refluo del distretto sottodiaframmatico, raggiunge l'atrio destro e, grazie alla valvola di Eustachio, viene incanalato per circa metà nel forame ovale che comunica con l'atrio sinistro, per poi essere eiettato dal ventricolo sinistro in aorta ascendente. Grazie a questa deviazione il sangue ossigenato bypassa il circolo polmonare e contribuisce direttamente all'irrorazione sistemica, in particolare delle circolazioni cerebrale e coronarica. (17,18)

Il sangue refluo del distretto sovradiaframmatico fluisce tramite la vena cava superiore in atrio destro e viene pompato dal ventricolo destro nel tronco polmonare. Tuttavia, nella vita fetale la circolazione polmonare presenta una resistenza elevata per l'assenza di ventilazione, di conseguenza gran parte del sangue devia direttamente nell'aorta discendente attraverso il dotto arterioso di Botallo, per poi raggiungere la circolazione periferica e la placenta tramite le due arterie ombelicali. (17,18)

In aorta discendente, quindi, il sangue è meno ossigenato rispetto a quello che raggiunge l'arco aortico e i tronchi sovraortici; questa differente ossigenazione spiega il maggiore accrescimento della porzione superiore del corpo del feto durante lo sviluppo intrauterino. (17,18)

In sintesi, grazie a questi meccanismi il sistema nervoso centrale e il miocardio del feto ricevono sangue più ossigenato di quello destinato alla porzione inferiore del

corpo, ad eccezione del fegato, in quanto perfuso direttamente dalla vena ombelicale. (17,18)

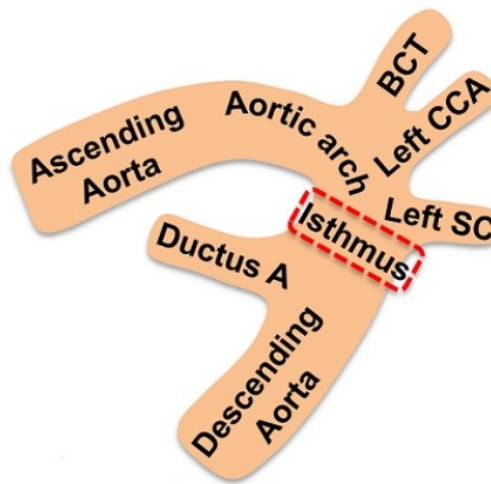


*Figura 5 Circolazione fetale (19)*

## 1.2.2 ANATOMIA E FISIOPATOLOGIA DELL'ISTMO AORTICO

L'istmo aortico è un restringimento tra l'arco aortico e l'aorta toracica discendente che nel feto si colloca tra l'origine dell'arteria succlavia sinistra superiormente e la confluenza del dotto arterioso di Botallo inferiormente.

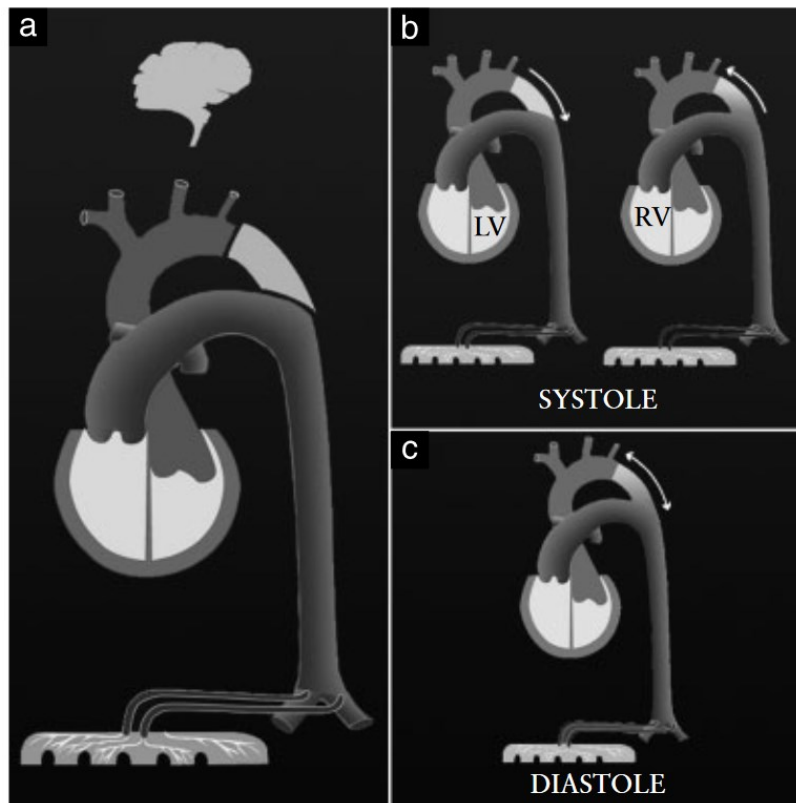




*Figura 6* Visione schematica dell'anatomia dell'istmo aortico.  
 BCT: tronco brachiocefalico; CCA: arteria carotide comune; SC: arteria succlavia (20)

La sua caratteristica principale è di essere uno shunt, un punto di contatto tra due circolazioni: a monte il circolo cerebrale e miocardico sostenuto dal ventricolo sinistro e a valle il circolo periferico e placentare supportato dal ventricolo destro grazie al dotto arterioso. Ne consegue che il flusso nell'istmo aortico è determinato dal bilancio tra la gittata di entrambi i ventricoli e la resistenza delle due circolazioni. (13,21,22)

Nella *Figura 7* è illustrato schematicamente l'effetto opposto esercitato dai due ventricoli sulla direzione del flusso attraverso l'istmo: durante la sistole il ventricolo sinistro determina un flusso anterogrado, viceversa il ventricolo destro un flusso retrogrado. Il flusso netto in sistole è dunque determinato dal bilancio tra la gittata dei due ventricoli, oltre che dalle resistenze a valle. Invece durante la diastole, quando le valvole semilunari (aortica e polmonare) sono chiuse, la direzione del flusso è influenzata esclusivamente dalle resistenze vascolari, in particolare da quelle cerebrali per la parte superiore del corpo e da quelle placentari per la circolazione sottodiaframmatica. (21–24)



*Figura 7 (a) Schema della circolazione fetale che illustra la posizione dell'istmo aortico. (b) Durante la sistole i volumi di eiezione dei ventricoli destro e sinistro hanno effetti opposti sulla direzione del flusso attraverso l'istmo. (c) Durante la diastole gli unici determinanti della direzione del flusso sono le resistenze vascolari delle due circolazioni, cerebrale e placentare. (23)*

L'istmo aortico fetale è oggetto di studio da quasi trent'anni e ha fornito risultati promettenti nel contesto patologico del ritardo di crescita, tuttavia, ad oggi resta ancora un parametro di ricerca in quanto non ne è ancora emersa una chiara utilità nella pratica clinica.

I primi studi sono stati svolti sugli animali, in particolare su feti di agnello nei quali è stata indotta un'insufficienza placentare mediante la compressione meccanica della vena ombelicale. Nel 1993 Bonnin et al. crearono così dei modelli controllati di FGR con diversi gradi di severità, riscontrando un flusso retrogrado nell'istmo aortico ancor prima della scomparsa del flusso diastolico nell'arteria ombelicale. Inoltre, osservarono che il flusso netto nell'istmo correla positivamente con l'entità del flusso nell'arteria ombelicale, che è tanto minore quanto più grave è l'insufficienza placentare. (25) Qualche anno più tardi lo stesso gruppo ripropose un protocollo analogo al precedente focalizzando l'attenzione sull'apporto di ossigeno al sistema nervoso centrale. I risultati dimostrarono che alla riduzione del flusso nell'arteria ombelicale si associa una significativa riduzione della pressione

arteriosa di ossigeno (PaO<sub>2</sub>) a livello carotideo. Tuttavia, questo stato di ipossiemia non esita necessariamente in ipossia cerebrale, in quanto il feto dispone di meccanismi di compenso atti a preservare l'apporto di ossigeno agli organi nobili, primo fra tutti la vasodilatazione cerebrale o brain-sparing. In conclusione, nell'insufficienza placentare il trasporto d'ossigeno al cervello è preservato nonostante la diminuzione della PaO<sub>2</sub>, fintanto che il flusso netto nell'AoI permane anterogrado. La comparsa di flusso netto retrogrado nell'istmo suggerisce l'inizio dello scompenso emodinamico con induzione dell'ipossia cerebrale. (26)

Questi risultati promettenti ottenuti da esperimenti su animali sono stati seguiti da numerosi studi osservazionali condotti sia su feti sani che su feti con ritardo di crescita. Innanzitutto, però, si è provveduto a studiare l'andamento del flusso di sangue nell'istmo aortico nel corso della gravidanza fisiologica e a stabilire i valori di riferimento per gli indici Doppler quantitativi in base all'età gestazionale. (27–30)

### **1.2.3 CAMPIONAMENTO ECOGRAFICO DELL'ISTMO AORTICO**

Prima di ogni altra valutazione, è stato necessario validare la tecnica di campionamento dell'istmo aortico con gli ultrasuoni. Durante l'esame ecografico, eseguito di routine durante la gravidanza, è possibile registrare il flusso di sangue nell'istmo aortico su due diversi piani di sezione: sagittale o trasversale.

Il piano sagittale o LAA (Longitudinal Aortic Arch view) (*Figura 8*) si visualizza effettuando una rotazione di 90° della sonda ecografica a partire dalla proiezione orizzontale a quattro camere del cuore fetale. Tale sezione permette di osservare tutto l'arco aortico e l'origine dei tronchi sovra-aortici. In questo caso il gate per la registrazione Doppler dei flussi va posizionato qualche millimetro al di sotto dell'origine dell'arteria succlavia sinistra, ben visibile in questa prospettiva. (13,30)



*Figura 8 Piano sagittale o LAA view dell'istmo aortico. Ao: aorta discendente; Lsa: arteria succlavia sinistra; \*: punto di registrazione dei flussi (13)*

Il piano trasversale o 3VT (3 Vessels and Trachea view) (*Figura 9*) si ottiene a livello del mediastino fetale, sempre partendo dalla proiezione del cuore in quattro camere, ruotando la sonda obliquamente e verso la testa del feto. Questa sezione offre la visualizzazione dei tre grandi vasi (aorta, arteria polmonare e vena cava superiore) e della trachea. Dopo aver identificato tutte queste strutture si può procedere con l'individuazione della "V" creata dalla confluenza del dotto arterioso di Botallo con l'aorta discendente: l'apice della "V" corrisponde al punto in cui posizionare il gate per effettuare la registrazione con il Doppler. (13,30,31)



*Figura 9 Piano trasversale o 3VT view dell'istmo aortico. Pa: arteria polmonare, da cui origina il dotto arterioso di Botallo per confluire in aorta; Ao: aorta; Scv: vena cava superiore; \*: punto di registrazione dei flussi (13)*

La registrazione Doppler del flusso di sangue nell'istmo aortico, come altri parametri ecografici, viene effettuata per almeno tre cicli cardiaci, sui quali viene eseguita automaticamente una media per il calcolo di indici quantitativi di velocità o di resistenza.

L'istmo è la parte più stretta dell'arco aortico, è relativamente corto e vi sono piccoli vasi nelle strette vicinanze, il che complica l'effettuazione di registrazioni Doppler di buona qualità. (32,33) In più, la proiezione sull'asse lungo dell'AoI (LAA) presenta delle limitazioni, soprattutto nei casi di ritardo di crescita severo e di volume ridotto del liquido amniotico. (34) La proiezione trasversa (3VT), invece, è valutabile nella maggior parte delle posizioni fetali, richiede meno tempo e risulta utile soprattutto nelle fasi avanzate della gravidanza, quando la colonna vertebrale è calcificata e compromette tecnicamente la visualizzazione longitudinale dell'arco aortico. (30,35)

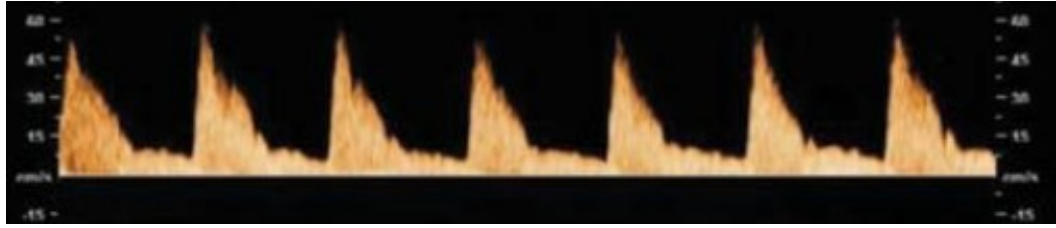
Per rispondere ai dubbi sull'uniformità delle varie misurazioni, diversi studi hanno valutato l'affidabilità e la sovrapponibilità dei dati campionati in proiezioni diverse e da persone diverse, con ottimi risultati. La velocimetria Doppler dell'istmo aortico è caratterizzata da una buona riproducibilità sia intra che interindividuale e da una buona concordanza del profilo di flusso sia sul piano sagittale che sul piano trasverso. (27,30,32,35,36)

In conclusione, lo studio Doppler dell'istmo aortico fetale risulta affidabile, ripetibile e anche più semplice e più fruibile di quanto atteso, se svolto da un ecografista qualificato.

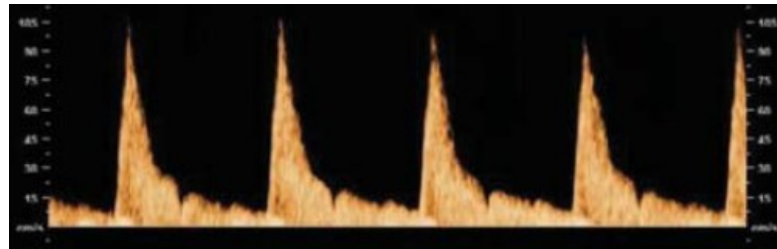
#### **1.2.4 L'ISTMO AORTICO NEL CORSO DELLA GRAVIDANZA FISIOLÓGICA**

Focalizzando l'attenzione sull'istmo aortico del feto sano, la curva di flusso è costituita da tre componenti: fase sistolica, incisura e fase diastolica. Il primo picco sistolico è dato da una rapida accelerazione a inizio sistole seguita da una altrettanto netta decelerazione a fine sistole. Segue un'incisura alla transizione sistole-diastole, data dal fatto che la decelerazione a fine sistole è seguita da un'accelerazione a inizio diastole. Infine, si osserva un flusso fisiologicamente anterogrado per tutta la durata della diastole.

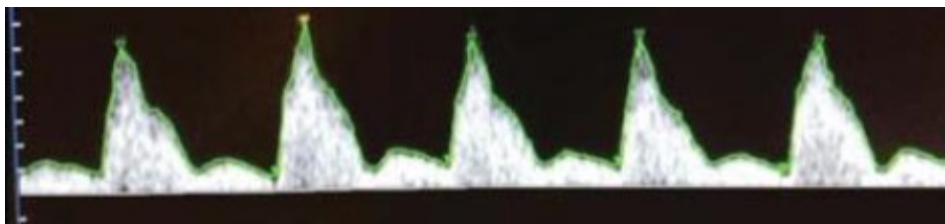
La morfologia di tale curva subisce importanti variazioni nel corso della gravidanza fisiologica, in particolare a carico dell'incisura. Nelle prime 20 settimane di gravidanza la curva si presenta liscia e uniforme sia in sistole che in diastole, senza alcuna incisura (*Figura 10*). Tra la 20esima e la 25esima settimana compare l'incisura e la sua profondità aumenta progressivamente fino a raggiungere un nadir pari a 0 attorno alle 30 settimane (*Figura 11 e Figura 12*). Dalla 31esima settimana inizia a comparire una breve inversione di flusso a fine sistole/inizio diastole, osservabile in tutti i feti e che aumenta con il progredire della gravidanza (*Figura 13*). Non è stata ancora chiarita la causa di questo flusso retrogrado, tuttavia, si suppone si tratti di un effetto fisiologico, dato dal flusso di sangue che dal ventricolo destro attraversa il dotto arterioso e raggiunge l'arco aortico. Questa ipotesi è supportata dall'osservazione all'eco-color-Doppler per singoli fotogrammi di Fouron et al. su tre feti di oltre 32 settimane: il flusso retrogrado di sangue in arco aortico ha origine dal dotto arterioso e non dall'aorta discendente. (13,27,28)



*Figura 10 Flusso nell'istmo aortico di un feto di 15 settimane: si osserva una decelerazione lenta ed uniforme senza incisura (13)*



*Figura 11 Flusso nell'istmo aortico di un feto di 22 settimane: compare l'incisura costituita da una brusca decelerazione a fine sistole, seguita da una altrettanto brusca accelerazione a inizio diastole (13)*



*Figura 12 Flusso nell'istmo aortico di un feto di 27 settimane: si osserva un progressivo aumento di profondità dell'incisura con l'avanzare dell'età gestazionale (13)*



*Figura 13 Flusso nell'istmo aortico di un feto di 32 settimane con comparsa di un breve flusso retrogrado di sangue all'inizio della diastole (13)*

Oltre al profilo del flusso, gli studi hanno provveduto ad osservare le variazioni degli indici Doppler nel corso della gravidanza fisiologica, determinandone i valori di riferimento per ogni età gestazionale. Con l'avanzare fisiologico della

gravidanza, alla velocimetria dell'istmo aortico si osservano l'aumento del Peak Systolic Velocity (PSV) e del Pulsatility Index (PI). Si assiste inoltre ad una progressiva riduzione del flusso diastolico, pur restando sempre anterogrado: difatti gli studi non hanno documentato nessun caso di flusso diastolico assente o retrogrado nei feti sani. (27,29)

### 1.2.5 ISTHMIC FLOW INDEX

Per quantificare e categorizzare le alterazioni del flusso nell'istmo aortico sono stati proposti diversi indici nel corso degli anni. Numerosi autori hanno applicato all'istmo aortico fetale il calcolo del Pulsatility Index (PI), indice molto semplice e pratico che si è rivelato sensibile nell'identificare modificazioni del flusso (27,28,30,36,37). Tuttavia, il PI permette una quantificazione indiretta dell'impedenza a valle di una singola arteria, mentre l'entità e la direzione del flusso nell'istmo aortico sono soggetti all'influenza di molti fattori con effetti opposti: in primis il bilancio tra le resistenze delle due circolazioni (sopra e sottodiaframmatica) situate in parallelo, in secundis la performance sistolica di entrambi i ventricoli. A dimostrazione di ciò, basti osservare che in presenza di un flusso diastolico retrogrado il PI continua a crescere senza fornire un'indicazione precisa della presenza o dell'entità della componente inversa del flusso. (13,29,32)

Per rispondere a tale esigenza, nel 2003 Ruskamp et al. hanno proposto l'Isthmic Flow Index (IFI), indice dato dal rapporto tra la somma degli integrali di velocità sistolico e diastolico e l'integrale di velocità sistolico. In altri termini, la formula dell'IFI è  $(S+D)/S$ , in cui S e D corrispondono agli integrali di velocità, rispettivamente sistolico e diastolico. Gli autori di questo studio, oltre a calcolare questo indice nei feti sani, ne hanno definiti i valori di riferimento per ogni settimana gestazionale a partire dal secondo trimestre di gravidanza. (29)

Per comodità i valori di IFI vengono classificati in 5 tipi (*Tabella II e Figura 14*). Nel tipo 1, l'IFI è maggiore di 1 e il flusso nell'istmo aortico è anterogrado sia in sistole che in diastole. Nel tipo 2 l'IFI è uguale a 1, il che corrisponde ad un flusso diastolico assente. Nel tipo 3 l'indice è compreso tra 0 e 1, dunque vi è l'inversione del flusso in diastole, ma prevale, al netto, la componente anterograda in sistole. Il

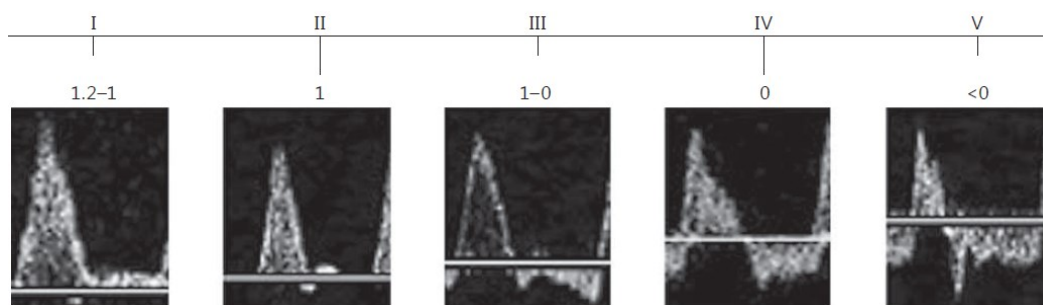


tipo 4 corrisponde ad un IFI pari a 0, che si verifica quando gli integrali di velocità anterogradi eguagliano esattamente quelli retrogradi, di conseguenza il flusso netto attraverso l'istmo risulta nullo. Infine, il tipo 5 indica un IFI negativo, inferiore allo 0, cui si associa un flusso anterogrado sistolico ridotto e un flusso retrogrado diastolico aumentato a tal punto da determinare un flusso netto retrogrado. (23,29,38,39)

Per semplicità Ruskamp et al. (29) descrissero originariamente solo tre tipi di IFI, includendo il tipo 2 e il tipo 4, con indice rispettivamente pari a 1 e a 0, nelle altre classi. Ciononostante, il significato di tale indice resta lo stesso. (13,29)

Tipo	IFI	Caratteristiche del flusso
I	> 1	Flusso anterogrado in sistole e diastole
II	1	Assenza di flusso diastolico
III	0-1	Flusso retrogrado in diastole, ma flusso netto anterogrado
IV	0	Flusso retrogrado e anterogrado uguali
V	<0	Flusso netto retrogrado

*Tabella II* Classificazione dell'Isthmic Flow Index (IFI) in base alle caratteristiche del flusso.



*Figura 14* Esempi di curve Doppler di flusso nell'istmo aortico di feti FGR con i 5 tipi (in numeri romani) e i valori di IFI corrispondenti (in numeri arabi) associati a condizioni crescenti di severità (38,39)

L'Isthmic Flow Index si riduce progressivamente con l'avanzare dell'età gestazionale. In generale, la maggior parte dei feti sani presenta un'IFI di tipo 1,

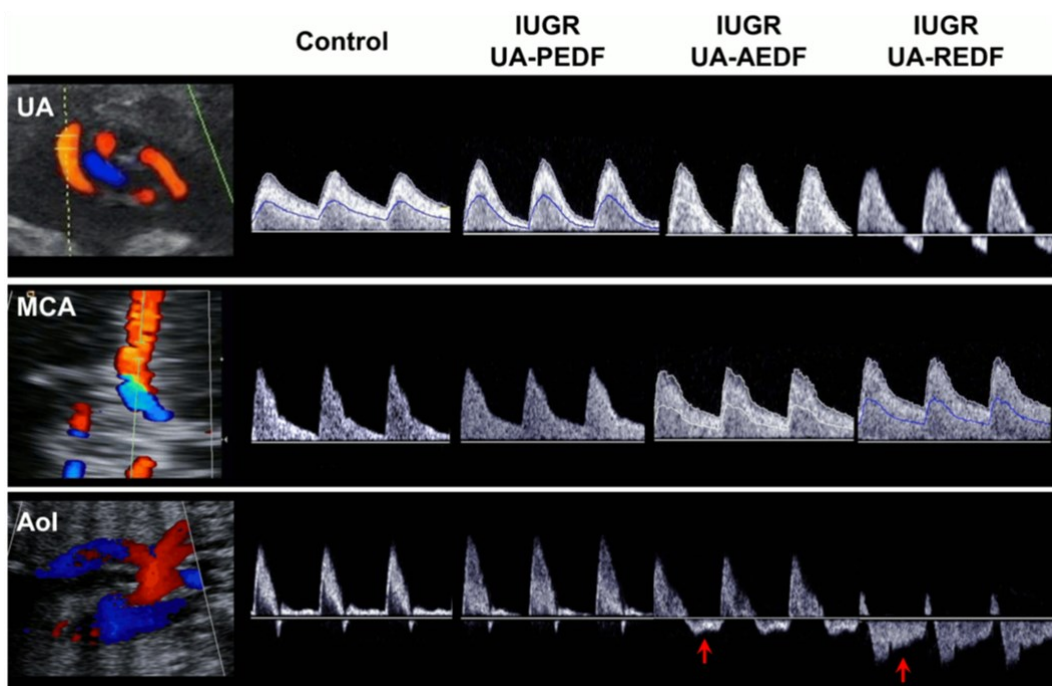
tuttavia nelle fasi finali della gravidanza è possibile riscontrare occasionalmente un'IFI di tipo 2. (29)

L'IFI, così com'è strutturato, risulta particolarmente sensibile ai cambiamenti di direzione del flusso diastolico, fornendo informazioni non solo circa la direzione, ma indirettamente anche sul volume di flusso. Infatti, tanto più alto è il valore dell'indice e maggiore è il volume del flusso diastolico anterogrado; viceversa, tanto più basso è l'IFI e tanto maggiore è la componente retrograda del flusso durante la diastole. (29)

In conclusione, l'IFI si è rivelato utile per valutare in maniera oggettiva la severità delle condizioni fetali, senza trascurare l'effetto esercitato sull'istmo aortico dalle resistenze delle circolazioni periferiche e dall'efficienza delle pompe ventricolari. (29) Inoltre, la variabilità intra e inter-osservatore per tale indice è risultata essere molto bassa. (32) Tuttavia, il limite dell'IFI è la poca praticità, legata al fatto che per calcolare gli integrali di velocità è necessario tracciare manualmente le curve del flusso in sistole e in diastole: questo calcolo manuale, unito alla complessità della formula, richiede relativamente più tempo, a differenza di indici decisamente più immediati o calcolati in automatico, come ad esempio il PI. (13)

## 1.2.6 L'ISTMO AORTICO NEL FETO CON RITARDO DI CRESCITA

Nella *Figura 15* si osservano i flussi, ciascuno per tre cicli, nell'istmo aortico di quattro feti diversi: il primo a sinistra è di un feto normale, mentre i tre successivi sono di tre feti FGR tra la 31esima e la 34esima settimana di gravidanza con gradi progressivi di severità, identificati sulla base del flusso di fine diastole nell'arteria ombelicale (rispettivamente presente, assente o retrogrado). (40)

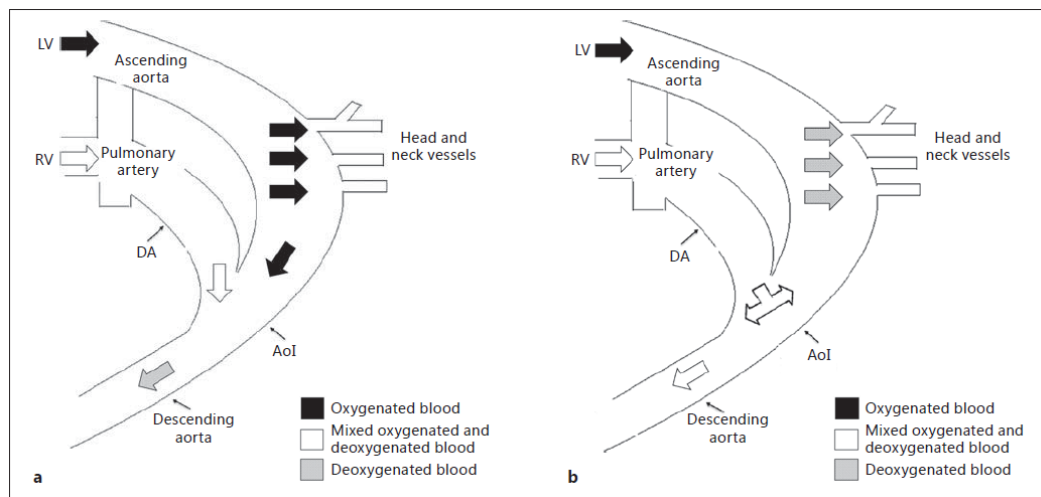


*Figura 15* Registrazioni Doppler di arteria ombelicale (UA), arteria cerebrale media (MCA) e istmo aortico (AoI) di quattro feti, il primo sano e i tre seguenti con FGR di gravità crescente, indicata dal flusso di fine diastole in arteria ombelicale presente (PEDF), assente (AEDF) o retrogrado (REDF). Le frecce rosse indicano il flusso retrogrado nell'istmo aortico durante la diastole. (22)

Con l'aumento di gravità del ritardo di crescita si sviluppano dei meccanismi di compenso emodinamico a livello splancnico e cerebrale. Il flusso a fine diastole nell'arteria ombelicale (UA) si riduce fino ad annullarsi o diventare retrogrado, il che corrisponde ad un'importante vasocostrizione splancnica. Al contrario, nell'arteria cerebrale media (MCA) si instaura un'importante vasodilatazione con riduzione degli indici di resistenza.

Il flusso nell'istmo aortico (AoI), che fa da spartiacque tra le due circolazioni in parallelo, cambia in funzione sia dell'aumento delle resistenze periferiche che della vasodilatazione cerebrale. Di conseguenza, nel feto FGR si assiste ad una progressiva inversione del flusso diastolico che va di pari passo con la gravità dell'insufficienza placentare: inizialmente vi è un annullamento del flusso solo a fine diastole (IFI di tipo 2) che poi evolve in un franco flusso retrogrado per tutta la durata della diastole (IFI di tipo 3). Tali alterazioni sono accompagnate anche da una riduzione del picco di flusso sistolico che determina nei casi più gravi un flusso netto retrogrado al bilancio di sistole e diastole (IFI di tipo 4 e 5), indicativo di grave ipossia cerebrale. (40)

Ricapitolando, nei feti sani il flusso nell'istmo aortico si modifica con l'avanzare della gravidanza, ma resta sempre anterogrado al netto di sistole e diastole. Invece nel feto FGR si possono osservare l'assenza o l'inversione del flusso diastolico fino ad un flusso netto prevalentemente retrogrado: tali alterazioni sono indicative di una riduzione delle resistenze cerebrali e di un aumento delle resistenze periferiche-placentari tali da determinare progressivamente un flusso retrogrado di sangue dal dotto arterioso al cervello, anziché in periferia. Ne consegue la contaminazione del sangue ossigenato (proveniente dal ventricolo sinistro) con sangue poco ossigenato (proveniente dal ventricolo destro), come illustrato nella *Figura 16*. Nei casi più gravi di flusso retrogrado, il sangue deossigenato raggiunge il cervello determinando ipossia cerebrale, responsabile di importanti morbidità neurologiche nel feto con ritardo di crescita. (26,38)



**Figura 16** Rappresentazione schematica di arco e istmo aortico lungo il piano sagittale. Le frecce indicano le direzioni dei flussi nei feti sani (a) e nei feti con ritardo di crescita (b). (38)

Diversi studi osservazionali condotti su feti con FGR hanno riscontrato che maggiori sono le alterazioni qualitative o quantitative del flusso nell'istmo aortico e tanto maggiore è la probabilità di riscontrare alterazioni anche in altri vasi. (13,37,41–43)

Sonesson et al. nel 1997 studiarono il Doppler di 100 feti FGR con un PI alterato dell'arteria ombelicale (UA-PI > 95esimo percentile), riscontrando una maggiore frequenza di alterazioni qualitative del flusso diastolico (assente o invertito) nell'istmo aortico rispetto all'arteria ombelicale. Inoltre, nei casi con già documentato flusso diastolico retrogrado dell'arteria ombelicale, le alterazioni dell'istmo erano ancora più pronunciate ed evidenti. (41) Invece, Benavides-Serralde et al. dimostrarono che nei feti FGR l'IFI si mantiene normale fintanto che nell'arteria ombelicale il PI è nel range di riferimento e inizia a ridursi progressivamente man mano che l'UA-PI supera il 95esimo percentile o il flusso diastolico diventa assente o retrogrado. (42) Tali risultati supportano l'ipotesi che vede l'istmo aortico come il primo segmento vascolare a manifestare un flusso diastolico invertito nell'insufficienza placentare ingravescente; inoltre, questo potrebbe essere il primo segno non invasivo di fallimento dei meccanismi di compenso emodinamico atti a contrastare l'ipossia cerebrale fetale nel ritardo di crescita. (25,41)

Nel 2002 e nel 2003 Mäkikallio et al. (44,45) ricercarono altre modificazioni della circolazione (sia arteriosa che venosa) e della funzionalità cardiaca associate al flusso netto retrogrado nell'istmo aortico dei feti con ritardo di crescita o insufficienza placentare. Innanzitutto, questi studi confermarono l'osservazione di Bonnin et al. (25) su feti di agnello, per cui il profilo velocimetrico dell'AoI può modificarsi ancor prima della comparsa di alterazioni dell'onda di flusso dell'arteria ombelicale (UA). Inoltre, nei feti con flusso retrogrado nell'AoI, sono stati osservati l'aumento del PI del dotto venoso e dell'arteria polmonare prossimale, oltre ad una maggiore frequenza di visualizzazione del flusso di sangue nelle arterie coronarie. Quest'ultimo riscontro venne descritto precedentemente da Baschat et al. (12) come effetto "heart-sparing", ovvero un meccanismo compensatorio di vasodilatazione coronarica atto ad aumentare il flusso di sangue al cuore in condizioni di ipossiemia fetale, in particolare quando si verifica un peggioramento acuto in una condizione cronica (acute-on-chronic hypoxia). Tale fenomeno è paragonabile al brain-sparing che avviene per preservare la vascolarizzazione del cervello, anch'esso organo nobile per eccellenza. Tali risultati fanno supporre che il contenuto ematico di ossigeno sia ridotto nel feto con flusso netto retrogrado nell'istmo aortico, il che costituisce anche una possibile spiegazione della maggiore incidenza di tagli cesarei per distress fetale rispetto al gruppo di feti con flusso netto anterogrado. (44,46)

Altri studi hanno confrontato gli indici Doppler tra feti sani e con ritardo di crescita: nei feti FGR si osserva la riduzione degli indici di velocità (PSV – Peak Systolic Velocity, EDV – End Diastolic Velocity e TAMXV – Time-Averaged Maximum Velocity) e l'aumento degli indici di resistenza (PI – Pulsatility Index e RI – Resistance Index) rispetto ai feti con adeguato potenziale di crescita, indipendentemente dalle caratteristiche del flusso diastolico. (13,37,47)

### 1.2.6.1 EARLY-ONSET FGR

Gli studi sul Doppler dell'istmo aortico fetale si sono concentrati, per la maggior parte, sulla forma più grave di ritardo di crescita, ovvero l'early-onset FGR, allo scopo di valutarne la possibile funzione in ambito clinico nella scelta del migliore momento per il parto, al fine di prevenire complicanze pre e postnatali.

Nel 2008 Del Río et al. hanno valutato l'istmo aortico di 51 feti FGR pretermine, riscontrando una forte associazione tra la presenza di flusso retrogrado (IFI di tipo III, IV o V) e l'outcome perinatale sfavorevole, in particolare la morte endouterina fetale. Inoltre, sia l'aumento del DV-PI che dell'AoI-PI si sono rivelati rappresentativi del verificarsi di un outcome avverso in modo indipendente e statisticamente significativo. È importante notare che nell'80% (4/5) dei feti studiati la comparsa di un flusso netto retrogrado nell'istmo aortico ha preceduto di 24-48 ore l'assenza o l'inversione del flusso diastolico nel dotto venoso. Di conseguenza gli autori concludono che la valutazione Doppler combinata di istmo e dotto venoso potrebbe essere un potenziale ausilio nella pratica clinica, a fronte di studi con una maggiore numerosità campionaria che avvalorino tale ipotesi. (37)

Nello stesso anno un piccolo campione di 31 feti con early-onset FGR severo in assenza di complicanze materne (ad esempio pre-eclampsia) studiati da Rizzo et al. ha confermato i risultati precedenti grazie al riscontro di un AoI anomalo in tutti i feti con flusso diastolico invertito nel dotto venoso. Anche alla valutazione longitudinale nel corso della gravidanza si è osservato che la progressione delle modificazioni emodinamiche di tali feti interessa prima l'AoI e solo successivamente il DV. Inoltre, nei feti con DV normale e flusso retrogrado nell'AoI si è osservato un minor intervallo di tempo prima del parto rispetto ai feti con flusso anterogrado nell'istmo, indipendentemente da età gestazionale, peso alla nascita e severità del ritardo di crescita. (34)

Nel 2009 Hernandez-Andrade et al. hanno eseguito un'analisi multivariata sulla base dell'età gestazionale e di altri indici Doppler oltre all'IFI (UA-PI, MCA-PI, DV-PI, MPI) in un gruppo di 97 feti FGR pretermine. Hanno così evidenziato che il flusso retrogrado nell'istmo aortico, quando considerato singolarmente, presenta una buona associazione con la morte perinatale, ma quando usato in combinazione con il DV-PI non aggiunge alcun valore alla sua capacità di predire la mortalità.

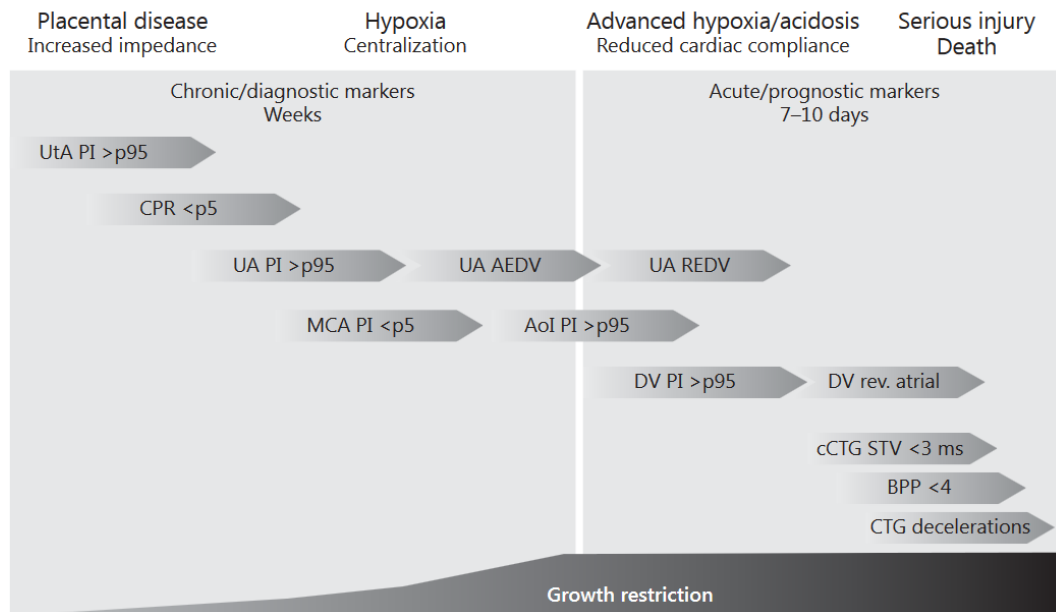
(48) Tuttavia, questo studio ha analizzato esclusivamente l'outcome di mortalità perinatale, tralasciando la morbidità neurologica di cui l'IFI è un buon predittore, stando ai risultati di altri studi precedenti. (39,49)

Nello stesso anno Figueras et al. hanno analizzato i dati di 162 ecografie eseguite su 46 feti SGA nati prima della 34esima settimana di gravidanza per valutare le variazioni nel tempo dell'istmo aortico in relazione ad altri parametri Doppler già usati nella pratica clinica come indicatori di benessere fetale. I risultati dimostrano che UA-PI e MCA-PI si alterano linearmente nel tempo sfiorando il range di 5°-95° percentile in media 24 e 20 giorni prima del parto, rispettivamente. Invece AoI-PI e DV-PI superano il cut-off rispettivamente 13 e 6 giorni prima del parto. (50)

Gli stessi risultati sono stati riconfermati nel 2011 da Cruz-Martinez et al. su un totale di 430 ecografie eseguite su 115 feti FGR: in questo caso AoI-PI e DV-PI hanno superato il 95° percentile in media 12 giorni e 5 giorni prima del parto, rispettivamente. (51) Due anni più tardi, anche Abdelrazzaq et al. hanno osservato un flusso retrogrado nell'AoI approssimativamente 15-20 giorni dopo alterazioni del flusso di UA e MCA e circa 3-7 giorni prima della comparsa di anomalie nel flusso del DV. (52)

Dunque, su una scala temporale di progressivo aggravamento delle condizioni fetali l'istmo aortico si viene a collocare, sulla base di queste osservazioni, a metà tra i segni precoci di insufficienza placentare (alterazioni di flusso di arteria ombelicale e arteria cerebrale media) e i segni tardivi di scompenso cardiaco (alterazioni del flusso di sangue nel dotto venoso), come rappresentato nella *Figura 17*.





**Figura 17** Scala temporale del progressivo deterioramento dei parametri Doppler nell'early-onset FGR. L'AoI si colloca a metà tra i marker precoci diagnostici e i marker tardivi prognostici. Lo schema rappresenta la relazione temporale media tra le varie alterazioni, mentre la durata reale di questa progressione dipende dalla severità dell'insufficienza placentare. Ciononostante, la sequenza è relativamente costante, soprattutto per quanto riguarda i segni tardivi. (8)

In sintesi, la comparsa di alterazioni del flusso diastolico nell'istmo aortico nei feti FGR pretermine si verifica circa una settimana prima rispetto al dotto venoso, le cui alterazioni indicano spesso una compromissione fetale già avanzata con acidosi. L'identificazione della progressione dall'ipossia all'acidosi è cruciale per individuare il momento ottimale per finalizzare la gravidanza, al fine di prevenire la morte del feto. Per tali ragioni, l'istmo, che è l'unico vaso a ricevere sangue da entrambi i ventricoli, potrebbe costituire un valido aiuto in ecografia, in aggiunta agli indici già utilizzati, per la valutazione del benessere fetale e per un più accurato timing del parto.

### 1.2.6.2 LATE-ONSET FGR E SGA

Il Doppler dell'arteria ombelicale (UA) ha un ruolo fondamentale nella valutazione della funzione placentare, al fine di distinguere tra i feti SGA e gli early-onset FGR. Tuttavia, questo parametro ecografico non permette di individuare le forme tardive di insufficienza placentare, di conseguenza è necessario ricercare nuovi indicatori per l'identificazione dei late-onset FGR. (53)

I risultati di alcuni studi suggeriscono che la valutazione dell'istmo aortico nei feti SGA (Small for Gestational Age) potrebbe contribuire alla distinzione tra i veri SGA e i late-onset FGR, esposti ad un maggior rischio di complicanze.

Nel dettaglio, nel 2011 Cruz-Martinez et al. hanno studiato AoI-PI, DV-PI e MPI (Myocardial Performance Index) di 356 feti, di cui 178 SGA con UA-PI normale (EFW < 10° percentile e UA-PI < 95° percentile) e 178 controlli sani: hanno così evidenziato l'assenza di differenze di DV-PI tra i due gruppi, ma un significativo aumento dei valori medi di AoI-PI e MPI nei feti SGA rispetto ai controlli. In più, il 7,3% dei feti SGA presentava un flusso netto retrogrado di sangue nell'istmo aortico, che non è stato riscontrato in nessuno dei controlli. Di conseguenza, questo studio è stato il primo a dimostrare la presenza di flusso diastolico retrogrado nell'istmo aortico anche in presenza di resistenze normali a livello dell'arteria ombelicale (UA-PI normale): si tratta di soli 13 casi, ma di questi l'84,6% è stato sottoposto ad un taglio cesareo di emergenza per distress fetale, mentre il restante 15,4% ha sviluppato acidosi neonatale. Questo suggerisce che alcuni feti SGA siano in realtà dei late-onset FGR con forme lievi di insufficienza placentare, che rientrano nei normali cut-off dell'UA-PI e che potrebbero essere identificati precocemente con lo studio Doppler dell'istmo aortico riducendo così il rischio di complicanze. (53)

Uno studio simile condotto da Kennelly et al. ha confrontato gli indici Doppler dell'istmo aortico, allo scopo di stabilirne i valori di riferimento, in 72 feti AGA, 48 SGA con Doppler dell'arteria ombelicale normale e 10 FGR con alterazioni velocimetriche dell'arteria ombelicale. Dai risultati si evince che i parametri Doppler dell'AoI non presentano differenze tra i feti AGA e SGA. Inoltre, nei feti FGR pretermine non si manifestano alterazioni di AoI-PI o AoI-PSV tali da predire la fase di scompenso emodinamico meglio di altri parametri già in uso nella pratica

clinica, quali il profilo biofisico o il DV-PI. Tuttavia, questo studio presenta dei limiti importanti legati al numero esiguo di feti FGR studiati, pertanto questi risultati necessitano di una conferma su un campione più grande. (36)

Nel 2018, Villalaín et al. hanno studiato l'outcome perinatale di 148 feti con diagnosi di late-onset FGR suddivisi in due gruppi: il primo composto da 79 feti con flusso anterogrado nell'istmo aortico e il secondo formato da 69 feti con flusso retrogrado. I risultati dimostrano l'assenza di differenze statisticamente significative negli outcome perinatali tra i due gruppi, concludendo che l'utilità clinica del Doppler dell'istmo nel predire la prognosi nei feti con late-onset FGR sia dubbia. (33)

Ancora più recentemente, nel 2021, Turgut et al. (54) hanno eseguito uno studio prospettico dividendo 73 gestanti in tre gruppi (AGA, SGA e FGR) seguendo le indicazioni del consenso di Delphi (1). I risultati non hanno evidenziato alcuna differenza degli indici Doppler dell'istmo aortico tra i vari gruppi. Infine, gli autori concludono che la velocimetria Doppler dell'istmo aortico non fornisce informazioni clinicamente rilevanti per la previsione della modalità del parto o dell'outcome perinatale nei feti con late-onset FGR.

In conclusione, ad oggi non è possibile considerare il Doppler dell'istmo aortico come parametro utile nella pratica clinica per distinguere tra i feti SGA, costituzionalmente piccoli, e i late-onset FGR, che presentano un ritardo di crescita per un'insufficienza placentare insorta nelle fasi finali della gravidanza. (13)

### **1.2.6.3 OUTCOME PERINATALE E SVILUPPO NEUROLOGICO**

Molti autori hanno studiato il ruolo dell'istmo aortico come predittore a breve termine di morbidità e mortalità perinatale e a lungo termine di disturbi del neurosviluppo, con risultati contrastanti. In alcuni studi il flusso alterato nell'AoI risulta correlato ad esiti avversi perinatali, soprattutto neurologici (39,46,49,52,55,56), mentre altri studi non hanno riscontrato tale associazione (57–59).

Nel 2001 Fouron et al. (49) hanno studiato retrospettivamente 44 feti con insufficienza placentare (UA-PI > 95° percentile), divisi in due gruppi in base al flusso netto anterogrado (39 feti) o retrogrado (5 feti) nell'istmo aortico. A seguire, hanno eseguito una valutazione standardizzata dello stato neurologico di questi bambini tra i 2 e i 4 anni di età, riscontrando la presenza di deficit neurologici in tutti i bambini con flusso prevalentemente retrogrado nell'AoI prima della nascita, con un rischio relativo pari a 2 rispetto all'altro gruppo di studio. Dunque tale studio, seppure con un piccolo numero di casi, suggerisce la possibilità di considerare l'IFI come un indice semplice, quantitativo e indiretto del grado di ossigenazione cerebrale; si tratta però di un indice a bassa sensibilità, infatti quasi il 50% dei bambini con neurosviluppo non ottimale avevano un flusso netto anterogrado al Doppler dell'AoI.

Nel 2005 sempre Fouron et al. (39) hanno pubblicato uno studio molto simile al precedente, questa volta confrontando l'IFI con l'outcome neurologico tra i 2 e i 5 anni di età. I risultati dimostrarono una significativa correlazione: i bambini con deficit del neurosviluppo presentavano, prima della nascita, un'IFI più basso. Se ne deduce che tanto più il flusso nell'istmo aortico è invertito, tanto più basso è l'IFI e tanto più alto è il rischio di un danno cerebrale prenatale di tipo ipossico. Tuttavia, lo sviluppo neurologico è influenzato anche da fattori diversi dall'ipossia fetale che potrebbero spiegare perché anche il 40% di bambini con IFI maggiore di 1 presentava alterazioni neurologiche.

Nel 2012 Cruz-Lemini et al. hanno condotto uno studio multicentrico su una coorte di 157 feti con early-onset FGR per stabilire l'influenza dell'età gestazionale e di vari indici Doppler cardiovascolari sul rischio di morte perinatale. Sebbene l'analisi univariata riscontrasse una correlazione, all'analisi multivariata non è risultata alcuna associazione tra l'IFI e la morte perinatale, suggerendo uno scarso ruolo dell'AoI nella previsione della mortalità perinatale. (57)

L'anno successivo Abdelrazzaq et al. (52) hanno studiato 31 feti FGR, divisi in base alla direzione del flusso nell'istmo aortico (anterogrado se  $IFI \geq 1$  o retrogrado se  $IFI < 1$ ) con l'obiettivo di confrontare l'outcome perinatale tra i due gruppi. A conferma degli studi precedenti (46), i tassi di morbilità e mortalità erano significativamente maggiori nel gruppo di feti con flusso retrogrado. Tuttavia, non

sono risultate differenze per quanto riguarda le condizioni di sindrome da distress respiratorio, emorragia intraventricolare, displasia broncopolmonare o enterocolite necrotizzante, ad eccezione della sepsi neonatale, più frequente nei feti con flusso retrogrado nell'AoI. La sensibilità dell'IFI nella predizione di morbidità e mortalità si è rivelata maggiore rispetto a numerosi altri parametri, quali assenza/inversione di flusso di UA e DV, MCA-PI, AoI-PI e nascita prima delle 28 settimane. Oltre all'IFI, anche PI e RI dell'AoI sono associati in modo statisticamente significativo allo sviluppo di complicanze perinatali e morte fetale.

Al contrario, nel 2014 Ropacka-Lesiak et al. hanno riproposto uno studio sovrapponibile al precedente su 33 feti FGR senza riscontrare alcuna differenza di outcome perinatale tra i due gruppi e tantomeno alterazioni di altri parametri velocimetrici correlabili al flusso retrogrado nell'AoI. (58)

Infine, lo studio PORTO (60), studio multicentrico pubblicato nel 2013, ha considerato i parametri ecografici di 1116 feti FGR per definire quali indici siano correlati alla mortalità e alla morbidità perinatale. Un'ulteriore analisi dello stesso studio (61) ha cercato di ricostruire la sequenza progressiva e prevedibile di alterazione dei parametri Doppler nel feto con ritardo di crescita. Solo nel 5% dei casi è stato riscontrato un flusso anomalo nell'istmo aortico e, tra tutti i casi di outcome perinatale avverso, solo nel 3,5% dei casi l'AoI presentava alterazioni.

In conclusione, ad oggi l'istmo aortico risulta un buon predittore di sviluppo neurologico alterato, tuttavia il suo ruolo nella possibile previsione della morbidità e della mortalità perinatale è ancora dubbio. Inoltre, la bassa prevalenza di anomalie giustifica il sospetto che tale parametro possa non avere un potenziale ruolo nella pratica clinica. (13) Alcuni autori quali Figueras, Gratacòs e Tantuway sostengono che il flusso retrogrado nell'AoI potrebbe essere già inserito nei protocolli clinici come segno di insufficienza placentare severa e potrebbe giustificare la scelta di eseguire un taglio cesareo elettivo oltre le 34 settimane gestazionali. (8,56) Tuttavia sono necessari ulteriori studi per definire meglio la possibile utilità dell'istmo nel management clinico del ritardo di crescita, prima che esso venga inserito ufficialmente nei protocolli.

## **2. SCOPO DELLO STUDIO**

Nei feti con Fetal Growth Restriction (FGR), in risposta all'insufficienza placentare, si instaurano dei meccanismi di compenso emodinamico atti a garantire la vascolarizzazione degli organi nobili: in particolare si sviluppano vasodilatazione cerebrale e cardiaca e vasocostrizione splancnica, che con il tempo possono determinare scompenso cardiaco con ipossia cerebrale e morte. Non essendoci alcuna terapia intrauterina, l'unico sistema di intervento è un corretto timing del parto, in un giusto equilibrio tra prematurità e scompenso emodinamico. In questo frangente può essere d'aiuto, in aggiunta agli altri indicatori di benessere fetale già utilizzati nella pratica clinica, la registrazione dei flussi nell'istmo aortico, realizzabile con il Doppler sia sul piano longitudinale sia sul piano trasverso, con l'ausilio di specifici punti di repere. In seguito, il flusso può essere valutato sia qualitativamente osservandone la curva, sia quantitativamente con diversi indici di velocità e di resistenza.

Al giorno d'oggi il flusso nell'istmo aortico è un parametro ancora in fase di studio che in futuro potrebbe essere d'aiuto nella pratica clinica per individuare il timing del parto più appropriato, in quanto le sue alterazioni sono precoci rispetto ad altri parametri e indicative di evoluzione verso la fase di scompenso emodinamico con ipossia fetale e prognosi perinatale più severa.

Lo scopo principale di questo studio consiste nell'analizzare per la prima volta la profondità dell'incisura tra sistole e diastole nel profilo Doppler dell'istmo aortico, al fine di valutare un'eventuale correlazione del Notch Index con la severità del ritardo di crescita e con l'outcome perinatale dei feti FGR.

### **3. MATERIALI E METODI**

#### **3.1 TIPOLOGIA DI STUDIO**

Si tratta di uno studio retrospettivo condotto tra luglio 2021 e luglio 2022 presso il servizio di diagnosi prenatale della Clinica Ostetrica Ginecologica di Padova.

#### **3.2 PAZIENTI**

Si tratta di 148 pazienti tra la 20esima e la 40esima settimana di gravidanza afferite presso il Servizio di Diagnosi Prenatale a seguito dell'invio per un sospetto difetto di crescita fetale, per ulteriore valutazione, oppure riscontrato nel corso di un'indagine di screening del terzo trimestre.

Di ciascuna paziente, si sono raccolti: età, parità, etnia, settimana gestazionale alla diagnosi e di ogni ecografia di controllo; inoltre, sono stati registrati peso fetale stimato, percentile del peso stimato e della circonferenza addominale, Doppler fetali (dall'arteria ombelicale, alla cerebrale media, al dotto venoso, all'istmo aortico) e Doppler materni (arterie uterine).

Le pazienti, a seguito della conferma della diagnosi, hanno quindi ricevuto un follow up ecografico volto alla valutazione della biometria fetale ogni 15 giorni e del benessere fetale ogni 7 giorni.

Ai fini dello studio, i feti sono stati divisi in cinque gruppi:

1. AGA (appropriate for gestational age), con un EFW tra il 10° e il 90° percentile per epoca gestazionale;
2. SGA (small for gestational age), con solo EFW <10° percentile.

Nei tre gruppi successivi i feti FGR (fetal growth restriction) sono stati suddivisi secondo la new Delphi classification (1) in:

3. FGR A, con solo EFW <3° percentile;
4. FGR B, con EFW <10° percentile e UtA-PI >95° percentile;
5. FGR C, con EFW <10° percentile e UA-PI >95° percentile.

I criteri di esclusione applicati sono stati: feti LGA (large for gestational age) con EFW >90° percentile, gravidanze gemellari, malformazioni fetali, infezioni materne e fetali ed anomalie cromosomiche.

Al parto, sono stati raccolti: età gestazionale al parto, modalità del parto, sesso, peso e lunghezza alla nascita, Apgar score a 5 minuti dal parto, necessità di manovre rianimatorie, invio del neonato al nido o TIN (terapia intensiva neonatale). L'outcome avverso composto comprendeva i seguenti outcome della gravidanza: pre-eclampsia, distress fetale (taglio cesareo per cause fetali, i.e. frequenza cardiaca fetale anormale), ospedalizzazione in TIN, necessità di rianimazione cardiopolmonare fetale, Apgar score a 5 minuti inferiore a 7.

I percentili sono stati calcolati come segue: MCA secondo Baschat, 2003 (62); UA-PI secondo Arduini, 1990 (63); BW secondo Fenton, 2013 (64) e Hadlock; MCA-PSV (MoM) secondo Mari, 2002 (65); EFW secondo Hadlock IV e EFW (percentili) secondo Hadlock, 1991(66); altri secondo iObstetrics.

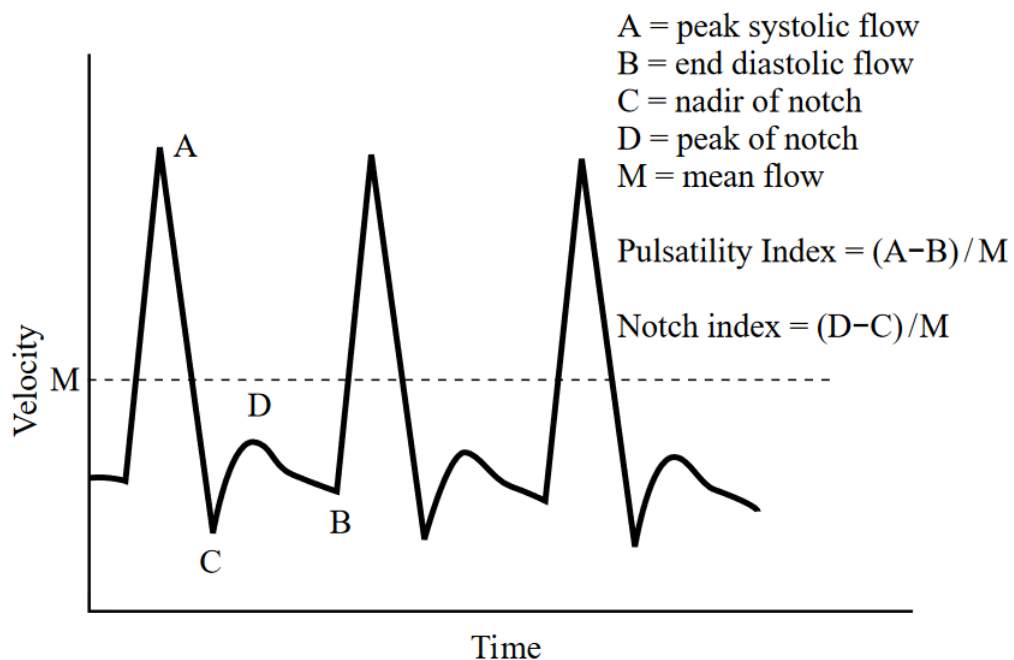
### **3.3 MISURAZIONI ECOGRAFICHE**

Tutti i campionamenti ecografici sono stati svolti da un singolo ecografista esperto mediante l'ausilio di ecografi Voluson E8 con sonda transaddominale multifrequenza dotata di metodica color-Doppler. Tutte le registrazioni usate per le misurazioni sono state acquisite in assenza di movimenti fetali e i piani di scansione del Doppler sono stati corretti al fine di ottenere un angolo di insonazione il più possibile vicino allo 0. I campionamenti sono stati eseguiti per almeno tre cicli cardiaci e quando possibile si è eseguita la misurazione automatica degli indici Doppler, altrimenti si è proceduto al disegno manuale delle curve velocimetriche e al calcolo di altri parametri con un ecografo Voluson E10.

L'istmo aortico è stato campionato sul piano sagittale (LAA) o sul piano trasverso (3VT) come indicato negli studi precedenti (13), in base alla posizione del feto nel corso dell'esame e alla facilità di acquisizione dell'immagine. Per ciascun feto sono stati calcolati automaticamente gli indici Doppler (PSV, EDV, PI, RI) di arteria ombelicale (UA), arteria cerebrale media (MCA), dotto venoso (DV), arterie uterine (UtA) e istmo aortico (AoI). A seguire, un singolo operatore ha provveduto



manualmente alla misurazione del VTI sistolico e diastolico dell'AoI, ai fini del calcolo dell'Isthmic Flow Index ( $IFI = (S+D)/S$ ). Inoltre, si è identificata l'incisura alla transizione sistole-diastole nella curva di flusso dell'AoI per poi effettuare la misurazione delle velocità al nadir (N) e allo zenith (Z), rispettivamente l'estremo inferiore e superiore. Con questi dati si è proceduto al calcolo di un indice standardizzato chiamato Notch Index (NI), dato dal rapporto tra la profondità dell'incisura – ovvero la differenza tra zenith e nadir – e la velocità media del flusso, ricavata dalla formula del Pulsatility Index (PI). In altre parole, la formula del Notch Index può essere trascritta come segue:  $NI = (Z-N)/TAMXV$  (si veda la *Figura 18*).



*Figura 18* Calcolo del Notch Index (67)

### 3.4 ANALISI STATISTICA

In questo studio, l'analisi statistica è stata eseguita utilizzando il programma R (68). In particolare, si è considerato come significativo un p-value inferiore a 0.05. Le caratteristiche delle variabili sono state presentate nelle tabelle successive come mediana e range interquartile (IQR) nel caso di variabili non-parametriche continue; come media  $\pm$  deviazione standard nel caso di variabili parametriche

continue. Le caratteristiche delle variabili dicotomiche sono state presentate come percentuale e valori assoluti, escludendo i valori mancanti (NA). Il test di Kolmogorov-Smirnov ha valutato la distribuzione delle variabili continue per stabilire se la distribuzione fosse normale o meno. Nel caso di variabili continue sono stati usati anche i seguenti test statistici: t-test o one-way ANOVA per le variabili parametriche e test di Wilcoxon o test di Kruskal-Wallis per le variabili non parametriche. Il test chi-quadro o il test esatto di Fisher sono stati utilizzati per le variabili dicotomiche, quando appropriati. È stata eseguita anche una regressione logistica univariata e multivariata.

## 4 RISULTATI

Durante il periodo di studio sono state valutate 148 gravidanze singole. La *tabella III* riporta le principali caratteristiche della popolazione osservata.

La mediana dell'età materna era 32 anni (intervallo 29-36) e il 46,62% delle gestanti non aveva avuto gravidanze precedenti. I feti studiati erano così distribuiti tra i vari gruppi: 85 AGA (57,43%), 28 SGA <10° percentile (18,92%) e 35 FGR (23,65%). I feti FGR sono stati ulteriormente divisi in tre gruppi: 18 feti FGR A con solo EFW <3° percentile (12,16%); 12 FGR B con EFW <10° percentile e UtA-PI >95° percentile (8,11%); 5 FGR C con EFW <10° percentile e UA-PI >95° percentile (3,38%).

Il parto è stato espletato ad un'età gestazionale mediana pari a 38 settimane con le seguenti modalità: parto vaginale (60,81%), parto vaginale operativo (2,03%) e taglio cesareo (37,16%, di cui 1 su 5 per cause fetali). Alla nascita i neonati pesavano in media 2870 grammi (2450-3280) ed erano di sesso femminile nel 58,4% dei casi.

L'outcome avverso composto si è verificato nel 15,74% delle gravidanze, di cui 11 feti hanno sviluppato distress fetale che ha richiesto l'esecuzione di taglio cesareo, 3 sono stati ricoverati in TIN e 2 gravidanze sono state complicate da pre-eclampsia.

<b>CARATTERISTICHE DELLA POPOLAZIONE</b>	
Età materna (anni)	32 (29-36)
Nulliparità	46.62% (69/148)
Sesso del feto	
Femmina	58.4% (73/125)
Maschio	41.6% (52/125)
Classificazione dei gruppi	
AGA	57.43% (85/148)
SGA <10° percentile	18.92% (28/148)
FGR A	12.16% (18/148)
FGR B	8.11% (12/148)
FGR C	3.38% (5/148)
<b>CARATTERISTICHE NEONATALI ED OUTCOME</b>	
Età gestazionale al parto (settimane)	38 (37-39.75)
Peso neonatale (grammi)	2870 (2450-3280)
Apgar score (a 5 minuti)	10 (9-10)
Modalità del parto	
Parto vaginale	60.81% (90/148)
Parto vaginale operativo	2.03% (3/148)
Taglio cesareo	37.16% (55/148)
TC per cause fetali	7.43% (11/148)
Ricovero in TIN	2.03% (3/148)
Pre-eclampsia	1.35% (2/148)
Outcome avverso composto	15.74% (17/108)

**Tabella III** Caratteristiche principali della popolazione oggetto dello studio.

La *Tabella IV* mostra le caratteristiche principali degli esami ecografici e dei relativi indici Doppler studiati. Le valutazioni ecografiche sono state svolte in media a 32 settimane gestazionali e il peso fetale stimato medio era 1700 grammi, corrispondente al 20° percentile.

<b>CARATTERISTICHE DELL'ESAME ECOGRAFICO</b>	
Età gestazionale all'esame ecografico (settimane)	31.57 (26.82-34.86)
EFW (grammi)	1697.57 (906.29-2143.36)
EFW (percentili)	20.25 (6.02-50.18)
<b>Doppler fetale</b>	
UA-PI	1.02 (0.88-1.17)
UA-PI (percentili)	42.7 (24.91-62.33)
MCA-PI	1.8 ( $\pm$ 0.41)
MCA-PI (percentili)	41.62 (20.05-67.16)
MCA-PSV (cm/s)	39.31 (32.17-49.33)
MCA-PSV (MoM)	0.91 (0.81-1.05)
CPR	1.69 (1.42-2.08)
CPR (percentili)	26.58 (9.87-54.52)
DV-PI	0.45 (0.36-0.57)
DV-PI (percentili)	11.97 (3.7-27.52)
<b>Istmo aortico</b>	
IFI	1.26 (1.17-1.35)
AoI VTI sistolico in 60s (cm)	1218.33 (960.86-1437.55)
AoI VTI sistolico per 100g di feto in 60s (cm/100g)	79.68 (54.2-146.92)
AoI VTI diastolico in 60s (cm)	320.31 (239.41-426.03)
AoI VTI diastolico per 100g di feto in 60s (cm/100g)	21.3 (13.61-42.13)
AoI notch index	0.07 (0.03-0.14)
<b>Doppler materno</b>	
UtA-PI medio	0.73 (0.6-0.86)
UtA-PI medio (percentili)	36.83 (8.12-74.41)
UtA notch index medio	0 (0-0.04)
UtA VTI sistolico medio (cm)	23.37 (19.28-29.63)
UtA VTI sistolico medio in 60s (cm)	1984.17 (1545.62-2614.43)

*Tabella IV* Caratteristiche principali degli esami ecografici e degli indici Doppler valutati.

La *Tabella V* illustra la distribuzione delle caratteristiche della popolazione tra i diversi gruppi con le rispettive significatività statistiche. In particolare, si osserva una differenza statisticamente significativa tra le età gestazionali al parto dei gruppi FGR B ed FGR C rispetto agli altri gruppi (vs AGA, SGA e FGR A) e tra loro stessi (FGR B vs FGR C), con una mediana rispettivamente di 36 e 34 settimane gestazionali. Le modalità del parto differiscono significativamente al confronto tra feti AGA vs FGR A ed AGA vs FGR C (ma non tra feti AGA vs FGR B), con una riduzione dei parti per via vaginale ed un aumento dei tagli cesarei. Sono nati con il taglio cesareo 11 su 18 feti FGR A (61,11%) e 4 su 5 feti FGR C (80,00%), mentre solo 25 feti AGA su 85 (29,41%) sono nati con tale modalità. Tuttavia, non ci sono differenze tra i diversi gruppi nel tasso di tagli cesarei motivati da problemi fetali. Infine, non si riscontrano differenze significative nella presenza di outcome avverso composto tra i cinque gruppi oggetto di studio.

	<b>AGA</b> (85)	<b>SGA</b> <b>&lt;10°</b> <b>perc.</b> (28)	<b>FGR A</b> (18)	<b>FGR B</b> (12)	<b>FGR C</b> (5)	<b>P</b>
<b>Caratteristiche della popolazione</b>						
Età materna (anni)	32.00 (29.00-36.00)	33.00 (28.75-35.25)	32.50 (32.00-38.75)	30.50 (27.75-39.00)	31.00 (31.00-31.00)	9
Nulliparità	42.35% (36/85)	50.00% (14/28)	50.00% (9/18)	41.67% (5/12)	100.00% (5/5)	4,7,9, 10
<b>Sesso del feto</b>						
Femmina	56.72% (38/67)	62.50% (15/24)	76.47% (13/17)	33.33% (4/12)	60.00% (3/5)	8
Maschio	43.28% (29/67)	37.50% (9/24)	23.53% (4/17)	66.67% (8/12)	40.00% (2/5)	8

	<b>AGA</b> (85)	<b>SGA</b> <b>&lt;10°</b> <b>perc.</b> (28)	<b>FGR A</b> (18)	<b>FGR B</b> (12)	<b>FGR C</b> (5)	<b>P</b>
<b>Caratteristiche neonatali ed outcome</b>						
Età gestazionale al parto (settimane)	38.00 (38.00-40.00)	39.00 (38.00-40.00)	39.00 (37.00-40.00)	36.00 (35.75-38.00)	34.00 (32.00-34.00)	3,4,6, 7,8,9, 10
Peso neonatale (grammi)	3215.00 (2860.00 - 3382.50)	2830.00 (2618.75 - 2981.25)	2410.00 (2180.00 - 3138.00)	1982.50 (1780.00 - 2438.75)	1810.00 (1405.00 - 1830.00)	1,2,3, 4,6,7, 9
Apgar score (a 5 minuti)	10.00 (10.00-10.00)	10.00 (10.00-10.00)	9.00 (8.75-10.00)	10.00 (8.00-10.00)	9.00 (8.50-9.00)	2,3,4, 5,6,7
<b>Modalità del parto</b>						
Parto vaginale	68.24% (58/85)	67.86% (19/28)	33.33% (6/18)	50.00% (6/12)	20.00% (1/5)	2,4,5
Parto vaginale operativo	2.35% (2/85)	0.00% (0/28)	5.56% (1/18)	0.00% (0/12)	0.00% (0/5)	NS
Taglio cesareo	29.41% (25/85)	32.14% (9/28)	61.11% (11/18)	50.00% (6/12)	80.00% (4/5)	2,4
TC per cause fetali	4.71% (4/85)	7.14% (2/28)	11.11% (2/18)	16.67% (2/12)	20.00% (1/5)	NS
Ricovero in TIN	0.00% (0/85)	0.00% (0/28)	5.56% (1/18)	8.33% (1/12)	20.00% (1/5)	NS
Pre-eclampsia	2.35% (2/85)	0.00% (0/28)	0.00% (0/18)	0.00% (0/12)	0.00% (0/5)	NS
Outcome avverso composto	10.71% (6/56)	9.52% (2/21)	18.75% (3/16)	36.36% (4/11)	50.00% (2/4)	NS

**Tabella V** Distribuzione delle caratteristiche della popolazione tra i vari gruppi. Differenze statisticamente significative ( $p < 0.05$ ): 1) AGA vs SGA <10° percentile; 2) AGA vs FGR A; 3) AGA vs FGR B; 4) AGA vs FGR C; 5) SGA <10° percentile vs FGR A; 6) SGA <10° percentile vs FGR B; 7) SGA <10° percentile vs FGR C; 8) FGR A vs FGR B; 9) FGR A vs FGR C; 10) FGR B vs FGR C.

La *Tabella VI* mostra le differenze tra i gruppi al primo esame ecografico svolto presso il nostro Servizio di Diagnosi Prenatale. Non ci sono differenze significative tra le età gestazionali alla valutazione ecografica dei feti FGR. La mediana dei percentili dei pesi fetali stimati è 42.22 per i feti AGA, 8.98 per i feti SGA e nei tre gruppi di FGR A, B e C è rispettivamente 1.33, 3.13 e 5.17 percentili.

Il Cerebro-Placental Ratio (CPR) risulta significativamente ridotto al confronto tra i feti FGR B vs AGA e tra i feti FGR C vs AGA, SGA ed FGR A; le mediane sono rispettivamente di 37.48 percentili per i feti AGA, 29.47 per gli SGA, 19.18 per gli FGR A, 10.51 per gli FGR B e 3.55 per i feti FGR C. Invece il DV-PI non presenta differenze tra i gruppi oggetto di studio.

In particolare, il notch index dell'istmo aortico (AoI-NI) risulta aumentato nel gruppo di feti FGR C, con un valore mediano di 0.26 (0.25-0.81) e una differenza statisticamente significativa al confronto con tutti gli altri gruppi (FGR C vs AGA, SGA, FGR A e FGR B). Tale indice nei feti FGR C è oltre il doppio rispetto agli altri gruppi, compresi i feti FGR A e FGR B: questi ultimi presentano valori mediani rispettivamente di 0.04 (0.00-0.09) e 0.09 (0.07-0.16) senza differenze significative rispetto ai feti AGA e SGA, con valori rispettivamente di 0.07 (0.03-0.12) e 0.06 (0.02-0.13).

Anche il notch index medio delle arterie uterine (UtA-NI), sebbene nullo in molti casi per l'assenza dell'incisura (mediana ed intervallo pari a 0 nei feti AGA e SGA <10° percentile), dimostra una differenza statisticamente significativa nei feti FGR B ed FGR C (con valori mediani rispettivamente di 0.10 e 0.13) rispetto a tutti gli altri gruppi (vs AGA, SGA e FGR A).

Infine, il VTI sistolico medio delle arterie uterine, sia nel valore singolo che standardizzato nei 60 secondi, è significativamente ridotto nei feti dei gruppi FGR B e FGR C rispetto a tutti gli altri (vs AGA, SGA e FGR A). Nello specifico i valori mediani di UtA-VTI sistolico medio nei 60 secondi sono 1402.20 (1040.40-1547.59) nei feti FGR B e 1220.52 (1187.00-1260.00) nei feti FGR C, mentre nei gruppi di feti AGA, SGA e FGR A tali valori sono rispettivamente 2221.22 (1675.38-2812.62), 1980.68 (1703.38-2661.24) e 1912.86 (1617.51-2188.90). Non ci sono differenze significative tra feti FGR B vs FGR C per quanto riguarda lo stesso parametro.

	<b>AGA</b> (85)	<b>SGA</b> <b>&lt;10°</b> <b>perc.</b> (28)	<b>FGRA</b> (18)	<b>FGR B</b> (12)	<b>FGR C</b> (5)	<b>P</b>
<b>Caratteristiche dell'esame ecografico</b>						
GA all'esame ecografico (settimane)	30.57 (24.29-32.86)	34.57 (31.00-36.32)	33.79 (30.11-35.89)	33.14 (30.82-33.93)	32.86 (30.00-34.86)	1,2
EFW (grammi)	1574.83 (649.73-2168.05)	2013.73 (1543.86 - 2332.07)	1542.66 (1102.56 - 2053.82)	1691.05 (1144.59 - 1775.61)	1554.18 (1257.74 - 2042.90)	1,6
EFW (percentili)	42.22 (21.82-68.37)	8.98 (5.53-15.92)	1.33 (0.82-2.16)	3.13 (1.65-5.39)	5.17 (1.64-5.47)	1,2,3,4, 5,6,7
<b>Doppler fetale</b>						
UA-PI	0.97 (0.83-1.12)	0.98 (0.82-1.12)	1.04 (0.95-1.18)	1.21 (1.00-1.31)	1.64 (1.64-1.73)	3,4,6,7, 9,10
UA-PI (percentili)	33.01 (19.64-54.60)	48.65 (28.96-60.48)	51.12 (38.75-73.83)	78.23 (57.86-83.14)	99.06 (98.49-99.13)	1,2,3,4, 6,7,9, 10
MCA-PI	1.76 (1.51-2.17)	1.65 (1.56-1.99)	1.82 (1.64-1.96)	1.56 (1.55-1.75)	2.12 (2.04-2.16)	7
MCA-PI (percentili)	41.43 (18.33-76.16)	41.82 (29.19-59.29)	44.44 (31.45-56.87)	20.72 (14.11-28.99)	66.51 (61.94-73.21)	7
MCA-PSV (cm/s)	33.20 (28.24-46.95)	46.31 (41.54-57.04)	38.77 (35.31-49.05)	39.00 (35.94-51.10)	47.78 (45.75-49.44)	1,5
MCA-PSV (MoM)	0.89 (0.80-1.05)	0.99 (0.86-1.06)	0.89 (0.78-0.94)	0.89 (0.81-1.06)	0.95 (0.89-1.05)	5
CPR	1.89 (1.46-2.20)	1.82 (1.51-2.01)	1.66 (1.47-2.04)	1.55 (1.32-1.63)	1.27 (1.21-1.31)	4,7,9
CPR (percentili)	37.48 (13.25-76.03)	29.47 (16.86-49.91)	19.18 (11.63-42.90)	10.51 (3.97-13.63)	3.55 (3.04-3.95)	3,4,7,9



	<b>AGA</b> (85)	<b>SGA</b> <b>&lt;10°</b> <b>perc.</b> (28)	<b>FGRA</b> (18)	<b>FGR B</b> (12)	<b>FGR C</b> (5)	<b>P</b>
DV-PI	0.45 (0.36- 0.60)	0.48 (0.30- 0.53)	0.43 (0.40- 0.47)	0.40 (0.37- 0.53)	0.52 (0.46- 0.53)	NS
DV-PI (percentili)	8.09 (3.18- 20.38)	13.77 (3.19- 33.41)	14.37 (6.87- 22.70)	8.34 (3.50- 27.86)	19.92 (19.64- 37.27)	NS
<b>Istmo aortico</b>						
IFI	1.27 (1.18- 1.34)	1.20 (1.14- 1.32)	1.26 (1.13- 1.39)	1.28 (1.24- 1.40)	1.49 (1.17- 1.49)	6
AoI VTI sistolico in 60s (cm)	1231.54 (965.25- 1456.92)	1363.29 (1081.42 - 1549.76)	1085.92 (968.40- 1362.35)	1034.09 (822.70- 1146.12)	1020.50 (825.50- 1188.85)	3,6,7
AoI VTI sistolico per 100g di feto in 60s (cm/100g)	90.78 (56.46- 169.00)	71.39 (54.57- 109.32)	77.07 (54.25- 131.29)	76.84 (52.42- 90.06)	57.21 (53.11- 81.14)	NS
AoI VTI diastolico in 60s (cm)	326.65 (248.64- 442.08)	334.04 (251.38- 423.02)	272.13 (224.94- 399.05)	296.12 (209.65- 357.28)	445.16 (265.86- 490.10)	NS
AoI VTI diastolico per 100g di feto in 60s (cm/100g)	25.40 (14.77- 52.96)	15.87 (11.28- 29.36)	18.17 (10.80- 28.85)	20.77 (14.09- 26.63)	25.95 (18.72- 31.53)	1
AoI notch index	0.07 (0.03- 0.12)	0.06 (0.02- 0.13)	0.04 (0.00- 0.09)	0.09 (0.07- 0.16)	0.26 (0.25- 0.81)	4,7,8,9, 10
<b>Doppler materno</b>						
UtA-PI medio	0.67 (0.58- 0.82)	0.73 (0.63- 0.77)	0.72 (0.62- 0.80)	1.17 (1.11- 1.28)	1.01 (0.74- 1.05)	3,4,6,8, 9
UtA-PI medio (percentili)	19.73 (5.17- 53.57)	51.24 (20.24- 71.80)	39.02 (28.88- 66.28)	99.95 (99.21- 100.00)	95.65 (64.16- 99.50)	1,3,4,6, 7,8,9
UtA notch index medio	0.00 (0.00- 0.00)	0.00 (0.00- 0.00)	0.00 (0.00- 0.05)	0.10 (0.07- 0.13)	0.13 (0.05- 0.13)	3,4,6,7, 8,9

	<b>AGA</b> (85)	<b>SGA</b> <b>&lt;10°</b> <b>perc.</b> (28)	<b>FGRA</b> (18)	<b>FGR B</b> (12)	<b>FGR C</b> (5)	<b>P</b>
UtA VTI sistolico medio (cm)	25.41 (20.12- 30.48)	23.71 (20.54- 31.57)	23.26 (19.51- 26.16)	18.30 (11.89- 21.46)	12.00 (11.87- 14.70)	3,4,6,7, 8,9
UtA VTI sistolico medio in 60s (cm)	2221.22 (1675.38 - 2812.62)	1980.68 (1703.38 - 2661.24)	1912.86 (1617.51 - 2188.90)	1402.20 (1040.40 - 1547.59)	1220.52 (1187.00 - 1260.00)	3,4,6,7, 8,9

**Tabella VI** Differenze riscontrate al primo esame ecografico. Differenze statisticamente significative ( $p < 0.05$ ): 1) AGA vs SGA <10° percentile; 2) AGA vs FGR A; 3) AGA vs FGR B; 4) AGA vs FGR C; 5) SGA <10° percentile vs FGR A; 6) SGA <10° percentile vs FGR B; 7) SGA <10° percentile vs FGR C; 8) FGR A vs FGR B; 9) FGR A vs FGR C; 10) FGR B vs FGR C.

La *Tabella VII* delinea i fattori associati all'outcome avverso composto.

L'AoI-notch index è significativamente associato all'outcome negativo composto ( $p$ -value  $< 0.05$ ). Considerando l'analisi di regressione logistica univariata, l'AoI-NI risulta associato in modo statisticamente significativo all'outcome avverso composto con OR 33.14 (IC95% 1.93 – 567.94,  $p < 0.05$ ). Anche la regressione logistica multivariata con aggiustamento per il percentile del peso fetale ha riscontrato la stessa associazione con OR 30.69 (IC95% 1.72 - 547.84,  $p < 0.05$ ). L'Isthmic Flow Index (IFI), invece, non risulta associato all'outcome perinatale avverso.

Altri fattori che sono risultati associati all'outcome negativo sono la riduzione dell'età gestazionale al momento del parto (36 vs 39), il basso peso neonatale (2110 vs 2910 grammi), un ridotto Apgar score a 5 minuti dal parto (9 vs 10) e la maggiore frequenza di taglio cesareo (88,24% vs 39,56%).

Infine, tutti i parametri medi del Doppler delle arterie uterine mostrano una significativa associazione con l'outcome negativo composto del feto: UtA-PI medio (88.81 vs 35.64 percentili), UtA-NI medio (0.03 vs 0.00) e UtA-VTI sistolico medio in 60 s (1573.61 vs 2011.52 cm).

	<b>Assenza di outcome avversi (91)</b>	<b>Outcome avverso composto (17)</b>	<b>p</b>
<b>Caratteristiche della popolazione</b>			
Età materna (anni)	32.00 (29.00-36.00)	30.00 (27.00-32.00)	0.079
Nulliparità	43.96% (40/91)	64.71% (11/17)	0.116
<b>Sesso del feto</b>			
Femmina	59.34% (54/91)	47.06% (8/17)	0.347
Maschio	40.66% (37/91)	52.94% (9/17)	0.347
<b>Caratteristiche neonatali ed outcome</b>			
Età gestazionale al parto (settimane)	39.00 (38.00-40.00)	36.00 (34.00-38.00)	<0.05
Peso neonatale (grammi)	2910.00 (2552.50-3282.50)	2110.00 (1665.00-2780.00)	<0.05
Apgar score (a 5 minuti)	10.00 (10.00-10.00)	9.00 (8.00-10.00)	<0.05
<b>Modalità del parto</b>			
Parto vaginale	58.24% (53/91)	5.88% (1/17)	<0.05
Parto vaginale operativo	2.20% (2/91)	5.88% (1/17)	0.396
Taglio cesareo	39.56% (36/91)	88.24% (15/17)	<0.05
<b>Caratteristiche dell'esame ecografico</b>			
Età gestazionale all'esame ecografico (settimane)	31.86 (27.43-35.14)	32.86 (28.14-34.00)	0.558
EFW (grammi)	1700.45 (1013.68-2130.64)	1415.63 (1016.28-1854.72)	0.328
EFW (percentili)	20.21 (5.32-35.28)	6.38 (1.42-42.22)	0.089
<b>Doppler fetale</b>			
UA-PI	0.99 (0.88-1.17)	1.20 (0.87-1.33)	0.180
UA-PI (percentili)	45.16 (30.04-62.23)	51.12 (38.28-86.90)	0.131
MCA-PI	1.75 (1.56-2.01)	1.75 (1.49-2.10)	0.850
MCA-PI (percentili)	42.97 (20.37-58.67)	24.93 (18.01-65.76)	0.587
MCA-PSV (cm/s)	40.02 (33.20-49.71)	40.53 (36.20-50.21)	0.700
MCA-PSV (MoM)	0.91 (0.81-1.03)	0.91 (0.83-1.01)	0.717

	<b>Assenza di outcome avversi (91)</b>	<b>Outcome avverso composto (17)</b>	<b>p</b>
CPR	1.76 (1.47-2.11)	1.46 (1.31-2.03)	0.286
CPR (percentili)	28.97 (11.59-53.98)	18.22 (3.79-45.68)	0.237
DV-PI	0.43 (0.36-0.54)	0.41 (0.34-0.54)	0.773
DV-PI (percentili)	13.94 (3.63-27.76)	7.49 (5.74-18.88)	0.605
<b>Istmo aortico</b>			
IFI	1.24 (1.17-1.34)	1.31 (1.16-1.41)	0.248
AoI VTI sistolico in 60s (cm)	1241.50 (1013.65-1431.38)	1091.52 (998.13-1291.91)	0.191
AoI VTI sistolico per 100g di feto in 60s (cm/100g)	77.58 (53.47-136.07)	83.41 (54.71-124.65)	0.643
AoI VTI diastolico in 60s (cm)	331.43 (239.70-441.85)	372.40 (214.06-420.42)	0.768
AoI VTI diastolico per 100g di feto in 60s (cm/100g)	19.62 (12.79-40.51)	27.45 (21.66-35.74)	0.299
AoI notch index	0.07 (0.02-0.13)	0.11 (0.07-0.26)	<0.05
<b>Doppler materno</b>			
UtA-PI medio	0.72 (0.60-0.83)	0.91 (0.73-1.11)	<0.05
UtA-PI medio (percentili)	35.64 (10.18-71.53)	88.81 (45.66-99.15)	<0.05
UtA notch index medio	0.00 (0.00-0.03)	0.03 (0.00-0.09)	<0.05
UtA VTI sistolico medio (cm)	22.84 (19.28-29.30)	19.56 (14.73-24.48)	<0.05
UtA VTI sistolico medio in 60s (cm)	2011.52 (1573.02-2503.31)	1573.61 (1223.82-2078.56)	<0.05

**Tabella VII** Fattori associati all'outcome avverso composto. I valori di  $p < 0,05$  sono considerati statisticamente significativi.

## 5 DISCUSSIONE

Nel corso degli ultimi trent'anni numerosi studi hanno analizzato il Doppler dell'istmo aortico allo scopo di individuarne una possibile utilità clinica nell'ambito della gestione del ritardo di crescita fetale. Ad oggi, nessun gruppo di ricerca aveva mai misurato l'incisura tra sistole e diastole che caratterizza la velocimetria dell'istmo di tutti i feti e che compare fisiologicamente a partire dalla 20esima settimana gestazionale. Con questo studio si è provveduto alla misurazione della profondità dell'incisura e al calcolo del notch index dell'AoI per valutarne l'associazione con la severità del ritardo di crescita e con l'outcome perinatale.

In questo studio i feti FGR sono stati suddivisi in tre gruppi (A, B e C) sulla base dei criteri diagnostici di Delphi (1). Tale suddivisione ha permesso di stratificare i feti FGR in tre categorie caratterizzate da una diversa compromissione dei parametri Doppler. In particolare, i feti FGR C sono stati definiti da un EFW <10° percentile e un UA-PI >95° percentile, indicativo di un importante aumento delle resistenze placentari: tale fenomeno rappresenta il fattore principale nella previsione della progressione clinica e dei rischi associati di complicanze nei feti con early-onset FGR (3).

I risultati di questo studio si sovrappongono a quelli di studi precedenti per quanto riguarda gli indici Doppler di uso comune nella pratica clinica. Nel dettaglio, il DV-PI non presenta differenze significative tra i vari gruppi, come osservato nel 2011 da Cruz-Martinez et al. (53) e più recentemente anche da Turgut et al. (54). Questo riscontro è spiegato dal fatto che tale indice rappresenta un marker tardivo prognostico nel ritardo di crescita: si altera al termine della gravidanza (circa una settimana prima del parto) e identifica l'evoluzione alla fase avanzata di ipossia fetale ed acidosi nel feto FGR (8,50–52). In questo studio la media dell'età gestazionale all'esecuzione dell'esame ecografico era 32 settimane, mentre il parto è avvenuto in media a 38 settimane; dunque, sarebbe improbabile il riscontro di alterazioni e differenze significative del DV-PI durante tali esami, per quanto spiegato in precedenza.

Un ulteriore riscontro degno di nota è la differenza statisticamente significativa tra i valori di CPR dei feti FGR B ed FGR C rispetto ai feti AGA. Una riduzione di tale rapporto nei feti FGR con alterazioni di altri parametri Doppler (rispettivamente

UtA-PI e UA-PI >95° percentile) è rappresentativa dell'iniziale messa in atto, da parte del feto, di meccanismi di compenso emodinamico atti a contrastare l'ipossiemia fetale: nello specifico, rappresenta la vasodilatazione cerebrale funzionale a preservare il flusso di sangue al sistema nervoso centrale, nota come brain-sparing. (3,7,11) Il Cerebro-Placental Ratio, definito dal rapporto tra MCA-PI e UA-PI, è molto utile nel monitoraggio dei feti FGR in quanto può essere ridotto anche in presenza di singoli valori di MCA-PI e UA-PI normali. (11) Inoltre, anche un recente studio di Choudhary et al. ne raccomanda la valutazione in quanto tale indice, quando inferiore a 1, è risultato associato significativamente all'outcome perinatale avverso, con una moderata sensibilità nella predizione degli esiti negativi dei feti con early-onset FGR. (55)

Le variabili non ecografiche che sono risultate significativamente associate all'outcome negativo composito sono l'età gestazionale al parto, il peso alla nascita e l'Apgar score a 5 minuti dal parto. Tali risultati concordano con quanto già noto da numerosi studi precedenti (2,69).

L'obiettivo primario di questo studio era l'analisi del notch index dell'istmo aortico, che ha fornito dei risultati interessanti. L'AoI-NI si è dimostrato significativamente aumentato nei feti FGR C rispetto a tutti gli altri gruppi (AGA, SGA < 10° percentile, FGR A ed FGR B): il valore medio del notch index nel gruppo C è oltre il doppio rispetto ai gruppi A e B (rispettivamente 0,26 vs 0,04 vs 0,09). Inoltre, tale indice risulta associato significativamente all'outcome avverso composto all'analisi di regressione logistica, sia univariata che multivariata, con OR rispettivamente di 33.14 e 30.69; tali valori di Odds Ratio sono indicativi di una associazione molto forte tra queste due variabili.

In questo studio i feti del gruppo FGR C presentavano una numerosità molto bassa (n = 5) che rappresenta un limite alla possibilità di riscontrare una significatività statistica al confronto dell'outcome avverso composto con gli altri gruppi. Proprio per tale ragione non risultano differenze significative tra l'outcome avverso composto dei feti FGR C rispetto agli altri feti FGR o AGA o SGA. Tuttavia, è interessante notare come il 50% (2/4) di tali feti presentava un outcome perinatale avverso e per uno di loro è stato necessario il ricovero in TIN (20%); inoltre, ben 4 feti su 5 sono nati mediante taglio cesareo (80%) ad un'età gestazionale (mediana

34 settimane) e con un peso alla nascita (mediana 1810 grammi) significativamente inferiori rispetto a tutti gli altri gruppi. Questi dati suggeriscono, seppure con i limiti precedentemente descritti, che questo gruppo di feti con EFW <10° percentile e UA-PI >95° percentile identifica un sottogruppo di feti con una forma di ritardo di crescita più severo degli altri, caratterizzata da una disfunzione placentare di entità maggiore (evidenziata dai parametri Doppler) e con un rischio maggiore di sviluppare eventi avversi perinatali, come evidenziato anche dallo studio PORTO. (3,5,60) Tale ragionamento avvalorava l'ipotesi di una correlazione diretta tra l'aumentato AoI-NI nei feti FGR C e il loro outcome perinatale avverso, sebbene non dimostrabile in questo studio per il numero insufficiente di feti in tale gruppo.

Negli studi precedenti sono stati analizzati diversi parametri dell'AoI al fine di ricercarne una correlazione con l'outcome perinatale dei feti FGR. Primo fra tutti il pulsatility index (AoI-PI), indice automatico che si è rivelato efficace nell'identificare alterazioni del flusso dell'AoI (27,28,30,36,37), ma risente di alcune limitazioni legate all'incapacità di discriminare la presenza di flusso diastolico retrogrado. Per tale ragione è stato proposto l'Isthmic Flow Index (IFI), in grado di quantificare indirettamente, sotto forma di un singolo valore numerico continuo, sia la direzione che l'entità del flusso nell'istmo aortico (23,29,38,39). Il problema di tale indice è la necessità di disegnare manualmente le singole componenti sistolica e diastolica del flusso ai fini del suo calcolo. Il notch index presenta caratteristiche a metà strada tra entrambi gli indici, AoI-PI e IFI. Il calcolo dell'AoI-NI richiede la misurazione delle velocità allo zenith (Z) e al nadir (N) dell'incisura, ma, a differenza dell'IFI, tali misure sono campionabili molto velocemente; invece, la velocità media al denominatore (TAMXV) viene calcolata automaticamente durante l'esame, proprio come il PI.

In questo studio l'IFI era mediamente 1.26, corrispondente alla classe I (23,29,38,39) e indicativo della presenza di un flusso anterogrado di sangue nell'AoI sia in sistole che in diastole. L'IFI non è risultato associato significativamente all'outcome avverso composto né tantomeno ha dimostrato differenze significative tra i vari gruppi (eccetto tra SGA e FGR B). Tali risultati contrastano con un gran numero di studi precedenti che hanno identificato l'IFI come un buon predittore di outcome perinatale (39,46,49,52,55,56), tuttavia non è possibile mettere a confronto tali dati in quanto sarebbe necessario lo studio dell'IFI

longitudinalmente e in età gestazionali più prossime al parto rispetto a quelle analizzate nel nostro studio.

Per comprendere meglio il potenziale ruolo dell'AoI-NI è necessario eseguire studi analoghi a questo che includano una casistica di feti FGR più ampia, in particolare per quanto concerne il gruppo FGR C caratterizzato da EFW <10° percentile e UA-PI >95° percentile per il quale l'AoI-NI è risultato significativamente più elevato. Con una numerosità campionaria maggiore si potrebbe anche valutare singolarmente l'associazione tra il notch index e i diversi outcome perinatali avversi, che in questo studio sono stati accorpati a causa del numero esiguo di feti con esiti negativi. Inoltre, i risultati di questo studio potrebbero costituire il punto di partenza per degli studi longitudinali sull'AoI-NI volti a stabilire le variazioni nel tempo e i valori di riferimento per le diverse età gestazionali, sia per i feti sani che per i feti con ritardo di crescita. Gli studi successivi a questo dovrebbero considerare anche la distinzione dei feti con ritardo di crescita in early-onset e late-onset FGR, sempre sulla base dei criteri definiti dal consenso di Delphi (1).

Durante la raccolta dei dati si è provveduto a misurare il VTI sistolico e diastolico anche del Doppler delle arterie uterine e, quando presente il notch, alla misurazione di zenith e nadir per il calcolo del notch index, al pari dell'istmo aortico. Rispetto ai dati dell'AoI, raccolti per tutti i 148 feti in quanto focus primario dello studio in questione, i dati delle arterie uterine erano in numero nettamente minore e il notch era presente in pochi casi. Inoltre, i dati sono stati presentati come media tra i valori dell'arteria uterina destra e sinistra, in quanto campionate entrambe, nella maggior parte dei casi. I risultati inerenti il Doppler materno sono molto interessanti: si sono osservati l'aumento dell'UtA-PI medio, l'aumento dell'UtA-NI medio e la riduzione dell'UtA-VTI sistolico medio in 60 secondi nei feti FGR B e C rispetto a tutti gli altri gruppi in modo statisticamente significativo. Inoltre, le alterazioni di questi parametri Doppler sono tutte significativamente associate alla presenza dell'outcome avverso composto. Ne consegue che le alterazioni di tali indici, in particolare UtA-NI e UtA-VTI sistolico, potrebbero essere utili nei feti FGR che già presentano alterazioni dei parametri Doppler di UtA e UA nella previsione di esiti perinatali avversi. Tuttavia, a differenza dell'AoI-NI, l'UtA-NI è già stato studiato ampiamente negli ultimi vent'anni, soprattutto nel contesto dei disturbi



ipertensivi della gravidanza. L'ulteriore approfondimento del ruolo di tali parametri esula dallo scopo di questo studio.

In conclusione, i punti di forza di questo studio sono: la precisa suddivisione dei feti in cinque gruppi distinti con caratteristiche peculiari; l'alto numero di dati anamnestici, clinici ed ecografici raccolti per ciascuna paziente; la semplicità di calcolo del notch index dell'istmo aortico rispetto ad altri indici come l'IFI.

D'altro canto, i punti di debolezza di questo studio sono: certamente l'esigua numerosità della popolazione oggetto di studio, soprattutto per i feti con ritardo di crescita, e in particolare il gruppo FGR C; il basso numero di eventi avversi, che ha richiesto l'aggregazione di outcome diversi sotto forma di un'unica variabile composta per l'analisi dei dati; l'assenza di dati longitudinali del singolo feto, il che non permette di osservare l'andamento dei valori Doppler nel tempo; infine, il setting retrospettivo dello studio.

## 6 CONCLUSIONI

In questo studio si è provveduto ad analizzare per la prima volta la profondità dell'incisura tra sistole e diastole nel profilo Doppler dell'istmo aortico, allo scopo di valutare una possibile correlazione del notch index con la severità del ritardo di crescita e con l'outcome perinatale dei feti.

Dai risultati dello studio emerge l'associazione tra l'aumento del notch index dell'istmo aortico e la forma più severa di ritardo di crescita, rappresentata dal gruppo di feti FGR definiti da un peso stimato inferiore al 10° percentile e un aumento del PI dell'arteria ombelicale oltre il 95° percentile. Questi feti sono stati partoriti precocemente rispetto agli altri gruppi e presentavano un peso alla nascita inferiore agli altri gruppi studiati, inclusi i feti FGR definiti secondo gli altri criteri della classificazione di Delphi.

L'aumentato notch index dell'istmo aortico è stato anche associato in modo statisticamente significativo alla presenza dell'outcome avverso composto, sia all'analisi di regressione logistica univariata che multivariata, con un grado di associazione molto forte in entrambi i casi.

Ulteriori studi sono necessari: in primo luogo, per confermare tali risultati su una numerosità campionaria più elevata; in secondo luogo, per definire i valori di riferimento del notch index dell'istmo aortico e il suo andamento nel tempo nel corso della gravidanza fisiologica. In seguito, sarà possibile valutarne un'eventuale utilità nella pratica clinica nella predizione degli esiti perinatali avversi nel feto con o senza ritardo di crescita.

## 7 BIBLIOGRAFIA

1. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorgiou A, Baschat AA, Baker PN, et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(3):333–9.
2. Cunningham FG, curatore. *Williams obstetrics.* 25th edition. New York: McGraw-Hill; 2018: chapter 44; 2-17.
3. Melamed N, Baschat A, Yinon Y, Athanasiadis A, Mecacci F, Figueras F, et al. FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) initiative on fetal growth: Best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction. *Int J Gynaecol Obstet.* marzo 2021;152(Suppl 1):3–57.
4. Figueras F, Caradeux J, Crispi F, Eixarch E, Peguero A, Gratacos E. Diagnosis and surveillance of late-onset fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* febbraio 2018;218(2):S790-S802.e1.
5. Fetal Growth Restriction: ACOG Practice Bulletin, Number 227. *Obstet Gynecol.* febbraio 2021;137(2):e16–28.
6. Chew LC, Verma RP. Fetal Growth Restriction. In: *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citato 16 maggio 2022]. Disponibile su: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562268/>
7. Mureşan D, Rotar IC, Stamatian F. The usefulness of fetal Doppler evaluation in early versus late onset intrauterine growth restriction. Review of the literature. *Med Ultrason.* 1 marzo 2016;18(1):103.
8. Figueras F, Gratacós E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal Diagn Ther.* 2014;36(2):86–98.
9. Kwiatkowski S, Torbe A, Borowski D, Breborowicz G, Czajkowski K, Huras H, et al. Polish Society of Gynecologists and Obstetricians Recommendations on diagnosis and management of fetal growth restriction. *Ginekol Pol.* 2020;91(10):634–43.
10. Wladimiroff JW, Tonge HM, Stewart PA. Doppler ultrasound assessment of cerebral blood flow in the human fetus. *Br J Obstet Gynaecol.* maggio 1986;93(5):471–5.
11. Cohen E, Baerts W, van Bel F. Brain-Sparing in Intrauterine Growth Restriction: Considerations for the Neonatologist. *Neonatology.* 2015;108(4):269–76.
12. Baschat AA, Gembruch U, Reiss I, Gortner L, Diedrich K. Demonstration of fetal coronary blood flow by Doppler ultrasound in relation to arterial and venous flow velocity waveforms and perinatal outcome – the ‘heart-sparing effect’. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997;9(3):162–72.

13. Ferraz MM, Araújo F do V, Carvalho PRN de, Sá RAM de. Aortic Isthmus Doppler Velocimetry in Fetuses with Intrauterine Growth Restriction: A Literature Review. *Rev Bras Ginecol E Obstet Rev Fed Bras Soc Ginecol E Obstet.* maggio 2020;42(5):289–96.
14. Mandruzzato G, Antsaklis A, Botet F, Chervenak FA, Figueras F, Grunebaum A, et al. Intrauterine restriction (IUGR). *J Perinat Med.* 1 luglio 2008;36(4):277–81.
15. Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A, Golan A. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network. *Am J Obstet Gynecol.* gennaio 2000;182(1 Pt 1):198–206.
16. Melamed N, Shah J, Soraisham A, Yoon EW, Lee SK, Shah PS, et al. Association Between Antenatal Corticosteroid Administration-to-Birth Interval and Outcomes of Preterm Neonates. *Obstet Gynecol.* giugno 2015;125(6):1377–84.
17. Baumann R, Klinke R. *Fisiologia.* Napoli: EdiSES; 2012: 219, 580.
18. Anastasi G. *Trattato di anatomia umana. Volume 1. 4<sup>a</sup> edizione.* Milano: Edi.Ermes; 2007: 459-462.
19. Netter FH. *Netter. Atlante di anatomia umana [Internet].* Edra; 2018: 217. Disponibile su: <https://books.google.it/books?id=-8GzvwEACAAJ>
20. Garcia-Canadilla P, Rudenick P, Crispi F, Cruz-Lemini M, Palau G, Gratacos E, et al. Understanding Prenatal Brain Sparing by Flow Redistribution Based on a Lumped Model of the Fetal Circulation. In: Ourselin S, Rueckert D, Smith N, curatori. *Functional Imaging and Modeling of the Heart [Internet].* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013 [citato 12 maggio 2022]. pag. 123–31. (Hutchison D, Kanade T, Kittler J, Kleinberg JM, Mattern F, Mitchell JC, et al. *Lecture Notes in Computer Science; vol. 7945*). Disponibile su: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-38899-6\\_15](http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-38899-6_15)
21. Acharya G, Tronnes A, Rasanen J. Aortic Isthmus and Cardiac Monitoring of the Growth-Restricted Fetus. *Clin Perinatol.* 1 marzo 2011;38(1):113–25.
22. Kennelly MM, Farah N, Turner MJ, Stuart B. Aortic isthmus Doppler velocimetry: role in assessment of preterm fetal growth restriction: ASSESSMENT OF PRETERM FETAL GROWTH RESTRICTION. *Prenat Diagn.* maggio 2010;30(5):395–401.
23. Fouron JC. The unrecognized physiological and clinical significance of the fetal aortic isthmus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;22(5):441–7.
24. Mäkikallio K. Is it time to add aortic isthmus evaluation to the repertoire of Doppler investigations for placental insufficiency? *Ultrasound Obstet Gynecol.* gennaio 2008;31(1):6–9.

25. Bonnin P, Fouron JC, Teyssier G, Sonesson SE, Skoll A. Quantitative assessment of circulatory changes in the fetal aortic isthmus during progressive increase of resistance to umbilical blood flow. *Circulation*. luglio 1993;88(1):216–22.
26. Fouron JC, Skoll A, Sonesson SE, Pfizenmaier M, Jaeggi E, Lessard M. Relationship between flow through the fetal aortic isthmus and cerebral oxygenation during acute placental circulatory insufficiency in ovine fetuses. *Am J Obstet Gynecol*. novembre 1999;181(5):1102–7.
27. Del Río M, Martínez JM, Figueras F, López M, Palacio M, Gómez O, et al. Reference ranges for Doppler parameters of the fetal aortic isthmus during the second half of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006;28(1):71–6.
28. Fouron JC, Zarelli M, Drblik SP, Lessard M. Flow velocity profile of the fetal aortic isthmus through normal gestation. *Am J Cardiol*. settembre 1994;74(5):483–6.
29. Ruskamp J, Fouron JC, Gosselin J, Raboisson MJ, Infante-Rivard C, Proulx F. Reference values for an index of fetal aortic isthmus blood flow during the second half of pregnancy: Fetal aortic isthmus. *Ultrasound Obstet Gynecol*. maggio 2003;21(5):441–4.
30. Del Río M, Martínez JM, Figueras F, Bennasar M, Palacio M, Gómez O, et al. Doppler assessment of fetal aortic isthmus blood flow in two different sonographic planes during the second half of gestation: Fetal aortic isthmus blood flow measurement. *Ultrasound Obstet Gynecol*. agosto 2005;26(2):170–4.
31. Yagel S, Arbel R, Anteby EY, Raveh D, Achiron R. The three vessels and trachea view (3VT) in fetal cardiac scanning. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002;20(4):340–5.
32. Fouron JC, Siles A, Montanari L, Morin L, Ville Y, Mivelaz Y, et al. Feasibility and reliability of Doppler flow recordings in the fetal aortic isthmus: a multicenter evaluation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;33(6):690–3.
33. Villalaín C, Herraiz I, Quezada MS, Gómez-Arriaga PI, Simón E, Gómez-Montes E, et al. Prognostic value of the aortic isthmus Doppler assessment on late onset fetal growth restriction. *J Perinat Med*. 25 febbraio 2019;47(2):212–7.
34. Rizzo G, Capponi A, Vendola M, Pietrolucci ME, Arduini D. Relationship between aortic isthmus and ductus venosus velocity waveforms in severe growth restricted fetuses. *Prenat Diagn*. novembre 2008;28(11):1042–7.
35. Rizzo G, Capponi A, Vendola M, Pietrolucci ME, Arduini D. Use of the 3-Vessel View to Record Doppler Velocity Waveforms From the Aortic Isthmus in Normally Grown and Growth-Restricted Fetuses: Comparison With the Long Aortic Arch View. *J Ultrasound Med*. novembre 2008;27(11):1617–22.

36. Kennelly MM, Farah N, Hogan J, Reilly A, Turner MJ, Stuart B. Longitudinal study of aortic isthmus Doppler in appropriately grown and small-for-gestational-age fetuses with normal and abnormal umbilical artery Doppler: Aortic isthmus Doppler in SGA and AGA fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* aprile 2012;39(4):414–20.
37. Del Río M, Martínez JM, Figueras F, Bennasar M, Olivella A, Palacio M, et al. Doppler assessment of the aortic isthmus and perinatal outcome in preterm fetuses with severe intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* gennaio 2008;31(1):41–7.
38. Tynan D, Alphonse J, Henry A, Welsh AW. The Aortic Isthmus: A Significant yet Underexplored Watershed of the Fetal Circulation. *Fetal Diagn Ther.* 2016;40(2):81–93.
39. Fouron JC, Gosselin J, Raboisson MJ, Lamoureux J, Tison CA, Fouron C, et al. The relationship between an aortic isthmus blood flow velocity index and the postnatal neurodevelopmental status of fetuses with placental circulatory insufficiency. *Am J Obstet Gynecol.* febbraio 2005;192(2):497–503.
40. Garcia-Canadilla P, Rudenick PA, Crispi F, Cruz-Lemini M, Palau G, Camara O, et al. A Computational Model of the Fetal Circulation to Quantify Blood Redistribution in Intrauterine Growth Restriction. *Gefen A, curatore. PLoS Comput Biol.* 12 giugno 2014;10(6):e1003667.
41. Sonesson SE, Fouron JC. Doppler velocimetry of the aortic isthmus in human fetuses with abnormal velocity waveforms in the umbilical artery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997;10(2):107–11.
42. Benavides-Serralde A, Scheier M, Cruz-Martinez R, Crispi F, Figueras F, Gratacos E, et al. Changes in Central and Peripheral Circulation in Intrauterine Growth-Restricted Fetuses at Different Stages of Umbilical Artery Flow Deterioration: New Fetal Cardiac and Brain Parameters. *Gynecol Obstet Invest.* 2011;71(4):274–80.
43. Brantberg A, Sonesson SE. Central arterial hemodynamics in small-for-gestational-age fetuses before and during maternal hyperoxygenation: a Doppler velocimetric study with particular attention to the aortic isthmus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999;14(4):237–43.
44. Mäkikallio K, Jouppila P, Räsänen J. Retrograde net blood flow in the aortic isthmus in relation to human fetal arterial and venous circulations: Fetal aortic isthmus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* febbraio 2002;19(2):147–52.
45. Mäkikallio K, Jouppila P, Räsänen J. Retrograde aortic isthmus net blood flow and human fetal cardiac function in placental insufficiency. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;22(4):351–7.
46. Hidar S, Zaafour R, Bouguizane S, Chaïeb A, Jerbi M, Bibi M, et al. Apport pronostique du Doppler de l'isthme aortique foetal dans la prise en charge du retard de croissance intra-utérin. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* dicembre 2004;33(8):745–52.

47. Karakus R, Ozgu-Erdinc AS, Esercan A, Dogan MM. Doppler Assessment of the Aortic Isthmus in Intrauterine Growth-Restricted Fetuses. *Ultrasound Q.* settembre 2015;31(3):170–4.
48. Hernandez-Andrade E, Crispi F, Benavides-Serralde JA, Plasencia W, Diesel HF, Eixarch E, et al. Contribution of the myocardial performance index and aortic isthmus blood flow index to predicting mortality in preterm growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* ottobre 2009;34(4):430–6.
49. Fouron JC, Gosselin J, Amiel-Tison C, Infante-Rivard C, Fouron C, Skoll A, et al. Correlation between prenatal velocity waveforms in the aortic isthmus and neurodevelopmental outcome between the ages of 2 and 4 years. *Am J Obstet Gynecol.* marzo 2001;184(4):630–6.
50. Figueras F, Benavides A, Del Rio M, Crispi F, Eixarch E, Martinez JM, et al. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: longitudinal changes in ductus venosus and aortic isthmus flow. *Ultrasound Obstet Gynecol.* gennaio 2009;33(1):39–43.
51. Cruz-Martinez R, Figueras F, Benavides-Serralde A, Crispi F, Hernandez-Andrade E, Gratacos E. Sequence of changes in myocardial performance index in relation to aortic isthmus and ductus venosus Doppler in fetuses with early-onset intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* agosto 2011;38(2):179–84.
52. Abdelrazzaq K, Yeniel AÖ, Ergenoglu AM, Yildirim N, Akercan F, Karadaş N. Fetal aortic isthmus Doppler measurements for prediction of perinatal morbidity and mortality associated with fetal growth restriction. *Acta Obstet Gynecol Scand.* giugno 2013;92(6):656–61.
53. Cruz-Martinez R, Figueras F, Hernandez-Andrade E, Oros D, Gratacos E. Changes in myocardial performance index and aortic isthmus and ductus venosus Doppler in term, small-for-gestational age fetuses with normal umbilical artery pulsatility index. *Ultrasound Obstet Gynecol.* ottobre 2011;38(4):400–5.
54. Turgut E, Özdemir H, Turan G, Bayram M, Karcaaltincaba D. Comparison of cardiac morphology and function in small for gestational age fetuses and fetuses with late-onset fetal growth retardation. *J Perinat Med [Internet].* 16 dicembre 2021 [citato 19 aprile 2022]; Disponibile su: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jpm-2021-0345/html>
55. Choudhary P, Malik A, Batra A. Cerebroplacental ratio and aortic isthmus Doppler in early fetal growth restriction. *J Clin Ultrasound.* 2021;49(7):754–61.
56. Tantuway B, Mala YM, Garg A, Tripathi R. Correlation of Doppler assessment of fetal aortic isthmus with perinatal outcome in intrauterine growth restriction. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 27 agosto 2018;7(9):3780–5.

57. Cruz-Lemini M, Crispi F, Van Mieghem T, Pedraza D, Cruz-Martínez R, Acosta-Rojas R, et al. Risk of perinatal death in early-onset intrauterine growth restriction according to gestational age and cardiovascular Doppler indices: a multicenter study. *Fetal Diagn Ther.* 2012;32(1–2):116–22.
58. Ropacka-Lesiak M, Swider-Musielak J, Wójcicka M, Hamid A, Breborowicz GH. Retrograde diastolic blood flow in the aortic isthmus is not a simple marker of abnormal fetal outcome in pregnancy complicated by IUGR--a pilot study. *Ginekol Pol.* luglio 2014;85(7):509–15.
59. Kaukola T, Räsänen J, Herva R, Patel DD, Hallman M. Suboptimal neurodevelopment in very preterm infants is related to fetal cardiovascular compromise in placental insufficiency. *Am J Obstet Gynecol.* agosto 2005;193(2):414–20.
60. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, et al. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol.* aprile 2013;208(4):290.e1-6.
61. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, et al. Predictable progressive Doppler deterioration in IUGR: does it really exist? *Am J Obstet Gynecol.* dicembre 2013;209(6):539.e1-539.e7.
62. Baschat AA, Gembruch U. The cerebroplacental Doppler ratio revisited. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* febbraio 2003;21(2):124–7.
63. Arduini D, Rizzo G. Normal values of Pulsatility Index from fetal vessels: a cross-sectional study on 1556 healthy fetuses. *J Perinat Med.* 1990;18(3):165–72.
64. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr.* 20 aprile 2013;13:59.
65. Detti L, Mari G, Akiyama M, Cosmi E, Moise KJ, Stefor T, et al. Longitudinal assessment of the middle cerebral artery peak systolic velocity in healthy fetuses and in fetuses at risk for anemia. *Am J Obstet Gynecol.* 1 ottobre 2002;187(4):937–9.
66. Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J. In utero analysis of fetal growth: a sonographic weight standard. *Radiology.* ottobre 1991;181(1):129–33.
67. Aardema MW, De Wolf BTHM, Saro MCS, Oosterhof H, Fidler V, Aarnoudse JG. Quantification of the diastolic notch in Doppler ultrasound screening of uterine arteries: Uterine artery notch index. *Ultrasound Obstet Gynecol.* dicembre 2000;16(7):630–4.
68. R program. Version 4.2.0; R Core Team 2022. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL [HTTPS:// www.R-project.org/](https://www.R-project.org/).



69. Mendez-Figueroa H, Truong VTT, Pedroza C, Chauhan SP. Morbidity and Mortality in Small-for-Gestational-Age Infants: A Secondary Analysis of Nine MFMU Network Studies. *Am J Perinatol.* marzo 2017;34(4):323–32.

## **RINGRAZIAMENTI**

Desidero ringraziare, in primis, la mia Relatrice, la Prof.ssa Silvia Visentin, per avermi dato l'opportunità di svolgere questa tesi e per la fiducia e la disponibilità dimostratami nel corso di questi mesi.

Ringrazio anche il Prof. Ambrogio Pietro Londero dell'Università degli Studi di Genova per il prezioso contributo alla realizzazione di questo studio.

Ringrazio inoltre la Clinica Ginecologica e Ostetrica e l'Università degli Studi di Padova per avermi dato l'opportunità di dare il mio contributo alla ricerca scientifica.