



**UNIVERSITA' DI PISA**

Dipartimento di Ricerca Traslationale e delle Nuove Tecnologie  
in Medicina e Chirurgia

Corso di Laurea Specialistica in Medicina e Chirurgia  
Tesi di laurea

Il rimodellamento della cervice uterina prima del travaglio di parto:  
correlazioni ecografiche morfofunzionali come  
parametro predittivo di successo

Relatore:  
Chiar.mo Prof. Angiolo Gadducci

Candidato:  
Giulia Posar

Anno Accademico 2014-2015

1. RIASSUNTO ANALITICO .....	2
2. INTRODUZIONE .....	5
3. L'UTERO IN GRAVIDANZA .....	8
3.1. Cervical Ripening.....	10
3.1.1. Fisiopatologia.....	10
3.1.2. Eziopatogenesi .....	13
3.1.3. I mediatori infiammatori del Cervical Ripening .....	17
3.2. L'ecografia ginecologica in gravidanza .....	20
4. TRAVAGLIO DI PARTO.....	28
4.1. Fenomeni del parto.....	28
4.2. Evoluzione Clinica .....	31
5. INDUZIONE DEL TRAVAGLIO DI PARTO .....	35
6. LO STUDIO .....	42
6.1. Materiali e metodi .....	42
6.1.1. Selezione delle pazienti e disegno di studio.....	42
6.1.2. Esecuzione e standardizzazione della ecografia transvaginale .....	45
6.2. Analisi statistica .....	50
6.3. Risultati .....	51
6.4. Discussione .....	57
7. CONCLUSIONE .....	62
8. BIBLIOGRAFIA .....	63

## 1. RIASSUNTO ANALITICO

La nascita rappresenta l'intervento assistenziale più frequente nelle Strutture Sanitarie in Italia. Nel corso del 2014, nel nostro Paese, nonostante una diminuzione del tasso di natalità, si sono registrate 502.596 nascite con un tasso di natalità pari all'8,3 per mille.

Grande interesse clinico è riservato al travaglio di parto ed all'intero periodo definito peripartum, che rappresentano una fase molto complessa e determinante per il fenomeno nascita e fonte di un vissuto stressante per la gestante che aumenta le aspettative finalizzate al benessere fetale e proprio.

A fronte di una datazione corretta, il 60% delle gestanti partorisce spontaneamente a 40 settimane di gestazione, mentre un ulteriore 33% partorisce entro 41+3 settimane. Nell'ottica di ridurre il rischio di complicanze perinatali che tendono ad aumentare dopo la 42° settimana, le principali Linee Guida Nazionali e Internazionali, come anche l'Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, propongono protocolli di induzione a partire dalla 41+3 settimane di gestazione.

Un ruolo fondamentale per l'intera gravidanza e per il travaglio di parto, sia esso spontaneo o indotto, è svolto dall'utero. In particolare, è la cervice uterina che in prossimità del travaglio di parto va incontro ad un rimodellamento morfostrutturale per permettere il passaggio fetale. Negli anni si sono sviluppate varie tecniche che studiano la struttura cervicale; di queste, quelle che si basano sull'ecografia ed in particolare sulla cervicometria, sono risultate le più semplici nella pratica clinica.

Basandosi su questi concetti e discostandosi in parte dai precedenti lavori, il nostro studio si è proposto di correlare determinate caratteristiche ecografiche morfofunzionali dell'area ghiandolare cervicale, dovute al rimodellamento, con il successo del parto spontaneo, indipendentemente dalla lunghezza cervicale.

Dopo approvazione del Comitato Etico dell'AOUP, abbiamo selezionato numero 50 gestanti che si sono presentate per le indagini previste a partire della 40° settimana secondo il Protocollo Regionale sulla Gravidanza Fisiologica.

Le gestanti selezionate avevano specifiche caratteristiche, atte ad eliminare il più possibile bias ostetrici. Dopo consenso informato allo studio le pazienti sono state sottoposte a ecografia transvaginale, pratica del tutto esente da rischi.

L'acquisizione delle immagini, eseguita secondo le linee guida Sioeg 2010 (Società Italiana Ecografia Ostetrico Ginecologica) è stata condotta con Ecografo Voluson E8 dotato di sonda transvaginale di 18.0 Mhz.

Le successive immagini sono state trasferite su computer ed elaborate con "ImageJ", programma informatico di analisi digitale delle immagini, rilasciato nel pubblico dominio, basato su Sun-Java e sviluppato dal National Institutes of Health degli Stati Uniti, accessibile e scaricabile da qualsiasi utente.

Per quantizzare l'ecogenicità cervicale abbiamo applicato l'istogramma della scala dei grigi sull'intera regione ghiandolare circostante il canale cervicale, da noi definita "Cervical Box", sulla sola porzione anteriore ghiandolare e sulla sola porzione posteriore ghiandolare, così facendo abbiamo ottenuto il valore medio (Mean) e la moda (Mode) per ogni area, infine un valore minimo (Min) e un valore massimo (Max) complessivi; inoltre era stata precedentemente misurata la lunghezza cervicale, raggiungendo un totale di 9 parametri esaminati.

Per l'analisi statistica dei vari parametri, avvenuta mediante software IBM SPSS versione 21, sono state escluse dalla coorte iniziale, un numero di 8 gestanti a causa dell'evoluzione non fisiologica della gravidanza; le restanti sono state invece suddivise in due sottogruppi in base al timing del parto ed è stata, quindi, confrontata l'ecogenicità ecografica e la lunghezza cervicale tra questi due.

Nel primo sottogruppo sono state inserite le gestanti che hanno partorito spontaneamente entro 96 ore dalla valutazione ecografica, mentre nel secondo gruppo sono state raggruppate le gestanti che hanno partorito spontaneamente dopo 96 ore. Il cut-off di 96 ore è stato scelto su base razionale-clinica e poi avvalorato dalla significatività dello studio.

I dati sono stati ottenuti con rigore scientifico e oggettivati dalla scelta di applicare la medesima metodologia e mappa dei grigi per l'acquisizione dell'immagine.

L'analisi dei dati così ottenuti, ha mostrato una differenza statisticamente significativa tra i due sottogruppi per i parametri riguardanti l'ecogenicità, contrariamente al parametro lunghezza cervicale, per il quale non è stata trovata differenza statisticamente significativa.

Tenendo conto degli eventuali bias dovuti alla metodica, operatore dipendente, possiamo concludere che le cervici delle gestanti che vanno incontro a gravidanza spontanea entro 96 ore presentano maggiore ecogenicità a livello della zona ghiandolare circostante il canale cervicale, indipendentemente dalla lunghezza cervicale. La presenza di una maggiore ecogenicità cervicale è facilmente individuabile tramite il paragone con le strutture ossee della testa fetale, anche da operatori non esperti. Pertanto, tale parametro può essere utilizzato come marker predittivo di successo di parto.

Questa semplice metodica da noi definita "Cervicografia" potrebbe essere inserita nelle indagini previste a termine della gravidanza secondo il Protocollo Regionale. In questo modo mediante una semplice ecografia può essere previsto il timing del parto delle gestanti a partire dalla 40° settimana, incoraggiandole e rassicurandole in questa fase molto delicata che richiede anche una loro partecipazione attiva. Inoltre, applicando questa semplice e riproducibile metodica si potrebbe modificare il management delle gestanti di 41+3 settimane di gestazione, ritardando le induzioni, favorendo i parti spontanei e riducendo, quindi l'esposizione a fallita induzione ed a complicanze materno-fetali determinate dall'induzione stessa.

## 2. INTRODUZIONE

La nascita costituisce l'intervento assistenziale più frequente nelle Strutture Sanitarie in Italia, dove nel corso del 2014 si sono registrate 502.596 nascite, con un tasso di natalità pari all'8,3 per mille. Nonostante questo dato positivo i nati risultano circa 75 mila in meno negli ultimi cinque anni, con la prima diminuzione riscontrata nel 2009.

L'età media al parto delle donne residenti in Italia nel 2013 è di 31,5 anni; con un numero medio di figli per donna (tasso di fecondità) uguale a 1.39<sup>1</sup>.

Sulla base di tale realtà e tenendo conto che la gravidanza e il parto sono momenti centrali e rilevanti per la donna e per la famiglia, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e il Ministero della Salute hanno sempre investito molte risorse in questo ambito: l'OMS ha fornito le raccomandazioni Universali, mentre il Ministero della Salute basandosi su tali raccomandazioni ha cercato di ottimizzare il percorso nascite ed ha promosso le specifiche Linee Guida Nazionali.

Nel 1985 l'ufficio regionale per l'Europa dell'OMS, al termine di un lavoro di ricerca e discussione durato 7 anni, pubblicò le sue raccomandazioni sulla nascita. Alla stesura di queste raccomandazioni, accanto ai medici, parteciparono anche ostetriche, infermieri, epidemiologi, statistici, amministratori sanitari, sociologi, psicologi, antropologi, economisti ed utenti<sup>2</sup>.

Nuovamente nel 2002 l'ufficio regionale per l'Europa dell'OMS pubblica un workshop con il tema: "Essential Antenatal, Perinatal and Postpartum Care", in cui vengono espone le raccomandazioni per la salute materno-fetale, affrontando temi a partire dalla fertilità, trascorrendo tutti i momenti della gravidanza, fino all'alimentazione dell'infante<sup>3</sup>.

Infine nel 2007 l'OMS pubblica "Recommended Interventions For Improving Maternal and Newborn Health" dove vengono elencati gli interventi consigliati (di routine, addizionali e per patologie specifiche) per le gestanti durante la

gravidanza, per il travaglio di parto e il parto, per la fase post-partum e per il neonato<sup>4</sup>.

Nel 2010 l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), sotto la tutela del Ministero della Salute, ha pubblicato la Linea Guida (LG) per il Taglio Cesareo, ma di maggior interesse è la pubblicazione della Linea Guida per la Gravidanza Fisiologica, sempre dello stesso anno con ultimo aggiornamento nel settembre 2011. Quest'ultima LG consente di scegliere i trattamenti più adatti nelle varie circostanze.

La LG per la Gravidanza Fisiologica valuta l'accuratezza e l'efficacia degli screening (malattie infettive, sindrome di Down etc) e l'appropriatezza dei vari interventi (interventi per la valutazione dell'accrescimento e del benessere fetale e per l'assistenza in particolari condizioni cliniche, come la presentazione podalica o la gravidanza a termine); inoltre, vengono affrontati altri temi come: gli stili di vita, il trattamento dei sintomi più comuni etc.

Il valore di riferimento di tale LG si basa sul fatto che la gravidanza e il parto sono processi fisiologici e, conseguentemente, ogni intervento assistenziale proposto deve avere benefici dimostrati ed essere accettabile per le donne in gravidanza<sup>5,6</sup>.

Grande interesse clinico è riservato al travaglio di parto e all'intero periodo definito peripartum che rappresentano una fase molto complessa e determinante per il fenomeno nascita. Infatti, in un tempo relativamente breve, come quello del parto si possono realizzare le condizioni favorevoli esiti particolarmente gravi sia per la madre sia per il feto/neonato, tuttavia rappresenta la fase in cui ci sono molte opportunità di miglioramento della qualità e sicurezza delle cure, quindi degli esiti.

Il travaglio del parto, o più semplicemente il parto, è definito come il complesso dei fenomeni che hanno lo scopo di far fuoriuscire il feto ed i suoi annessi dal corpo della madre e si articola in tre fasi secondo la bibliografia angloamericana: *Fase Dilatante, Fase Espulsiva e Fase di Secondamento*<sup>7</sup>.

È stata più volte sottolineata l'importanza di una figura di riferimento, sia essa il medico o l'ostetrica, durante le tre fasi del parto e come una continuità di cure sia la miglior cosa per la madre.

Le donne rivestono un ruolo attivo durante il travaglio di parto come in tutta la gravidanza, pertanto dovrebbero essere consapevoli del tipo di cura a loro disposizione e dovrebbero ricevere le informazioni sui vantaggi e gli svantaggi di procedure specifiche; a questo punto dovrebbero essere incoraggiate a prendere in considerazione le varie opzioni a loro disposizione in modo da fare, durante la gravidanza ed il travaglio di parto, una scelta informata nei limiti in cui questo sia possibile e sicuro per loro e per il nascituro; dovrebbero inoltre avere il diritto di rifiutare le cure proposte, pur sapendo delle conseguenze cui possono incorrere<sup>3,8,9</sup>.



### 3. L'UTERO IN GRAVIDANZA

L'utero è l'organo che accoglie la gravidanza e che esplica un ruolo fondamentale nell'espulsione del feto durante il travaglio di parto<sup>10</sup> che in media si instaura 268 giorni dopo l'ovulazione, quindi circa 282 giorni (40+2 settimane) dopo l'ultima mestruazione<sup>11</sup>.

#### **Anatomia**

È un organo fibromuscolare cavo, impari e mediano, le cui dimensioni variano: più ridotte durante l'adolescenza, mentre aumentano con l'età matura, raggiungendo circa 6-9 cm di lunghezza e 80 grammi di peso. Durante la gravidanza raggiunge la sua massima lunghezza (35-37 cm) e il suo massimo peso (circa un chilogrammo).

Nell'utero si distinguono tre parti: *il corpo*, che è la parte superiore del viscere ed entra in comunicazione con le tube; *l'istmo*, di circa 5-8 mm di lunghezza, termina con l'Orificio Uterino Interno (OUI) ed è la parte intermedia fra corpo e cervice,; infine la *cervice* (collo), che è attraversata dal canale cervicale, il quale mette in comunicazione l'utero con la vagina ed è delimitato dall'Orificio Uterino Interno (OUI) e dall' Orificio Uterino Esterno (OUE)<sup>12</sup>.

Nel corpo si riconosce uno strato mucoso, o endometrio, ed uno strato muscolare, o miometrio. L'endometrio è costituito da epitelio superficiale con cellule secretorie dotate di microvilli e da uno stroma (o lamina propria dell'endometrio) con cellule fusate e ghiandole tubulari semplici che si approfondano fino al miometrio, che è la componente muscolare del corpo uterino ed è costituito da fibrocellule muscolari lisce separate da tessuto connettivo ricco di fibre collagene.

A livello della cervice, lo strato mucoso è costituito da cellule cilindriche nella parte sopravaginale e da epitelio pavimentoso stratificato nella parte intravaginale (detta "portio")<sup>13</sup>. La componente stromale, invece, è costituita dalla matrice extracellulare e da una piccola componente cellulare (5-10%)<sup>14</sup>, formata per l'85% da fibroblasti e per il 15% da cellule muscolari lisce<sup>15,16</sup> che sembrano non conferire resistenza cervicale<sup>17</sup>, mentre il ruolo portante sembra

essere dato dalla matrice extracellulare<sup>18,19</sup>. La matrice extracellulare dello stroma è simile ai comuni tessuti connettivi fibrosi<sup>20</sup> ed i suoi principali costituenti sono<sup>21</sup> le fibre collagene tipo I (70%) e III (30%)<sup>22</sup> e la sostanza amorfa contenente elastina<sup>23</sup>, acqua<sup>24</sup>, glicosaminoglicani e proteoglicani<sup>25</sup>, che sono glicosaminoglicani tenuti insieme da un core proteico.

I glicosaminoglicani maggiormente espressi nella cervice uterina sono: i condroitin-solfato, dermatan-solfato, acido ialuronico e si ritrovano anche, in concentrazione minore, i cheratan-solfato e le eparin-solfato<sup>26</sup>.

### **Fisiologia**

Durante l'intera gravidanza il corpo uterino accoglie il feto e le sue membrane e rimane in una fase di quiescenza per permettere il normale sviluppo del feto<sup>27</sup>, diversamente della cervice uterina.

Un ruolo importante per la quiescenza del corpo uterino sembra essere esercitato dal progesterone che, come dice il termine (dal latino: *pro*, "favorire" e *gestare*, "gravidanza"), favorisce la gravidanza. Tale azione appare propriamente sul miometrio e determina: una soppressione dell'espressione dei geni dei canali del calcio e della connessina 43, essenziali per le contrazioni uterine; l'up-regulation dei meccanismi di rilascio dei filamenti; infine, una soppressione del rilascio di citochine pro-infiammatorie<sup>28,29</sup>.

L'unica modificazione del corpo uterino durante la gravidanza, è un'ipertrofia e un'iperplasia delle fibre muscolari<sup>30,31</sup>, che sono responsabili delle contrazioni uterine che insorgono durante il travaglio di parto.

La cervice, invece, durante la gravidanza, riveste la funzione biomeccanica primaria di mantenere il feto all'interno dell'utero<sup>32</sup> che è possibile grazie alla consistenza cervicale, in quanto la cervice è sottoposta a forze multiple, come il peso del feto e del sacco amniotico e la pressione passiva della parete interna<sup>33</sup>.

Durante la gravidanza, la consistenza cervicale è determinata da un'invariata concentrazione delle fibre collagene<sup>27</sup> e dalla presenza di proteoglicani, che conferiscono al tessuto la capacità di resistere alla forza di trazione<sup>34</sup>.

Tuttavia, si assiste anche ad un aumento del 5% dell'idratazione, che, in condizioni fisiologiche, è circa l'80% del tessuto<sup>35</sup>: tale incremento determina un aumento della solubilità del collagene<sup>36-38</sup>, che si accentua ulteriormente in prossimità del travaglio, quando per permettere il passaggio del feto, si assiste ad un completo cambiamento della funzione e composizione della cervice uterina<sup>12,33</sup>.

Il processo di modificazione cervicale è conosciuto con il nome di "Cervical Ripening".

### ***3.1. Cervical Ripening***

#### **3.1.1. Fisiopatologia**

Il Cervical Ripening, definito da alcuni autori "Cervical Remodeling"<sup>39,40</sup>, è un processo ritenuto essenziale per il parto, precedendone infatti i sintomi clinici (contrazioni uterine e dilatazione). Consiste in 3 step, regolati da un complesso sistema di controllo che determina una sequenza temporale ed un'irreversibilità dei processi: "softening" (rammollimento), "effacement" (scomparsa) e "dilatation" (dilatazione) della cervice. Il primo step si realizza durante l'intera gravidanza, si accentua in prossimità del travaglio di parto, è condizione necessaria per gli ultimi due step, che insorgono successivamente e, a differenza di questi, che possono essere favoriti dalla presenza di contrazioni uterine, risulta del tutto indipendente dalle medesime<sup>41</sup>.

Le modificazioni cervicali, che determinano il softening cervicale, avvengono a carico del tessuto connettivo stromale, in cui si assiste al riarrangiamento, al riallineamento ed alla degradazione del collagene<sup>42,43</sup>, associati all'aumento della permeabilità vascolare<sup>44</sup> ed all'apoptosi delle cellule muscolari lisce. L'apoptosi, o morte programmata cellulare, è un evento genetico tempo-correlato che

potrebbe spiegare la durata specie-specifica della gestazione, interessando le cellule muscolari lisce della cervice<sup>45</sup>

Le modificazioni del collagene sono dovute sia da un aumento dell'espressione dei canali dell'acqua (le acquaporine) sia da un cambiamento di concentrazione di glicosaminoglicani<sup>32</sup> e da un aumento delle metalloproteasi<sup>46</sup>.

L'aumento delle acquaporine, infatti, determina sia la dispersione delle fibre collagene, aumentando la solubilità, sia la loro suscettibilità alle proteasi endogene<sup>47</sup> che degradano le fibre reticolari dello stroma (fibre contenenti collagene tipo III) e le fibre collagene di nuova sintesi<sup>42</sup>.

I glicosaminoglicani (GAG) subiscono un cambiamento di concentrazione: l'unico a diminuire è il dermatan-solfato (glicosaminoglicano solforato) che si aggrega a formare un proteoglicano, la decorina, che riveste un ruolo importante nella prima fase della gravidanza, in quanto dà stabilità alle fibre collagene; tale funzione viene meno durante il rimodellamento cervicale quando la concentrazione di decorina diminuisce<sup>48,49</sup>. Contemporaneamente, si assiste ad un aumento degli altri glicosaminoglicani come coindroitin-solfato, eparin-solfato e soprattutto l'acido ialuronico, ritenuto responsabile di una maggior idratazione del tessuto e disorganizzazione delle fibre reticolari e collagene che risultano maggiormente disperse<sup>50-52</sup>.

I proteoglicani, invece, mantengono il core proteico invariato, mentre, al loro interno cambiano solo i glicosaminoglicani: tale cambiamento è responsabile della riduzione delle interazioni elettrostatiche che determina un indebolimento delle interazioni interfibrillari, favorendo una ridotta resistenza cervicale<sup>53</sup>.

Infine, in prossimità del parto, aumenta l'espressione delle metalloproteasi (MMP), in particolare si assiste all'aumento delle MMP 2 e 9, che sono responsabili della degradazione delle fibre collagene, favorendo la preparazione

della cervice alla dilatazione per il parto<sup>46,54</sup>. Aumenta anche la MMP 7 che, oltre a determinare il rimodellamento della matrice extracellulare, sembra avere un ruolo nella rottura delle membrane fetali<sup>55</sup>.

Le metalloproteasi sono proteasi secrete dai fibroblasti o da macrofagi e ne esistono di vari tipi: le MMP 1, 2 e 3 tagliano il collagene fibrillare, le MMP 2 e 9 degradano collagene amorfo e fibronectina, le MMP 3, 10 e 11 degradano i componenti della matrice extracellulare compresi i proteoglicani, fibronectina e collagene amorfo<sup>56</sup>.

Gli studi di Gonzalez et al del 2011, su modelli animali, hanno dimostrato che, nella gravidanza a termine, il rilascio delle metalloproteasi è dovuto a fibroblasti ed a cellule epiteliali dell'endocervice, stimolati dal decremento di progesterone. Nel parto pretermine, invece, l'aumento delle metalloproteasi è causato dall'incremento dei leucociti, in particolare dai macrofagi, che sono attratti e attivati dalla cascata del complemento indotta dal lipopolissaccaride batterico responsabile del parto pretermine. Pertanto Gonzalez et al portano avanti l'ipotesi che il rimodellamento cervicale nel parto a termine, a differenza di quello pretermine, sia indipendente dalla presenza dei leucociti<sup>57,58</sup>. Questa ipotesi è in disaccordo sia con studi precedenti, che mostrano un accumulo dei leucociti nello stroma cervicale a termine di gravidanza<sup>59,60</sup>, sia con il successivo studio di Payne et al del 2012, nel quale è stato dimostrato, sempre tramite modelli animali, l'associazione tra il rimodellamento della cervice uterina a termine di gravidanza e il reclutamento e l'attivazione selettiva di macrofagi che promuovono la degradazione della matrice extracellulare<sup>61</sup>. La presenza dei leucociti può, poi, essere spiegata dalla capacità dell'acido ialuronico, aumentato a termine di gravidanza, di attivare i macrofagi, produttori di chemiochine che attraggono ulteriori leucociti<sup>62,63</sup>.

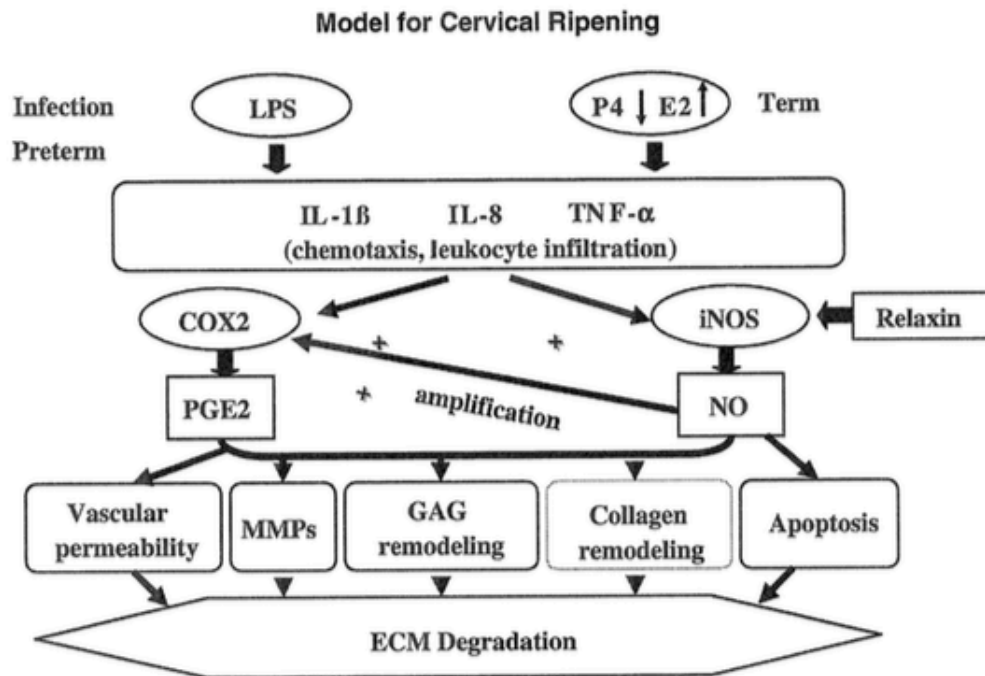


Figura 1: Model for Cervical Ripening. (From Maul, Mackay and Garfield 2006. Cervical Ripening: biochemical, molecular, and clinical considerations.)<sup>41</sup>

### 3.1.2. Eziopatogenesi

Secondo la letteratura, il Cervical Ripening e il successivo inizio di travaglio di parto sono dovuti ad un processo infiammatorio a carico della cervice, ad una regolazione ormonale<sup>64-66</sup> ed ad una influenza del sistema nervoso simpatico e parasimpatico.

Nella cervice ci sono numerose fibre sensitive che rilasciano neuropeptidi vasoattivi a livello cervicale. Questi si legano ai recettori e inducono alterazioni cervicali, come aumento della permeabilità vascolare e richiamo dei leucociti<sup>67</sup>. Tuttavia, il ruolo del sistema nervoso non è del tutto chiaro, gli ultimi studi di Garfield del 2009 su animali, infatti, dimostrerebbero che la neurectomia pelvica (dissezione del nervo pudendo e delle fibre parasimpatiche) stimolerebbe la maturazione cervicale a differenza di quello che si era ipotizzato in precedenza<sup>68</sup>.

Per quanto riguarda gli ormoni, esistono sempre più prove che un decremento della concentrazione del progesterone favorisca la maturazione cervicale<sup>69</sup> e sia responsabile dell'inizio del travaglio di parto<sup>70</sup>. In accordo con tale ipotesi, il progesterone viene utilizzato in caso di rischio di parto pretermine, attenuando, così, l'accorciamento progressivo della cervice<sup>29,71</sup>.

Anche gli androgeni, i cui recettori sono altamente espressi nella cervice<sup>72,73</sup>, svolgono un ruolo nel declino graduale della resistenza cervicale. Come è stato dimostrato da Huiling Ji et al. il diidrotestosterone è in grado di accelerare il declino della resistenza cervicale, alterando il contenuto dei proteoglicani; questo è in accordo con la capacità dell'antagonista del recettore degli androgeni (flutamide) di inibire il declino cervicale<sup>74</sup>.

Oltre agli ormoni steroidi, ricordiamo gli ormoni placentari come l'ossitocina e il Corticotropin releasing Hormone (CRH) che hanno maggior ruolo sulla determinazione delle contrazioni uterine ma, inducendo la produzione di prostaglandine, possono essere coinvolti indirettamente con la maturazione cervicale<sup>64</sup>.

Nonostante il meccanismo non sia ancora del tutto chiaro, i maggiori responsabili del Cervical Ripening sembrano essere i mediatori dell'infiammazione, ossia: citochine<sup>39</sup>, prostaglandine<sup>75</sup>, fattore attivante le piastrine (PAF)<sup>76</sup> e ossido nitrico<sup>77</sup>.

La produzione delle citochine nell'utero e nella cervice come in tutti i tessuti, è data sia da macrofagi e leucociti attivati che, come precedentemente discusso, risultano abbondanti nello stroma cervicale in questo periodo gestazionale, sia dalla caduta del progesterone<sup>28</sup>.

Le citochine maggiormente prodotte sono l'Interleuchine 1 (IL1), l'Interleuchine 6 (IL6), l'Interleuchine 8 (IL8), il Tumor Necrosis Factor (TNF) e il Granulocyte Colony-Stimulating factor (G-CSF) che promuovono la chemiotassi, l'attivazione e la degranolazione dei neutrofili che rilasciano proteasi, in

particolare collagenasi e metalloproteasi, responsabili della degradazione del collagene<sup>39,78</sup>.

Le citochine (IL1, IL6, IL8 e TNFalfa), a loro volta, inducono monossido di azoto sintasi inducibile (iNOS) che aumenta la concentrazione di NO, il quale amplifica la produzione di prostaglandine E2 (PGE2)<sup>79</sup>.

Per dimostrare il ruolo decisivo dell'inflammation e dei suoi mediatori nella maturazione cervicale, Garfield et al. nel 2001 verificarono, su modelli animali, che l'applicazione cervicale di inibitori di cicloossigenasi 2 (nimesulide) fosse capace di ridurre il processo fisiologico del Cervical Ripening a termine di gravidanza<sup>80</sup>.

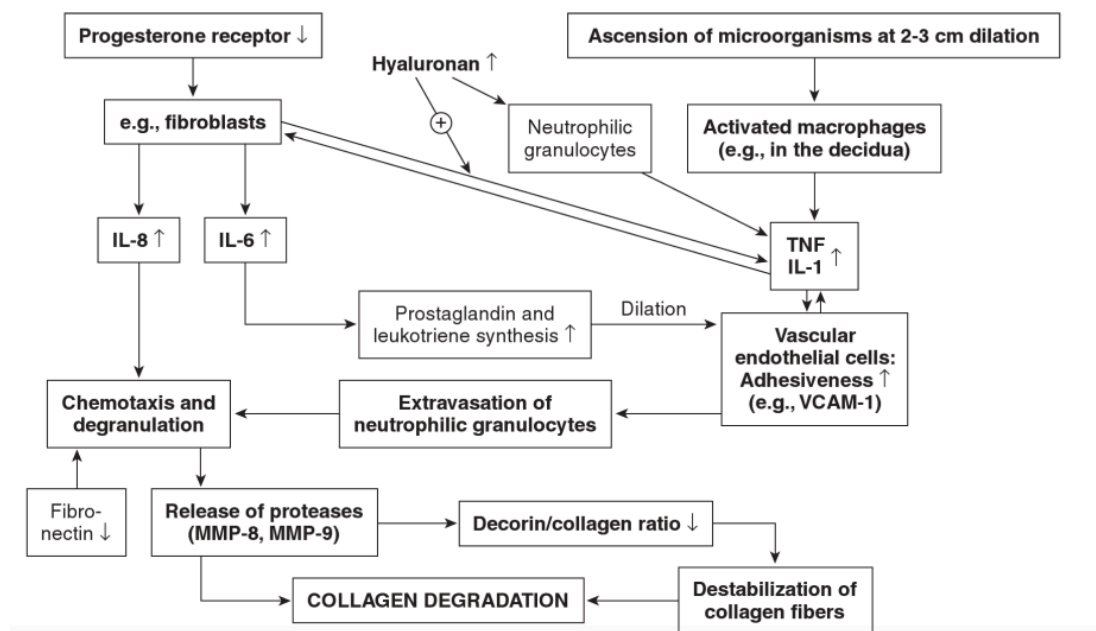


Figura 2: Hypotetical model for the biochemical changes during cervical dilatation at term. (From Winkler M. and Rath W. 1999. Changes in the cervical extracellular matrix during pregnancy and parturition.)<sup>50</sup>

Gli stessi mediatori infiammatori possono essere indotti sia dal lipopolisaccaride batterico per infezioni del tratto genitale<sup>81,82</sup> sia in caso di corioamnioite causando il travaglio di parto pretermine così come accade nelle gravidanze a



termine. Nel 2003 Winkler et al. furono i primi a dimostrare la presenza di una risposta pro-infiammatoria molto attiva nel segmento uterino inferiore di donne con corioamnioite, caratterizzata da alti livelli di citochine associati a rammollimento ed a dilatazione cervicale<sup>83</sup>. Successivamente Goldemberg et al. confermarono una diversa concentrazione di citochine e fattori di crescita nel flusso cervico-vaginale ma anche nel siero e nel liquido amniotico di donne con infezione intrauterina asintomatica e di donne con infezione intrauterina e in travaglio di parto; quest'ultime presentavano, rispetto al primo gruppo, livelli elevati di IL1, IL8 e TNFalfa nel liquido cervico-vaginale<sup>84</sup>. Questi studi, però, non furono di utilità clinica nel predire il parto pretermine e, nel 2012, Chandiramani et al. hanno mostrato dei limiti di correlazione tra la riduzione della cervice e l'aumento della concentrazione delle citochine nel fluido cervico-vaginale in donne con alto rischio di parto pretermine<sup>85</sup>. Questi dati furono confermati da Tency et al. nel 2014 che, studiando le donne in travaglio di parto pretermine, mostrarono che la valutazione sul siero dei mediatori infiammatori avesse poca utilità clinica nel predire il parto pretermine, a causa della loro specificità e dalla loro tardiva positività<sup>86</sup>.

Nel 2015, però, Georgiou et al., grazie a studi di proteomica, hanno proposto un'ulteriore ricerca per poter sviluppare modelli predittivi affidabili per il parto pretermine, individuando nel fluido cervico-vaginale alcuni biomarcatori infiammatori coinvolti nel travaglio di parto e parto pretermine<sup>87</sup>.

In ultima analisi, recenti studi mostrano come la presenza di un'eccessiva risposta infiammatoria, nonostante sia riconosciuta come trigger per l'inizio del travaglio di parto, possa determinare il prolungamento della fase attiva<sup>88</sup> e come la presenza di una particolare espressione genetica, sul miometrio di donne in travaglio di parto spontaneo a termine di gravidanza, possa determinare sia una sovraespressione della risposta infiammatoria, sia la chemiotassi dei leucociti<sup>89</sup>, sia l'espressione dei recettori delle prostaglandine, la cui attivazione è responsabile delle contrazioni uterine<sup>64</sup>.

### **3.1.3. I mediatori infiammatori del Cervical Ripening**

PGE2: sono mediatori dell'inflammatione prodotte da tutte le cellule esclusi i globuli rossi, vengono prodotti a partire dall'acido arachidonico catalizzato dalla ciclossigenasi 2 (cox-2), indotta dalle citochine<sup>90</sup>.

È un mediatore implicato nella cascata dell'inflammatione ed è responsabile della frammentazione del collagene e delle alterazioni dei proteoglicani, processi che sono stati ampiamente evidenziati nella maturazione cervicale indotta dalla somministrazione intracervicale di prostaglandine E2<sup>91</sup>, giustificando, così, l'utilizzo di quest'ultime nella pratica clinica come mezzo di induzione.

Sorprendentemente l'analisi di PGE2 nel muco cervicale non mostra un loro aumento durante la fase di Cervical Ripening<sup>92</sup> ed è, pertanto, possibile che queste vengano prodotte in un tessuto adiacente e successivamente diffuse nella cervice senza essere presenti nel muco cervico-vaginale<sup>75</sup>.

NO: prodotto dai macrofagi, dalle cellule endoteliali e dalla placenta, induce l'aumento della sintesi di glicosaminoglicani, la produzione MMP, l'aumento della permeabilità vascolare, l'apoptosi e l'amplificazione di cox-2 che, a sua volta, produce le prostaglandine E2, che inducono gli stessi processi di NO, tranne l'apoptosi<sup>79</sup>.

NO inducendo la sintesi dei GAG e delle MMP determina la degradazione della matrice extracellulare e quindi il rimodellamento della cervice<sup>93,94</sup>, pertanto NO, grazie alla sua azione diretta e indiretta, può essere considerato il mediatore finale del Cervical Ripening.

L'analisi della sua concentrazione cervicale ed ematica, è stata proposta come marcatore, associato alla lunghezza cervicale, per valutare l'effettivo rischio di parto pretermine in donne sintomatiche<sup>95</sup>.

PAF: il fattore attivante le piastrine è un mediatore chimico dell'inflammatione. È stato dimostrato da Gerfield et al. nel 2002, su modelli animali, che l'applicazione di PAF è capace di indurre il Cervical Ripening<sup>76</sup>. Inoltre, PAF è

ritenuto responsabile dell'aumento della permeabilità vascolare<sup>96</sup> che è un processo implicato nel Cervical Ripening.

IL1: è una citochina multifunzionale, prodotta dai macrofagi, ma anche da moltissime altre cellule (cellule T e B, fibroblasti etc) ed è il mediatore più potente dell'inflammatione, capace di generare PGE2<sup>97</sup>.

Molti studi propongono un ruolo importante dell'IL1beta (IL1b) nel favorire il travaglio di parto: studi meno recenti mostrano a livello del fluido cervico-vaginale, una concentrazione di IL1b e di IL8 più alta in pazienti a termine in travaglio di parto rispetto a pazienti a termine non in travaglio di parto<sup>98</sup>; recenti studi (2015) propongono una valutazione combinata tra IL1b, IL1a e l'antagonista recettoriale di IL1 nel fluido cervico-vaginale: tale modello sembrerebbe, infatti, predire il travaglio di parto a termine con una sensibilità dell'86% e una specificità del 92%<sup>99</sup>, ed un recente studio sulla corioamnioite (2015) dimostra che IL1b, indotta dal calo di progesterone, è capace di indurre almeno parzialmente il parto pretermine associato a corioamnioite.<sup>100</sup>

IL6: è una citochina prodotta dai macrofagi e da altre cellule (fibroblasti, cellule endoteliali etc) sotto l'azione di IL1b e TNFalfa. La sua maggiore funzione è quella di indurre la produzione di anticorpi, ma risulta ampiamente coinvolta in vari aspetti del processo infiammatorio<sup>97</sup>. Studi su pazienti a rischio di parto pretermine, hanno evidenziato alti livelli di IL6 nel fluido cervico-vaginale, proponendo l'utilità di tale valutazione nel predire il parto pretermine<sup>101</sup>.

IL8: è una citochina proinfiammatoria implicata nel promuovere la degranulazione e la chemiotassi dei neutrofili che vengono reclutati nel cervical ripening. L'espressione dell'interleuchina è indotta da PAF ed è regolata da differenti stimoli che includono altri mediatori dell'inflammatione (TNFalfa e IL1B) e ormoni (estrogeni e androgeni)<sup>102</sup>; il suo ruolo fondamentale, però, è nell'angiogenesi e nella crescita tumorale<sup>103</sup>. Ulteriori indagini su pazienti a

rischio di parto pretermine hanno riscontrato nel fluido cervico-vaginale, oltre a IL6, alti livelli di IL8, evidenziandone, però, una moderata predittività per il parto pretermine<sup>104</sup>.

TNFalfa: è una citochina multifunzionale, prodotta maggiormente dai macrofagi, ma anche da altre cellule (cellule T e natural killer), è responsabile della necrosi emorragica di cellule tumorali e ampiamente coinvolta in vari aspetti del processo di infiammazione e apoptosi di molte cellule<sup>97</sup>. Il ruolo di TNFalfa nel Cervical Ripening è dato dalla capacità di questo mediatore di stimolare nelle cellule muscolari lisce della cervice il rilascio delle MMPs<sup>105</sup>.

Anche la valutazione del TNFalfa nel fluido cervico-vaginale è stata proposta come marcatore per il parto pretermine<sup>106</sup>.

G-CSF: è una citochina che stimola la produzione di neutrofili nel midollo osseo e modula le funzioni cellulari di neutrofili maturi; una stimolazione dei monociti con tale citochina determina un'attenuazione del rilascio di IL1B e TNFalfa<sup>107</sup>.

Studi che ricercano l'RNAmessaggero di G-CSF, IL6 e IL8 nella cervice umana, mostrano un incremento di questi mediatori durante il processo di Ripening, indicando, così, un ruolo importante nel rimodellamento cervicale<sup>39</sup>.

I mediatori dell'infiammazione descritti, sono i maggior responsabili della fase acuta della risposta infiammatoria fisiologica e presentano un meccanismo di amplificazione reciproca. Molti studi hanno valutato la concentrazione dei mediatori nel fluido vaginale in pazienti a rischio di parto pretermine cercando di proporre modelli predittivi, senza tuttavia riuscire ad arrivare ad un modello affidabile nella pratica clinica. Fino ad oggi la ricerca degli studi è stata rivolta al rischio di parto pretermine, essendo la condizione di maggiore interesse clinico per la salute fetale, mentre pochi studi si sono concentrati sulla determinazione di questi mediatori per predire il parto a termine.

### 3.2. *L'ecografia ginecologica in gravidanza*

In gravidanza, l'ecografia transvaginale permette una buona e riproducibile misura della cervice nel 95% delle gestanti. Questa metodica, finalizzata a misurare la cervice uterina, viene definita cervicometria ed è ampiamente utilizzata in pratica clinica in quanto gli ultrasuoni sono considerati esenti da rischi per la madre e per il feto. Infatti, l'ecografia viene utilizzata nella pratica ostetrica da oltre 30 anni e non sono stati riportati effetti dannosi correlati a breve o a lungo termine<sup>108</sup>.

L'ecografia transvaginale (TV) oltre a permettere la misurazione della lunghezza cervicale permette lo studio clinico della cervice andando a distinguere l'Orificio Uterino Interno (OUI), l'Orificio Uterino Esterno (OUE), il canale cervicale che appare ipoecogeno e la cervical gland area<sup>109</sup>.

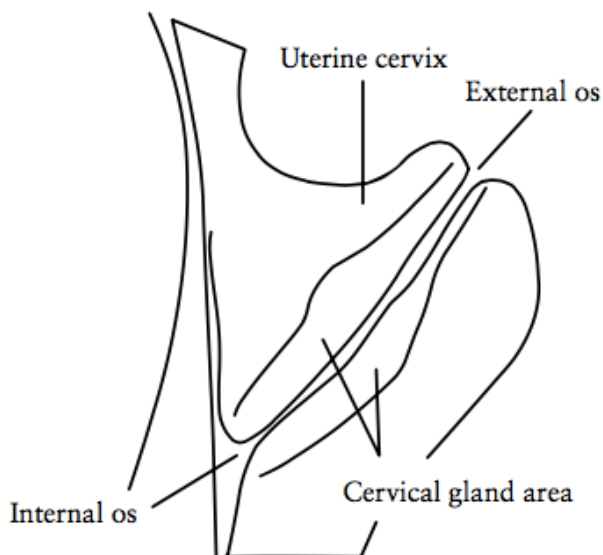


Figura 3: Rappresentazione della cervice uterina. (From Sekiya. Detection rate of the cervical gland area during pregnancy by transvaginal sonography in the assessment of cervical maturation.)<sup>110</sup>

L'ecografia transvaginale è semplice e riproducibile e rappresenta, pertanto l'esame di elezione durante la gravidanza per la valutazione della cervice uterina. A questo proposito, le sue attuali implicazioni cliniche sono molteplici e possono essere riassunte come segue<sup>111,112</sup>:

1. Sorveglianza del parto pretermine<sup>113</sup>: numerosi studi hanno dimostrato una relazione inversa tra lunghezza della cervice mediante eco TV e frequenza del parto pretermine. La lunghezza della cervice<sup>114</sup> è, quindi, un indicatore indiretto della sua competenza. Tuttavia l'ecografia cervicale sembra presentare un basso valore predittivo positivo nella predizione del parto pre-termine nella popolazione a basso rischio<sup>112,115,116</sup>.
2. Valutazione della paziente con sintomi di travaglio di parto pretermine<sup>117</sup>.
3. Individuazione e management della cervice incompetente: l'ecografia TV sembra utile nella selezione delle candidate al posizionamento del cerchiaggio cervicale<sup>118</sup>.
4. Monitoraggio delle pazienti dopo cerchiaggio cervicale: la visualizzazione ecografica dell'esatto posizionamento del cerchiaggio e l'eventuale evidenza di dilatazione dell'OUI e di accorciamento della cervice in ecografie seriate possono essere utili nel follow up delle pazienti sottoposte all'intervento<sup>108,119</sup>.
5. Valutazione della posizione della placenta rispetto all'OUI per fare diagnosi di placenta previa<sup>120</sup>.
6. Valutazione del "Cervical Funneling": processo che si può instaurare durante la gravidanza e che correla con aumentato rischio di parto pretermine. In particolare, consiste nella dilatazione dell'OUI e prolasso delle membrane fetali nel canale endocervicale<sup>121</sup>

L'ecografia transvaginale permette, inoltre, lo studio delle caratteristiche morfostrutturali e morfofunzionali della cervice uterina. A questo proposito nella pratica clinica si sono sviluppate molte tecniche basate sull'ecografia transvaginale standard che sono l'Acoustic Attenuation, la Cervical Gland Area,

il Cervical Consistency Index, The mean gray-level histogram e l'Elastografia. Queste sono le metodiche più semplici e riproducibili nella pratica clinica secondo una recente review che confronta i vantaggi, gli svantaggi e l'utilità nella pratica clinica delle varie tecniche, comprese quelle non ecografiche che sono state sviluppate per lo studio cervicale<sup>122</sup>.

Category	Method	Advantages	Disadvantages
<b>Tissue Hydration</b>	Cervical surface area	Easy	Imprecise, semi-quantitative
	Electrical impedance	None in current form	Little clinical utility
	Acoustic attenuation	Relatively easy, quantitative	Requires tissue homogeneity, wide intra-subject variability
	Stromal differentiation	Easy	Expensive, semi-quantitative
<b>Collagen Structure</b>	Cervical gland area	Easy	Detection depends on system
	Light induced fluorescence	Detects collagen crosslinking	Cumbersome
	Second harmonic generation	Directly assesses collagen structure	Cumbersome, requires equipment development for <i>in vivo</i> use
	Raman spectroscopy	Identifies changes to specific matrix components	Cumbersome, wide intro-subject variability
	Backscattered power loss	Addresses tissue heterogeneity	Prototype equipment
<b>Tissue Elasticity</b>	Cervical consistency index	Easy	Low performance
	Mean gray level	Easy	Low performance
	Elastography	Easy	Relative measure, depends on operator pressure
	Aspiration	May detect incremental changes	Requires tissue homogeneity, depends on operator pressure
	Shear wave speed	Objective measure of softness	Prototype equipment

Figura 4: Advantages and disadvantages of cervical assessment techniques. (From Fetolvich et al. 2012 Beyond cervical length.)<sup>122</sup>

Method	Description of Technique	Clinical Promise
<b>Cervical surface area</b>	Capture digital image of cervix, calculate surface area	<i>Low.</i> Applicability to human cervix is unclear.
<b>Electrical impedance</b>	Place electrodes on the cervix, measure electrical impedance	<i>Low.</i> Predictive values low.
<b>Acoustic attenuation</b>	Obtain standard image of cervix, convert to RF data, select regions of interest, use algorithm to estimate attenuation	<i>Moderate.</i> With method adaptations result to standardize measurement and for tissue heterogeneity, potentially <i>High</i> .
<b>Stromal differentiation</b>	Visually grade (low, intermediate, high) the difference between the appearance of the inner vs outer cervix on MRI images	<i>Low.</i> Predictive values low.
<b>Cervical gland area</b>	Obtain standard image of cervix, visually determine presence/absence of mucosal glands in cervical canal	<i>Low.</i> Relatively subjective. Predictive values low.
<b>Light induced fluorescence</b>	Use "collascope" probe on anterior lip of cervix, record spectrum of fluorescence from computer attached to apparatus	<i>Moderate.</i> Potentially <i>High</i> but difficult to estimate because technique does not seem to have been used in humans in recent years
<b>Second harmonic generation</b>	Examine tissue ( <i>ex vivo</i> ) with specialized device	<i>Moderate.</i> With successful development of <i>in vivo</i> device, potentially <i>High</i> .
<b>Raman spectroscopy</b>	In darkened room (with no windows), place probe against distal cervix and record spectrum	<i>High.</i> Objective measure of multiple collagen properties.
<b>Backscattered power loss</b>	Align transducer with cervical canal, obtain measurements	<i>High.</i> Objective measure of collagen organization.
<b>Cervical consistency index</b>	Obtain standard image of cervix, compare to 2 <sup>nd</sup> image obtained during cervical compression (with transducer)	<i>Low.</i> Relatively subjective; challenges include difficulty standardizing transducer pressure.
<b>Mean gray level</b>	Compare echogenicity of anterior vs posterior cervix	<i>Low.</i> Relatively subjective; histogram depends on machine settings
<b>Elastography</b>	Obtain standard image of cervix, use specialized software to create color map describing relative areas of tissue softness	<i>Moderate.</i> Potentially <i>High</i> with modifications to standardize transducer pressure.
<b>Aspiration</b>	Place probe against distal cervix, aspirate tissue into probe with suction, calculate displacement from images pre/during suction	<i>Moderate.</i> Cumbersome. Unable to address tissue heterogeneity
<b>Shear wave speed</b>	Align transducer with cervical canal, obtain measurements	<i>High.</i> Quantifies tissue softness

Figura 5: Clinical promise of cervical assesment techniques. (From Fetolvich et al. 2012 Beyond cervical length.)<sup>122</sup>

Acoustic Attenuation: è una metodica che permette di valutare l'idratazione del tessuto in base all'attenuazione. Quest'ultima viene definita come la perdita dell'intensità del segnale attraversando un mezzo ed è stata dimostrata ridotta in prossimità del travaglio di parto. Il decremento significativo dell'attenuazione viene attribuito ad un incremento di acqua e decremento della densità che si instaurano durante il rimodellamento cervicale; pertanto la valutazione dell'attenuazione può essere ragionevolmente utilizzata per rilevare le modificazioni indotte dal Cervical Ripening. Il limite è legato alla disomogeneità della area di interesse dove è applicata la funzione (ROI)<sup>123,124</sup>.



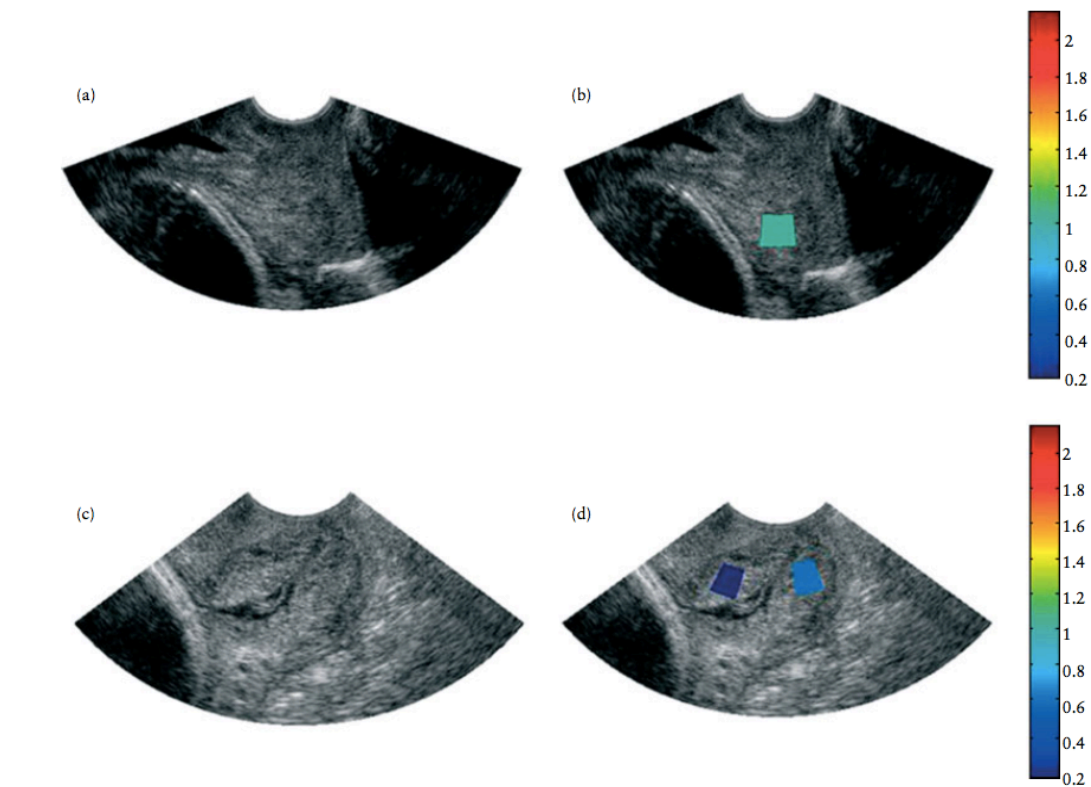


Figura 6: Ultrasound B-mode images (a,c) and B-mode images superimposed with maps of the mean attenuation estimates (b,d) of two women in the study, one at 14 weeks of gestation, with cervical length 31 mm (a,b) and the other at 38 weeks of gestation, with cervical length 35 mm (c,d). The colors of the regions of interest represent a mean attenuation (dB/cm-MHz) consistent with the corresponding scale bar. (From McFarlin et al. 2010. Ultrasonic attenuation estimation of the pregnant cervix: a preliminary report.)<sup>124</sup>

Cervical Gland Area: rappresenta la regione iperecogena o ipoecogena intorno al canale cervicale che corrisponde alla zona ghiandolare. Questa tende a modificarsi con la maturazione cervicale fino a scomparire in prossimità del parto<sup>110</sup>. L'assenza di questa sembra avere valore predittivo per il parto pretermine<sup>125,126</sup>. Il limite di questa metodica è la soggettività dell'operatore che individua quest'area<sup>122</sup>.



Figura 7: Immagine ultrasografica che mostra una sezione longitudinale della cervice uterina. (From Pires et al. 2006 Cervical gland area as an ultrasonographic marker for preterm delivery.)<sup>109</sup>

Cervical Consistency Index (CCI): è una tecnica che valuta l'elasticità della cervice. Consiste nell'applicare una pressione con la sonda alla cervice e valutare la distanza anteriore-posteriore della cervice prima e dopo la pressione; l'indice è il rapporto tra la distanza dopo e prima la pressione per 100, più basso è l'indice più soffice è il tessuto. È stata proposta per predire il parto pretermine, il limite è legato all'impossibilità di standardizzare la pressione applicata<sup>127</sup>.

The mean gray-level histogram: questa tecnica consiste nell'applicare la scala dei grigi ad una regione di interesse sulla ecografia transvaginale standard e permette di valutare l'elasticità del tessuto. Nel corso degli ultimi anni ci sono stati alcuni studi che hanno valutato la scala dei grigi, i primi furono Tekesin et al. nel 2003 che hanno valutato l'ecogenicità nella porzione media della parete posteriore della cervice, dimostrando che la diminuzione del valore medio dei grigi ha buona capacità di predire il parto pretermine<sup>128</sup>.

Nel 2010 Kuwata et al. hanno valutato la differenza tra l'ecogenicità della parete anteriore e posteriore della cervice, attribuendo a tale rapporto una differente consistenza. In base a questo studio, infatti, una maggior ecogenicità anteriore

rispetto a posteriore sembra essere correlata a maggior durezza, mentre una maggior ecogenicità posteriore rispetto a anteriore sembra essere correlata a maggior morbidezza<sup>129</sup>.

Infine nel 2013 Kim et al. hanno applicato l'istogramma della scala dei grigi all'intero volume della parete anteriore e posteriore, mostrando una maggiore ecogenicità nel volume anteriore. Nonostante abbiano riconosciuto una correlazione tra la differente scala dei grigi tra la porzione anteriore e posteriore della cervice e la lunghezza cervicale con i giorni che distano dal parto, hanno cercato, senza successo, di proporre un modello per predire i giorni mancanti al parto<sup>130</sup>. Tale incapacità potrebbe dipendere anche dal basso numero dei casi valutati che è stato solo di 34 pazienti.

Il limite maggiore di questa metodica è la dipendenza dal setting dell'ecografo, mentre un vantaggio sicuramente è la facilità di impiego<sup>122</sup>.

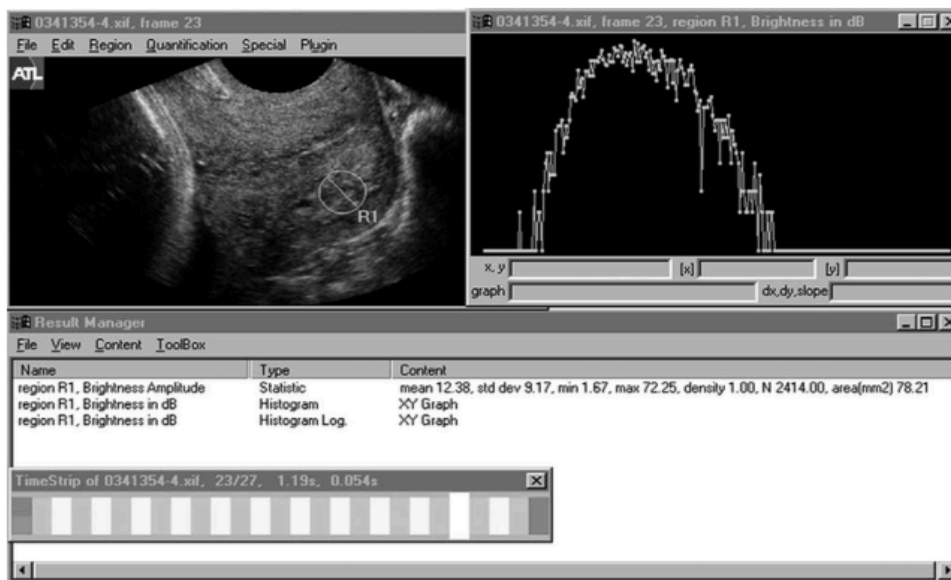


Figura 8: Valutazione della scala dei grigi nella regione di interesse applicata nella parete posteriore della cervice. (From: Tekesin et al. 2003 Evaluation of quantitative ultrasound tissue characterization of the cervix and cervical length in the prediction of premature delivery for patients with spontaneous preterm labor.)<sup>128</sup>

Elastografia: anche questa tecnica permette di valutare l'elasticità del tessuto e consiste nell'applicare ad un'immagine standard un software che crea una mappa

di colori sulla cervice. Nonostante sembri un parametro utile sia nel primo trimestre per predire gli outcomes della gravidanza<sup>131</sup>, sia a termine di gravidanza per predire il successo dell'induzione del travaglio<sup>132</sup>, per ora rimane una tecnica di ricerca e quindi non applicabile in pratica clinica per la valutazione obiettiva della maturazione cervicale<sup>133</sup>.

In conclusione, l'ecografia potrebbe risultare estremamente utile per valutare le caratteristiche morfofunzionali della cervice che si instaurano durante il Cervical Ripening, ma ad oggi non ci sono indicazioni da parte delle Linee Guida Nazionali ad estendere l'ecografia transvaginale nella popolazione a basso rischio<sup>108</sup>.

## 4. TRAVAGLIO DI PARTO

### 4.1. Fenomeni del parto

Il travaglio di parto è un processo complesso nel quale concorrono cambiamenti concomitanti a due differenti "compartimenti": quello materno (miometrio e cervice uterina) e quello fetale (feto stesso e membrane fetali)<sup>134</sup>. I meccanismi di insorgenza di questo processo sono stati ampiamente studiati in passato, tuttavia ancora oggi non sono completamente conosciuti; si ipotizza, infatti un processo multifattoriale in cui concorrono fattori nervosi, meccanici, ambientali, fetali e ormonali<sup>81,135</sup>.

I cambiamenti cervicali, i cambiamenti delle membrane fetali e le contrazioni uterine hanno lo scopo ultimo di permettere il parto e insorgono in prossimità e durante il travaglio di parto che è un periodo di tempo limitato e nel quale si riconoscono tempistiche differenti<sup>27,136</sup>. Il passaggio tra le fasi è comunque graduale ed il travaglio costituisce un processo unico con un'evoluzione senza scatti e senza netti confini<sup>137</sup> e i mediatori responsabili dei diversi processi spesso si potenziano e stimolano a vicenda, agendo a livelli uterini diversi.

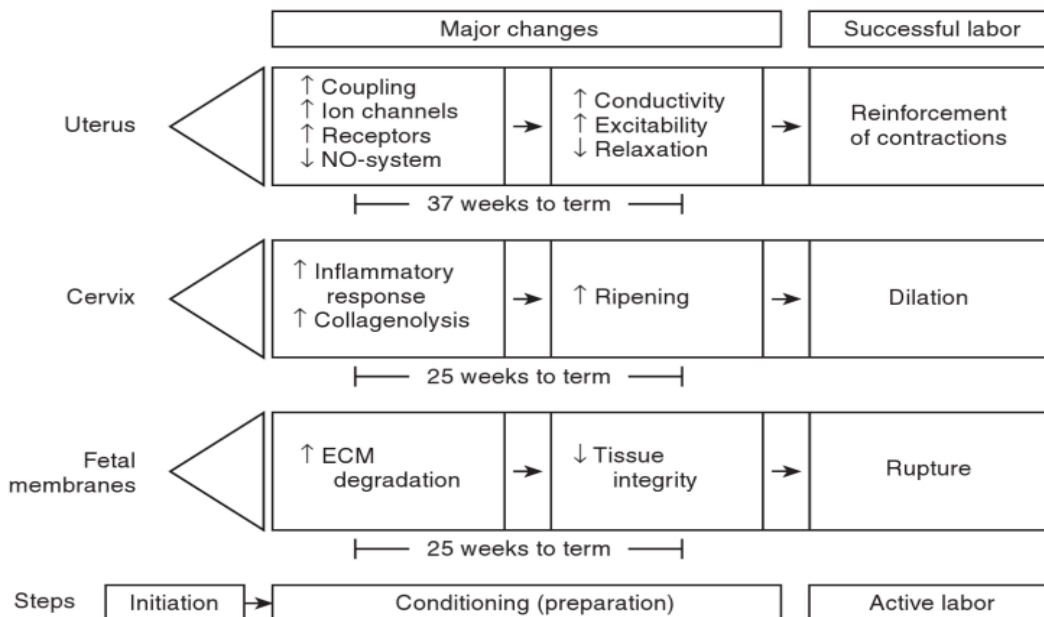


Figura 9: Model of changes in the uterus, cervix, and fetal membranes for initiation of labor. (From Maul et al. 2003. The Physiology of the uterine contractions.)<sup>138</sup>

La prima modificazione che si instaura, in una fase antecedente al travaglio di parto, come abbiamo precedentemente descritto, è quella del rammollimento cervicale che fa parte del “Cervical Ripening” che consiste in tre step: “softening” (rammollimento), “effacement” (scomparsa) e “dilatation” (dilatazione) cervicale<sup>41</sup>.

La scomparsa detta anche appianamento del collo uterino e la dilazione dell’orificio uterino esterno o “bocca uterina” insieme all’espansione del segmento uterino inferiore, alla formazione della “borsa amniocoriale o delle acque” e alla distensione della vagina, del perineo e dell’anello vulvare, fanno parte dei fenomeni dinamici che si instaurano nel compartimento materno durante la prima fase del travaglio di parto, che è la *fase dilatante*<sup>13</sup>.

L’espansione in senso trasversale del segmento uterino inferiore inizia nelle ultime settimane grazie alle contrazioni di Braxton Hicks e si completa nel travaglio di parto, associandosi con l’appianamento del collo uterino e la dilatazione della bocca uterina<sup>139</sup>. Questi ultimi processi si verificano contemporaneamente nella fase dilatante del travaglio di parto di gestanti pluripare, mentre nelle nullipare si verifica dapprima l’appianamento del collo uterino e successivamente la dilatazione dell’orificio uterino esterno che si porta anche al centro del canale del parto<sup>13,140</sup>.

I cambiamenti delle membrane, invece, consistono nella formazione della borsa amniocoriale e rottura delle membrane che avvengono durante il travaglio. La formazione della borsa avviene contemporaneamente all’appianamento del collo dell’utero ed è dovuta all’inesensibilità delle membrane che sono attaccate alla parete uterina. Durante il travaglio di parto, o anche prima, il polo inferiore delle membrane si distacca dalla decidua parietale e si forma la borsa; la testa fetale andando a impegnare lo stretto superiore interrompe la comunicazione tra la borsa e il resto della cavità amniotica e di conseguenza si realizza la divisione funzionale tra acque anteriori e posteriori rispetto alla parte presentata, questo permette che le contrazioni uterine non si trasmettano alle acque anteriori

garantendo l'integrità del sacco amniocoriale. La rottura delle membrane avviene di solito all'acme della contrazione ed a dilatazione completa della bocca uterina (rottura tempestiva delle membrane)<sup>13,141</sup>. Si pensa che l'apoptosi cellulare delle membrane fetali sopracervicali sia responsabile della rottura spontanea delle membrane fetali a termine di gravidanza<sup>142</sup>.

Durante la fase dilatante si instaurano le contrazioni uterine che sono involontarie, peristaltiche, intermittenti, dolorose e indotte sia dalla produzione ipofisaria di ossitocina<sup>143</sup> sia dalla produzione endocrina della placenta che durante la gravidanza diventa una vera e propria ghiandola, capace di produrre ormoni, neuropeptidi, citochine e tanto altro<sup>144</sup>.

L'ossitocina placentare, infatti come quella ipofisaria, è capace di legarsi ai corrispondenti recettori miometriali che sono aumentati in gravidanza, determinando le contrazioni uterine e favorendo la produzione di prostaglandine placentari<sup>145</sup>. Il CRH che è stato individuato nella placenta umana nel 1980, è responsabile direttamente e indirettamente della contrazione uterine, grazie ai recettori espressi sul miometrio<sup>146</sup> e, aumentando prima del parto, è capace di stimolare sia la placenta a produrre prostaglandine sia le cellule immunitarie a produrre citochine<sup>147</sup>. Il neuropeptide Y si lega ai recettori miometriali, favorendo sia le contrazioni uterine sia la produzione di CRH; ha la caratteristica di decrescere subito dopo la gravidanza, a dimostrazione che è di produzione placentare<sup>148</sup>.

Infine, le citochine infiammatorie placentari (Interleuchine 1 e 6, Tumor necrosis factor) favoriscono sia le contrazioni uterine agendo sui recettori miometriali, sia la produzione di CRH agendo sulla placenta, sia la produzione di prostaglandine che determinano il cervical ripening agendo sullo stroma cervicale<sup>149</sup>.

Nella *fase espulsiva* del travaglio di parto, invece, si instaurano sia i fenomeni plastici che consistono in transitorie deformazioni a carico delle parti molli e a carico delle ossa della parte presentata (testa fetale) per permettere l'attraversamento del canale del parto, sia i fenomeni meccanici che consistono

nelle modificazioni dei rapporti fra feto e canale del parto e che si articolano in 6 tempi (riduzione ed impegno della parte presentata nello stretto superiore, progressione, rotazione interna, disimpegno della parte presentata, rotazione interna e espulsione totale del feto)<sup>150</sup>.

Infine nella terza fase, *fase di secondamento*, grazie alle continue contrazioni si realizza il distacco della placenta a livello centrale secondo Shultze o livello marginale secondo Duncan e, grazie alla gravità, il passaggio della placenta in vagina e successivamente la sua completa espulsione. Una volta che la cavità uterina è libera, si determina l'emostasi meccanica con formazione del globo di sicurezza che permette l'istaurarsi delle emostasi fisiologica. L'emostasi meccanica è possibile in quanto i vasi sanguigni che penetrano nell'utero per formare il letto placentare sono circondati dall'intreccio delle fibre muscolari del miometrio e la contrazione di quest'ultime determina la loro occlusione<sup>151</sup>.

#### **4.2. Evoluzione Clinica**

In pratica clinica, si definisce travaglio di parto, la presenza di contrazioni uterine di sufficiente intensità, frequenza e durata capaci di realizzare una dimostrabile scomparsa e dilatazione della cervice<sup>152</sup>.

La *fase dilatante* si suddivide in due ulteriori fasi<sup>7</sup>: la *fase latente* del travaglio, sulla cui definizione non ci sono dubbi e che corrisponde nella letteratura alla fase prodromica e la *fase attiva*, caratterizzata da più rapida dilatazione cervicale e dalla discesa della parte presentata fetale. In questa ultima fase non c'è concordanza sul livello di dilatazione della cervice, infatti studi più datati individuano il limite a 3-4 cm<sup>152</sup>, mentre studi più recenti individuano 6 cm come limite<sup>153</sup>.

Secondo le curve di Friedman, la durata della fase attiva è circa 4-5 ore nelle nullipare e 2 ore nelle pluripare<sup>154</sup>, ma nel corso degli anni sono stati evidenziati i limiti di queste curve probabilmente determinati dalla differente metodologia di



costruzione delle nuove curve di Zhang et al. che propongono una maggiore durata della fase attiva<sup>155</sup> e una notevole discrepanza dell'andamento del travaglio di parto nelle nullipare<sup>156,157</sup>.

La fase dilatante, nella sua totalità, ha una durata media nelle nullipare di circa 8-16 ore e 10-19 ore in caso di anestesia mentre nelle pluripare di 5-12 ore e 7-15 ore in caso di anestesia e in passato si pensava che la fase dilatante non dovesse superare queste tempistiche altrimenti veniva considerata anormale e veniva preso in considerazione il taglio cesareo<sup>158</sup>. A oggi le linee guida proposte dalla collaborazione tra l'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) e la Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), basandosi sulle curve di Zhang, ritengono che il taglio cesareo non debba essere raccomandato in caso di fase latente protratta o in caso di lenta ma progressiva dilatazione, infatti in tale circostanza è raccomandato l'utilizzo di ossitocina; il taglio cesareo viene raccomandato nel caso in cui la dilatazione si arresti a 6 cm, associata alla rottura delle membrane e alla presenza di contrazioni spontanee protratte per 4 ore o indotte da ossitocina per 6 ore<sup>159</sup>.

Coehn e Friedman criticano le nuove linee guida proposte da ACOG e SMFM, in quanto, secondo la loro tesi, si basano su nozioni non convalidate sul progresso di travaglio di parto e ignorano i capisaldi clinici che invece sono stati valutati nelle curve di Friedman e che dovrebbero guidare le scelte<sup>160</sup>.

Durante la fase dilatante la donna viene visitata mediante esplorazione vaginale e viene così attribuito un punteggio Bishop. Edward Bishop nel 1960 ha sviluppato un sistema di punteggio pelvico che consente di prevedere approssimativamente sia l'imminenza e l'andamento del travaglio spontaneo, sia la possibilità di successo dell'induzione farmacologica del travaglio di parto; tale sistema si basa su 5 parametri (dilatazione, appianamento e consistenza del collo uterino, livello della parte presentata e orientamento dell'Orificio Uterino Interno) con punteggio massimo di 13<sup>161</sup>. Un punteggio superiore a 7-9 viene correlato con l'imminenza del travaglio spontaneo e un'alta probabilità di successo del

travaglio indotto, mentre per valori inferiori a 6 l'evoluzione clinica non è prevedibile<sup>162</sup>.

Benché il sistema Bishop rimanga migliore e non sostituibile per la valutazione della dilatazione, molti studi negli ultimi anni si sono basati sulla possibilità di utilizzare l'ecografia per poter valutare la discesa della testa (detto angolo di progressione), la posizione dell'occipite e l'appianamento del collo (intesa come lunghezza della cervice)<sup>163</sup> e prevedere così il successo del parto vaginale spontaneo o operativo<sup>164-166</sup>.

PELVIC SCORE sec. BISHOP <sup>161</sup>				
Score	0	1	2	3
Dilatation	0 cm	1-2 cm	3-4 cm	5 cm
Effacement	0-30%	40-50%	60-70%	80%
Station	-3	-2	-1;0	+1;+2
Consistency	Firm	Medium	Soft	
Position	Posterior	Middle	Anterior	

La *fase espulsiva* inizia a termine della dilatazione e termina con l'espulsione del feto. Ha una durata media di circa 19 minuti in donne pluripare e di circa 54 minuti in donne nullipare, in caso di anestesia la durata incrementa di circa 20-30 minuti. La diagnosi di fase espulsiva prolungata avviene quando la durata è superiore a circa 3 ore in donne nullipare con anestesia regionale o a circa 2 ore in assenza di anestesia, analogamente nelle pluripare viene fatta diagnosi di seconda fase prolungata se la durata è superiore a circa 2 ore con anestesia o a circa 60 minuti in assenza di anestesia<sup>158</sup>.

Quando si interrompe questa fase le scelte sono tre: l'osservazione, un parto vaginale operativo e un taglio cesareo e la decisione dipende dalla condizione clinica. Il parto vaginale operativo è un'alternativa sicura ed accettabile per

evitare il taglio cesareo, in quanto l'incremento della morbilità materna e fetale è limitata<sup>152,167</sup>.

Il *secondamento* ha una durata media di circa 5 minuti dopo la fuoriuscita del feto, infatti una durata maggiore a circa 18 minuti è correlata ad aumentato rischio di emorragia post-partum, addirittura se superiore a circa 30 minuti è correlata ad un rischio di emorragia post-partum sei volte maggiore<sup>168</sup>. Infatti, questa fase viene definita protratta quando maggiore a circa 30 minuti in caso di secondamento attivo o circa 60 minuti in caso di secondamento fisiologico<sup>169</sup>. Il secondamento e la prevenzione dell'emorragia post-partum vengono garantiti dalla somministrazione di farmaci uterotonici (10 UI di ossitocina intramuscolo) entro un minuto dall'espulsione fetale; qualora il secondamento non avvenisse in maniera spontanea può essere intrapreso, previa analgesia, il distacco manuale, definito secondamento attivo<sup>151</sup>.

## 5. INDUZIONE DEL TRAVAGLIO DI PARTO

L'induzione ha lo scopo di portare l'utero e la cervice dalla fase di quiescenza e relativa condizione di conservazione cervicale all'attivazione delle contrazioni uterine ritmiche ed alla dilatazione della cervice, pertanto la principale indicazione all'induzione del travaglio di parto è la gravidanza protratta (o post-term) che viene definita come una gravidanza che continua oltre le 42 settimane (294 giorni) di età gestazionale.

Nel 2014 l'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) ha introdotto la definizione di "late-term pregnancy", intendendo la gravidanza con epoca gestazionale compresa tra 41+0 e 41+6<sup>170</sup>. L'epoca gestazionale viene stabilita in base all'ultima mestruazione e confermata mediante ecografia eseguita nel primo trimestre (preferibilmente tra 7-11 settimane) che, valutando la lunghezza cranio-caudale (CRL), ha un'accuratezza di più o meno 3-4 giorni nel 95% dei casi e permette la ridatazione ecografica nei casi in cui i valori biometrici rilevati non sono compresi nei limiti di normalità della curva di riferimento e se la discrepanza fra età gestazionale anamnestica ed età gestazionale ecografica è uguale o superiore ad una settimana<sup>108</sup>.

Se ben datata e senza applicare una "policy di induzione" solo il 7% delle gravidanze prosegue oltre le 41+3 settimane e solo 1,4% oltre le 43 settimane (301 giorni), quindi l'80% delle gravidanze oltre 41+3 settimane partorisce spontaneamente entro 10 giorni<sup>171</sup>. Questo concorda con lo studio proposto da Nicolaides et al. del 2008 che ha considerato le gestanti con epoca gestazionale compresa tra 40+4 e 41+6 come gravidanze prolungate ed ha applicato a queste una politica di attesa e osservazione, ritardando quindi l'induzione; ha così ottenuto che l'82,4% di 1864 delle gestanti è andato incontro a travaglio e parto spontaneo con un'epoca gestazionale media di 41+5 giorni (range 40+4-43+0)<sup>172</sup>. Inoltre, in uno studio di coorte è stato individuato che il 58% delle gestanti partorisce a 40 settimane di gestazione ed estendendo tale limite temporale a 41+6 giorni la percentuale sale a 74% e a 82% dopo le 42 settimane di gestazione<sup>173</sup>.

I rischi materni, fetali e neonatali aumentano oltre le 41 settimane di età gestazionale, ma non ci sono prove conclusive che il prolungamento della gravidanza costituisca, di per sé, il principale fattore di rischio. Sono stati individuati altri fattori di rischio specifici per gli esiti avversi, i più importanti dei quali sono il ritardo di crescita e le malformazioni fetali<sup>171</sup>, infatti tra 41+0 e 41+6 c'è solo un lieve aumento del rischio materno infantile che non giustifica l'aumento della pratica induttiva degli ultimi anni<sup>174</sup>. Il rischio infantile maggiore è l'aumento della mortalità perinatale, che in base a vari studi risulta significativamente rilevante dopo le 42 settimane di gestazione ed è dovuta ad aspirazione di meconio e polmonite neonatale<sup>175</sup>. Mentre, una revisione sistematica di studi clinici controllati randomizzati (19 RCT, n=7.984) che hanno confrontato l'induzione del travaglio a  $\geq 41+0$  o  $\geq 42+0$  settimane di età gestazionale con un management di attesa, non ha rilevato differenze statisticamente significative nella mortalità perinatale (12 RCT, n=5.939), nella natimortalità (12 RCT, n=5.939), nella mortalità neonatale a 0-7 giorni (12 RCT, n=5.936) nell'asfissia alla nascita (1 RCT, n=249), nel punteggio di Apgar <7 a 5 minuti (9 RCT, n=4.994), nei tagli cesarei (15 RCT, n=6.565), nei parti operativi vaginali (8 RCT, n=4.432), mentre la sindrome da aspirazione di meconio è risultata inferiore nelle gestanti indotte a  $\geq 41+0$  così come la probabilità di liquido tinto di meconio è maggiore nel gruppo assegnato a management di attesa<sup>176</sup>.

Numerosi studi riportano complicazioni materne associate alla gravidanza protratta; le più comuni sono distocie in travaglio, distocia di spalle, traumi ostetrici e emorragie del postpartum. Queste complicazioni sono associate ad aumentato peso alla nascita (>4.000 g) e macrosomia (>4.500 g). È stato, però, osservato che anche l'induzione può ulteriormente aumentare il rischio di complicazioni del travaglio<sup>171</sup>.

In base a questi dati scientifici, le raccomandazioni della Società Lombarda di Ostetricia e Ginecologia (SLOG) prevedono, come indicazioni assolute

all'induzione, la gravidanza protratta (intesa nella pratica clinica gravidanza con epoca gestazionale compresa tra 41+3 e 41+6), oltre all'anidramnios e alla rottura pre-travaglio delle membrane a termine. Al tempo stesso le raccomandazioni SLOG prevedono come indicazioni relative, l'oligoamnios a termine di gravidanza e le condizioni materne o fetali per le quali si può prevedere che l'espletamento del parto migliori la prognosi (ad esempio iposviluppo fetale, ipertensione, preeclampsia, diabete). Infine in tali raccomandazioni, sono previste, come controindicazioni assolute, la placenta previa, la presentazione podalica, il travaglio in atto, la tachisistolia o l'ipertono uterino, le alterazioni patologiche del battito cardiaco fetale, le infezioni dell'ultimo tratto genitale (herpes virus) o le infezione da Hiv e gli interventi chirurgici sull'utero con interessamento documentato a tutto spessore della parete miometriale<sup>174</sup>.

I tipi di induzione si distinguono in: farmacologica e non farmacologica.

L'induzione non farmacologica comprende:

- *Scollamento delle membrane amniocoriali* che consiste nell'inserzione di un dito profondamente nella cervice uterina fino a raggiungere l'orifizio uterino interno ed il polo inferiore delle membrane fetali che viene, quindi, meccanicamente separato in alto e circolarmente, fin dove è possibile, dal segmento uterino inferiore. Questa manovra determina un aumento della liberazione locale, da parte delle membrane fetali e della cervice uterina, di prostaglandine E2 ed F2 $\alpha$ <sup>177</sup>.
- *Amnioressi* che consiste nella rotture delle membrane mediante uno strumento che introdotto in vagina e nel canale cervicale arriva al polo inferiore. Anche questa pratica sembra determinare il rilascio di prostaglandine E2 ed F2 $\alpha$ <sup>178</sup>.
- *Dilatazione cervicale con metodi meccanici* è stata una praticamente largamente usata prima dell'avvento delle prostaglandine. Consiste

nell'utilizzare dispositivi capaci di aumentare meccanicamente il diametro del canale cervicale. I due dispositivi utilizzati sono il catetere di Foley e il Cervical Ripening Balloon. Una review ha mostrato come in confronto alle prostaglandine abbiano minor capacità di indurre il parto entro 24 ore<sup>179</sup>. Pertanto, sono poco utilizzati in pratica clinica per la minor efficacia e per il maggior rischio di infezione intrauterina<sup>178</sup>.

- *Stimolazione naturale del capezzolo* che attiva un riflesso neurormonale che stimola a sua volta la secrezione di ossitocina endogena da parte dei nuclei ipotalamici sopraottico e paraventricolare. Questa metodica non è, però, utilizzata nei protocolli clinici<sup>178</sup>.

L'induzione Farmacologica comprende:

- *L'Ossitocina* che è una delle più potenti sostanze uterotoniche finora conosciute e questa sua proprietà di stimolare la contrazione miometriale ne giustifica il coinvolgimento nell'inizio e nel mantenimento del parto, nel secondamento e nell'involutione uterina durante il puerperio<sup>180</sup>.
- *Le Prostaglandine*, quelle più usate sono quelle *vaginali* che vengono applicate comunemente sotto forma di Gel Vaginale o mediante l'utilizzo del dispositivo vaginale a lento rilascio. Entrambe le applicazioni sono a base di dinoprostone e possono essere ripetute nell'arco delle 72 ore. Dopo la somministrazione di prostaglandine ci deve essere un maggior monitoraggio, infatti deve essere svolto un controllo cardiotocografico continuo di almeno un'ora, oltre ad una valutazione delle contrazioni uterine e delle modificazioni cervicali prima di una successiva applicazione. Inoltre, ci deve essere un controllo clinico da parte delle ostetriche ogni 1-2 ore anche in pazienti che non presentano contrazioni<sup>174</sup>.

Benché, le prostaglandine siano ben tollerate, nella pratica clinica sono stati documentati casi di nausea, vomito, diarrea, irritazione locale e,

benché rari, casi di reazione allergica, in particolare broncospasmo in pazienti asmatiche<sup>181</sup>. Inoltre, soprattutto nelle gestanti nullipare c'è un incremento dei tagli cesarei legati al fallimento dell'induzione. Infine, esistono complicanze più pericolose per il benessere della madre e del feto come l'ipertermia, l'ipertono uterino, che possono esitare, talvolta in alterazioni patologiche del battito cardiaco fetale o tachisistolia uterina e addirittura in rottura dell'utero<sup>151</sup>. Pertanto, l'applicazione delle prostaglandine vaginali non deve essere fatta con superficialità, tanto è vero che il Ministero della Salute riconosce l'uso inappropriato di farmaci per indurre il travaglio o per aumentare l'attività contrattile in travaglio (compresa anche l'ossitocina) come una delle principali condizioni di rischio per il nascituro<sup>9</sup>.

La scelta del tipo di induzione viene fatta in base allo Score di Bishop e all'anamnesi ostetrica della paziente. Per score > 7 (condizione altamente favorevole) si utilizza ossitocina e amnioressi. Per valori di 5-6 il metodo di induzione da preferire è l'utilizzo di prostaglandine vaginali, a meno che non vi siano controindicazioni della paziente; le prostaglandine possono essere somministrate in gel o pessario vaginale.

Per valori inferiori a 4, non c'è evidenza clinica della tecnica migliore, quindi può essere fatta con terapia farmacologica con prostaglandine in dispositivo vaginale oppure con induzione meccanica (Cervical Ripening Balloon) o con scollamento delle membrane. Questo score è considerato sfavorevole e infatti in questo caso si registrano i maggior fallimenti<sup>174</sup>.

In caso di induzione, prima di definirla fallita si può attendere una durata della fase latente di 24 ore e si può protrarre la somministrazione di ossitocina per 12-18 ore dopo la rottura delle membrane, se le condizioni fetali e materne lo permettono<sup>182</sup>.



Per valutare il successo dell'induzione viene utilizzato tutt'oggi in pratica clinica il Bishop score, nonostante molti studi abbiano proposto l'inserimento di indagini strumentali e nuovi score<sup>183</sup>. Vari studi hanno proposto di studiare la cervice sia con l'ecografia che valuta principalmente la lunghezza cervicale<sup>184,185</sup>, sia con la Light Induced-Fluorescence (LIF) che permette di misurare le fibre reticolari del collagene e quindi indirettamente il Cervical Ripening<sup>186</sup>, infatti tale metodica risulterebbe utile per definire il miglior management in caso di rischio di parto pretermine e in caso di induzione del travaglio di parto<sup>41</sup>.

Il dibattito scientifico è molto aperto, infatti alcuni recenti studi ritengono che il Bishop score sia poco diagnostico, in quanto incapace di valutare oggettivamente il Cervical Ripening<sup>187</sup> e pertanto propongono uno score basato su 5 parametri identificabili con l'ecografia transvaginale<sup>188</sup>, ma un'altra review, benché sia antecedente e basata su due piccoli studi, ritiene che l'uso dell'ecografia transvaginale non abbia ancora prove sufficienti per poter sostituire il bishop score nella valutazione della maturazione cervicale in fase di pre-induzione<sup>189</sup>.

In conclusione bisogna ricordare che la pratica induttiva sia essa farmacologica o non, non è esente da rischi per la madre e per il feto, inoltre aumenta i parti addominali chirurgici, ha un costo organizzativo e assistenziale maggiore rispetto al parto spontaneo ed è di regola più doloroso e fonte di un vissuto più stressante per la donna, perché il 17% delle induzioni non esita né nella maturazione né nell'insorgenza di un travaglio di parto. Talvolta anche i tempi di risposta all'induzione sono troppo lunghi (l'8% dei casi di induzione con prostaglandine necessitano di almeno 3 applicazioni) mettendo in difficoltà psicologiche le pazienti. Infatti, benché la procedura venga ben illustrata e accettata dalla paziente, la maggior parte delle partorienti sviluppa elevati livelli d'ansia nel corso dell'induzione e laddove questa non si risolva entro le 24 ore si creano delle forti tensioni psicoemotive, tali da riuscire a condizionare anche l'esito del parto<sup>178,190</sup>.

A questo proposito le raccomandazioni della Linea Guida Nazionale per la gravidanza fisiologica sono:

- alle donne con gravidanza non complicata deve essere offerta l'opportunità di partorire spontaneamente;
- per evitare i rischi legati alla prosecuzione della gravidanza, deve essere comunque offerta l'induzione del parto a tutte le donne con gravidanza non complicata da 41+0 a 42+0 settimane di età gestazionale;
- il momento in cui effettuare l'induzione del parto deve tener conto delle preferenze della donna, dei risultati dei test di sorveglianza fetale adottati e del contesto assistenziale;
- i professionisti devono rispettare la scelta della donna che rifiuta l'induzione e da quel momento condividere le opzioni assistenziali;
- infine deve essere offerto un monitoraggio cardiotocografico e della falda amniotica massima più frequente alle pazienti con epoca gestazionale maggiore a 42 settimane di gestazione<sup>5</sup>.

## **6. LO STUDIO**

Il processo di Cervical Ripening o rimodellamento cervicale è stato oggetto di studio negli ultimi anni. Molti studi si sono concentrati sull'eziopatogenesi andando a determinare e quantizzare i mediatori dell'infiammazione, mentre ci sono pochi studi che studiano l'effetto che questo processo determina sulla cervice uterina.

Lo scopo del nostro studio è stato quello di correlare le caratteristiche ecografiche morfofunzionali, espressione del rimodellamento cervicale, con il successo del parto spontaneo, indipendentemente dalla lunghezza cervicale.

Per dimostrare differenze ecografiche significative, è stata quantificata e oggettivata l'ecogenicità della cervice uterina utilizzando l'istogramma della scale dei grigi, fornito dal programma "ImageJ".

### **6.1. *Materiali e metodi***

#### **6.1.1. Selezione delle pazienti e disegno di studio**

Dopo approvazione del Comitato Etico dell'AOUP, abbiamo selezionato le pazienti in concomitanza delle indagini previste a termine di gravidanza, che sono procedure previste secondo *il Protocollo Regionale per le indagini di laboratorio e strumentali consigliate nella gravidanza fisiologica*. In particolare le indagini previste, a partire dalla 40° settimana, per la sorveglianza del benessere fetale sono il tracciato cardiocografico e la valutazione della falda amniotica.

La selezione è avvenuta da Luglio 2015 a Settembre 2015 presso l'Unità Operativa Ostetricia e Ginecologia della Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana.

I criteri di inclusione per la selezione delle gestanti sono stati:

- Gestanti a termine di gravidanza ( $\geq 40$ ) in assenza di sintomi e segni di travaglio di parto
- Parto previsto presso l'Unità Operative Ostetrica e Ginecologia I e II dell'AOUP
- Gravidanza singola
- Primiparità
- Aver letto il testo informativo e aver firmato il consenso informato

I criteri di esclusione sono stati:

- Gestanti fumatrici
- Tampone vaginale della 34-36 settimana positivo per streptococco beta-emolitico e agalatae che rappresentano due batteri riconosciuti oggi come saprofiti e innocui per la madre, ma continui studi li riconoscono come possibile causa di vaginiti<sup>191</sup> e pertanto responsabili dell'aumento dei mediatori dell'infiammazione<sup>99</sup> che si pensa siano responsabili dell'alterazione morfologica e indirettamente dell'alterazione dell'ecogenicità della cervice senza determinare aumentato rischio pretermine<sup>192</sup>.
- Gestanti sottoposte a precedenti interventi sulla cervice (es. conizzazione)<sup>193</sup>
- Rottura delle membrane amniocoriali
- Anamnesi prossima positiva per patologie della gravidanza (pre-eclampsia, diabete gestazionale)

I criteri di uscita sono stati:

- Parto con Taglio cesareo per complicanze materno-fetali
- Parto indotto farmacologicamente
- Parto spontaneo in altri centri
- Ritiro della paziente dallo studio

A tutte le pazienti che hanno firmato il consenso è stata effettuata una ecografia transvaginale. Il testo informativo e il consenso sono stati realizzati al fine di informare con completezza le pazienti circa le procedure da effettuare, le modalità di esecuzione, l'assenza di rischi materno-fetali, la libera e volontaria partecipazione e uscita da questo Studio Sperimentale.

Le partecipanti appartenenti alla coorte iniziale sono state 50, di queste 8 sono state escluse dall'analisi statistica, in quanto sono andate incontro a taglio cesareo per sofferenze materno-fetali o ad induzione farmacologica di travaglio di parto per protocollo dell'AOUF.

Le restanti pazienti sono state suddivise in due sottogruppi in base al timing del parto ed è stata, quindi, confrontata l'ecogenicità ecografica e la lunghezza cervicale tra questi due.

Il timing di parto delle gestanti è stato indicato in ore con intervalli di 24 ore, quindi così schematizzato: timing di parto uguale a 24h per le gestanti che hanno partorito nell'intervallo 0-24, timing di parto uguale a 48 per le gestanti che hanno partorito nell'intervallo 24-48h, fino ad un timing massimo di 240 che corrisponde all'intervallo di parto 226-240 ore.

Il cut-off per distinguere i due sottogruppi è stato 96 ore, questo è stato stabilito razionalmente in base alla clinica dell'evoluzione del travaglio, in quanto

partendo da una condizione di *assenza di segni e sintomi di travaglio di parto*, è sembrato un intervallo relativamente breve, quindi clinicamente attendibile, per la realizzazione del parto stesso. Infatti, qualche giorno prima del travaglio di parto, si realizza una fase definita pre-travaglio o falso travaglio in cui si intensificano le contrazioni di Braxton Hicks percepite dalla paziente<sup>139</sup>, a questa fase segue il vero travaglio di parto che in una gestante primipara dura in media 12 ore fino ad arrivare a 20 ore in caso di utilizzo di anestesia epidurale<sup>158</sup>.

In base al cut-off e alla presenza di 3 gestanti che hanno ripetuto l'esame due volte per l'evoluzione della gravidanza, il numero finale dei campioni appartenenti al primo sottogruppo (timing del parto inferiore o uguale a 96 ore) è 23 (GR1=23), mentre il numero dei campioni del secondo sottogruppo (timing del parto superiore a 96 ore) è 22 (GR2=22).

### **6.1.2. Esecuzione e standardizzazione della ecografia transvaginale**

L'ecografia transvaginale sebbene non sia proposta secondo il *Protocollo Regionale per le indagini di laboratorio e strumentali consigliate nella gravidanza fisiologica*, è esente da rischi e controindicazioni.

**Esecuzione ecografia transvaginale:** È stata effettuata mediante sonda transvaginale di 18.0 MHz (*Ultrasound Endocavity Transducer RIC6-12-D*) presente in dotazione con l'Ecografo GE Voluson E8.

La sonda è stata preparata seguendo tali fasi:

- è stato messo il gel per ecografia sulla punta del trasduttore e poi inserito un copri-sonda
- successivamente è stata applicata un'ulteriore quantità di gel sulla superficie della finestra acustica

Per eseguire l'ecografia transvaginale la paziente è stata disposta in posizione ginecologica e con vescica vuota. La sonda è stata introdotta in vagina per alcuni

centimetri fino al fornice anteriore, ottenendo una visione sagittale della cervice e con la vista lungo l'asse della mucosa endocervicale.

Una volta individuati i punti di repere (vescica e il segmento uterino interno), è stata fatta una lieve retrazione della stessa in modo da non comprimere la cervice.

L'immagine ottenuta utilizzando la modalità "freeze" doveva presentare le seguenti caratteristiche secondo le linee Sioeg<sup>108</sup>:

- la cervice occupante i 2/3 dello schermo,
- inclusione nell'immagine dell'Orificio Uterino Interno(OUI), dell'Orificio Uterino Esterno(OUE) e del canale endocervicale
- visione del canale cervicale al centro dell'immagine, in posizione simmetrica rispetto ai margini laterali

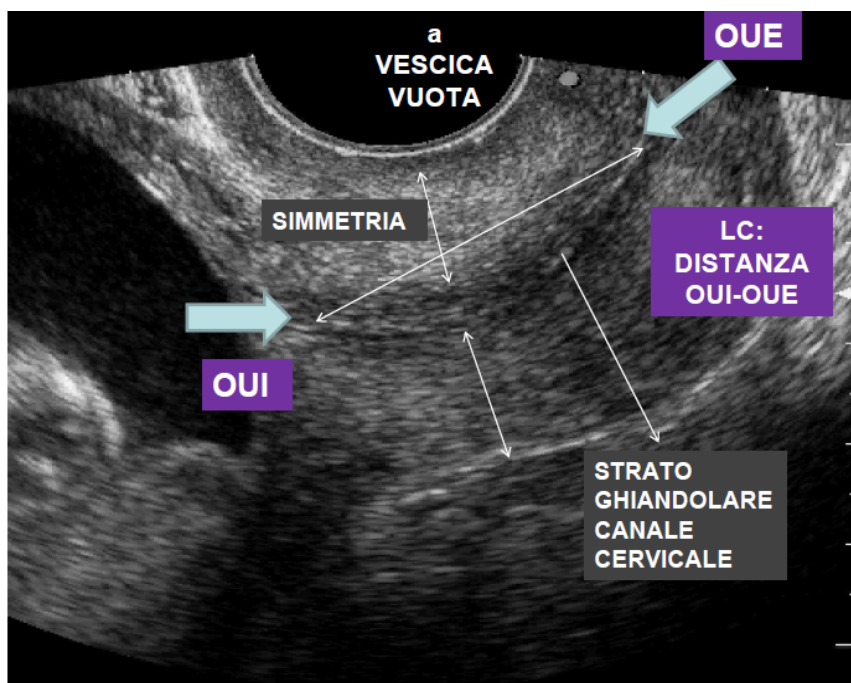


Figura 10: Immagine ecotomografica della cervice uterina in sezione sagittale. Sono stati indicati l'Orificio Uterino Interno, l'Orificio Uterino Esterno, la vescica e lo strato ghiandolare.

**La standardizzazione dell'ecografia:** L'ecografia è un'indagine diagnostica che utilizza gli ultrasuoni e si basa sulla proprietà dei tessuti di generare echi riflessi,

in quanto vengono attraversati. Tali echi sono utilizzati per generare immagini. Nel nostro studio è stata utilizzata la modalità “B-mode”(modulazione di luminosità, conosciuta oggi come 2D-mode), questa permette di ottenere una classica immagine ecotomografica, cioè di una sezione del corpo, che nel nostro caso è la cervice uterina. Con tale modalità si crea un immagine dovuta alla conversione delle onde riflesse in segnali, la cui luminosità (tonalità di grigi) è proporzionale all'intensità dell'eco.

Grazie alla scala dei grigi si possono riconoscere strutture definite iperecogene (bianche), che sono completamente riflettenti, fino all'estremo opposto in cui ritroviamo le strutture anecogene (nere), che vengono attraversate dagli ultrasuoni senza riuscire a rifletterli; le strutture intermedie vengono definite ipoecogene e sono meno riflettenti rispetto a strutture di riferimento.

All'interno dell'ecografo *GE Voluson E8* sono disponibili in totale 9 mappe di grigi predefinite che corrispondono a curve che esprimono la relazione tra la luminosità visualizzata di un'ecografia e la sua ampiezza. È possibile selezionare una determinata mappa indipendentemente per ciascuna modalità di imaging. In questo studio è stata utilizzata la mappa 4, in quanto dava la miglior definizione del tessuto.

Una volta ottenuta l'immagine, secondo le caratteristiche sopracitate, è stata misurata la lunghezza cervicale intesa come distanza tra OUI e OUE.

Successivamente le immagini sono state esportate mediante supporto esterno e trasferite sul computer dove è stato possibile utilizzare “ImageJ” che è un programma informatico di elaborazione digitale delle immagini, rilasciato nel pubblico dominio, basato su Sun-Java e sviluppato dal National Institutes of Health degli Stati Uniti<sup>194</sup>. In particolare, è stato applicato l'istogramma della scala dei grigi sull'intera regione ghiandolare circostante al canale cervicale, da noi definita “Cervical Box”, sulla sola porzione anteriore ghiandolare e sulla sola porzione posteriore ghiandolare. Queste regioni sono state selezionate mediante



puntatore a mano libera distinguendo la zona di interesse rispetto alla circostante in base alla differente ecogenicità.

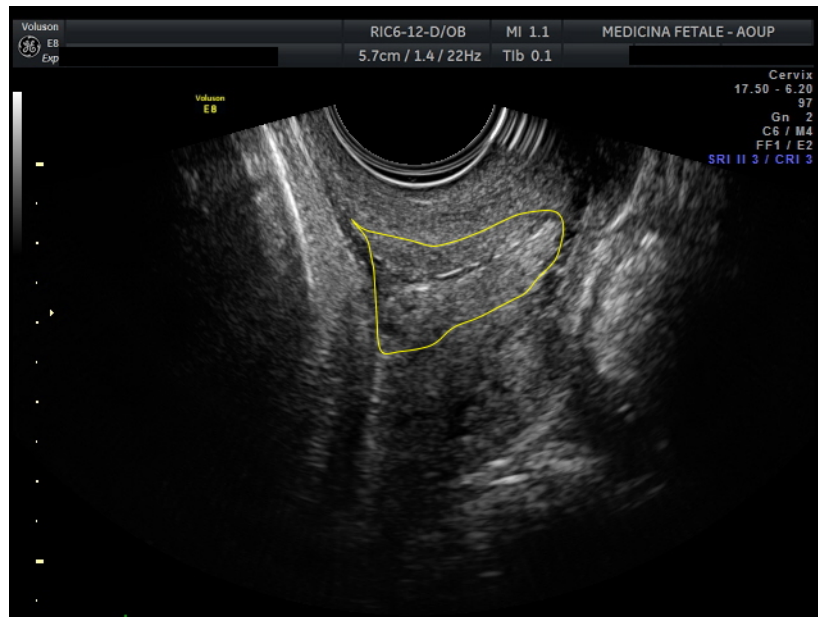


Figura 11: Disegno a mano libera “Cervical Box”. Gestante che ha partorito entro 96 ore (GR1).

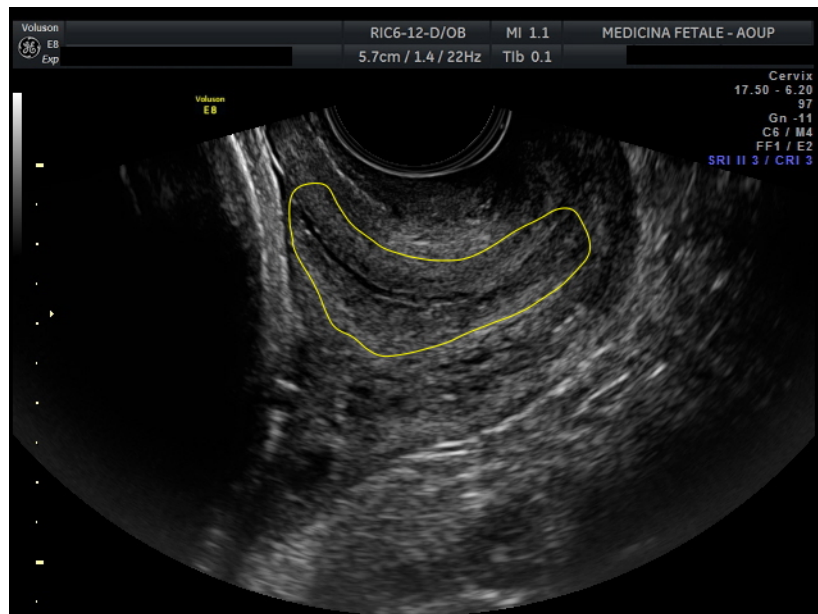


Figura 12: Disegno a mano libera “Cervical Box”. Gestante che ha partorito dopo 96 ore (GR2).

L'istogramma della scala di grigi è un grafico che rappresenta il numero e la luminosità dei pixel di una determinata area di interesse selezionata,

consentendone una valutazione oggettiva con un minimo errore determinato dalla soggettività dell'osservatore nell'individuare la regione di interesse.

La luminosità dei pixel viene rappresentata da una scala di valori che vanno da 0 a 255.

Il valore 0 ottenuto mediante istogramma della scala dei grigi è attribuito ai pixel con assente luminosità che corrispondono ad un'area anecogena, cioè priva di segnali riflessi, mentre 255 è attribuito ai pixel con luminosità massima che corrispondono ad un'area iperecogena, in cui abbiamo il massimo della riflessione del segnale.

Il programma ImageJ, applicando l'istogramma della scala dei grigi, ha elaborato i seguenti parametri relativi alle singole aree di selezione: numero di pixel (Count), media (Mean), deviazione standard (StdDev), valore minimo (Min), valore massimo (Max) e moda (Mode).

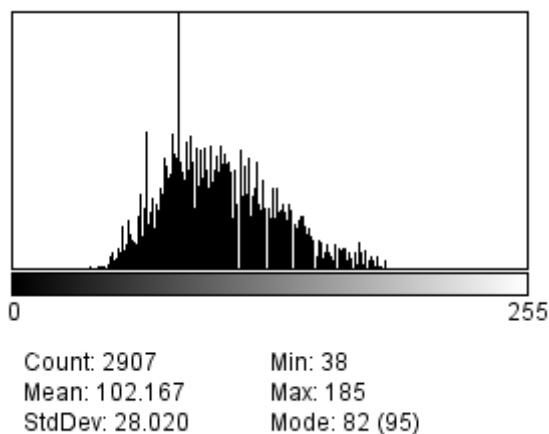


Figura 12: Istogramma della scala dei grigi di un'area di interesse ottenuta mediante ImageJ.

## **6.2. *Analisi statistica***

Nel nostro studio abbiamo preso in considerazione i seguenti parametri: media e moda della porzione anteriore (MeanA; ModeA), della porzione posteriore (MeanP; ModeP), dell'intera area ghiandolare (MeanT, ModeT), il valore minimo e il valore massimo complessivi delle tre aree di interesse e, infine, la lunghezza cervicale in mm (CL).

L'analisi statistica è avvenuta mediante software IBPM SPSS versione 21.

Applicando il test di Kolmogorov-Smirnov abbiamo individuato quali di questi parametri fossero variabili parametriche e quali variabili non parametriche.

Per studiare la differenza delle variabili parametriche (MeanA, MeanP, MeanT, Min, Max e CL) dei due sottogruppi è stato utilizzato T-Test di Student per campioni indipendenti, mentre per le variabili non parametriche (ModeA, ModeP, ModeT ) è stato utilizzato il Test di Mann-Whitney.

### 6.3. Risultati

I dati sono stati ottenuti con rigore scientifico e oggettivati dalla scelta di applicare la medesima mappa dei grigi e metodologia per l'acquisizione dell'immagine.

Le variabili parametriche (MeanA, MeanP, MeanT, Min, Max e CL) analizzate con T-Test di Student per campioni indipendenti hanno dato i seguenti risultati:

	Gr	Media	Dev st	Media err. st	Sign. a due code (p)
Mean A	< 96 h	79,522	23,8109	4,9649	0,053
	> 96 h	67,686	14,7404	3,1427	significativa
MeanP	< 96 h	79,961	24,8008	5,1713	0,032
	> 96 h	65,155	19,4956	4,1565	significativa
MeanT	< 96 h	79,135	24,6361	5,1370	0,025
	> 96h	64,927	14,9854	3,1949	significativa
Min	< 96 h	21,391	2,8403	0,5922	0,001
	> 96 h	17,955	3,5520	0,7573	significativa
Max	< 96 h	221,565	13,4226	2,7988	0,671
	> 96 h	218,955	25,8999	5,5219	non significativa
CL	< 96 h	22,548	8,1773	1,7051	0,225
	> 96 h	25,209	6,1430	1,3097	non significativa

Tabella 1: analisi statistica per variabili parametriche con T-Test di student per campioni indipendenti.

La significatività ( $p < 0,05$ ) è stata raggiunta per i parametri MeanA, MeanP, MeanT e Min in cui la significatività ha raggiunto  $p < 0,01$ .

Le variabili non parametriche (ModeA, ModeP, ModeT) analizzate con il Test di Mann-Whitney hanno dato i seguenti risultati:

	Gr	Media	Dev. St.	Media err. st.	RM	Stat.(z)	Sign. Asintotica(p)
ModeA	< 96 h	62,261	30,5126	6,3623	26,13	181,00	0,102 non significativa
	> 96 h	51,500	27,3143	5,8234	19,73		
ModeP	< 96 h	64,913	34,7849	7,2532	26,83	165,00	0,046 significativa
	> 96 h	42,727	24,8465	5,2973	19,00		
ModeT	< 96 h	55,565	33,8873	7,0660	26,00	184,00	0,117 non significativa
	> 96 h	41,455	22,1332	4,7188	19,86		

Tabella 2: analisi statistica per variabili non parametriche con test di Mann-Whitney

La significatività ( $p < 0,05$ ) è stata raggiunta per ModeP.

Inoltre, abbiamo estrapolato la distribuzione dei valori per ciascun parametro su un piano cartesiano in cui sull'ascissa abbiamo inserito il tempo espresso in ore con intervalli di 24h. Sull'ordinata abbiamo inserito i valori in mm per la funzione della lunghezza cervicale e i valori di luminosità dei pixel per la funzione ecogenicità. Per renderlo graficamente più esplicativo abbiamo inserito l'intervallo maggiormente rappresentativo per singolo parametro ecogenicità (scala reale 0-255), infine abbiamo inserito la retta della tendenza.

Grafico1: (A) Istogramma della scala dei grigi della porzione anteriore: parametro MeanA.

(B) Istogramma della scala dei grigi della porzione anteriore: parametro ModeA.

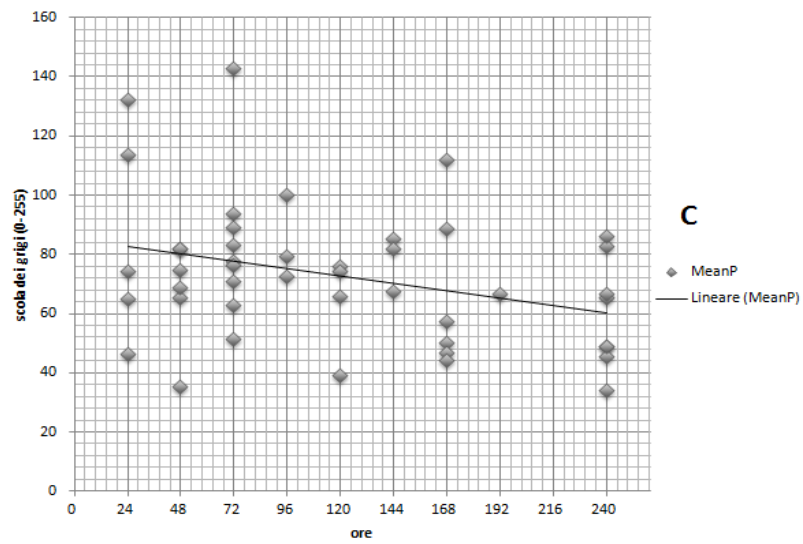
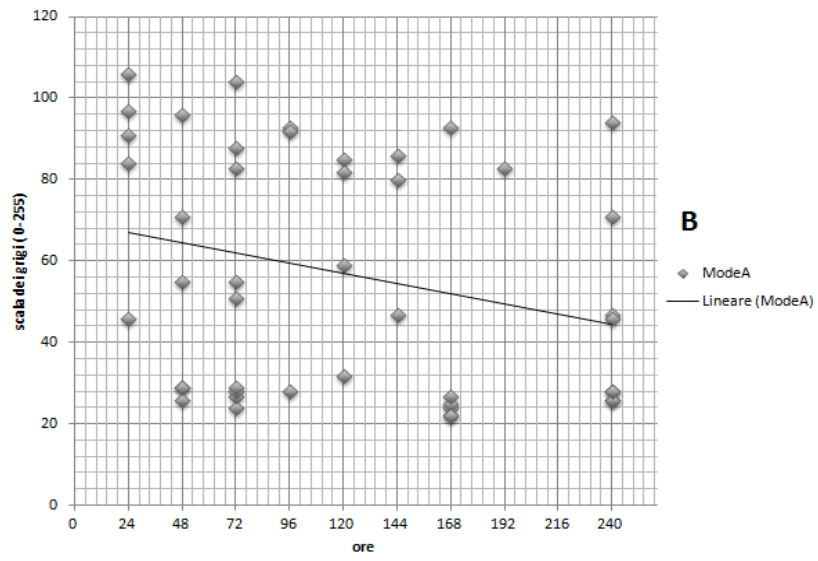
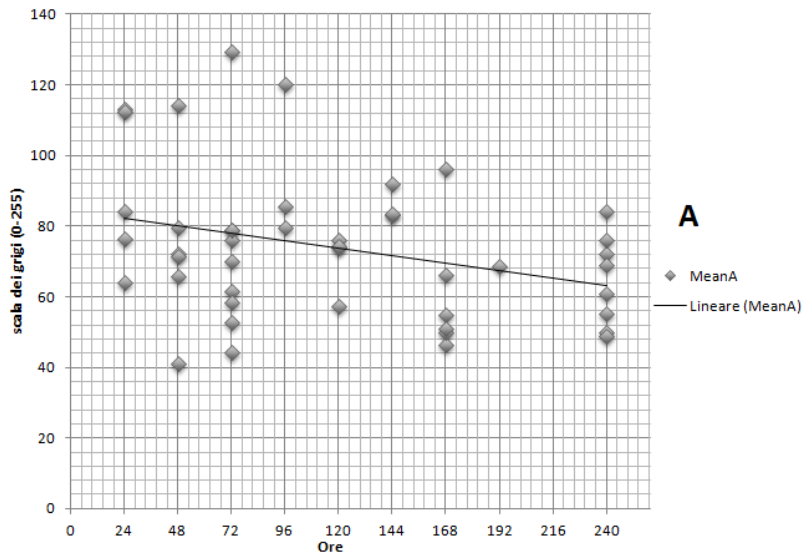
(C) Istogramma della scala dei grigi della porzione posteriore: parametro MeanP.

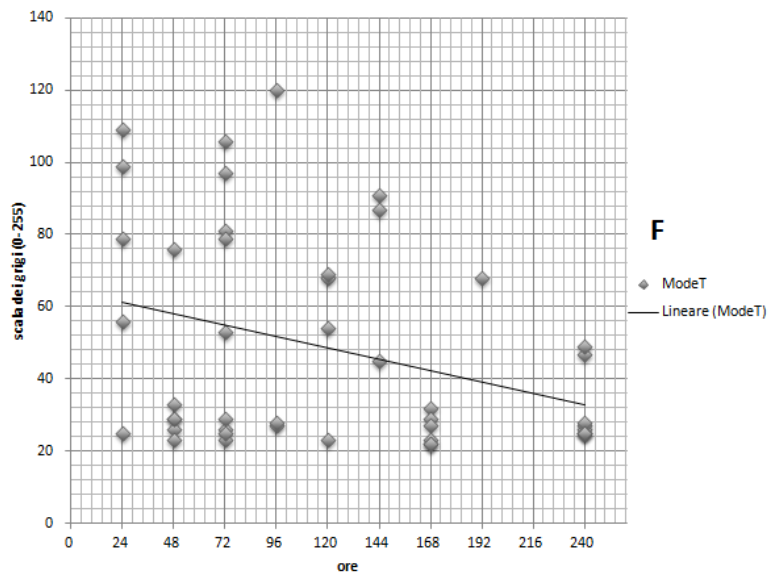
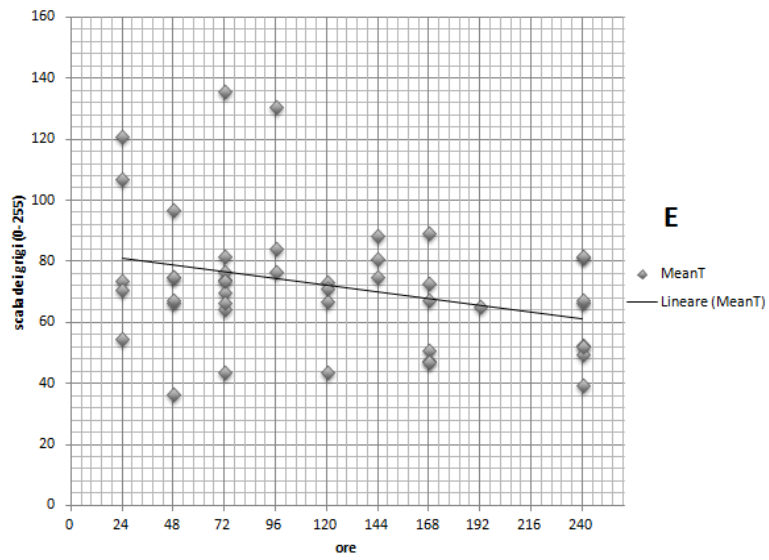
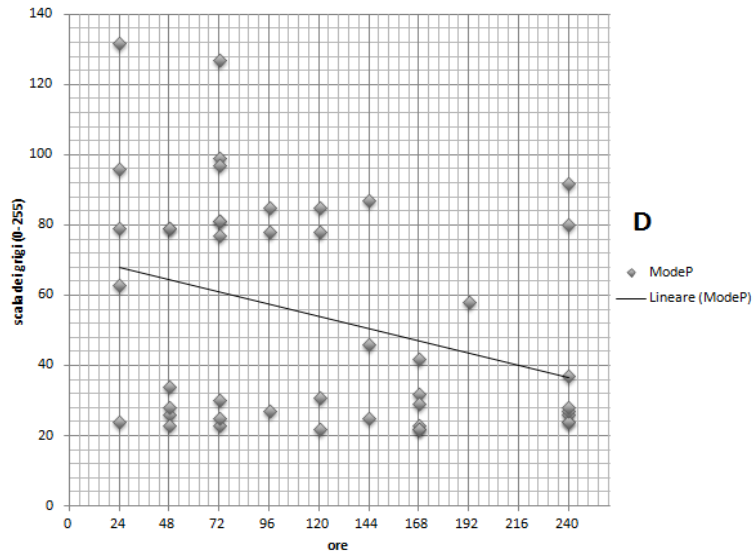
(D) Istogramma della scala dei grigi della porzione posteriore: parametro ModeP.

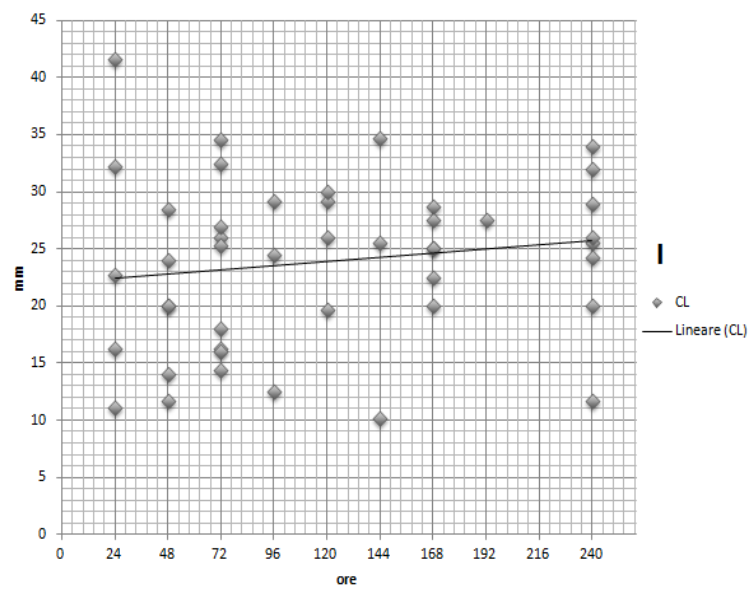
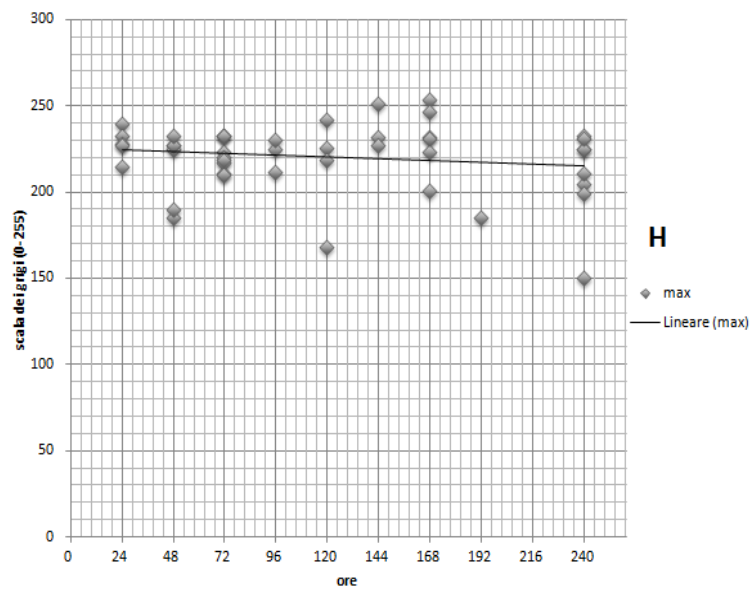
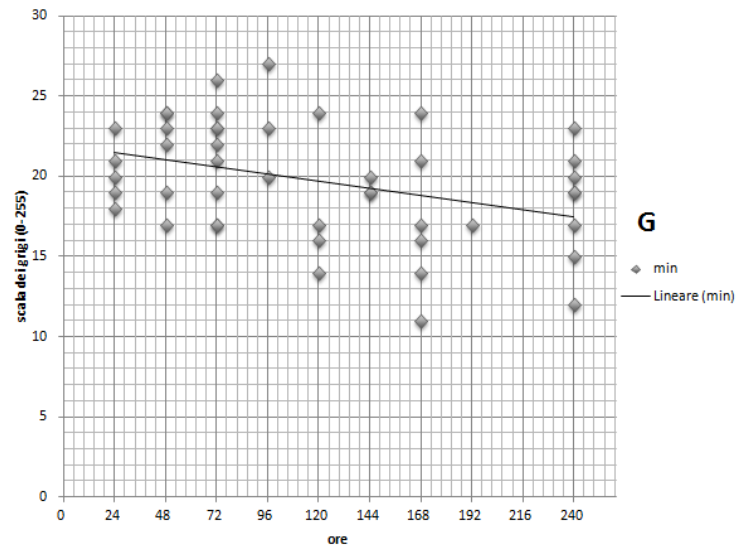
(E) Istogramma della scala dei grigi cervical box: parametro MeanT.

(F) Istogramma della scala dei grigi cervical box: parametro ModeT.

(G) Istogramma della scala dei grigi: parametro Min. (H) Istogramma della scala dei grigi: parametro Max. (I) Lunghezza cervicale (CL)









Infine abbiamo confrontato i valori ottenuti dall'istogramma della scala dei grigi delle 3 pazienti che hanno ripetuto l'esame a distanza di 7 giorni, rientrando, così, nei due diversi sottogruppi.

Gr	MeanA	ModeA	MeanP	ModeP	MeanT	ModeT	Min	Max
2	55,3	26	48,8	24	52,4	25	17	205
1	70	28	62,7	25	64,5	25	17	211
2	54,8	22	46,9	22	47,5	22	11	247
1	58,3	27	89	81	69,8	26	19	211
2	57,4	32	39	22	43,5	23	14	242
1	76,3	91	74,3	79	73,5	79	21	215

Tabella 3: confronto tra valori dei parametri in pazienti sottoposte due volte a valutazione

Una differenza statisticamente significativa tra i due sottogruppi ha avvalorato la scelta del cut-off.

#### **6.4. *Discussione***

Nel nostro studio, abbiamo coniato il termine “Cervicografia” per descrivere l’indagine finalizzata a rilevare modificazioni cervicali morfofunzionali a termine di gravidanza.

Tramite questa metodica, abbiamo dimostrato che le gestanti che partoriscono spontaneamente entro 96 ore, presentano una cervice di maggiore ecogenicità a livello della zona ghiandolare da noi definita “Cervical Box”. Questo dato è stato messo a confronto anche con la lunghezza cervicale, parametro ottenuto mediante cervicometria e attualmente riconosciuto a livello scientifico come predittivo di successo, contrariamente a quello che è emerso nel nostro lavoro, dove non è risultato statisticamente significativo.

Pertanto il Cervical Ripening, processo bioumorale che si instaura a livello cervicale in prossimità del travaglio di parto e che esprime il fisiologico rimodellamento del collo dell’utero, può essere dimostrato ecograficamente come aumento dell’ecogenicità cervicale, indipendentemente dalla lunghezza cervicale.

I nostri risultati concordano con lo studio di Mcfarlin il quale ha dimostrato che nella gravidanza a termine l’attenuazione diminuisce, pertanto si ha minor perdita di intensità di segnale e quindi ecograficamente la cervice appare con maggior ecogenicità<sup>123</sup>, mentre non c’è piena concordanza con gli studi precedenti riguardanti l’analisi dell’istogramma dei grigi. Questa discordanza è sicuramente dovuto al diverso confronto dei parametri, infatti nello studio di Kuwata et al. e di Kim et al. è stata valutata la differenza tra parete anteriore e posteriore della cervice in base all’istogramma della scala dei grigi. In particolare nello studio di Kim et al. viene correlata la lunghezza cervicale ed una differenza della scala di grigi tra il volume della parete anteriore e posteriore con i giorni mancanti al parto. Kim et al. hanno correlato la differente ecogenicità con il successo di parto, come nel nostro studio, ma vengono confrontati i parametri della porzione anteriore con quella posteriore, mentre nel nostro studio si valutano i medesimi parametri confrontandoli, però, tra i due sottogruppi

individuati nel disegno di studio; inoltre nello studio di Kim et al. viene anche attribuito un ruolo alla lunghezza cervicale<sup>130</sup>, mentre nel nostro studio non abbiamo trovato significatività.

Invece, Kuwata et al. hanno dimostrato che una differente ecogenicità della parete anteriore rispetto alla parete posteriore correla con una diversa consistenza cervicale<sup>129</sup>; invece, nel nostro studio, non abbiamo valutato né la consistenza cervicale, che avrebbe richiesto l'indagine manuale, né abbiamo paragonato l'ecogenicità anteriore con quella posteriore.

Infine, il nostro studio risulta essere in disaccordo con lo studio Tekensin et al., nel quale viene mostrato come una riduzione del valore ottenuto con l'istogramma dei grigi della porzione media-posteriore della cervice sia correlato con parto pretermine; sicuramente un bias è la differente epoca gestazionale valutata e la differenza dei parametri, infatti lo studio di Tekensin si è limitato a valutare la porzione media della parete posteriore della cervice, mentre nel nostro studio è stata analizzata l'intera regione ghiandolare cervicale<sup>128</sup>.

Nel nostro studio, la cervice è stata definita come iperecogena, quando la presenza di numerosi spots iperecogeni riempiva il campo ecografico predefinito. Tali spots, probabile espressione di un fenomeno apoptotico che interessa la componente stromale, per essere definiti iperecogeni, sono stati confrontati con l'ecogenicità dell'osso della testa fetale. Abbiamo notato che circa 80% (n=18) delle cervici delle pazienti appartenenti al primo sottogruppo poteva essere definita iperecogena, presentando in prossimità del canale cervicale numerosi spots come sopra definiti, mentre il restante 20% (n=5) presentava una cervice definita ipoecogena in quanto non presentava spots visivamente significativi. Delle cervici delle gestanti appartenenti al secondo gruppo, solo il 15% (n=3) sono state definite iperecogene, mentre il restante 85% (n=19) sono state definite ipoecogene. Questo 15% (n=3) corrisponde, però, a gestanti che hanno partorito in un intervallo di tempo 96-144 ore.

In base a questi dati, abbiamo calcolato la specificità (Sp), la sensibilità (Sn), il valore predittivo positivo (VPP) e il valore predittivo negativo (VPN) della cervicografia, che sono risultati essere rispettivamente 86,3%; 78,3%; 85,7% e 79,2%.

Analizzando ogni parametro, ottenuto applicando l'istogramma della scala dei grigi del programma ImageJ, possiamo discutere il ruolo che questi hanno nella determinazione dell'ecogenicità e quindi del rimodellamento della cervice uterina in prossimità del travaglio di parto.

Il parametro Mean, essendo la media della luminosità di tutti i pixel, è il più rappresentativo dell'aspetto complessivo della cervice e della presenza di spots iperecogeni. Infatti, risulta essere, statisticamente significativo sia nella porzione anteriore, sia nella porzione posteriore, sia nell'intero "cervical box".

Il parametro Mode, invece, rappresenta il valore di luminosità più frequente nel totale dei pixel analizzati ed è solo in parte rappresentativo dell'ecogenicità del tessuto, in quanto è un valore assoluto e non esprime la distribuzione dei valori di luminosità degli altri pixel.

Il parametro Min da noi valutato, benché risulti significativo, non è molto rappresentativo dell'ecogenicità cervicale, in quanto è il valore minimo assunto da un solo pixel.

In analogia con il parametro Min, il parametro Max rappresenta il valore massimo assunto da un singolo pixel. Questo non risulta statisticamente differente nei due sottogruppi, ma essendo un valore assoluto non può essere considerato rappresentativo dell'ecogenicità cervicale.

Per quanto riguarda il parametro CL, rappresentativo della lunghezza cervicale, il nostro studio non mostra una differenza significativa nei due sottogruppi, concordando con la letteratura recente<sup>115</sup>.

Nonostante nel nostro studio si possa notare una tendenza della lunghezza cervicale alla riduzione avvicinandosi alla realizzazione del parto, possiamo

escluderne, in gravidanze fisiologiche, un ruolo predittivo di successo, in contrasto agli studi che continuano a proporre la misurazione<sup>130</sup>.

Infine, paragonando i valori dei parametri delle tre pazienti, che hanno eseguito una doppia valutazione, possiamo notare un aumento dell'ecogenicità avvicinandosi al parto, confermando le nostre conclusioni secondo cui una maggiore ecogenicità sia correlata con il successo di parto.

Un bias riconosciuto è la metodica, in quanto sia l'ecografia sia l'applicazione dell'istogramma sulla zona ghiandolare sono operatore-dipendente, ma tale bias può essere superato con la standardizzazione della metodica ecografica.

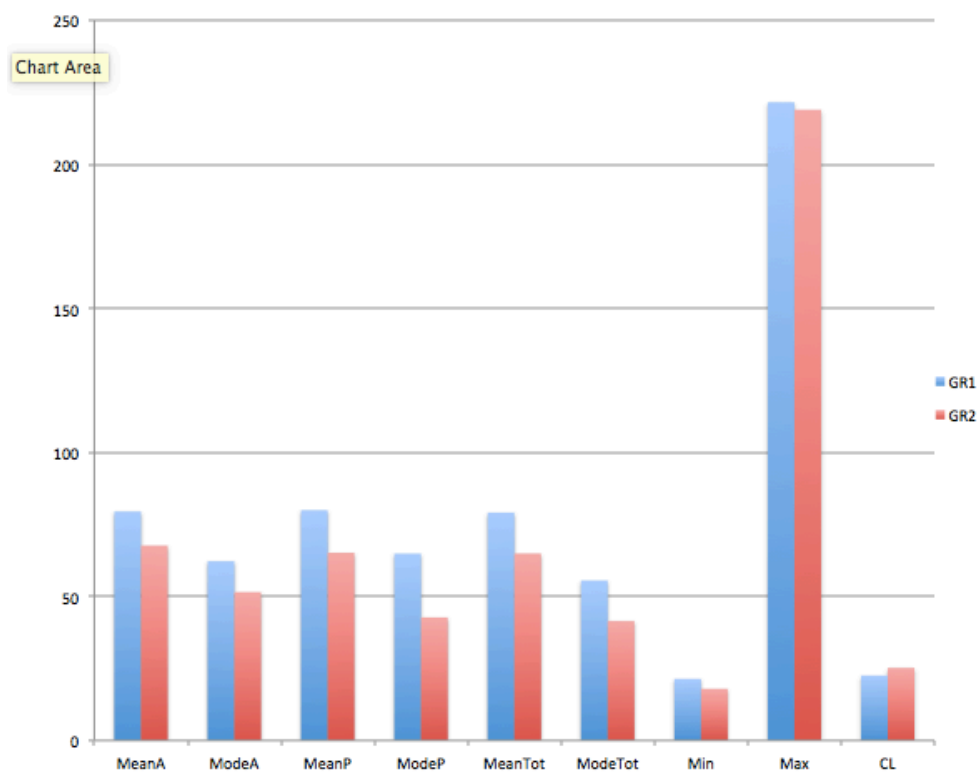


Grafico 2: rappresentazione a istogrammi per i singoli parametri nei due gruppi.

Il termine delle gravidanza fisiologica è un momento estremamente importante dal punto di vista decisionistico, in quanto una gravidanza protratta può esitare in complicanze perinatali<sup>174</sup>.

Nelle gravidanze fisiologiche che raggiungono il termine delle 40 settimane, il nostro lavoro ci permette di predire con successo il momento del parto, in questo modo è possibile rassicurare e incoraggiare la paziente in un momento estremamente carico di aspettative<sup>190</sup>.

Le Linee Guida Internazionali prevedono la proposta di induzione farmacologica tra 41+3 e 41+5 settimane per ridurre le complicanze perinatali<sup>174</sup>.

Tuttavia, sapendo che l'induzione farmacologica non è esente da complicanze anche gravi che possono compromettere l'esito neonatale<sup>9</sup> e che circa 80% di tutte le gravidanze a questo periodo va incontro a parto spontaneo<sup>171</sup>, potremmo valutare una politica di attesa.

La valutazione della intensità luminosa della cervice, come proponiamo nel nostro studio, ci permette di ridurre l'esposizione a fallita induzione e l'esposizione della gestante e del feto a rischi correlati all'induzione stessa tra cui un elevato numero di tagli cesarei<sup>178</sup> e infine ridurre i costi organizzativi ed assistenziali che si ripercuotono sui budget aziendali e dei contribuenti.

## 7. CONCLUSIONE

Il nostro studio riflette l'interesse clinico riservato al travaglio di parto e all'intero periodo definito peripartum, che rappresentano una fase molto complessa e determinante per il fenomeno nascita e fonte di un vissuto stressante per la gestante che aumenta le aspettative finalizzate al benessere fetale e proprio. Il nostro studio ha voluto correlare, in modo oggettivo, le modificazioni ecografiche morfofunzionali del "Cervical Box" con il successo di parto spontaneo. Vuole inoltre promuovere, nella pratica clinica, l'indagine ecografica a termine di gravidanza per predire il successo di parto spontaneo.

Il nome che abbiamo coniato per indicare questa nuova indagine è "Cervicografia".

La Cervicografia, benché operatore-dipendente, è facilmente riproducibile ed eseguibile anche da operatori inesperti che dovrebbero individuare, in prossimità del canale cervicale, la presenza o l'assenza di porzioni iperecogene, paragonandole con l'ecogenicità della testa fetale.

Questa tecnica non ha controindicazione nella pratica clinica in quanto a qualsiasi epoca gestazionale non comporta rischi per la paziente e per il feto. Pertanto, potrebbe essere eseguita in concomitanza delle indagini per la sorveglianza del benessere fetale, previste a termine di gravidanza dal Protocollo Regionale per la Gravidanza Fisiologica.

## 8. BIBLIOGRAFIA

1. ISTAT. Bilancio Demografico Nazionale Anno 2014. Tft e età media al parto delle donne Anno Iscrizione 2013., Giugno 2015.
2. WHO. Appropriate technology for birth, 1985.
3. WHO. Essential Antenatal, Perinatal and Postpartum Care, 2002.
4. WHO. Recommended Interventions For Improving Maternal and Newborn Health, 2007.
5. ISS. Linea Guida Gravidanza Fisiologica, Aggiornamento settembre 2011.
6. ISS. Linea Guida Taglio Cesareo: una scelta appropriata e consapevole, 2010.
7. E.A.Friedman. Labor: clinical evaluation and management. second ed; 1978.
8. Chalmers I. Effective care during pregnancy and childbirth. Oxford University Press 1989; **vol 1-2**.
9. Ministero della Sanità, "Raccomandazione per la prevenzione della morte o disabilità permanente in neonato sano di peso>2500 grammi non correlata a malattia congenita". Aprile 2014.
10. Wynn R.M.,Jollie W.P. Biology of the Uterus. Plenum, New York, 1989.
11. Jukic AM, Baird DD, Weinberg CR, McConaughy DR, Wilcox AJ. Length of human pregnancy and contributors to its natural variation. *Hum Reprod* 2013; **28**(10): 2848-55.
12. Myers KM, Feltovich H, Mazza E, et al. The mechanical role of the cervix in pregnancy. *J Biomech* 2015; **48**(9): 1511-23.
13. Pescetto G, De Cecco L, Pecorari D, Ragni N. Ginecologia e Ostetricia. Roma; 2007.
14. Granström L, Ekman G, Ulmsten U, Malmström A. Changes in the connective tissue of corpus and cervix uteri during ripening and labour in term pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; **96**(10): 1198-202.
15. Yeh Yu S, Leppert PC. The collagenous tissues of the cervix during pregnancy and delivery. In: Leppert PC, Woessner JF, editors. The extracellular matrix of the uterus, cervix and fetal membranes: synthesis, degradation and hormonal regulation. New York: Perinatology Press; 1991. p. 68–76.
16. Danforth DN. The fibrous nature of the human cervix, and its relation to the isthmic segment in gravid and nongravid uteri. *Am J Obstet Gynecol* 1947;53(4):541–60.
17. Petersen LK, Oxlund H, Uldbjerg N, Forman A. In vitro analysis of muscular contractile ability and passive biomechanical properties of uterine cervical samples from nonpregnant women. *Obstet Gynecol* 1991;77(5):772–6. .
18. Uldbjerg N, Ekman G, Malmstrom A, Olsson K, Ulmsten U. Ripening of the human uterine cervix related to changes in collagen, glycosaminoglycans, and collagenolytic activity. *Am J Obstet Gynecol* 1983;147(6):662–6, November 15.
19. Danforth DN. The morphology of the human cervix. *Clin Obstet Gynecol* 1983; **26**(1): 7-13.
20. Myers KM, Paskaleva AP, House M, Socrate S. Mechanical and biochemical properties of human cervical tissue. *Acta Biomater* 2008; **4**(1): 104-16.
21. Ludmir J, Sehdev HM. Anatomy and physiology of the uterine cervix. *Clin Obstet Gynecol* 2000; **43**(3): 433-9.



22. Kleissl HP, Van Der Rest M, Naftolin F, Glorieux FH, De Leon A. Collagen changes in the human uterine cervix at parturition. *Am J Obstet Gynecol* 1978;130:748–5
23. Leppert PC, Keller S, Cerreta J, Mandl I. Conclusive evidence for the presence of elastin in human and monkey cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1982; **142**(2): 179-82.
24. Leppert P, Yu S. Elastin and collagen in the human uterus and cervix: biochemical and histological correlation. In: Leppert PC, Woessner JF, editors. The extracellular matrix of the uterus, cervix and fetal membranes: synthesis, degradation and hormonal regulation. Peri- natology Press; 1991 [chapter 5]. .
25. von Maillot K, Stuhlsatz HW, Gentsch HH. Connective tissue changes in the human cervix in pregnancy and labour. In: Ellwood DA, Anderson ABM, editors. The cervix in pregnancy and labour: clinical and biochemical investigations. New York: Churchill Liv- ington Inc.; 1981 [chapter 9]. .
26. Osmers R, Rath W, Pflanz MA, Kuhn W, Stuhlsatz HW, Szeverényi M. Glycosaminoglycans in cervical connective tissue during pregnancy and parturition. *Obstet Gynecol* 1993; **81**(1): 88-92.
27. Garfield RE, Saade G, Buhimschi C, et al. Control and assessment of the uterus and cervix during pregnancy and labour. *Hum Reprod Update* 1998; **4**(5): 673-95.
28. Chwalisz K, Garfield RE. Role of progesterone in the control of labour. New York. 1993.
29. Chwalisz K. The use of progesterone antagonists for cervical ripening and as an adjunct to labour and delivery. *Hum Reprod* 1994; **9 Suppl 1**: 131-61.
30. Aguilar HN, Mitchell BF. Physiological pathways and molecular mechanisms regulating uterine contractility. *Hum Reprod Update* 2010; **16**(6): 725-44.
31. Shynlova O, Tsui P, Jaffer S, Lye SJ. Integration of endocrine and mechanical signals in the regulation of myometrial functions during pregnancy and labour. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; **144 Suppl 1**: S2-10.
32. Sonia S. Hassan, MD, Roberto Romero, MD, Francesca Gotsch, MD, Lorraine Nikita, RN, and Tinnakorn Chaiworapongsa, MD, Cervical insufficiency 2011
33. Myers K, Socrate S, Tzeranis D, House M. Changes in the biochemical constituents and morphologic appearance of the human cervical stroma during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; **144 Suppl 1**: S82-9.
34. Scott JE. Structure and function in extracellular matrices depend on interactions between anionic glycosaminoglycans. *Pathol Biol (Paris)* 2001; **49**(4): 284-9.
35. Danforth DN, Veis A, Breen M, Weinstein HG, Buckingham JC, Manalo P. The effect of pregnancy and labor on the human cervix: changes in collagen, glycoproteins, and glycosaminoglycans. *Am J Obstet Gynecol* 1974; **120**(5): 641-51.
36. Leppert PC. The biochemistry and physiology of the uterine cervix during gestation and parturition. *Prenat Neonat Med*;3:103-5 1998.
37. Kleissl HP, van der Rest M, Naftolin F, Glorieux FH, de Leon A. Collagen changes in the human uterine cervix at parturition. *Am J Obstet Gynecol* 1978; **130**(7): 748-53.
38. Maillot KV, Zimmermann BK. The solubility of collagen of the uterine cervix during pregnancy and labour. *Arch Gynakol* 1976; **220**(4): 275-80.
39. Sennström MB, Ekman G, Westergren-Thorsson G, et al. Human cervical ripening, an inflammatory process mediated by cytokines. *Mol Hum Reprod* 2000; **6**(4): 375-81.

40. Timmons B, Akins M, Mahendroo M. Cervical remodeling during pregnancy and parturition. *Trends Endocrinol Metab* 2010; **21**(6): 353-61.
41. Maul H, Mackay L, Garfield RE. Cervical ripening: biochemical, molecular, and clinical considerations. *Clin Obstet Gynecol* 2006; **49**(3): 551-63.
42. Leppert PC. Anatomy and physiology of cervical ripening. *Clin Obstet Gynecol* 1995; **38**(2): 267-79.
43. Calder AA. Prostaglandins and biological control of cervical function. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1994; **34**(3): 347-51.
44. Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev* 1997; **18**(1): 4-25.
45. Leppert PC, Yu SY. Apoptosis in the cervix of pregnant rats in association with cervical softening. *Gynecol Obstet Invest* 1994; **37**(3): 150-4.
46. Stygar D, Wang H, Vladoic YS, Ekman G, Eriksson H, Sahlin L. Increased level of matrix metalloproteinases 2 and 9 in the ripening process of the human cervix. *Biol Reprod* 2002; **67**(3): 889-94.
47. Word RA, Li XH, Hnat M, Carrick K. Dynamics of cervical remodeling during pregnancy and parturition: mechanisms and current concepts. *Semin Reprod Med* 2007; **25**(1): 69-79.
48. Rath W, Osmers R, Severenyi M, Stuhlsatz HW, Kuhn W. The extracellular matrix of the uterus, cervix and fetal membranes: synthesis, degradation and hormonal regulation. Chapter 10, changes of glycosaminoglycans in cervical connective tissue. Perinatology Press; 1991.
49. House M, Kaplan DL, Socrate S. Relationships between mechanical properties and extracellular matrix constituents of the cervical stroma during pregnancy. *Semin Perinatol* 2009; **33**(5): 300-7.
50. Winkler M, Rath W. Changes in the cervical extracellular matrix during pregnancy and parturition. *J Perinat Med* 1999; **27**(1): 45-60.
51. El Maradny E, Kanayama N, Kobayashi H, et al. The role of hyaluronic acid as a mediator and regulator of cervical ripening. *Hum Reprod* 1997; **12**(5): 1080-8.
52. Myers KM, Socrate S, Paskaleva A, House M. A study of the anisotropy and tension/compression behavior of human cervical tissue. *J Biomech Eng* 2010; **132**(2): 021003.
53. Ji H, Dailey TL, Long V, Chien EK. Prostaglandin E2-regulated cervical ripening: analysis of proteoglycan expression in the rat cervix. *Am J Obstet Gynecol* 2008; **198**(5): 536.e1-7.
54. Choi SJ, Jung KL, Oh SY, Kim JH, Roh CR. Cervicovaginal matrix metalloproteinase-9 and cervical ripening in human term parturition. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; **142**(1): 43-7.
55. Heng YJ, Di Quinzio MK, Liong S, Permezel M, Rice GE, Georgiou HM. Temporal investigation of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human cervicovaginal fluid in late pregnancy and labor. *Reprod Sci* 2012; **19**(1): 55-63.
56. Abbas A, K.Aster, J, C.Kumar, V. *Fondamenti di Patologia e di Fisiopatologia*: Edra; 2013.
57. Gonzalez JM, Dong Z, Romero R, Girardi G. Cervical remodeling/ripening at term and preterm delivery: the same mechanism initiated by different mediators and different effector cells. *PLoS One* 2011; **6**(11): e26877.

58. Gonzalez JM, Franzke CW, Yang F, Romero R, Girardi G. Complement activation triggers metalloproteinases release inducing cervical remodeling and preterm birth in mice. *Am J Pathol* 2011; **179**(2): 838-49.
59. Yellon SM, Mackler AM, Kirby MA. The role of leukocyte traffic and activation in parturition. *J Soc Gynecol Investig* 2003; **10**(6): 323-38.
60. Bokström H, Brännström M, Alexandersson M, Norström A. Leukocyte subpopulations in the human uterine cervical stroma at early and term pregnancy. *Hum Reprod* 1997; **12**(3): 586-90.
61. Payne KJ, Clyde LA, Weldon AJ, Milford TA, Yellon SM. Residency and activation of myeloid cells during remodeling of the prepartum murine cervix. *Biol Reprod* 2012; **87**(5): 106.
62. Obara M, Hirano H, Ogawa M, et al. Changes in molecular weight of hyaluronan and hyaluronidase activity in uterine cervical mucus in cervical ripening. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; **80**(6): 492-6.
63. Uchiyama T, Matsumoto T, Suzuki Y, Ishida M, Obara T, Kanayama T. Endogenous hyaluronan: a cytokine-like factor present in rabbit uterine cervix during pregnancy. *Biol Pharm Bull* 2004; **27**(12): 1907-12.
64. Iliodromiti Z, Antonakopoulos N, Sifakis S, et al. Endocrine, paracrine, and autocrine placental mediators in labor. *Hormones (Athens)* 2012; **11**(4): 397-409.
65. Liggins GC. Cervical ripening as an inflammatory reaction. In: Ellwood DA, Anderson ABM, editors. *Cervix in pregnancy and labour: clinical and bio-chemical investigation..* New York: Churchill Livingstone; 1981. p. 1-9.
66. Shynlova O, Lee YH, Srikhajon K, Lye SJ. Physiologic uterine inflammation and labor onset: integration of endocrine and mechanical signals. *Reprod Sci* 2013; **20**(2): 154-67.
67. Mowa CN, Papka RE. The role of sensory neurons in cervical ripening: effects of estrogen and neuropeptides. *J Histochem Cytochem* 2004; **52**(10): 1249-58.
68. Mackay LB, Shi L, Maul H, Maner WL, Garfield RE. The effect of bilateral pelvic neurectomy on cervical ripening in pregnant rats. *J Perinat Med* 2009; **37**(3): 263-9.
69. Clark K, Ji H, Feltovich H, Janowski J, Carroll C, Chien EK. Mifepristone-induced cervical ripening: structural, biomechanical, and molecular events. *Am J Obstet Gynecol* 2006; **194**(5): 1391-8.
70. Challis JRG, Matthews SG, Gibb W, Lye SJ. Endocrine and paracrine regulation of birth at term and preterm. *Endocr Rev* 2000; **21**(5): 514-50.
71. Facchinetti F, Dante G, Venturini P, Paganelli S, Volpe A. 17alpha-hydroxyprogesterone effects on cervical proinflammatory agents in women at risk for preterm delivery. *Am J Perinatol* 2008; **25**(8): 503-6.
72. Wilson CM, McPhaul MJ. A and B forms of the androgen receptor are expressed in a variety of human tissues. *Mol Cell Endocrinol* 1996; **120**(1): 51-7.
73. Vermeirsch H, Van den Broeck W, Coryn M, Simoens P. Immunohistochemical detection of androgen receptors in the canine uterus throughout the estrus cycle. *Theriogenology* 2002; **57**(9): 2203-16.
74. Ji H, Dailey TL, Long V, Chien EK. Androgen-regulated cervical ripening: a structural, biomechanical, and molecular analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2008; **198**(5): 543.e1-9.
75. Hertelendy F, Zakár T. Prostaglandins and the myometrium and cervix. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004; **70**(2): 207-22.

76. Maul H, Shi L, Marx SG, Garfield RE, Saade GR. Local application of platelet-activating factor induces cervical ripening accompanied by infiltration of polymorphonuclear leukocytes in rats. *Am J Obstet Gynecol* 2002; **187**(4): 829-33.
77. Shi L, Shi SQ, Saade GR, Chwalisz K, Garfield RE. Studies of cervical ripening in pregnant rats: effects of various treatments. *Mol Hum Reprod* 2000; **6**(4): 382-9.
78. Chwalisz K, Benson M, Scholz P, Daum J, Beier HM, Hegele-Hartung C. Cervical ripening with the cytokines interleukin 8, interleukin 1 beta and tumour necrosis factor alpha in guinea-pigs. *Hum Reprod* 1994; **9**(11): 2173-81.
79. Chwalisz K, Garfield RE. Nitric oxide as the final metabolic mediator of cervical ripening. *Hum Reprod* 1998; **13**(2): 245-8.
80. Bukowski R, Mackay L, Fittkow C, Shi L, Saade GR, Garfield RE. Inhibition of cervical ripening by local application of cyclooxygenase 2 inhibitor. *Am J Obstet Gynecol* 2001; **184**(7): 1374-8; discussion 8-9.
81. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008; **371**(9606): 75-84.
82. F. FACCHINETTI SP, P. VENTURINI, G. DANTE, L. PALAMÀ. Mediatori biochimici delle modificazioni cervicali nel parto pretermine. *Giornale Italiano di Ostetricia e Ginecologia*; Gennaio-Febbraio 2006.
83. Winkler M. Role of cytokines and other inflammatory mediators. *BJOG* 2003; **110 Suppl 20**: 118-23.
84. Goldenberg RL, Goepfert AR, Ramsey PS. Biochemical markers for the prediction of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2005; **192**(5 Suppl): S36-46.
85. Chandiramani M, Seed PT, Orsi NM, et al. Limited relationship between cervico-vaginal fluid cytokine profiles and cervical shortening in women at high risk of spontaneous preterm birth. *PLoS One* 2012; **7**(12): e52412.
86. Tency I. Inflammatory response in maternal serum during preterm labour. *Facts Views Vis Obgyn* 2014; **6**(1): 19-30.
87. Heng YJ, Liong S, Permezel M, Rice GE, Di Quinzio MK, Georgiou HM. Human cervicovaginal fluid biomarkers to predict term and preterm labor. *Front Physiol* 2015; **6**: 151.
88. Cierny JT, Unal ER, Flood P, et al. Maternal inflammatory markers and term labor performance. *Am J Obstet Gynecol* 2014; **210**(5): 447.e1-6.
89. Mittal P, Romero R, Tarca AL, et al. Characterization of the myometrial transcriptome and biological pathways of spontaneous human labor at term. *J Perinat Med* 2010; **38**(6): 617-43.
90. Needleman P, Turk J, Jakschik BA, Morrison AR, Lefkowitz JB. Arachidonic acid metabolism. *Annu Rev Biochem* 1986; **55**: 69-102.
91. Rath W, Osmers R, Adelman-Grill BC, Stuhlsatz HW, Szevereny M, Kuhn W. Biochemical changes in human cervical connective tissue after intracervical application of prostaglandin E2. *Prostaglandins* 1993; **45**(4): 375-84.
92. Toth M, Rehnström J, Fuchs AR. Prostaglandins E and F in cervical mucus of pregnant women. *Am J Perinatol* 1989; **6**(2): 142-4.
93. Yoshida M, Sagawa N, Itoh H, et al. Nitric oxide increases matrix metalloproteinase-1 production in human uterine cervical fibroblast cells. *Mol Hum Reprod* 2001; **7**(10): 979-85.
94. Biondi C, Pavan B, Lunghi L, Fiorini S, Vesce F. The role and modulation of the oxidative balance in pregnancy. *Curr Pharm Des* 2005; **11**(16): 2075-89.

95. Giannella L, Beraldi R, Giulini S, Cerami LB, Mfuta K, Facchinetti F. Nitric oxide metabolite levels and assessment of cervical length in the prediction of preterm delivery among women undergoing symptomatic preterm labor. *Int J Gynaecol Obstet* 2012; **116**(3): 223-7.
96. Sirois MG, Jancar S, Braquet P, Plante GE, Sirois P. PAF increases vascular permeability in selected tissues: effect of BN-52021 and L-655,240. *Prostaglandins* 1988; **36**(5): 631-44.
97. Akira S, Hirano T, Taga T, Kishimoto T. Biology of multifunctional cytokines: IL 6 and related molecules (IL 1 and TNF). *Faseb j* 1990; **4**(11): 2860-7.
98. Tanaka Y, Narahara H, Takai N, Yoshimatsu J, Anai T, Miyakawa I. Interleukin-1beta and interleukin-8 in cervicovaginal fluid during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1998; **179**(3 Pt 1): 644-9.
99. Heng YJ, Liong S, Permezel M, Rice GE, Di Quinzio MK, Georgiou HM. The interplay of the interleukin 1 system in pregnancy and labor. *Reprod Sci* 2014; **21**(1): 122-30.
100. Guzeloglu-Kayisli O, Kayisli UA, Semerci N, et al. Mechanisms of chorioamnionitis-associated preterm birth: interleukin-1 $\beta$  inhibits progesterone receptor expression in decidual cells. *J Pathol* 2015.
101. Woodworth A, Moore J, G'Sell C, et al. Diagnostic accuracy of cervicovaginal interleukin-6 and interleukin-6:albumin ratio as markers of preterm delivery. *Clin Chem* 2007; **53**(8): 1534-40.
102. Wagh D, Wilson C. The interleukin-8 pathway in cancer. 2008.
103. McCawley LJ, Matrisian LM. Matrix metalloproteinases: multifunctional contributors to tumor progression. *Mol Med Today* 2000; **6**(4): 149-56.
104. Holst RM, Mattsby-Baltzer I, Wennerholm UB, Hagberg H, Jacobsson B. Interleukin-6 and interleukin-8 in cervical fluid in a population of Swedish women in preterm labor: relationship to microbial invasion of the amniotic fluid, intra-amniotic inflammation, and preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; **84**(6): 551-7.
105. Watari M, Watari H, Nachamkin I, Strauss JF. Lipopolysaccharide induces expression of genes encoding pro-inflammatory cytokines and the elastin-degrading enzyme, cathepsin S, in human cervical smooth-muscle cells. *J Soc Gynecol Investig* 2000; **7**(3): 190-8.
106. Grenache DG, Hankins K, Parvin CA, Gronowski AM. Cervicovaginal interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-2 receptor as markers of preterm delivery. *Clin Chem* 2004; **50**(10): 1839-42.
107. Boneberg EM, Hartung T. Molecular aspects of anti-inflammatory action of G-CSF. *Inflamm Res* 2002; **51**(3): 119-28.
108. SIEOG. LINEE GUIDA, 2010.
109. Pires CR, Moron AF, Mattar R, Diniz AL, Andrade SG, Bussamra LC. Cervical gland area as an ultrasonographic marker for preterm delivery. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; **93**(3): 214-9.
110. Sekiya T, Ishihara K, Yoshimatsu K, Fukami T, Kikuchi S, Araki T. Detection rate of the cervical gland area during pregnancy by transvaginal sonography in the assessment of cervical maturation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; **12**(5): 328-33.
111. Michelacci L, Oliverio C, D'Emidio L, Armillotta F, Giunchi S, Pelusi G. PREDIZIONE ECOGRAFICA DEL PARTO PRETERMINE 2005.
112. Berghella V, Bega G, Tolosa JE, Berghella M. Ultrasound assessment of the cervix. *Clin Obstet Gynecol* 2003; **46**(4): 947-62.

113. Arisoy R, Yayla M. Transvaginal sonographic evaluation of the cervix in asymptomatic singleton pregnancy and management options in short cervix. *J Pregnancy* 2012; **2012**: 201628.
114. Berghella V, Tolosa JE, Kuhlman K, Weiner S, Bolognese RJ, Wapner RJ. Cervical ultrasonography compared with manual examination as a predictor of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1997; **177**(4): 723-30.
115. Berghella V. Universal cervical length screening for prediction and prevention of preterm birth. *Obstet Gynecol Surv* 2012; **67**(10): 653-8.
116. Heath VC, Southall TR, Souka AP, Elisseou A, Nicolaidis KH. Cervical length at 23 weeks of gestation: prediction of spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; **12**(5): 312-7.
117. Zalar RW. Transvaginal ultrasound and preterm prelabor: a nonrandomized intervention study. *Obstet Gynecol* 1996; **88**(1): 20-3.
118. Berghella V, Mackeen AD. Cervical length screening with ultrasound-indicated cerclage compared with history-indicated cerclage for prevention of preterm birth: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2011; **118**(1): 148-55.
119. Andersen HF, Karimi A, Sakala EP, Kalugdan R. Prediction of cervical cerclage outcome by endovaginal ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 1994; **171**(4): 1102-6.
120. Pilloni E, Alemanno MG, Gaglioti P, et al. The accuracy of ultrasound in antenatal diagnosis of placental attachment disorders. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015.
121. Rust OA, Atlas RO, Kimmel S, Roberts WE, Hess LW. Does the presence of a funnel increase the risk of adverse perinatal outcome in a patient with a short cervix? *Am J Obstet Gynecol* 2005; **192**(4): 1060-6.
122. Feltovich H, Hall TJ, Berghella V. Beyond cervical length: emerging technologies for assessing the pregnant cervix. *Am J Obstet Gynecol* 2012; **207**(5): 345-54.
123. McFarlin BL, O'Brien WD, Jr., Oelze ML, Zachary JF, White-Traut RC. Quantitative ultrasound assessment of the rat cervix. *J Ultrasound Med* 2006; **25**(8): 1031-40.
124. McFarlin BL, Bigelow TA, Laybed Y, O'Brien WD, Oelze ML, Abramowicz JS. Ultrasonic attenuation estimation of the pregnant cervix: a preliminary report. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; **36**(2): 218-25.
125. Fukami T, Ishihara K, Sekiya T, Araki T. Is transvaginal ultrasonography at mid-trimester useful for predicting early spontaneous preterm birth? *J Nippon Med Sch* 2003; **70**(2): 135-40.
126. Afzali N, Mohajeri M, Malek A, Alamatian A. Cervical gland area: a new sonographic marker in predicting preterm delivery. *Arch Gynecol Obstet* 2012; **285**(1): 255-8.
127. Parra-Saavedra M, Gómez L, Barrero A, Parra G, Vergara F, Navarro E. Prediction of preterm birth using the cervical consistency index. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; **38**(1): 44-51.
128. Tekesin I, Hellmeyer L, Heller G, Römer A, Kühnert M, Schmidt S. Evaluation of quantitative ultrasound tissue characterization of the cervix and cervical length in the prediction of premature delivery for patients with spontaneous preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 2003; **189**(2): 532-9.
129. Kuwata T, Matsubara S, Taniguchi N, Ohkuchi A, Ohkusa T, Suzuki M. A novel method for evaluating uterine cervical consistency using vaginal ultrasound gray-level histogram. *J Perinat Med* 2010; **38**(5): 491-4.

130. Kim JY, Kim HJ, Hahn MH, et al. Three-dimensional volumetric gray-scale uterine cervix histogram prediction of days to delivery in full term pregnancy. *Obstet Gynecol Sci* 2013; **56**(5): 312-9.
131. Sabiani L, Haumonte JB, Loundou A, et al. Cervical HI-RTE elastography and pregnancy outcome: a prospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; **186**: 80-4.
132. Hwang HS, Sohn IS, Kwon HS. Imaging analysis of cervical elastography for prediction of successful induction of labor at term. *J Ultrasound Med* 2013; **32**(6): 937-46.
133. Kaouther D, Olivier A. [Elastography assessment of the cervix during cervical maturation]. *Tunis Med* 2014; **92**(7): 448-51.
134. Schlembach D, Mackay L, Shi L, Maner WL, Garfield RE, Maul H. Cervical ripening and insufficiency: from biochemical and molecular studies to in vivo clinical examination. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; **144 Suppl 1**: S70-6.
135. Iams JD, Berghella V. Care for women with prior preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2010; **203**(2): 89-100.
136. Garfield RE, Chwalisz K, Shi L, Olson G, Saade GR. Instrumentation for the diagnosis of term and preterm labour. *J Perinat Med* 1998; **26**(6): 413-36.
137. Crawford JS. The phases and stages of labour. *Br J Hosp Med* 1985; **34**(1): 32-4, 6.
138. Maul H, Maner WL, Saade GR, Garfield RE. The physiology of uterine contractions. *Clin Perinatol* 2003; **30**(4): 665-76, v.
139. Cunningham, F. Gary, et al. William's Obstetrics Twenty-Second Ed. New York 2005.
140. Robert K. Creasy RR, Jay D. Iams, Charles J. Lockwood, Michael F. Greene, Thomas R. Moore. Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice; Elsevier 2013.
141. Candiani G.B. et al. La clinica ostetrica e ginecologica. Masson, Milano, 1996.
142. Reti NG, Lappas M, Riley C, et al. Why do membranes rupture at term? Evidence of increased cellular apoptosis in the supracervical fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2007; **196**(5): 484.e1-10.
143. McKillen K, Thornton S, Taylor CW. Oxytocin increases the [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> sensitivity of human myometrium during the falling phase of phasic contractions. *Am J Physiol* 1999; **276**(2 Pt 1): E345-51.
144. Petraglia F, Florio P, Nappi C, Genazzani AR. Peptide signaling in human placenta and membranes: autocrine, paracrine, and endocrine mechanisms. *Endocr Rev* 1996; **17**(2): 156-86.
145. Fuchs AR, Fuchs F, Husslein P, Soloff MS, Fernström MJ. Oxytocin receptors and human parturition: a dual role for oxytocin in the initiation of labor. *Science* 1982; **215**(4538): 1396-8.
146. Frim DM, Emanuel RL, Robinson BG, Smas CM, Adler GK, Majzoub JA. Characterization and gestational regulation of corticotropin-releasing hormone messenger RNA in human placenta. *J Clin Invest* 1988; **82**(1): 287-92.
147. Pepels PP, Spaanderman ME, Bulten J, et al. Placental urocortins and CRF in late gestation. *Placenta* 2009; **30**(6): 483-90.
148. Torricelli M, Giovanelli A, Torres P, et al. Endocrine and paracrine mechanism in human placenta and fetal membranes in preterm birth. 2006.

149. Casey ML, Cox SM, Beutler B, Milewich L, MacDonald PC. Cachectin/tumor necrosis factor-alpha formation in human decidua. Potential role of cytokines in infection-induced preterm labor. *J Clin Invest* 1989; **83**(2): 430-6.
150. Ferrazzi E. Punti critici e semeiotica del periodo espulsivo; 2006.
151. Warren R, Arulkumaran S. Best practice in labour and delivery; 2009.
152. Bulletins-Obstetrics ACoOaGCoP. ACOG Practice Bulletin Number 49, December 2003: Dystocia and augmentation of labor. *Obstet Gynecol* 2003; **102**(6): 1445-54.
153. Zhang J, Troendle J, Mikolajczyk R, Sundaram R, Beaver J, Fraser W. The natural history of the normal first stage of labor. *Obstet Gynecol* 2010; **115**(4): 705-10.
154. Friedman EA. The labor curve. *Clin Perinatol* 1981; **8**(1): 15-25.
155. Albers LL. The duration of labor in healthy women. *J Perinatol* 1999; **19**(2): 114-9.
156. Neal JL, Lowe NK, Ahijevych KL, Patrick TE, Cabbage LA, Corwin EJ. "Active labor" duration and dilation rates among low-risk, nulliparous women with spontaneous labor onset: a systematic review. *J Midwifery Womens Health* 2010; **55**(4): 308-18.
157. Zhang J, Troendle JF, Yancey MK. Reassessing the labor curve in nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol* 2002; **187**(4): 824-8.
158. Kilpatrick SJ, Laros RK. Characteristics of normal labor. *Obstet Gynecol* 1989; **74**(1): 85-7.
159. Caughey AB, Cahill AG, Guise JM, Rouse DJ, (College) ACoOaG, Medicine SfM-F. Safe prevention of the primary cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2014; **210**(3): 179-93.
160. Cohen WR, Friedman EA. Perils of the new labor management guidelines. *Am J Obstet Gynecol* 2015; **212**(4): 420-7.
161. BISHOP EH. PELVIC SCORING FOR ELECTIVE INDUCTION. *Obstet Gynecol* 1964; **24**: 266-8.
162. Baacke KA, Edwards RK. Preinduction cervical assessment. *Clin Obstet Gynecol* 2006; **49**(3): 564-72.
163. Eggebø TM, Økland I, Heien C, Gjessing LK, Romundstad P, Salvesen KA. Can ultrasound measurements replace digitally assessed elements of the Bishop score? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; **88**(3): 325-31.
164. Molina FS, Nicolaides KH. Ultrasound in labor and delivery. *Fetal Diagn Ther* 2010; **27**(2): 61-7.
165. Ahn KH, Oh MJ. Intrapartum ultrasound: A useful method for evaluating labor progress and predicting operative vaginal delivery. *Obstet Gynecol Sci* 2014; **57**(6): 427-35.
166. Eggebø TM, Wilhelm-Benartzi C, Hassan WA, Usman S, Salvesen KA, Lees CC. A model to predict vaginal delivery in nulliparous women based on maternal characteristics and intrapartum ultrasound. *Am J Obstet Gynecol* 2015.
167. Laughon SK, Berghella V, Reddy UM, Sundaram R, Lu Z, Hoffman MK. Neonatal and maternal outcomes with prolonged second stage of labor. *Obstet Gynecol* 2014; **124**(1): 57-67.
168. Magann EF, Evans S, Chauhan SP, Lanneau G, Fisk AD, Morrison JC. The length of the third stage of labor and the risk of postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2005; **105**(2): 290-3.



169. NICE Intrapartum Care. Care of Healthy Women and their Babies during Childbirth. Clinical guideline 55. London: RCOG Press.
170. Gynecologists ACoOa. Practice bulletin no. 146: Management of late-term and postterm pregnancies. *Obstet Gynecol* 2014; **124**(2 Pt 1): 390-6.
171. Mandruzzato G, Alfirevic Z, Chervenak F, et al. Guidelines for the management of postterm pregnancy. *J Perinat Med* 2010; **38**(2): 111-9.
172. Rao A, Celik E, Poggi S, Poon L, Nicolaides KH, Group FMFPP. Cervical length and maternal factors in expectantly managed prolonged pregnancy: prediction of onset of labor and mode of delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; **32**(5): 646-51.
173. Hilder L, Costeloe K, Thilaganathan B. Prolonged pregnancy: evaluating gestation-specific risks of fetal and infant mortality. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; **105**(2): 169-73.
174. Società Lombarda Ostetricia e Ginecologia (SLOG) 2011, Raccomandazioni per l'induzione del travaglio di parto a termine e nella gravidanza protratta, adattamento delle linee guida nice e rocg.
175. NICE Induction of labour, National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence July 2008
176. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Antenatal care. RCOG Press, London, 2008. .
177. McColgin SW, Bennett WA, Roach H, Cowan BD, Martin JN, Jr., Morrison JC. Parturitional factors associated with membrane stripping. *Am J Obstet Gynecol* 1993; **169**(1): 71-7.
178. Facchinetti F, Venturini P., Paganelli S. Metodi di induzione del travaglio di parto nella gravidanza a termine, 2006.
179. Boulvain M, Kelly A, Lohse C, Stan C, Irion O. Mechanical methods for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4): CD001233.
180. Alfirevic Z, Kelly AJ, Dowswell T. Intravenous oxytocin alone for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (4): CD003246.
181. British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary 54. British Medical Association, 2007. .
182. Spong CY, Berghella V, Wenstrom KD, Mercer BM, Saade GR. Preventing the first cesarean delivery: summary of a joint Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, and American College of Obstetricians and Gynecologists Workshop. *Obstet Gynecol* 2012; **120**(5): 1181-93.
183. Keepanasseril A, Suri V, Bagga R, Aggarwal N. A new objective scoring system for the prediction of successful induction of labour. *J Obstet Gynaecol* 2012; **32**(2): 145-7.
184. Pandis GK, Papageorghiou AT, Ramanathan VG, Thompson MO, Nicolaides KH. Preinduction sonographic measurement of cervical length in the prediction of successful induction of labor. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; **18**(6): 623-8.
185. Torricelli M, Novembri R, Voltolini C, et al. Biochemical and biophysical predictors of the response to the induction of labor in nulliparous postterm pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2011; **204**(1): 39.e1-6.

186. R.E. Garfield ML, R.J. kuon. Diagnosis and Effective Management of Preterm Labor. *MGM Journal of Medical Science*; 2014. p. 22-37.
187. Hendrix NW, Chauhan SP, Morrison JC, Magann EF, Martin JN, Devoe LD. Bishop score: a poor diagnostic test to predict failed induction versus vaginal delivery. *South Med J* 1998; **91**(3): 248-52.
188. Bajpai N, Bhakta R, Kumar P, Rai L, Hebbar S. Manipal Cervical Scoring System by Transvaginal Ultrasound in Predicting Successful Labour Induction. *J Clin Diagn Res* 2015; **9**(5): QC04-9.
189. Ezebialu IU, Eke AC, Eleje GU, Nwachukwu CE. Methods for assessing pre-induction cervical ripening. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; **6**: CD010762.
190. Alipour Z, Lamyian M, Hajizadeh E, Vafaei MA. The association between antenatal anxiety and fear of childbirth in nulliparous women: a prospective study. *Iran J Nurs Midwifery Res* 2011; **16**(2): 169-73.
191. Savini V, Marrollo R, D'Antonio M, D'Amario C, Fazii P, D'Antonio D. Streptococcus agalactiae vaginitis: nonhemolytic variant on the Liofilchem® Chromatic StreptoB. *Int J Clin Exp Pathol* 2013; **6**(8): 1693-5.
192. Surbek DV, Hoesli IM, Holzgreve W. Morphology assessed by transvaginal ultrasonography differs in patients in preterm labor with vs. without bacterial vaginosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; **15**(3): 242-5.
193. Miller ES, Grobman WA. The association between cervical excisional procedures, midtrimester cervical length, and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2014; **211**(3): 242.e1-4.
194. Collins TJ. ImageJ for microscopy. *Biotechniques* 2007; **43**(1 Suppl): 25-30.

## **Ringraziamenti**

Desidero innanzitutto ringraziare il Prof. Angiolo Gadducci che mi ha accettato nella sua clinica, mi ha indirizzato alla clinica ostetrica e che è sempre stato presente nei momenti di maggior bisogno in questo percorso.

Un ringraziamento speciale va al Dottor Carlo Luchi, per avermi accolto nel suo ambulatorio, avermi fatto sentire parte di esso fin da subito, per aver reso possibile questo bellissimo studio e per avermi insegnato e trasmesso l'amore per l'ecografia ostetrica e per la professione.

Un ringraziamento al Prof. Tommaso Simoncini che ha partecipato e reso possibile questo studio mettendo a disposizione tutta la sua equipe, in particolare Magdalena.

Un grazie a tutti i ginecologi e ostetriche che mi hanno aiutato in questo lavoro: Laura, Francesca, Chiara, Elena, Andrea, Ginevra e Liliana.

Un ringraziamento alle mie future colleghe e compagne di avventura: Federica, Giulia, Marta, Sara e Veronica. Nella speranza che le scuole di specializzazioni non ci allontanino.

Un grazie speciale a Valentina con la quale ho condiviso qualsiasi momento di studio a partire dal primo esame e non solo, ma anche i pranzi con i "ciottolini" sul treno e tutti i pettegolezzi che rendevano i nostri pomeriggi meno noiosi. Infine un riconoscimento per la sua grande pazienza nel sopportare il mio carattere esuberante.

Un caloroso ringraziamento alla persona che più mi ha incoraggiato e sopportato in questi anni e che spero non abbia consumato tutte le energie. A Cosimo, il mio nobile decaduto che con la sua calma e pazienza mi rende una persona migliore. Il mio vero primo paziente che da quel momento ha piena fiducia in me.

E alla sua bellissima famiglia che mi ha accolto e sostenuto in tutto dal primo giorno.

Un grazie non quantificabile ai miei genitori, Barbara e Francesco che mi hanno incoraggiato e supportato in questo lungo cammino e che hanno vissuto ogni esame come fosse loro.

Un grazie all'organismo geneticamente uguale a me, Caterina, con cui, da ancor prima di esser nate, condivido tutto, con cui ho un rapporto di odio, ma soprattutto amore e dalla quale non riesco a stare lontana. A Giacomo, il mio fratellone che con il suo carattere "so tutto io" non mi ascolta neppure su argomenti medici, ma non per questo meno orgoglioso di me. Ai rispettivi fidanzati, Marco e Sara, con i quali ho un rapporto di reciproca stima e affetto che mi auguro sia il più duraturo possibile.

Infine un grazie a tutti i parenti (nonni, zii e cugini) e amici vecchi e nuovi che chiamandomi "Dottoressina" si sono sempre affidati alle mie inesperte doti di medico.