

ALMA MATER STUDIORUM – UNIVERSITÀ DI
BOLOGNA

DOTTORATO DI RICERCA IN

SCIENZE MEDICHE GENERALI E SCIENZE DEI
SERVIZI: PROGETTO N. 1

MEDICINA MATERNO INFANTILE E DELL'ETA'
EVOLUTIVA E FISIOPATOLOGIA DELLA FUNZIONE
SESSUALE

Ciclo XXIII

Settore Concorsuale di afferenza: 06H1

Settore Scientifico disciplinare: M40

TITOLO TESI

STUDIO LONGITUDINALE DELLA FUNZIONE
CARDIACA MATERNA NELLE GRAVIDANZE
GEMELLARI

Presentata da: Dr.ssa Emanuela Cera

Coordinatore Dottorato

Chiar.mo Prof. L. Bolondi

Relatore

Chiar.mo Prof. N. Rizzo

Esame finale anno 2012

Indice

INTRODUZIONE

PAG 3

OBIETTIVO

PAG 7

MATERIALI E METODI

PAG 9

ANALISI STATISTICA

PAG 13

RISULTATI

PAG 14

DISCUSSIONE

PAG 16

FONTI BIBLIOGRAFICHE

PAG 22

INTRODUZIONE

L'incidenza delle gravidanze gemellari spontanee nella popolazione generale oscilla tra 1.1% e 1.2%.

Queste possono essere suddivise in due categorie:

1. Monozigote (gemelli identici) che presentano un' incidenza del 30%.

Derivano dalla fecondazione di una singolo ovocita da parte di più spermatozoi.

2. Dizigote (gemelli fratelli) che presentano un' incidenza del 70%.

Derivano dalla fecondazione di 2 ovociti differenti da parte di un singolo spermatozoo ciascuno.

Questa frequenza stimata varia in base alla razza (neri > bianchi > giapponesi) ed alla familiarità. Negli ultimi anni, il ricorso alle tecniche di fecondazione assistita (induzione dell'ovulazione e fecondazione in vitro), sempre più in aumento, ha determinato un incremento dell'incidenza delle gravidanze multiple.

L'ecografia gioca un ruolo importante per il management di queste gravidanze e per determinare la corionicità, e per eseguire lo screening delle anomalie cromosomiche e strutturali, e per effettuare il monitoraggio della crescita fetale, e per scegliere il timing del parto ed identificare quelle pazienti ad elevato rischio di parto pretermine.

Placentazione e corionicità:

La placentazione varia col tipo di gemellarità. Nelle gravidanze dizigotiche le placentate sono sempre due, una per ciascun feto ed ogni gemello possiede una propria sacca amniotica: gravidanza *bicoriale - biamniotica* (fig.a).

Nelle gravidanze monozigotiche, invece, è possibile avere 3 tipi di placentazione:

1. Due placentate separate con due cavità amniotiche: *gravidanza bicoriale-biamniotica* (fig a)
2. Una placenta con due sacche amniotiche: *gravidanza monocoriale-biamniotica* (fig. b)
3. Una placenta ed una singola cavità amniotica: *gravidanza monocoriale monoamniotica* (fig.c)



Fig.a



fig.b



fig.c

Complicanze delle gravidanze multiple:

Le condizioni che possono complicare le gravidanze gemellari influenzano in modo significativo la mortalità e la morbidità materna. L'incidenza di

handicap è aumentata di 1.5 volte nelle gravidanze multiple vs le singole e la frequenza di mortalità perinatale è circa 6 volte più alta rispetto alle singole, in ragione soprattutto dell'aumentato rischio di parto pretermine.

Il tasso di aborto prima della 24[°] settimana è del 12% per le monocoriali rispetto al 2% delle bicoriali e quello delle perdite perinatali è del 3% per le prime e del 1.5% per le seconde.

Anche la restrizione della crescita fetale è una complicanza molto frequente delle gravidanze multiple. Infatti la maggior parte dei neonati gemelli avrà un basso peso alla nascita, in genere inferiore a 2500 gr e questo li espone ad un maggior rischio di handicaps a breve e lungo termine.

La restrizione della crescita può riguardare un gemello (IUGR o SGA selettivo) quando la forbice tra i 2 è \geq al 20% o entrambi i feti.

E' noto inoltre che la gravidanza multipla è un fattore di rischio per l'insorgenza di ipertensione gestazionale (vedi definizione in seguito) e/o preeclampsia (vedi definizione in seguito).

Alcune complicazioni sono invece esclusive per le gravidanze monocoriali. Tra queste segnaliamo una condizione particolare conosciuta come “ twin-twin transfusion syndrome” che presenta un'incidenza del 25% . Si tratta di una grave complicazione conseguente alla presenza di anastomosi arterovenose placentari che determinano uno sbilanciamento nell'irrorazione dei due gemelli, con maggior afflusso di sangue , da un gemello “donatore”

che presenterà oligo-anidramnios (liquido amniotico scarso o assente) e restrizione della crescita, all'altro gemello (ricevente) che andrà incontro ad ipervolemia e conseguente sovraccarico cardiaco. E' chiaro che questa complicazione, quanto più precocemente insorge, tanto più comporta un aumento rischio di mortalità di entrambi i feti, nonostante il ricorso a quella che attualmente è l'unica terapia possibile ovvero l'eliminazione selettiva delle anastomosi sovradescritte con il laser, in centri specializzati.

OBIETTIVO

L'adattamento del sistema cardiovascolare materno in gravidanza è un fenomeno critico che ha inizio già durante il primo trimestre. Nelle gravidanze singole, non complicate, l'ecocardiografia ha dimostrato ampiamente la comparsa di modificazioni significative di alcuni parametri della funzione cardiaca materna quali: un progressivo aumento della gittata cardiaca e la caduta delle resistenze vascolari periferiche (1-4). Alcuni autori hanno infatti dimostrato che nelle gravidanze singole complicate da preeclampsia e/o insufficienza placentare l'output cardiaco materno era più basso e la resistenza vascolare totale più alta rispetto alle gravidanze singole non complicate (5-10). Quindi, poiché tali cambiamenti sono attesi già nel primo trimestre, le alterazioni di queste variabili, indice di un mancato adattamento cardio-circolatorio della madre, potrebbero rappresentare per queste gravidanze, la spia di un' aumentato rischio di morbidità materna e/o fetale (5, 11,12). E' noto che le gravidanze multiple abbiano un aumentato rischio di esiti sfavorevoli come preeclampsia e ritardo di crescita intrauterino (IUGR), tuttavia, allo stato odierno, vi è carenza di dati scientifici circa l' esistenza di una relazione tra le variazioni progressive dei parametri cardiaci materni nel corso della gravidanza multipla e l'esito di questa (decorso regolare o insorgenza di complicanze) (13,14).

Si tratta di uno studio prospettico longitudinale con l'obiettivo di valutare la funzione cardiaca materna nelle gravidanze gemellari per stabilire se esiste una relazione tra la variazione di specifici parametri cardiaci materni ed il verificarsi o meno di complicanze nel corso della gravidanza.

Materiali e Metodi

Nel nostro studio sono state incluse tutte le gravidanze gemellari che, tra 20 e 23 settimane di gestazione, si sono rivolte al nostro ambulatorio ecografico nel periodo compreso tra gennaio 2008 e giugno 2009 per eseguire il controllo routinario della morfologia fetale. A tutte le pazienti arruolate è stato chiesto di firmare un consenso informato ed il progetto di studio è stato realizzato in accordo con le linee guida: “ World Medical Association Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects” and approved by the local Ethics Committee ”.

Le pazienti che presentavano una o più delle condizioni di seguito riportate sono state escluse a priori dal gruppo di studio: uno o più eventi sfavorevoli nella loro anamnesi ostetrica, come per esempio la preeclampsia, morte fetale intrauterina (MEF), abortività ripetuta (3 aborti spontanei consecutivi), accertate o sospette anomalie fetali nel corso dell'attuale gravidanza, IUGR di uno o entrambi i feti (ovvero peso fetale stimato < 5°centile o discrepanza > 20%) al controllo ecografico della 20°-23°settimana, volume di liquido amniotico sbilanciato o sospetta Sindrome da trasfusione fetto-fetale (TTTS), anamnesi materna positiva per malattie croniche, disordini ipertensivi, fumo o assunzione di farmaci. Le pazienti reclutate sono state sottoposte ad ecografia fetale e contemporanea

ecocardiografia materna in 3 differenti intervalli di tempo (20-23 settimane; 26-29 settimane e 30-33 settimane). Per eseguire entrambe le indagini ecografiche è stato impiegato il Voluson 730 Pro, Milano, Italia, dotato di due diverse sonde: una dedicata allo studio fetale (sonda transaddominale e transvaginale multifrequenza) e l'altra allo studio della funzione cardiaca materna. Dopo adeguato training in ecocardiografia materna gli operatori hanno registrato i seguenti dati durante ogni controllo: pressione arteriosa in sistole (sBP), pressione arteriosa in diastole (dBP), pressione arteriosa media (MAP), stroke volume o gittata sistolica (SV), frequenza cardiaca (HR), output cardiaco o gittata cardiaca (CO), resistenza vascolare totale (TVR). L'esame è stato condotto secondo le linee guida dell'American Society of Ecocardiography (15). Ogni donna è stata valutata dopo 15 minuti di riposo in decubito laterale sinistro. La registrazione è stata eseguita quando 3 misurazioni ecocardiografiche consecutive della frequenza cardiaca, ottenute dall'intervallo R-R, presentavano una variazione inferiore al 10%. SV è stato calcolato come il prodotto tra la cross-sectional area del outflow del ventricolo sinistro ed il tempo di velocità integrale del doppler pulsato subaortico, misurata a livello delle cinque cardiache. La CO è stata ottenuta dal prodotto tra HR e SV. $TVR = MAP \times 80 / CO$. La pressione arteriosa media è stata misurata secondo le linee guida della British Society Hypertension (16) ovvero usando uno sfigmomanometro al mercurio, sBP e dBP sono stati registrati al primo ed al quinto tono di Korotkoff ed il valore della MAP risulta dalla seguente formula: $MAP = (sBP + (2 \times dBP)) / 3$.

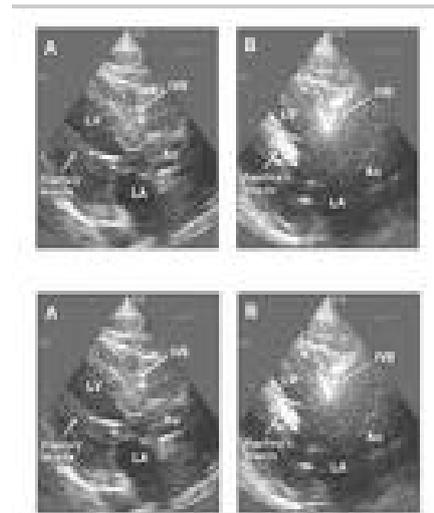
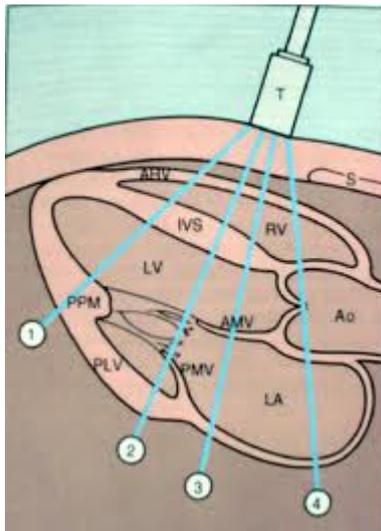
Le seguenti misure ecografiche fetali sono stati ottenuti per entrambi i gemelli: stima del peso fetale, quantità di liquido amniotico, localizzazione della placenta, indice di pulsatilità dell'arteria ombelicale. Durante la prima visita (20-23 settimane) oltre alla valutazione dell'anatomia fetale, sono stati valutati anche la lunghezza della cervice uterina e l'indice di pulsatilità media nel distretto utero placentare (mean utPI). Le pazienti che partorivano spontaneamente o elettivamente per indicazioni materne e/o fetali prima di 34 settimane compiute sono state escluse dallo studio. Tutte sono state gestite secondo il protocollo standard del nostro ospedale per le gravidanze gemellari e sottoposte a monitoraggio cardiotocografico (CTG) settimanale dalla 32° settimana ed espletamento del parto a 36-37 settimane mediante taglio cesareo elettivo. In caso di parto spontaneo o “consigliato” prima di 36 settimane, il management ostetrico è stato deciso dai medici coinvolti in quel momento nella gestione della paziente.

Al termine di ogni gravidanza i dati delle pazienti sono stati revisionati da un medico, ignaro delle indagini ecocardiografiche eseguite, e suddivise in 2 gruppi: complicate e non complicate in base alla presenza di: neonati SGA (peso alla nascita di uno o entrambi i gemelli < 5°centile (17)) secondo la tabella biometrica di riferimento della nostra popolazione (18), IUGR (circonferenza addominale < 10°centile e PIO sopra al 95°centile (19)), preeclampsia materna o ipertensione gestazionale .

La preeclampsia è stata definita come ipertensione gestazionale (cioè BPs > 140 mmHg e/o BPd > 90 mm Hg in almeno 2 episodi a distanza di almeno 6

ore, dopo la 20^o settimana di gravidanza in donne normotese prima della gravidanza e prima della 20 settimana di gestazione) con proteinuria (300 mg o più in 24 ore o 30 mg/dL al singolo esame o 1+ sul dipstick in almeno 2 esami urine campionati a random ad almeno 6 ore di distanza (20)).

Ecocardiografia transtoracica



Analisi statistica

I dati sono stati riportati come media \pm deviazione standard e frequenze ed analizzati mediante il test one-way ANOVA ed il repeated-measure trend contrast che è stato applicato per testare le modificazioni osservate fra i gruppi durante la gestazione.

I trend stimati sono stati comparati con la distribuzione normale. Sono stati applicati anche il Fisher's exact test e il liner-by-linear chi-square. Le analisi statistiche sono state eseguite mediante SPSS package Windows (Version 13.0) e i valori P two-tailed inferiori a 0.05 sono stati considerati come significativi. La gittata cardiaca e le resistenze periferiche totali sono state considerati come outcome principali. Il calcolo del sample size è stato eseguito mediante il PS software (Power and Sample Size Calculations, version 3.0.12) dell'università Vanderbilt, Nashville, TN, USA (17,18).

Risultati

Durante il periodo di studio 31 gravidanze gemellari sono state considerate elegibili per il progetto di ricerca ed arruolate in modo prospettico. Di queste, 3 sono state escluse poiché il parto si è verificato prima della 34 settimana completa di gestazione (prodromi di travaglio di parto in 2 casi e distacco intempestivo di placenta nel terzo caso), per un numero totale di 28 casi. I dati demografici e della gravidanza sono riportati nella tabella 1. La maggior parte delle gravidanze è stata bicoriale (21/28 cioè il 75%) e tutte hanno partorito mediante taglio cesareo a 35.6 ± 0.9 settimane con peso medio alla nascita di $2,427 \pm 310$ gr e discordanza ponderale tra i gemelli di $11.7 \pm 10.1\%$.

In 16 donne il taglio cesareo è stato eseguito, come previsto, a 36 settimane complete di gestazione, mentre in 12 casi è stato eseguito tra 34 e 36 settimane per la comparsa di prodromi di travaglio spontaneo o altre complicazioni della gravidanza. In 8 casi, la gravidanza è stata complicata dalla comparsa di una delle seguenti complicazioni: neonati SGA (n=6), preeclampsia (n=1), o entrambe (n=1). Non si è registrato nessun caso di IUGR.

I parametri cardiaci materni registrati durante i 3 controlli eseguiti, nei due gruppi, sono riportati e confrontati nella tabella 2. Ad ogni visita CO e SV erano significativamente più alti, mentre la TVR era più bassa tra le gravidanze gemellari non complicate rispetto a quelle complicate. Le altre

variabili non variavano in modo significativo tra i due gruppi, includendo BPs e frequenza cardiaca materna. BDP e MAP erano più alti ad ogni controllo tra le pazienti che hanno presentato in seguito delle complicanze, ma questo dato era significativo solo al primo controllo ovvero a 20-23 settimane.

Nel gruppo di gravidanze gemellari complicate, CO e HR materni hanno mostrato un progressivo appiattimento a partire dal secondo controllo, mentre nei casi non complicati le variabili sovradescritte hanno mostrato un aumento significativo nel corso della gravidanza. Inoltre, anche la TVR è rimasto stabile nelle donne che sviluppavano una complicanza mentre una diminuzione significativa è stata registrata nelle gravidanze con decorso normale.

Abbiamo osservato un aumento longitudinale di BPs, BPd, e MAP nelle gravidanze non complicate, mentre nel gruppo delle gravidanze complicate queste variabili non si modificavano in modo significativo.

In particolare, come mostra la tabella 2, il time trends di tutte le variabili misurate in entrambi i gruppi non era significativo.

Il PIUtA medio misurato a 20-23 settimane era sempre nel range di normalità e non variava tra le gravidanze complicate e non.

Discussione

I nostri dati suggeriscono che nelle gravidanze gemellari che si caratterizzeranno per la comparsa di preeclampsia o neonati SGA, il profilo emodinamico materno è significativamente differente rispetto a quelle che presenteranno un decorso normale della gestazione. Durante i 3 controlli ecocardiografici eseguiti tra 20 e 33 settimane, CO e SV erano più basse, mentre la TVR più alta nel gruppo di pazienti con gravidanze complicate. La pressione arteriosa non era differente in modo statisticamente significativo tra i due gruppi eccetto per i valori di BPd e MAP registrati alla prima valutazione.

Inoltre, variazioni significative dei parametri cardiaci materni nel corso della gravidanza, sono stati osservati solo tra le gravidanze gemellari non complicate, tra cui la pressione arteriosa, l'aumento della CO e della HR e la caduta della TVR dal secondo al terzo trimestre. Al contrario, nel gruppo complicato, lo studio longitudinale degli stessi parametri non ha mostrato variazioni significative.

Questo è il primo studio longitudinale sui gemelli con lo scopo di individuare un'associazione tra il profilo emodinamico materno e l'outcome della gravidanza. Infatti, finora, lo studio della funzione cardiaca materna è stata approfondita mediante studi longitudinali solo in un piccolo gruppo di gravidanze gemellari non complicate (13).

In un studio cross-sectional più ampio Kametas et al (14) hanno eseguito 119 ecocardiografie materne in altrettante gravidanze gemellari tra 10-14 settimane di gestazione, inclusi 13 casi che successivamente hanno sviluppato la preeclampsia. Essi non hanno trovato differenze significative tra i parametri cardiaci rilevati e confrontati tra le gravidanze gemellari complicate e non. Sulla base dei nostri risultati, possiamo speculare che nelle gravidanze gemellari destinate a sviluppare una complicazione, la funzione cardiaca materna non va incontro a quelle modificazioni fisiologiche di adattamento (aumento della CO e diminuzione della TVR) richieste dalla gravidanza stessa e ben documentate per le gravidanze singole (2,4) e gemellari (13) non complicate. Inoltre il fallimento dell'adattamento cardiocircolatorio materno, testimoniato da minore CO ed aumento della TVR, è stato dimostrato nel gruppo di gravidanze singole che successivamente hanno sviluppato preeclampsia o insufficienza placentare con conseguente basso peso alla nascita (5,10).

Nella popolazione dei gemelli, un profilo emodinamico simile sembra associato ad un aumentato rischio di preeclampsia e neonati SGA, e questo finora non è stato mai riportato. Queste osservazioni ci consentono inoltre di meglio chiarire la fisiopatologia della preeclampsia e dell'insufficienza placentare nelle gravidanze gemellari, per le quali ciò non è stato ancora completamente compreso.

Inoltre l'ecocardiografia materna nelle gravidanze gemellare potrebbe essere impiegata a maggior ragione come esame predittivo di eventuale sviluppo

delle complicazioni sovradescritte, poiché in questo gruppo di pazienti, a differenza delle gestazioni singole, l'accuratezza della flussimetria doppler nel distretto utero-placentare a 20 settimane è notoriamente mediocre (21). Infatti, come atteso, la pulsatilità media a livello delle arterie uterine durante il secondo trimestre di gravidanza, non mostra una differenza significativa tra le gemellari che svilupperanno una complicazione e quelle che avranno un decorso regolare della gravidanza.

In base ai nostri dati, l'ecocardiografia materna potrebbe diventare uno strumento di predizione del rischio di sviluppare complicanze nelle gravidanze gemellari in uno stadio preclinico, come già suggerito per quelle singole (22,11).

Nel nostro lavoro, l'incidenza di complicazioni prima della 30° settimana è stata irrilevante ed inoltre abbiamo escluso volutamente tutti i casi che non hanno eseguito i 3 controlli prestabiliti. Pertanto i profili emodinamici materni di quelle gravidanze complicate da preeclampsia ed IUGR prima o subito dopo la 30° settimana saranno oggetto in futuro di ulteriori approfondimenti.

Allo stato attuale siamo comunque consapevoli dei limiti del nostro studio, o dovuto in primis all'esiguo numero di pazienti reclutate.

Sebbene nella nostra serie, seppure limitata, non abbiamo osservato una influenza della corionicità sui parametri valutati, potrebbe essere interessante in futuro valutare su un campione più ampio se realmente potrebbe esserci

una differenza nel profilo emodinamico materno tra le gravidanze gemellari monocoriali e quelle bicoriali.

Inoltre, durante l'esame ecocardiografico, noi ci siamo limitati a campionare i parametri più semplici da rilevare, tralasciandone altri di fondamentale importanza per una più corretta valutazione della funzione cardiaca quali: i diametri dei ventricoli e degli atri, lo spessore della parete ventricolare, la frazione di eiezione, la massa ventricolare e la frazione di accorciamento.

Un ulteriore limite è stato il tardivo arruolamento delle pazienti nello studio dovuto a ragioni pratiche giacchè esse sono state inviate presso il nostro ambulatorio non prima della 20° settimana e pertanto noi non possediamo dati ecocardiografici di quelle stesse gravidanze nel corso del primo trimestre, così da non poter fare una valutazione longitudinale precoce delle modificazione della funzione cardiaca materna delle gravidanze gemellari vs le singole.

Uno ampliamento prospettico dello studio è certamente auspicabile per confermare i nostri risultati preliminari. Comunque pensiamo che il nostro lavoro potrebbe rappresentare uno studio pilota per iniziare a dar un ruolo all'ecocardiografia materna anche per spiegare la fisiopatologia dell'insorgenza di complicazioni tra le gravidanze gemellari.

Table 1 Demographic characteristics and pregnancy data of the study population
(Data are reported as mean \pm SD or frequencies)

	Uncomplicated twins (n=20)	Complicated twins (n=8)	P value
Maternal age (years)	34.3 \pm 3.4	35.6 \pm 3.6	0.364 ^a
Caucasian origin - n (%)	17 (85)	8 (100)	0.536 ^b
Pre-pregnancy weight (kg)	64.2 \pm 11.2	60.9 \pm 10.3	0.482 ^a
Height (m)	1.65 \pm 0.07	1.64 \pm 0.05	0.622 ^a
Body mass index (kg/m²)	23.6 \pm 4.3	22.7 \pm 3.0	0.562 ^a
Parity			0.260 ^c
0 – n (%)	11 (55)	6 (75)	
1 – n (%)	7 (35)	2 (25)	
2 – n (%)	2 (10)	0 (0)	
Monochorionic gestation	4 (25)	3 (37.5)	0.371 ^b
0 - n (%)			
Gestational age at delivery (weeks)	35.7 \pm 1.0	35.4 \pm 0.5	0.465 ^a
Birth weight (gr)	2,529 \pm 251	2,170 \pm 353	< 0.001 ^a
Mean birth weight discrepancy (%)	7.13 \pm 5.29	23.06 \pm 10.32	< 0.001 ^a
Uterine artery PI at 20 weeks	0.73 \pm 0.20	0.77 \pm 0.20	0.562 ^a

^a One-way ANOVA. ^b Fisher's exact test. ^c Linear-by-linear chi square

Table 2 Maternal cardiovascular function parameters obtained in three time intervals in the two groups.

Parameter	Uncomplicated twins (n=20)	Complicated twins (n=8)	P value
Stroke volume (ml)			
20-23 week	83.4 ± 12.2	64.5 ± 9.2	0.001
26-29 week	84.4 ± 15.6	64.5 ± 12.0	0.003
30-33 week	85.0 ± 19.2	65.6 ± 10.7	0.013
<i>Trend (P value)</i>	0.650	0.869	0.943 ^a
Maternal heart rate (bpm)			
20-23 week	79.3 ± 9.7	78.1 ± 9.4	0.772
26-29 week	88.7 ± 14.1	88.5 ± 14.3	0.973
30-33 week	91.6 ± 18.1	82.5 ± 14.8	0.221
<i>Trend (P value)</i>	0.002	0.532	0.292 ^a
CO (L/min)			
20-23 week	6.55 ± 0.82	4.99 ± 0.67	< 0.001
26-29 week	7.31 ± 0.74	5.66 ± 1.17	< 0.001
30-33 week	7.50 ± 0.89	5.32 ± 0.74	< 0.001
<i>Trend (P value)</i>	< 0.001	0.287	0.070 ^a
Systolic blood pressure (mmHg)			
20-23 week	107 ± 9	111 ± 7	0.249
26-29 week	111 ± 8	114 ± 9	0.350
30-33 week	116 ± 10	122 ± 13	0.182
<i>Trend (P value)</i>	0.004	0.109	0.737 ^a
Diastolic blood pressure (mmHg)			
20-23 week	68.0 ± 5.2	74.4 ± 5.6	0.008
26-29 week	70.3 ± 4.7	71.9 ± 8.0	0.508
30-33 week	71.5 ± 5.4	76.3 ± 7.4	0.071
<i>Trend (P value)</i>	0.049	0.678	0.726 ^a
Mean blood pressure (mmHg)			
20-23 week	81.1 ± 5.1	86.7 ± 5.6	0.004
26-29 week	83.7 ± 4.5	85.8 ± 7.9	0.368

30-33 week <i>Trend (P value)</i>	86.3 ± 5.8 <i>P=0.004</i>	91.5 ± 8.6 <i>P=0.338</i>	0.074 <i>0.939^a</i>
Total vascular resistance (dynes/s/cm⁵)			
20-23 week	1,005 ± 137	1,406 ± 159	< 0.001
26-29 week	924 ± 100	1,249 ± 231	< 0.001
30-33 week	929 ± 96	1,400 ± 244	< 0.001
<i>Trend (P value)</i>	<i>0.015</i>	<i>0.956</i>	<i>0.483^a</i>

^a Comparison of the time-trend between the two groups.

FONTI BIBLIOGRAFICHE

1. Duvekot JJ, Cheriex EC, Pieters FA, Menheere PP, Peeters LH. Early pregnancy changes in hemodynamics and volume homeostasis are consecutive adjustments triggered by a primary fall in systemic vascular tone. *Am J Obstet Gynecol.* 1993 Dec;169(6):1382-92.
2. Mabie WC, DiSessa TG, Crocker LG, Sibai BM, Arheart KL. A longitudinal study of cardiac output in normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 849–856.
3. Bosio PM, McKenna PJ, Conroy R, O'Herlihy C. Maternal central hemodynamics in hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1999 Dec;94(6):978-84.
4. Valensise H, Novelli GP, Vasapollo B, Borzi M, Arduini D, Galante A, Romanini C. Maternal cardiac systolic and diastolic function: relationship with uteroplacental resistances. A Doppler and echocardiographic longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000 Jun;15(6):487-97.
5. Duvekot JJ, Cheriex EC, Pieters FA, Peeters LL. Severely impaired fetal growth is preceded by maternal hemodynamic maladaptation in very early pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1995 Oct;74(9):693-7.
6. Valensise H, Novelli GP, Vasapollo B, Di Ruzza G, Romanini ME, Marchei M, Larciprete G, Manfellotto D, Romanini C, Galante Maternal

diastolic dysfunction and left ventricular geometry in gestational hypertension. *Hypertension*. 2001 May;37(5):1209-15

7. Vasapollo B, Valensise H, Novelli GP, Larciprete G, Di Pierro G, Altomare F, Casalino B, Galante A, Arduini D. Abnormal maternal cardiac function and morphology in pregnancies complicated by intrauterine fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 452–457.

8. Bamfo JE, Kametas NA, Chambers JB, Nicolaides KH. Maternal cardiac function in fetal growth-restricted and non-growth-restricted small-for-gestational age pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007 Jan;29(1):51-7.

9. Bamfo JE, Kametas NA, Chambers JB, Nicolaides KH. Maternal cardiac function in normotensive and pre-eclamptic intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008 Oct;32(5):682-6

10. Prefumo F, Muiesan ML, Perini R, Paini A, Bonzi B, Lojcono A, Agabiti-Rosei E, Frusca T. Maternal cardiovascular function in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008 Jan;31(1):65-71.

11. Vasapollo B, Valensise H, Novelli GP, Altomare F, Galante A, Arduini D. Abnormal maternal cardiac function precedes the clinical manifestation of fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004 Jul;24(1):23-9.

12.De Paco C, Kametas N, Rencoret G, Strobl I, Nicolaides KH. Maternal cardiac output between 11 and 13 weeks of gestation in the prediction of preeclampsia and small for gestational age. *Obstet Gynecol.* 2008 Feb;111(2 Pt 1):292-300.

13.Robson SC, Hunter S, Boys RJ, Dunlop W. Hemodynamic changes during twin pregnancy. A Doppler and M-mode echocardiographic study. *Am J Obstet Gynecol.* 1989 Nov;161(5):1273-8.

14.Kametas NA, McAuliffe F, Krampfl E, Chambers J, Nicolaides KH. Maternal cardiac function in twin pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2003 Oct;102(4):806-15.

15.Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography:Results of a survey of echocardiographic measurements.*Circulation* 1978;58:1072–83

16.Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Jul;183(1):S1-S22.

17.Dupont WD, Plummer WD: "Power and Sample Size Calculations: A Review and Computer Program", *Controlled Clinical Trials* 1990; 11:116-28.

—

18.Dupont WD, Plummer WD: "Power and Sample Size Calculations for Studies Involving Linear Regression", *Controlled Clinical Trials* 1998; 19:589-601

19. Yu CK, Papageorghiou AT, Boli A, Cacho AM, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction in twin pregnancies at 23 weeks of gestation by transvaginal uterine artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002 Dec;20(6):535-40.

20. Valensise H, Vasapollo B, Novelli GP, Pasqualetti P, Galante A, Arduini D. Maternal total vascular resistance and concentric geometry: a key to identify uncomplicated gestational hypertension. *BJOG.* 2006 Sep;113(9):1044-52. Epub 2006 Jul 7