



**UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA**



**DIPARTIMENTO  
DI INGEGNERIA  
DELL'INFORMAZIONE**

**DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE**

**CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA**

**“ANALISI DI DISPOSITIVI PER L'INDAGINE E IL MONITORAGGIO  
NON INVASIVO DI PARAMETRI EMATICI”**

**Relatore: Prof. Augusto Ferrante**

**Laureando: Zordan Sebastiano**

**ANNO ACCADEMICO 2021 – 2022**

**Data di laurea 14/03/2022**



# INDICE

<b>Introduzione.....</b>	<b>1</b>
<b>1. ELEMENTI DI FISIOLOGIA.....</b>	<b>3</b>
1.1. Introduzione al sistema cardiovascolare.....	3
1.2. Moto sanguigno e spinta pressoria.....	3
1.3. Vasi sanguigni e scambi capillari.....	4
1.4. Introduzione alle componenti corpuscolari del sangue.....	5
1.4.1. Globuli Rossi.....	6
1.5. Emoglobina .....	7
1.6. Scambio e trasporto di gas.....	7
1.6.1. Legge di Fick applicata al sistema cardiocircolatorio.....	8
1.6.2. Legame ossigeno-emoglobina e implicazioni nei meccanismi di trasporto.....	9
1.6.3. Regolazione della ventilazione polmonare.....	10
<b>2. TECNOLOGIA IN ESAME.....</b>	<b>11</b>
2.1. Pulsossimetro convenzionale.....	11
2.1.1. Principio di funzionamento del pulsossimetro.....	11
2.1.2. Effetti dovuti alla componente pulsatile del sangue.....	12
2.1.3. Averaging venoso.....	13
2.1.4. Ipossiemia localizzata.....	15
2.1.5. Rapporto segnale-rumore e soluzioni comuni.....	16
2.2. Tecnologia d'estrazione del segnale Masimo.....	17
2.2.1. Discrete Saturation Transform (DST).....	19
2.2.2. Sensibilità dell'attrezzatura e rilevamento della sonda scollegata.....	20
2.2.3. Identificazione del segnale e qualità tramite indice "IQ".....	21
2.2.4. Indice di perfusione.....	23
2.2.5. PVi: indice di variabilità pletismografica.....	24
2.2.6. Legge di Frank-Sterling.....	26
2.3. Rainbow SET.....	27
2.3.1. SpHb: conteggio dell'emoglobina totale.....	28
2.3.1.1. Considerazioni riguardo l'utilizzo dell'SpHb per il monitoraggio di emorragie.....	30
2.3.2. SpOC: misurazione non invasiva dei livelli di ossigeno nel sangue.....	31

2.3.2.1. Calcolo approssimato di componenti emodinamiche del sangue.....	33
2.3.3. SpCO: misurazione non invasiva dei livelli di monossido di carbonio nel sangue....	35
2.3.3.1. Assorbimento della carbossiemoglobina.....	37
2.3.4. SpMet: misurazione non invasiva dei livelli di metaemoglobina nel sangue.....	38
2.3.4.1. Assorbimento della metaemoglobina.....	39
2.3.5. ORi: indice di riserva di ossigeno.....	39
<b>3. CONCLUSIONI.....</b>	<b>43</b>
<b>Bibliografia.....</b>	<b>45</b>
<b>Ringraziamenti.....</b>	<b>49</b>

## **Introduzione**

Il sistema circolatorio è composto dal cuore e da un ampio sistema di ramificazioni contenenti il sangue, la cui funzione primaria è il trasporto di ossigeno, nutrienti e altre sostanze, nonché il mantenimento della temperatura costante all'interno dell'organismo. Nel contesto medico, il termine “emodinamica” spesso è utilizzato per riferirsi a misure delle funzioni cardiovascolari, come la pressione arteriosa o la gittata cardiaca. Il termine può essere usato anche per riferirsi allo studio della fisica dei flussi sanguigni e delle strutture che ne permettono il passaggio.

In accordo con quest'ultima definizione, il focus va posto in particolar modo sul movimento dei fluidi e sulle meccaniche che lo definiscono.

L'obiettivo di questa di tesi, sarà quello di presentare una tecnologia atta ad indagare un determinato numero di parametri ematici, nonché presentare la proposta tecnologica all'avanguardia dell'azienda Masimo. Fine ultimo, sarà quello di discutere i benefici che le unità operative ospedaliere e i pazienti possono trarre dall'utilizzo di determinate attrezzature, in termini sia di procedure cliniche, sia di *quality of Life*.

L'utilizzo di metodiche all'avanguardia per l'indagine di parametri ematici non invasivo (tramite l'uso della tecnologia Masimo), danno la possibilità al medico di gestire autonomamente un elevato numero di variabili, che altrimenti andrebbero indagate attraverso metodiche spesso invasive (come l'emogasanalisi), le quali richiedono purtroppo tempistiche dilatate e danno informazioni frammentate nel tempo, nonché circoscritte al momento del prelievo.

La presente tesi non si pone, in alcun modo, l'obiettivo di screditare o scoraggiare l'utilizzo di metodiche cliniche classiche, ma piuttosto propone approcci alternativi all'indagine dei parametri sanguigni, eventualmente associabili ed utilizzabili in concomitanza, col fine ultimo di garantire un miglioramento delle possibilità di gestione del paziente.

L'idea per questo elaborato nasce durante il mio percorso di tirocinio presso l'ingegneria clinica di Padova, in seguito ad una collaborazione con Francesca Pagani, rappresentante dell'azienda Masimo, che si è occupata della distribuzione della nuova attrezzatura per pulsossimetria dell'ospedale.

Francesca si è resa fin da subito disponibile, fornendomi il materiale necessario alla stesura di questo elaborato, inoltre, ha saputo fornire importanti spunti di ragionamento che mi hanno permesso di definire gli obiettivi di questa tesi.

Quest'ultima si articolerà in due capitoli: il primo volto a descrivere la fisiologia del sistema cardiocircolatorio, per quanto concerne la definizione dei parametri che verranno presi in esame nel capitolo successivo, mentre il secondo si porrà l'obiettivo di presentare le tecnologie in esame e

discutere i benefici dell'attrezzatura per l'indagine di parametri ematici non invasiva, mettendole anche a confronto con le tecnologie base e le procedure cliniche ad esse correlate.

# 1 ELEMENTI DI FISIOLOGIA

## 1.1 Introduzione al sistema cardiovascolare

Il sistema cardiovascolare è un complesso di strutture e organi deputati al trasporto di sangue e sostanze nutritive. Esso si compone di un fitto sistema di vasi sanguigni (arterie, vene, capillari) in cui il sangue viene trasportato per mezzo di una spinta pressoria garantita dal cuore.

La funzione primaria del sistema cardiocircolatorio, dunque, risulta essere il trasporto di ossigeno e nutrienti diretti ai vari distretti corporei, agli organi, ai tessuti, alle cellule e di garantire l'eliminazione dagli stessi di sostanze di scarto e anidride carbonica. Inoltre, il sistema cardiovascolare garantisce alle componenti del sistema immunitario (come i globuli bianchi) o a molecole funzionali come gli ormoni, la corretta mobilità, secondo le necessità dell'organismo.

## 1.2 Moto sanguigno e spinta pressoria

Il moto ematico viene garantito dalla presenza, all'interno del circolo sanguigno, di un gradiente di pressione ( $\Delta P$ ), che permette a liquidi e gas di fluire da regioni a pressione più elevate, verso zone a più bassa pressione. Tale gradiente pressorio definisce, coadiuvato dalle contrazioni del muscolo cardiaco, una unidirezionalità del moto sanguigno. Variazioni pressorie, anche se in forma minore, possono avvenire anche lungo i vasi sanguigni, causate dalla loro dilatazione e contrazione. Tali variazioni di volume (di cuore e vasi) sono nel complesso i principali fattori in grado di determinare e influenzare la pressione sanguigna all'interno del sistema cardiovascolare. Nello specifico, le contrazioni cardiache sono dovute alla facoltà del complesso cardiaco, di autogenerare lo stimolo alla contrazione, senza un'azione esterna. Il segnale che definisce la contrazione è miogeno, cioè viene generato direttamente nel muscolo cardiaco, dettato dall'agire delle cellule pacemaker o autoritmiche. L'unidirezionalità del flusso sanguigno all'interno del cuore è invece garantita dalle valvole atrioventricolari (poste tra atri e ventricoli) e dalle semilunari (poste tra i ventricoli e le arterie). Una volta che il sangue (ad elevata pressione) esce dal cuore, si sposta lungo il circolo sistemico con una pressione che varia da un massimo di 93mmHg (millimetri di mercurio) nell'aorta, ad un minimo di pochi mmHg all'interno delle vene cave. Ad ogni contrazione cardiaca, la spinta di un nuovo volume

di sangue dal cuore comporta uno spostamento del volume di sangue che si trova nella posizione successiva.

Va infine ricordato, che in generale, il sangue obbedisce alle leggi della fluidodinamica. Il flusso risulta direttamente proporzionale al gradiente di pressione tra due punti ( $\propto \Delta P$ ) e inversamente proporzionale alla resistenza esercitata dai vasi sul flusso (secondo la legge

$\propto \frac{\Delta P}{R}$  dove R rappresenta la resistenza). Tale decremento energetico e pressorio, è da intendersi anche come conseguenza diretta tra l'attrito dovuto alla presenza di elementi corpuscolari presenti nel sangue.

### **1.3 Vasi sanguigni e scambi capillari**

Le pareti dei vasi sanguigni si compongono di tre strati di tessuto: una muscolatura liscia, un tessuto connettivo elastico e uno fibroso. Vi è, infine, un sottile rivestimento interno, costituito da uno strato di epitelio, che prende il nome di endotelio. Tale strato ha una duplice funzione, esso riveste la superficie interna del vaso e le sue cellule secernono agenti paracrini, inoltre, hanno un ruolo importante nella regolazione della pressione sanguigna e in alcuni meccanismi di trasporto di nutrienti tra tessuti e vasi. Per quanto riguarda l'organizzazione della muscolatura liscia vasale, essa si organizza principalmente in strati circolari, col fine ultimo di contribuire attivamente ai processi di vasocostrizione e vasodilatazione, che modificando le dimensioni del lume dei vasi, vanno a modulare la pressione sanguigna all'interno del vaso stesso.

L'aorta e le principali arterie presentano pareti sia rigide sia elastiche, poiché possiedono una componente di muscolatura liscia e una quantità importante di tessuto connettivo elastico e fibroso. La struttura delle arterie prevede una serie di diramazioni durante tutto il percorso sanguigno, tali diramazioni, coincidono con mutamenti strutturali dei vasi, che riducendosi di diametro acquisiscono maggior muscolatura, perdendo, tuttavia, in elasticità. Dalle arterie si passa, dunque, ad arteriole, capillari e vasi post capillari (venule), che nel loro insieme, vanno a definire la microcircolazione.

I capillari rappresentano i più piccoli vasi del sistema cardiocircolatorio e sono la sede degli scambi che avvengono tra il sangue ed il liquido interstiziale. La particolare conformazione di questi piccoli vasi privi di muscolatura liscia, tessuto elastico e fibroso, presenta uno strato di endotelio piatto sostenuto da una membrana vasale. Tale struttura, ha lo scopo di semplificare lo scambio di sostanze.



Molti capillari presentano particolari cellule dette periciti, che hanno lo scopo di rendere selettiva la permeabilità capillare.

Dopo essere fluito nei capillari, il sangue viene raccolto dalle venule, che in prima approssimazione presentano una struttura simile a quella dei capillari, in quanto presentano anch'esse un sottile epitelio di scambio associato ad una blanda presenza di tessuto connettivo. Allontanandosi dalle sedi di scambio, le venule acquisiscono diametro e ricomincia a comparire la muscolatura liscia. Il sangue passa poi dalle venule alle vene, che si convogliano, alla fine del loro percorso, nel cuore, riversando il flusso nell'atrio destro. Al fine di evitare il flusso retrogrado, le vene sono munite valvole interne unidirezionali, con l'eccezione delle vene cave, che non le presentano. La loro struttura risulta più semplice di quella delle arterie, con meno tessuto elastico e pareti più sottili, in modo tale da dilatarsi più facilmente al passaggio del flusso sanguigno.

#### **1.4 Introduzione alle componenti corpuscolari del sangue**

Il sangue è un tessuto connettivo che si compone di una matrice fluida, che prende il nome di plasma e di elementi cellulari sospesi in essa. Per quanto riguarda il plasma, esso rappresenta circa un quarto del liquido extracellulare, un fluido che bagna le cellule e funge da tampone tra queste ultime e l'ambiente che le circonda. Il sangue, essendo adibito principalmente a funzioni di trasporto, è la principale componente circolante nell'organismo. Mediamente, il volume totale di sangue presente in un individuo adulto e sano, rappresenta circa il 7% del peso corporeo, è dunque facile ricavare, che in una persona di circa 70Kg, esso rappresenti 4.9Kg. Supponendo che 1Kg di sangue occupi circa un volume pari ad 1 litro, si può sostenere che un individuo di 70Kg posseda circa 5 litri di sangue all'interno del suo corpo.

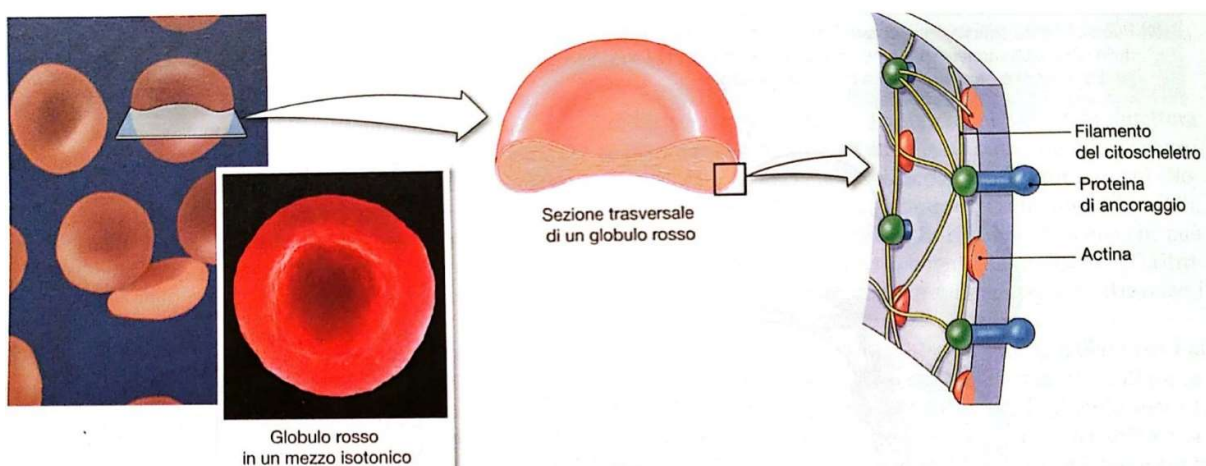
Il plasma si compone di acqua per circa il 92%, per un 7% di proteine e per un 1% di molecole organiche disciolte, oligoelementi, vitamine, ioni, ossigeno e anidride carbonica. La composizione del plasma differisce da quella del liquido interstiziale per la sola presenza delle proteine plasmatiche. La presenza di albumine e di altre nove differenti proteine comporta una differenza di concentrazione tra il plasma ed il liquido interstiziale, inducendo la formazione di un gradiente osmotico tra i due compartimenti. La presenza di tale gradiente comporta un richiamo di acqua dal liquido interstiziale verso i capillari e contribuisce a modulare la filtrazione dai capillari verso l'esterno, dovuta alla pressione sanguigna.

Il sangue si compone principalmente di tre elementi corpuscolati: gli eritrociti (globuli rossi), i leucociti (globuli bianchi) e i trombociti (piastrine). Di queste tre componenti, solamente i globuli bianchi sono cellule complete, poiché gli eritrociti vengono privati del nucleo prima di essere immessi nel circolo sanguigno, mentre i trombociti, derivano da un megacariocita, una cellula parentale gigante.

I globuli rossi hanno un ruolo chiave nel trasporto di ossigeno e anidride carbonica, spostandosi dai polmoni ai tessuti e viceversa. I globuli bianchi sono invece coinvolti attivamente nella risposta immunitaria, mentre le piastrine nei processi coagulativi.

### 1.4.1 Globuli rossi

Gli eritrociti rappresentano la componente corpuscolare principale del sangue, la loro funzione primaria è il trasporto di ossigeno dai polmoni alle cellule e raccogliere l'anidride carbonica per ricondurla ai polmoni. Il rapporto che identifica il volume totale occupato dagli eritrociti nel sangue viene definito ematocrito, i cui valori si devono attestare a percentuali comprese tra il 40-54% nell'uomo e il 37-47% nella donna. I globuli rossi presentano una forma a disco biconcavo, che unita alla presenza di enzimi ed emoglobina gli permette di adempiere alle mansioni di trasporto. Tale complessa morfologia è mantenuta da una struttura citoscheletrica, che tuttavia non preclude un certo grado di elasticità alla cellula, che risulta in grado di adattare la sua forma per permettere il passaggio attraverso i sottilissimi capillari.



*In figura: rappresentazione di un globulo rosso*

## 1.5 Emoglobina

L'emoglobina rappresenta una delle principali componenti degli eritrociti, basti pensare che un singolo globulo rosso ne contiene all'incirca 300 milioni di unità. L'emoglobina è una proteina complessa che presenta quattro catene proteiche globulari, circondate ognuna da un gruppo "eme" che contiene ferro. Altra importante componente dell'emoglobina è la globina, presente in diverse isoforme. Le 4 principali isoforme sono la alfa( $\alpha$ ), la beta( $\beta$ ), la gamma( $\gamma$ ) e la delta( $\delta$ ). In particolare, esse sono importanti per la struttura dell'emoglobina adulta, che nella sua forma più comune, la HbA, presenta due catene alfa e due beta. Inoltre, vi è una seconda forma meno comune che prende il nome di emoglobina A2 (HbA<sub>2</sub>) e possiede due catene alfa e due delta.

Tutti e quattro i gruppi eme presenti nella molecola di emoglobina sono identici e costituiti da un anello porfirinico carbonio-idrogeno-azoto uniti ad un atomo di ferro, posto al centro. Si stima che approssimativamente il 70% del ferro presente nel nostro organismo si trovi all'interno dei gruppi eme dell'emoglobina, questo può essere un importante indice per comprendere quanto la presenza di questa proteina sia fondamentale per il nostro organismo. Proprio in virtù di questo ruolo (ossia il trasporto di ossigeno), il numero di eritrociti e il contenuto di emoglobina nell'organismo sono importanti indici per definire un individuo sano. Se il contenuto in emoglobina del nostro organismo risulta insufficiente, si presenta infatti una condizione medica nota come anemia, in cui il sangue non riesce a garantire un trasporto adeguato di ossigeno ai tessuti.

## 1.6 Meccanismi di trasporto e scambi gassosi

Durante l'atto respiratorio si forma un flusso d'aria che passa entro e fuori i polmoni. Quando la massa d'aria raggiunge gli alveoli, gas come ossigeno e anidride carbonica, si diffondono dalla zona alveolare al sangue. Tale processo è garantito dal fatto che i gas tendono a spostarsi dalle regioni a pressione parziale maggiore verso quelle a pressione parziale minore. La pressione parziale dell'ossigeno ( $P_{O_2}$ ) alveolare in condizioni normali è di circa 100 mmHg, mentre per il sangue "deossigenato" venoso che arriva ai polmoni dai distretti, è di circa 40 mmHg. Ciò garantisce il movimento dell'ossigeno dagli alveoli polmonari ai capillari che si sposta a causa del gradiente di pressione. Una volta raggiunto l'equilibrio, la  $P_{O_2}$  nel sangue arterioso sarà pari a quella alveolare (100 mmHg). Procedendo nel circuito sanguigno, il sangue arterioso giunge infine ai capillari, dove

a causa della presenza di un nuovo gradiente, avverrà un processo inverso rispetto a quello appena descritto. Ciò è dovuto al fatto che le cellule presentano una  $P_{O_2}$  di circa 40 mmHg a riposo, a causa dell'utilizzo di ossigeno durante la fosforilazione ossidativa. Raggiunto un nuovo equilibrio, il sangue possiederà la stessa  $P_{O_2}$  presente nelle cellule. In seguito a tale processo, il sangue venoso, povero in ossigeno si sposta lungo il circolo sanguigno, per tornare infine alla regione polmonare.

In maniera del tutto simile, anche la  $CO_2$  presenta un suo ciclo di rinnovamento e trasporto attraverso il trasporto sanguigno, volto però alla sua eliminazione dall'organismo, sotto forma di prodotto di scarto. Come nel caso precedente, il movimento dal sangue agli alveoli e dai tessuti al sangue, avviene per la presenza di un gradiente. La  $P_{CO_2}$ , tende ad essere maggiore nei tessuti rispetto ai capillari sistemici, in quanto vi è un'abbondante produzione di  $CO_2$  causata dal metabolismo cellulare. Il plasma arterioso presenta, infatti, una  $P_{CO_2}$  di 40 mmHg, inferiore rispetto ai 46 mmHg presente a livello cellulare. Il sangue venoso, ancora una volta, si sposta verso i polmoni e una volta raggiunti i capillari polmonari, cede  $CO_2$  fino a raggiungere una  $P_{CO_2}$  di 40 mmHg tipica degli alveoli.

È importante sottolineare come l'efficienza degli scambi alveolari e di conseguenza la successiva ossigenazione del sangue arterioso, dipenda dalla contingenza di una serie di fattori.

Una ridotta  $P_{O_2}$  nell'area alveolare indica una minore quantità di ossigeno disponibile a diffondere nel sangue. In secondo luogo, risulta particolarmente importante il passaggio dei gas tra alveoli e capillari polmonari e la perfusione alveolare.

### **1.6.1 Legge di Fick applicata al sistema cardiocircolatorio**

I gas che diffondono all'interno dei capillari, si trovano inizialmente disciolti nel plasma, tuttavia, in questo modo non sono in grado di contribuire adeguatamente all'ossigenazione delle cellule. È ruolo degli eritrociti garantire che l'ossigeno venga trasportato con un grado di efficienza tale da garantire il fabbisogno cellulare. Il trasporto e l'impiego di ossigeno all'interno del circolo sistemico possono essere descritti tramite il flusso e il bilancio di massa.

Il flusso di massa viene definito come la quantità di sostanza 'x' che si sposta nell'unità di tempo, in cui il flusso di massa è rappresentato dal prodotto tra la concentrazione e il flusso di volume.

A titolo di esempio, se consideriamo che il sangue arterioso contiene mediamente 200 mL  $O_2/L$  di sangue e la gittata cardiaca è 5 L/min, allora il trasporto di ossigeno verso le cellule è:

$$200 \text{ mL } O_2/L \text{ sangue} \times 5L \text{ sangue} / \text{min} = 1L \text{ } O_2 / \text{min}$$

Dove il risultato rappresenta il sangue che raggiunge i tessuti.

Conoscendo la quantità di sangue venoso che lascia i distretti di scambio, tramite il flusso di massa, è possibile ricavare l'equilibrio di massa e da esso il consumo di ossigeno dovuto alle cellule. Tale consumo può essere rappresentato come la differenza tra il trasporto arterioso e venoso di ossigeno. Combinando l'equazione del flusso di massa a quella dell'equilibrio di massa, il fisiologo Adolph Fick, riuscì a correlare il consumo di ossigeno ( $Q_{O_2}$ ), la gittata cardiaca (GC) e il contenuto di  $O_2$  nel sangue. Tale risultato prende il nome di equazione di Fick:

$$Q_{O_2} = GC \times (O_2 \text{ arterioso} - O_2 \text{ venoso})$$

### **1.6.2 Legame ossigeno-emoglobina e implicazioni nei meccanismi di trasporto**

Il trasporto di ossigeno all'interno del circolo sanguigno è legato principalmente a due fattori, la sua dissoluzione nel sangue e il legame con l'emoglobina. Circa il 98% dell'ossigeno che si trova nel circolo sanguigno, si trova legato all'emoglobina, facendo di questo sistema la via preferenziale per il trasporto del gas. Come già trattato in precedenza, questa affinità che l'ossigeno dimostra nei confronti dell'emoglobina è dovuta alla presenza, all'interno della proteina del gruppo 'eme', contenente ferro. Il legame che si va ad instaurare tra la molecola di ossigeno e il ferro ha la particolarità di essere abbastanza debole da permettere la sua rottura, quando necessaria, senza richiedere forti interazioni esterne. Inoltre, una molecola di emoglobina, che ricordiamo essere un tetramero, ha la possibilità di legarsi a quattro molecole di  $O_2$ .

La molecola di emoglobina legata all'ossigeno prende il nome di ossiemoglobina  $HbO_2$ .

In generale, la reazione che lega l'ossigeno e l'emoglobina segue la legge di azione di massa, di conseguenza nel caso in cui la concentrazione complessiva di ossigeno aumenti, aumenterà anche l'ossiemoglobina presente nel distretto di riferimento, in caso contrario, si assisterà all'evento inverso. Il principale fattore in grado di dare indicazioni circa la quantità di siti di legame disponibili dell'emoglobina legati all'ossigeno è la  $P_{O_2}$  plasmatica. In particolare, la quantità di  $O_2$  che si trova legata all'emoglobina per ogni valore della  $P_{O_2}$  viene detta "percentuale di saturazione dell'emoglobina" che risulta essere il rapporto percentuale tra la quantità di ossigeno legato e la quantità massima che potenzialmente sarebbe in grado di creare legami.

### 1.6.3. Regolazione della ventilazione polmonare

La ventilazione è il processo tramite cui il nostro organismo provvede a effettuare gli scambi gassosi con l'esterno per mezzo dell'azione ritmica dei polmoni e degli organi ad essi associati.

La contrazione dei muscoli necessari alla respirazione viene normalmente innescata dai motoneuroni somatici, gestiti dal sistema nervoso centrale. Per quanto riguarda la contrazione diaframmatica e dei muscoli intercostali, invece, l'attività viene indotta da un gruppo di neuroni facenti parte del tronco encefalico. Per via di questo doppio controllo ad opera del sistema nervoso, i movimenti necessari ai processi respiratori hanno solo entro certi limiti una natura volontaria.

A causa di questa forma di controllo, la ritmicità dei processi ventilatori è controllata in funzione delle informazioni raccolte dai chemorecettori centrali e periferici. La principale variabile di controllo è la  $CO_2$  seguita dall' $O_2$  e dal pH.

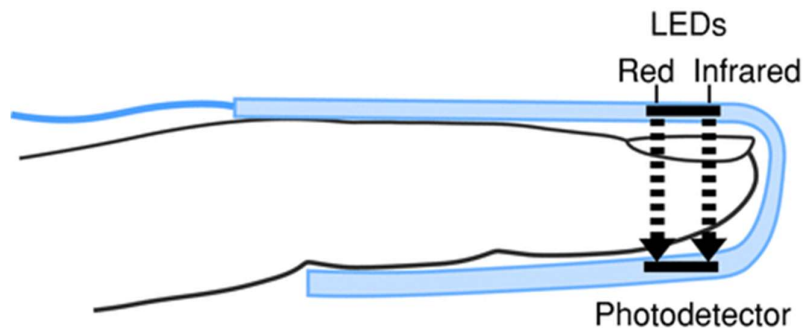
Ad esempio, se vengono registrati bassi livelli di ossigenazione nel sangue arterioso, l'organismo provvederà ad aumentare la frequenza ventilatoria. Allo stesso modo, se si registra un aumento dell'attività metabolica cellulare e di conseguenza della  $CO_2$  in circolo, si provvederà a riportare il sistema in equilibrio allo stesso modo del caso precedente.

In generale, quindi, i processi s'innescano con lo scopo di mantenere la  $P_{O_2}$  e la  $P_{CO_2}$  entro limiti prestabiliti [1].

## 2 TECNOLOGIA IN ESAME

### 2.1 Pulsossimetro convenzionale

Un pulsossimetro convenzionale è composto da tre componenti principali: un sensore fotosensibile, un cavo e un'unità computazionale. Il sensore, che prende il nome di “sonda dell'ossimetro”, si compone di un emettitore e di un foto-rilevatore che viene posto direttamente sulla sede di misurazione, spesso identificabile nel dito del paziente. Una volta che il sensore è collegato, l'emettitore emette una luce rossa e una infrarossa che attraversano la sede d'esame e vengono raccolte dal fotosensore. L'informazione è data dalla quantità di luce emessa che è riuscita a passare (che dipende direttamente dal livello di ossigenazione del sangue) e viene prontamente trasmessa, mediante il cavo all'unità computazionale. Il segnale, infine, dopo essere stato debitamente filtrato e analizzato, permette il calcolo della saturazione in ossigeno dell'emoglobina presente nel sangue arterioso ( $SpO_2$ ), mediante il confronto con una tabella di associazione. Il risultato ottenuto viene quindi trasmesso a schermo assieme alla frequenza del polso.



*In figura: rappresentazione d'un pulsossimetro convenzionale [2]*

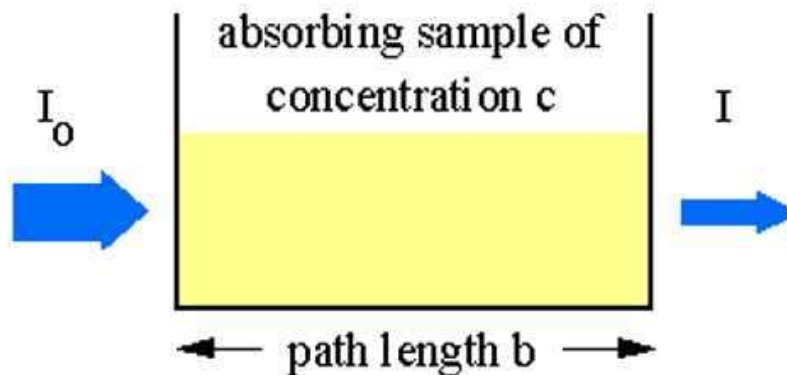
#### 2.1.1 Principio di funzionamento del pulsossimetro

Il pulsossimetro convenzionale sfrutta i principi della spettrofotometria, associando l'intensità luminosa raccolta dal fotosensore (ad una determinata lunghezza d'onda) alla concentrazione della sostanza d'interesse. Nel caso in esame, si sfrutta la particolarità del sangue di variare il proprio colore a seconda della percentuale di ossigenazione del sangue. Il sangue arterioso, ricco in ossigeno e povero in anidride carbonica, assume un colore rosso brillante, mentre il sangue venoso, che ha ceduto l'ossigeno durante il passaggio capillare e si è caricato di anidride carbonica, risulterà avere un colore più scuro e tendente al violaceo. Ciò è dovuto alla presenza variabile di  $HbO_2$  (ossi-emoglobina) e  $Hb$  (emoglobina a livelli ridotti di  $O_2$ ). La colorazione del sangue è in grado di incidere sulla quantità di

luce assorbita o lasciata filtrare, ossia la principale variabile di interesse per definire i livelli di saturazione del sangue.

Più in generale, il principio di funzionamento su cui si basa il pulsossimetro è così riassumibile:

- Una fonte luminosa emette luce ad una determinata intensità ( $I_0$ ) che viene poi fatta passare attraverso un campione della sostanza in esame;
- Superata la sostanza viene misurata la quantità di luce ( $I$ ) che è riuscita a oltrepassare il provino;
- Calcolando la differenza tra la luce in entrata ( $I_0$ ) e la luce in un'uscita ( $I$ ) è possibile ricavare la quantità di luce assorbita e ricavare la concentrazione della sostanza in esame [3].



*In figura: esame per la valutazione della concentrazione di una sostanza in un provino [4]*

### 2.1.2 Effetti dovuti alla componente pulsatile del sangue

Come già trattato nei capitoli precedenti, nella pulsossimetria tradizionale viene emessa una luce (rossa e infrarossa) da parte di un emettitore, che verrà successivamente raccolta da un fotosensore. Attraversando il dito la luce viene assorbita in parte dalla componente pulsatile del sangue (rappresentata da una porzione del sangue arterioso) e una parte dalla non pulsatile (composta dal sangue venoso e arterioso, osso, tessuti). In particolare, il sangue venoso, avendo un flusso relativamente placido e costante permette un assorbimento continuo di luce, a differenza del sangue arterioso che presenta un flusso molto variabile nel tempo.

La componente pulsatile del sangue è molto piccola, con un rapporto 1:10000 se comparata alle componenti non pulsatili, nonostante ciò, rappresenta ugualmente un parametro critico per il calcolo

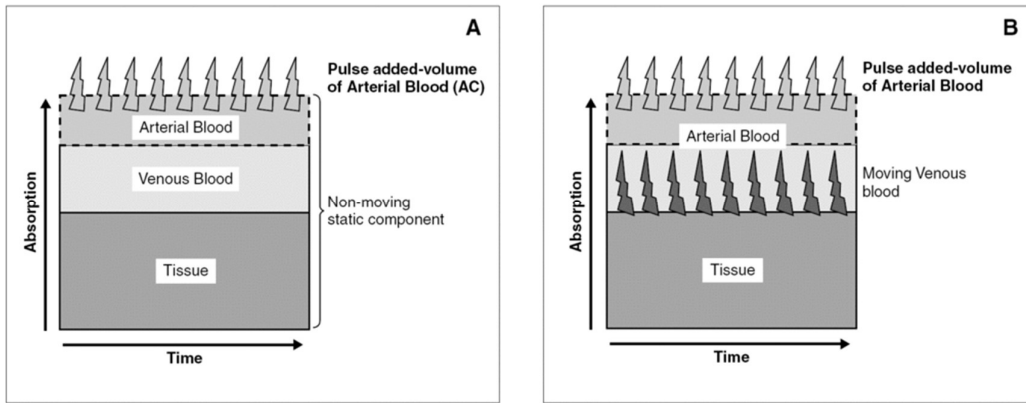


della saturazione. La componente pulsatile del sangue può essere, infatti, causa di artefatti, come nel caso del “averaging venoso” che verrà trattato nel prossimo paragrafo.

Una volta che la luce raggiunge il fotosensore, viene calcolata la quantità di segnale rosso e infrarosso assorbita col fine di creare un rapporto in grado di legare la variazione di colore nel sangue al livello di ossigenazione del paziente. Un altro importante parametro collegato al calcolo della saturazione è legato all’età e al peso dell’individuo preso in esame, di conseguenza la sonda viene scelta in funzione dello specifico paziente. Per la calibrazione dei vari dispositivi, si è tenuto conto delle caratteristiche di ogni paziente, suddividendoli per fasce di peso ed età, i dati raccolti sono stati poi utilizzati per definire una “tabella di associazione” che abbina le letture non invasive alla saturazione dell’ossigeno. In questo modo, ogni dispositivo, una volta raccolti i dati necessari al calcolo della saturimetria, li confronta con la tabella di associazione e ricava, successivamente ad aver filtrato il segnale dal rumore, le informazioni da riprodurre a schermo. Durante questo processo, anche a causa della possibilità di andare incontro alla formazione di artefatti, viene sfruttato il rapporto rosso/infrarosso al fine di definire un livello di confidenza del segnale che verrà elaborato dal dispositivo. Solo se i livelli di confidenza rientrano in un range predefinito dall’azienda, i dati verranno visualizzati.

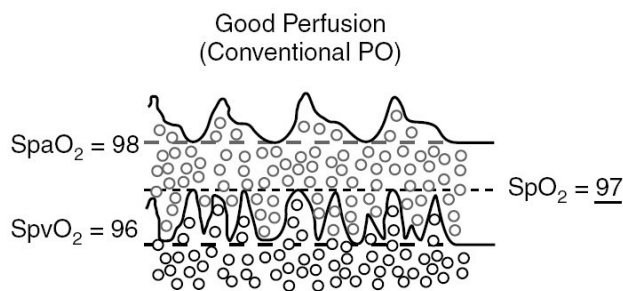
### **2.1.3 Averaging venoso**

L’averaging venoso è il fenomeno secondo cui il sangue venoso, che tipicamente presenta un flusso lento e costante, sviluppa delle turbolenze che rendono il moto del sangue tale da poterlo considerare una componente pulsatile. Nello specifico, questa situazione si sviluppa in seguito a movimenti repentini o continui del paziente e/o del sito in esame. A causa della natura particolare di questa tipologia di artefatto, la maggior parte degli algoritmi per lo sviluppo dei dati raccolti dall’ossimetro non sono programmati per tenere conto di tale errore. Ciò è dovuto, in parte, anche al fatto che solitamente si considera come unica componente pulsatile quella rappresentata dal sangue arterioso.



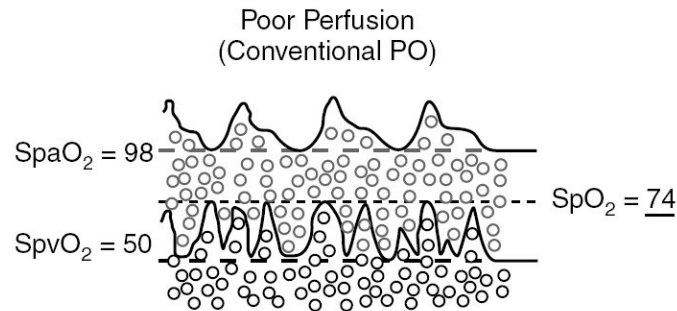
In figura: A) condizione ideale per la misurazione della saturazione, il sangue arterioso rappresenta l'unica componente pulsatile; B) presenza di artefatti da movimento, sangue arterioso e venoso sono componenti pulsatili del sangue.

La figura successiva rappresenta le componenti che incidono nella misurazione della saturazione nel caso di un individuo sano, con buona perfusione, durante il movimento. Se la perfusione è buona, la quantità di  $O_2$  rimossa dal sangue sarà relativamente piccola, così come sarà ridotta la differenza di saturazione arteriosa e venosa. Di conseguenza, anche in presenza di averaging venoso, il valore della  $SpO_2$  dato dalla media della saturazione venosa e arteriosa non si scosterà troppo rispetto al valore reale, o in ogni caso, non abbastanza da allertare il personale medico.



Risultato della media delle saturazioni in presenza di averaging venoso in condizioni di buona perfusione

Nel caso in cui, invece, ci si trovi di fronte ad un paziente malato con ridotta perfusione si otterrà un risultato molto alterato rispetto al precedente. A causa della ridotta velocità del flusso sanguigno, si assiste ad una maggiore deossigenazione del sangue. Tale condizione decreta una saturazione venosa molto accentuata, che comprometterà in maniera importante il valore stimato della  $SpO_2$ .



*Risultato della media delle saturazioni a causa dell'averaging venoso in condizioni di cattiva perfusione, nel caso di un paziente malato*

L'immagine ben rappresenta il comportamento adottato da un pulsossimetro convenzionale per il calcolo della saturazione nel caso di un paziente malato. Lo strumento prenderà come valori di riferimento la saturazione venosa ( $SpvO_2$ ) e arteriosa ( $SpaO_2$ ) e nel calcolerà la media. Tuttavia, a causa della ridotta saturazione venosa, dovuta dalle condizioni del paziente, si otterrà un risultato molto lontano da quello reale, provocando falsi allarmi nel pulsossimetro e problemi nella lettura dei dati da parte del medico curante [5].

### 2.1.4 Ipossiemia localizzata

L'ipossiemia localizzata è una situazione clinica in cui un paziente presenta delle discrepanze tra il flusso di sangue nella sede di misurazione principale (solitamente il polso), rispetto alla zona monitorata (spesso rappresentata dal dito). Ciò è dovuto al diverso grado di ossigenazione del sangue, che tende a diminuire drasticamente nel sito di monitoraggio, inoltre, tale fenomeno si accompagna a livelli dell'indice di perfusione ( $PI^*$ ) inferiori allo 0.2%.

La conseguenza principale del ridotto flusso di sangue nella zona distrettuale (ossia il punto in cui è stato posto il sensore per l'ossimetria) è che le cellule estraggono dal sangue una maggiore quantità di ossigeno a causa del placido movimento sanguigno, rispetto a quando la perfusione è nella norma. Ciò porta l'ossimetro a misurare un valore di saturazione più basso nella zona monitorata rispetto alla sede di misurazione. Nonostante in questa situazione la misura della  $SpO_2$  potrebbe risultare un parametro poco affidabile, monitorare il PI, può invece rivelarsi un'ottima procedura clinica, con l'obiettivo di migliorare la saturazione periferica del paziente in esame [6].

\*PI: l'indice di perfusione è un valore della perfusione periferica ricavato mediante il segnale infrarossi utilizzato nei pulsossimetri convenzionali. È un indicatore della forza del segnale nella sede di misurazione e può assumere valori che vanno dallo 0.02% al 20%. Per una consultazione più completa fare riferimento al paragrafo 2.2.4.

### **2.1.5 Rapporto segnale-rumore e soluzioni comuni**

Il rumore è definito come la componente indesiderata del segnale in ingresso, in quanto fonte di artefatti e in grado di disturbare il corretto aggiornamento dei dati. Nel caso specifico del pulsossimetro, il rumore interferisce con il segnale rosso e infrarosso generato dall'emettitore. È tipicamente dovuto ad una serie di fattori, tra cui: interferenze elettromagnetiche (elettrocauterio) dovute alla presenza di altre attrezzature nell'intorno dell'ossimetro, fonti luminose esterne (interferenza luminosa), movimento del sensore, del cavo (rumore triboelettrico) o del paziente (averaging venoso).

Si può dunque considerare come caso ideale il monitoraggio di un soggetto in salute, in un ambiente con luce contenuta e privo di contaminazione elettromagnetica. Tuttavia, tale situazione è evidentemente irrealizzabile in un normale complesso ospedaliero.

In un contesto non ideale, risulta necessario tenere conto del rapporto tra segnale e rumore, che può essere utile a definire la qualità dei dati ricavati. In quest'ottica risulta di particolare importanza fare attenzione a tutte quelle situazioni, come la bassa perfusione, che tendono a ridurre drasticamente la potenza del segnale, lasciando invariato il rumore.

I pulsossimetri più comuni presentano spesso soluzioni non in grado di ridurre il rumore, che tendono ad aggirare il problema piuttosto che risolverlo, a causa della sua natura complessa non sempre definibile con accuratezza. Le metodologie più semplici sono rappresentate, ad esempio, da un

freezing dei dati mostrati a schermo (per un tempo variabile fino alla naturale riduzione del rumore), un aumento delle tempistiche di analisi o al ritardo degli allarmi.

## 2.2. Tecnologia d'estrazione del segnale Masimo

SET (Signal Extraction Technology) rappresenta la tecnologia Masimo d'estrazione del segnale ideata nel 1989 e migliorata man mano nel corso degli anni. A differenza della maggior parte dei pulsossimetri in commercio, la tecnologia Masimo sfrutta algoritmi ed espedienti atti a ridurre il rumore. In tale modo è in grado di garantire ottime prestazioni anche durante il movimento e per bassi indici di perfusione. I miglioramenti apportati dalla tecnologia SET, non sono relativi al solo software, ma anche alle componenti hardware, come il sensore e i cavi.

Anzitutto i sensori presentano una schermatura "Low Noise", che elimina il rumore elettrico che potrebbe essere erroneamente percepito dal rilevatore. Allo stesso modo anche per i rilevatori incassati sono state aggiunte delle schermature laterali con lo scopo di ridurre la luce in entrata che sarebbe potuta giungere al sensore. Tali accortezze, unite ad un posizionamento corretto, si stima possano garantire un miglioramento delle prestazioni del dispositivo pari ad un 20%.

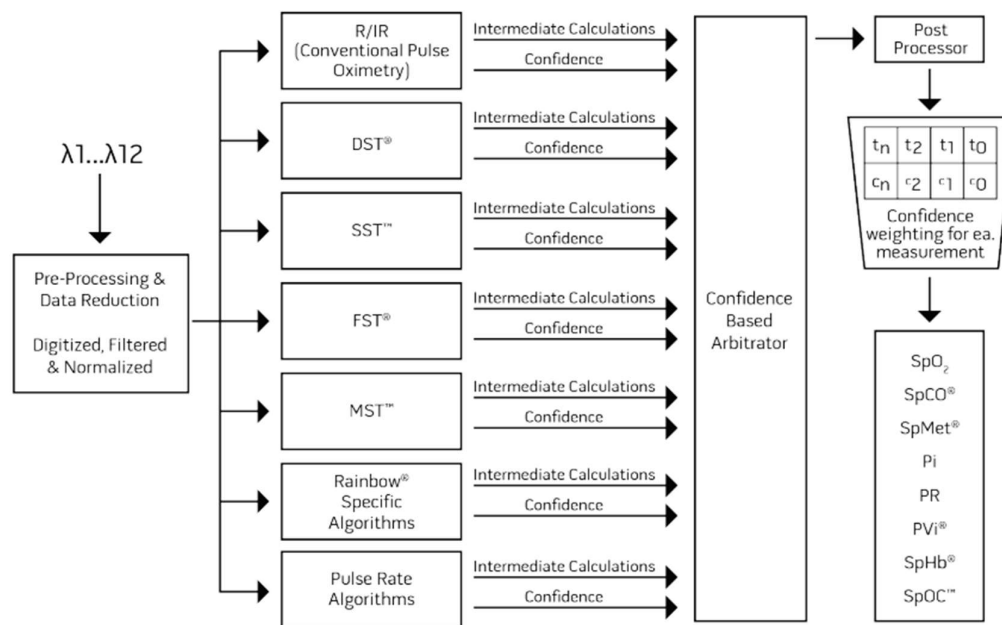


*In figura: 1) sensore incassato con cavo; 2) sensore monouso [7]*

Il cavo in dotazione con la strumentazione comprende un'ulteriore schermatura. Tale scelta è dovuta al fatto che il cavo può agire come un'antenna e raccogliendo segnali indesiderati, compromettere ulteriormente il segnale che sta trasferendo all'unità computazionale. Le oscillazioni del cavo date dal movimento del paziente o dall'agire del personale medico possono creare, inoltre, rumore di natura triboelettrica.

Per quanto concerne l'elaborazione del segnale, SET sfrutta filtri adattivi e algoritmi paralleli per isolare il segnale elaborato dal sangue arterioso dal rumore, con una variazione attiva delle frequenze del filtro. Tali frequenze variano in base ai dati raccolti per mezzo di un sistema di controllo tarato secondo le caratteristiche del rumore rilevato. Il sistema di elaborazione del segnale sfrutta

complessivamente cinque algoritmi paralleli (e alcuni algoritmi accessori): DST, FST, SST, MST e un filtro specifico per le componenti rosse e infrarosse (R/IR), quest'ultimo presente anche nei pulsossimetri più semplici.



*In figura: gli algoritmi elaborano il segnale ricevuto e assegnano ad ogni loro risultato un valore di confidenza. Il segnale elaborato da ciascuno viene poi inviato ad un “arbitratore” che definisce i livelli di affidabilità di ciascun risultato e invia i dati al post processore che definirà i valori della saturazione da inviare a schermo [8].*

Per pazienti con un buon stato di perfusione in cui l'apporto di disturbo da averaging venoso è ridotto al minimo (caso ideale di paziente immobile), l'algoritmo di elaborazione del segnale R/IR (presente anche nei pulsossimetri più semplici) è più che sufficiente a dare una buona stima della saturazione sanguigna. La stessa azienda non riporta sostanziali differenze tra i pulsossimetri a marchio Masimo e altri prodotti disponibili in commercio. La forza degli algoritmi proprietari si vede nei casi di ridotta perfusione (segnale debole) e in situazioni dove si possono creare artefatti dovuti al movimento del paziente (e della sonda), con conseguente formazione di segnale pulsatile di natura venosa. Nel caso ideale, infatti, l'arbitratore si limita a dare un'alta soglia di confidenza all'algoritmo R/IR, di conseguenza, il calcolo della saturazione sarà calcolato sfruttando principalmente quest'ultimo. Nei casi non ideali il primo algoritmo perde di confidenza, decretando il sopraggiungere degli altri. Ad esempio, se si presentano artefatti di movimento o ridotta perfusione, l'algoritmo R/IR inizierà a produrre errori, specificatamente false desaturazioni. In queste situazioni l'arbitratore tenderà ad associare una maggiore affidabilità al Discrete Saturation Transform (DST) [9-10].

## 2.2.1 Discrete Saturation Transform (DST)

Il Discrete Saturation Transform è un algoritmo proprietario Masimo e rappresenta il principale software con cui le attrezzature per la pulsossimetria dell'azienda contrastano le situazioni in cui vi è formazione di rumore da movimento e di bassa perfusione.

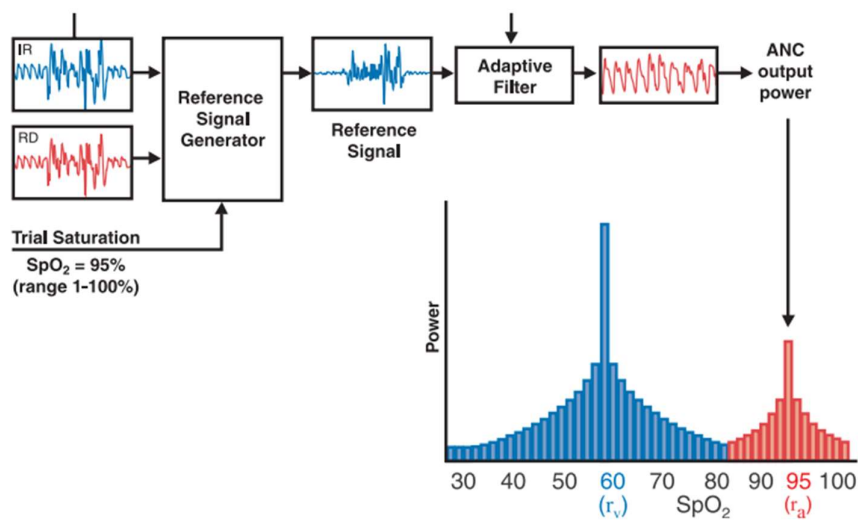
In situazioni ideali di misurazione, il sensore è in grado di percepire correttamente i picchi di segnale dovuti al movimento del sangue arterioso e distinguerlo correttamente dalla componente pulsatile del sangue venoso, in quanto, se il paziente è immobile, non si verifica averaging.

Ciò non accade, invece, in tutte quelle situazioni in cui il paziente si trova in movimento. In questo scenario, si formeranno due picchi di segnale distinti dovuti al pulsare venoso e arterioso, provenienti dal filtro adattivo. Il DST, in tali situazioni selezionerà il picco di potenza facente riferimento al segnale maggiormente ossigenato, ossia quello arterioso e ripeterà l'operazione 2.5 volte al secondo al fine di mantenere il monitoraggio in continua. In questo modo, la saturazione viene monitorata correttamente.

Si è verificato che sfruttando il sistema software della tecnologia SET che comprende il lavoro sinergico dei cinque algoritmi proprietari di Masimo, si può garantire una continuità di monitoraggio nel 97-98% delle situazioni cliniche.

I pulsossimetri facenti parte della famiglia SET rilevano dunque molti più allarmi veri e manifestano un basso numero di falsi allarmi. Nello specifico, hanno dimostrato una specificità del 95%. Ciò significa, che in 95 casi su 100, l'attrezzatura associa un allarme ad un evento reale correttamente.

A titolo di esempio, basti pensare che alcuni pulsossimetri di altre aziende, come ad esempio il Nellcor N-600, ancora utilizzato anche presso il complesso ospedaliero di Padova, ha una specificità che si attesta al 71% [11].



## 2.2.2 Sensibilità dell'attrezzatura e rilevamento sonda scollegata

È già stato ampiamente discusso come situazioni di bassa perfusione comportino la produzione di un segnale dall'ampiezza ridotta e difficile da processare, anche in rapporto alla contemporanea presenza di artefatti e rumori esterni. Il lavoro contemporaneo degli algoritmi Masimo contribuisce alla riduzione del rumore e al corretto processamento delle informazioni raccolte dai sensori, tuttavia in situazioni complesse, per avere risultati il più possibile affidabili obbliga il personale medico ad essere più attento.

Al fine di fare fronte anche a queste situazioni, la tecnologia SET dispone di un'interfaccia che permette al personale ospedaliero di scegliere, a seconda del paziente o della situazione, tra tre diversi livelli di sensibilità del pulsossimetro. Nello specifico, il sistema dispone di un *Adaptive Probe-off Detection* (APOD), una sensibilità "Normale" e una "Massima". Queste tre specifiche modalità si adattano a diverse situazioni cliniche, in particolare:

- APOD è il miglior algoritmo di controllo di sonda scollegata, si adatta perfettamente a situazioni in cui l'assistito è difficile da contenere (ad esempio bambini o persone con demenza), caratterizzate da movimenti improvvisi e sotto stretto controllo dei medici;
- sensibilità normale, aree ospedaliere in cui i pazienti vengono osservati con frequenza;
- sensibilità massima, per pazienti dove si sospettano bassi livelli di perfusione, mostrano una situazione fisiologica gravemente compromessa o che richiedono osservazione diretta.

In un paziente monitorato costantemente non è raro che la sonda si possa scollegare, tuttavia per limite stesso dell'attrezzatura per la pulsossimetria, vi è una ridotta possibilità che ciò non venga riconosciuto. Infatti, i pulsossimetri possono visualizzare dati anche quando il paziente non è più collegato alla sonda, tuttavia, nella maggior parte dei casi, i valori escono dai range di sicurezza attivando un allarme.

In rare occasioni, la luce ambientale o alcune forme di disturbo prodotte da altre attrezzature possono entrare in contatto con il rilevatore del pulsossimetro, generando valori simili a quelli fisiologici.

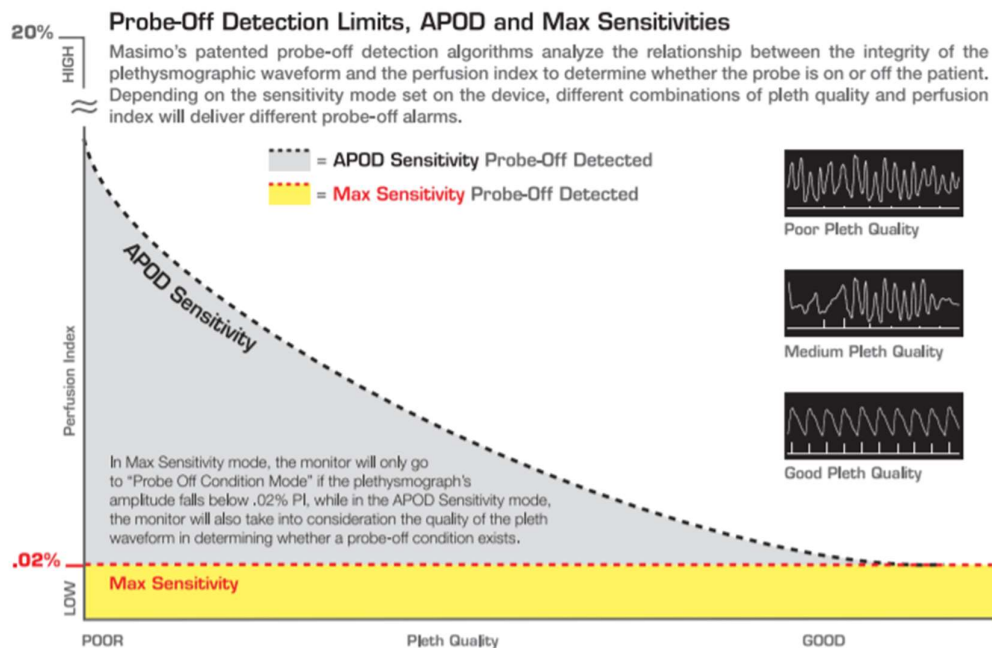
Le diverse modalità di sensibilità modulano lo spettro di accettabilità del segnale e della componente pulsatile ricevuti dal sensore. Nelle situazioni in cui è richiesto, come ad esempio in concomitanza di un PI basso o una componente non accettabile di rumore, il medico curante può decidere di aumentare la sensibilità, passando da APOD a normale e da normale a massima. I vantaggi della modalità normale rispetto alla APOD è che la prima è maggiormente in grado di visualizzare se la condizione fisiologica del paziente è anche solo lievemente compromessa. Inoltre, verrà visualizzato un messaggio di "*Low Perfusion*" (bassa perfusione) o "*Low signal IQ*" (segnale ridotto) per puntualizzare la situazione di monitoraggio.



La modalità a sensibilità massima è stata pensata per essere maggiormente sensibile anche a piccole variazioni dei segnali fisiologici, ma riconosce con maggior difficoltà la sonda scollegata. Di contro, la modalità APOD è costruita per riconoscere più facilmente la sonda scollegata, ma ha prestazioni nettamente più scadenti per quanto riguarda le condizioni di bassa perfusione.

La possibilità di variare tra le varie forme di sensibilità ha notevoli vantaggi a livello clinico, in quanto non diviene necessario applicare co-sensori o riposizionare il rilevatore di base, facendo risparmiare tempo al personale ospedaliero e riducendo il numero di attrezzature collegate al paziente.

Gli algoritmi progettati per rilevare se la sonda è collegata o meno, verificano l'integrità della forma d'onda pletismografica e il PI, la correlazione di questi due dati da informazioni circa il collegamento corretto della sonda.



*come si evince dalla figura, nella maggior parte delle situazioni l'uso della sensibilità selezionata su AOPD è una scelta corretta. Tuttavia, per valori del PI molto bassi (e in presenza di personale qualificato) è preferibile passare a modalità a maggior sensibilità [12].*

### 2.2.3. Identificazione del segnale e qualità tramite indice "IQ"

Durante le misurazioni è importante dare al medico un indice della qualità delle informazioni che l'apparecchiatura trasmette a schermo, in modo tale da poter meglio valutare la situazione clinica del

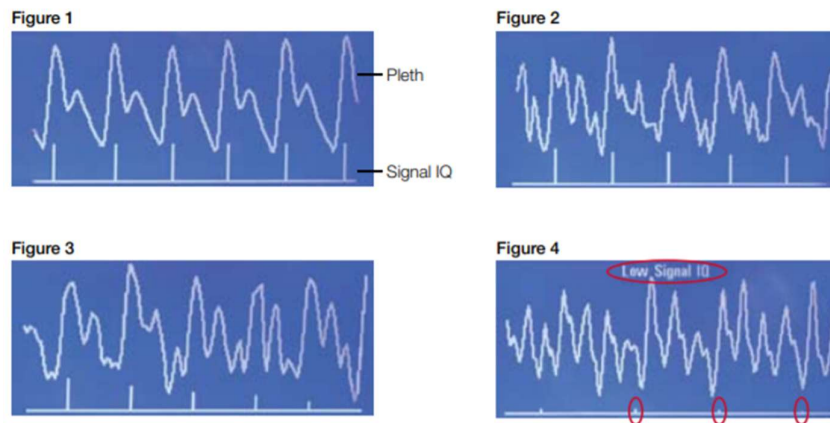
paziente. Nel caso dei pulsossimetri convenzionali più comuni, spesso capita che i medici vedendo l'indice pletismografico distorto, oppure incongruenze tra la frequenza cardiaca calcolata da altre apparecchiature (come ECG) e la frequenza del polso, decidano arbitrariamente di non considerare valido il riscontro dato dall'ossimetro. Con apparecchiature più moderne come ad esempio l'attrezzatura Masimo, questo non accade, poiché un indice pletismografico perfetto, non è essenziale per una corretta misurazione della  $SpO_2$ . Abbiamo già visto come il lavoro sincrono degli algoritmi di calcolo e lo stesso hardware siano preparati alla gestione di situazioni complesse, anche se accompagnate da un segnale pletismografico distorto.

Per questo motivo, gli strumenti che sfruttano la tecnologia SET presentano un ulteriore indicatore della qualità del segnale, definito "Segnale IQ", in grado di segnalare quando la qualità dei risultati a schermo è incerta, trasmettendo indicazioni sui livelli di confidenza dello strumento.

Il segnale di confidenza è misurato a partire dall'insieme dei risultati di affidabilità elaborati dai singoli algoritmi di SET (R/IR, DST, FST, SST, MST), che vengono combinati durante il calcolo della  $SpO_2$ .

Il segnale IQ avrà la forma di una serie di "spike" successivi, la cui altezza determina la qualità dei dati visibili a schermo. Onde poco sviluppate indicano un segnale poco leggibile, caratterizzate, nello specifico, da un impulso arterioso debole o poco definito. In situazioni come questa, la confidenza dello strumento tenderà a scendere e nei casi più critici verrà visualizzato a schermo la dicitura "Low signal IQ". In caso vi siano spike ben definiti e continui nel tempo, la lettura sarà invece ottimale.

La presenza del segnale IQ a coadiuvare il pletismogramma ha dato ottimi risultati in termini clinici, sia aumentando il range di affidabilità della strumentazione, sia riducendo il numero di falsi allarmi generati da un'immagine pletismografica parzialmente compromessa. Ciò è dovuto al fatto che il pletismogramma è facilmente corrotto da artefatti di movimento, quindi, utilizzarlo come indicatore di confidenza del segnale può produrre spesso segnali di errore e innescare allarmi.



*figura 1) nessun artefatto da movimento, segnale IQ ben definito, ottima confidenza; figura 2) artefatto di movimento, segnale IQ ben definito, ottima confidenza; figura 3) artefatto di movimento, segnale IQ in diminuzione, conseguente confidenza in diminuzione; figura 4) artefatto di movimento molto elevato, segnale IQ poco definito e visualizzazione a schermo della dicitura “low signal IQ”, richiesta azione dal personale specializzato [13].*

#### **2.2.4. Indice di perfusione**

Per prendere decisioni adeguate rispetto allo stato di salute del paziente, può essere molto utile per i medici considerare i cambiamenti dello stato di perfusione periferico o altri parametri che fanno riferimento all'apparato cardiocircolatorio. Questo è particolarmente vero soprattutto in quelle situazioni in cui il paziente mostra segni vitali instabili (come, ad esempio, cambi repentini nella frequenza del battito cardiaco o della pressione sanguigna) o versa in condizioni che richiedono particolare attenzione (come in anestesia o in sala operatoria). L'indice di perfusione (PI) è un indicatore della forza del segnale percepito dal sensore sulla sede di misurazione e come il resto delle misurazioni del pulsossimetro viene calcolato in maniera del tutto non invasiva. Il PI è dato dal rapporto tra la componente pulsatile del sangue (AC) e quella non pulsatile (DC), nella forma:

$$PI = \frac{AC}{DC} \times 100 \%$$

Un uso ottimale del pulsossimetro si ottiene selezionando correttamente il sito di misurazione.

I diversi sensori disponibili in commercio permettono la misurazione della  $SpO_2$  in diverse aree del corpo (dita, mani, piedi, fronte, orecchie...) caratterizzate da una buona perfusione, dunque adatti alla misurazione. Poter dare la scelta al medico è importante, in quanto l'età e il peso possono essere fattori caratterizzanti, dunque, alcune sedi di misurazione possono essere preferibili ad altre. Ad esempio, per i bambini (soprattutto nei reparti neonatali) si può preferire apporre il sensore in corrispondenza del piede, oppure in sala operatoria può essere richiesta una misura su una specifica sede di misurazione. Allo stesso tempo, il produttore di sensori tiene conto delle aree del corpo in cui vi è tendenzialmente un miglior indice di perfusione, in quanto in grado di fornire dati con maggior accuratezza e affidabilità.

Bisogna tenere conto, infine, che esistono scenari clinici in cui la sede di misurazione scelta può avere abbassamenti del valore del PI. Diventa dunque necessario provare a valutarne un'altra.

Ci sono alcune situazioni cliniche in cui il PI può essere un indicatore molto importante, ad esempio un aumento dell'indice di perfusione successivo alla somministrazione di un anestetico, quale l'epidurale, indica che il processo di vasodilatazione periferica che tipicamente precede l'inizio degli effetti anestetici ha avuto inizio. Il mancato aumento dell'indice di perfusione può essere invece un sintomo di un basso dosaggio di anestetico [14].

### **2.2.5. PVi: indice di variabilità pletismografica**

L'indice di variabilità pletismografica è un indicatore dei cambiamenti che intercorrono nell'indice di perfusione in seguito all'atto respiratorio. Nello specifico, il PVi è un valore percentuale dato dal rapporto tra la variazione del PI e la perfusione massima ottenibile, che si verifica nel tempo che intercorre tra uno o più cicli respiratori. Esso è definito dalla formula:

$$PVi = \frac{PI_{max} - PI_{min}}{PI_{max}} \times 100\%$$

L'importanza clinica di questo indice è data dal fatto che può essere utilizzato dal personale medico per definire quale momento è più adatto alla somministrazione di fluidi in pazienti sotto ventilazione meccanica, tutto utilizzando un singolo sensore per pulsossimetria.

La somministrazione di fluidi in pazienti sotto ventilazione meccanica è uno degli interventi più comuni effettuati per aumentare la gittata cardiaca (*cardiac output*, CO). Tuttavia, è importante mantenere costante la volemia, ossia il volume di sangue nell'organismo, entro limiti prestabiliti per evitare l'insorgere di stati di ipovolemia o ipervolemia, che possono ledere la salute del paziente.

Il calcolo del PVI, si basa sul fatto che cuore e polmoni sono in intimo contatto e si influenzano a vicenda. Poiché entrambi gli organi si trovano all'interno della gabbia toracica, i cambiamenti pressori che avvengono nelle vie aeree e le modifiche nella volemia influenzano le azioni di pompaggio cardiache. Quando vi sono modifiche nella relazione tra il volume di sangue e della pressione nelle vie aeree, esse modificano attivamente la capacità di pompaggio cardiaca e di conseguenza vi saranno differenze visibili anche nella forma d'onda pletismografica durante tutto

l'atto respiratorio. In particolare, le variazioni della pressione intratoracica, hanno effetti nella fase di carico cardiaca con conseguente variazione della gittata sistolica.

Modifiche pressorie del sangue associate ai cicli respiratori possono avere importanti conseguenze anche nei valori della perfusione periferica.

La fotopletismografia viene normalmente visualizzata sia negli ossimetri convenzionali, sia di ultima generazione e dà indicazioni sul grado di perfusione dei tessuti. Il segnale fotopletismografico (comunemente chiamato "pleth") viene calcolato in funzione del grado di assorbimento della luce infrarossa nei tessuti e varia in funzione dei cicli cardiaci. Ne deriva, che se la misurazione del segnale pletismografico avviene per mezzo di un sensore posizionato nelle estremità del corpo (come può essere un dito), esso varia anche in funzione del volume di sangue locale. Non bisogna però confondere i termini, in quanto il pletismogramma (che normalmente si visualizza nel pulsossimetro) rappresenta una variazione del volume, mentre i tracciati della pressione sanguigna nella linea arteriosa sono frutto di monitoraggi della pressione. È particolarmente interessante notare, però, come questi due parametri si influenzino a vicenda, in quanto si è notato che le variazioni cicliche visibili nel pletismogramma spesso si riflettono nella ciclicità del tracciato della pressione sanguigna.

È importante fare attenzione a queste variazioni in quanto potrebbero rispecchiare modifiche nella patofisiologia cardiovascolare e possono dare, inoltre, indicazioni circa la responsività ai fluidi nel paziente. Il PVI è stato pensato soprattutto in funzione di questo secondo scenario.

Un paziente è da ritenersi responsivo ai fluidi qualora la somministrazione degli stessi sia potenzialmente in grado di determinare un aumento del volume intravascolare. L'aumento di tale parametro comporta una crescita nella gittata sistolica (GS) e in quella cardiaca (GC) e implica, di conseguenza, un aumento nell'apporto di ossigeno. In alcuni casi, tuttavia, il paziente non sarebbe in grado di trarre benefici dalla somministrazione supplementare di fluidi. In tali situazioni, il problema è indipendente dalla quantità di fluidi somministrabili, in quanto il problema è legato al cuore e alla sua capacità di pompaggio. Da questo si evince l'importanza nell'avere un parametro in grado di prevedere, la necessità o meno di queste procedure.

La scelta del PVI rispetto ad altri test diagnostici è da ricercare nella sua natura non invasiva e di semplice utilizzo. Esistono, infatti, varie tecniche atte ad ottenere risultati simili, ma ognuna presenta delle sue peculiari criticità. Vi sono, ad esempio, una serie di metodiche utili a ottenere misurazioni della pressione venosa centrale (CVP), pressione capillare polmonare di incuneamento (PCWP) e pressione della linea arteriosa. Le maggiori limitazioni date dall'utilizzo di queste tecniche sono dovute alla loro invasività, alla possibilità di recare infezioni e alle difficoltà che si possono incontrare durante le fasi di posizionamento del catetere. Un'altra possibilità è l'ecocardiografia, che nonostante non sia una metodica invasiva, è influenzata dalle abilità dell'operatore e da elevati costi.

Un esempio pratico del possibile utilizzo del PVI può essere spiegato attraverso le seguenti immagini:



Le forme d'onda in figura rappresentano graficamente l'effetto dovuto alla respirazione sulla pressione del polso. La differenza nelle due immagini è data dal fatto che mentre nella prima si può notare una certa costanza nella ciclicità della forma d'onda, la seconda è invece caratterizzata da una certa variabilità. In particolare, ciò ci suggerisce come sull'immagine a sinistra non ci sia variabilità respiratoria, quindi il paziente non risulterebbe propenso a ricevere un carico di fluidi. Il grafico a destra rappresenta, invece una situazione in cui vi è un'importante variabilità respiratoria sulla pressione del polso che sperimentalmente si è scoperto essere un buon parametro di cui tenere conto qualora si fosse propensi a somministrare fluidi in un paziente ventilato meccanicamente.

Il grado di variabilità respiratoria sulla pressione del polso è rappresentato dai valori assunti dall'indice di variabilità pletismografica. In generale il PVI aumenta alla diminuzione del volume intravascolare e della volemia [15-16].

### **2.2.6 Legge di Frank-Sterling**

Otto Frank (21 giugno 1865 – 12 novembre 1944) fu un fisiologo tedesco che condusse diversi studi sul muscolo cardiaco. Le sue scoperte in ambito medico unite a quelle di Ernest Sterling (17 aprile 1866 – 2 maggio 1927) permisero la formulazione della legge di Frank-Sterling, in grado di legare l'intrinseca capacità cardiaca di modulare la forza delle proprie contrazioni (e di conseguenza la gittata sistolica) in funzione delle modifiche del ritorno venoso. In particolare, gli scienziati notarono che un aumento del ritorno venoso, ossia del volume di sangue che torna al cuore, comportava innanzitutto un aumento della pressione di riempimento del ventricolo e conseguentemente un aumento della gittata sistolica. Tuttavia, tale meccanismo non è garantito ad ogni pressione e volume, esiste una soglia limite, oltre il quale, se il ventricolo sinistro venisse ulteriormente riempito, le fibre

muscolari cardiache non sarebbero più in grado di contrarsi correttamente. Ne consegue, che a partire da questa condizione limite, un ulteriore aumento del volume di sangue durante la fase di carico, non porterebbe ad un ulteriore aumento nella gittata cardiaca (o sistolica).

Poiché la legge Frank-Starling è un meccanismo tipico di un cuore sano, è della massima importanza comprenderne le basi meccaniche alla base del suo funzionamento al fine di ottimizzare e organizzare strategie terapeutiche nei casi di insufficienza cardiache [17].

### **2.3 Rainbow SET**

Rainbow SET è una piattaforma per il monitoraggio non invasivo di un discreto numero di parametri ematici. Costruita sfruttando la tecnologia SET (Signal Extraxtion Technology), sfrutta gli algoritmi Masimo per la riduzione del rumore e per la misurazione dei parametri sanguigni anche in situazioni di movimento e ridotta perfusione. La qualità delle misurazioni è garantita dall'utilizzo della tecnologia SET, la quale sfrutta sette lunghezze d'onda della luce, che alloggiando in un unico sensore, garantiscono facilità di utilizzo da parte dello staff medico e al contempo la misurazione di un maggior numero di parametri. L'attrezzatura è infatti programmata per l'analisi accurata dei livelli di emoglobina, del contenuto di ossigeno, della quantità di disemoglobine (nello specifico SpCO e SpMet), assieme ai parametri tipici dei pulsossimetri Masimo più moderni (che comprendono  $SpO_2$ , indice di perfusione, PVI e frequenza del polso). Il vantaggio dato dall'analisi contemporanea di un maggior numero di parametri, grazie all'utilizzo di sette lunghezze d'onda della luce anziché le due presenti nei pulsossimetri più comuni, è dato dal fatto che quest'ultimi, non potendo valutare la presenza delle disemoglobine, in presenza di quest'ultime tendono a sovrastimare la saturazione sanguigna. Inoltre, la possibilità da parte dei medici di poter valutare un maggior numero di parametri ematici rispetto la norma, apre le porte alla gestione di un maggior numero di situazioni cliniche, con maggior accuratezza e semplicità. Va precisato, tuttavia, come l'utilizzo di tali attrezzature non debba essere considerato in sostituzione delle pratiche cliniche tradizionali, come ad esempio i test di laboratorio, ma piuttosto come un'attrezzatura atta ad accompagnare lo staff medico nella gestione del paziente.



*Piattaforma tecnologica Rainbow SET [18]*

### **2.3.1 SpHb: conteggio dell'emoglobina totale**

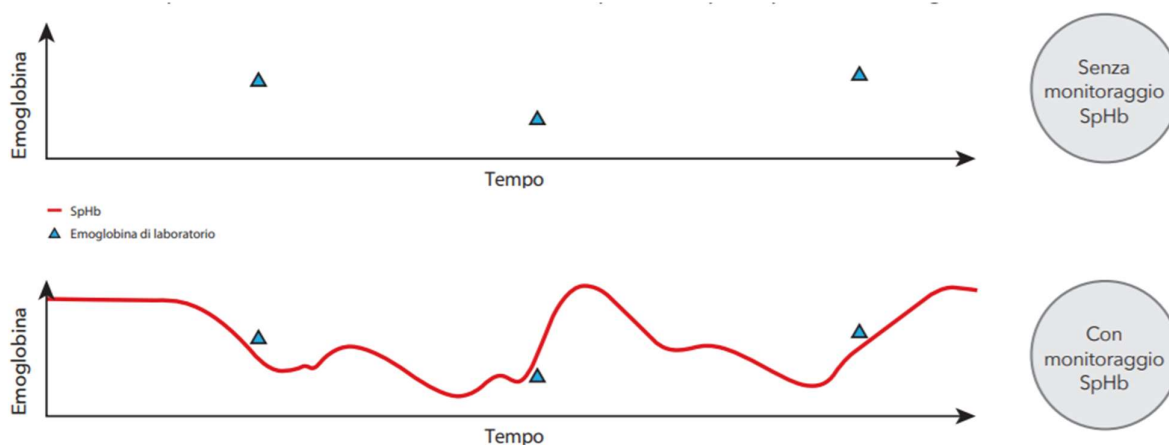
L'emoglobina rappresenta una delle principali componenti dei globuli rossi. Nello specifico esplica le sue funzionalità coadiuvando il trasporto di ossigeno agli organi e ai tessuti e contribuendo a trasportare l'anidride carbonica dai tessuti ai polmoni. Poiché l'emoglobina risulta saldamente legata ai globuli rossi, spesso una diminuzione dei suoi valori implica anche una diminuzione del numero di eritrociti e quindi dell'ematocrito (ossia il rapporto tra componenti corpuscolari del sangue e il plasma). In generale, se un test rileva bassi livelli di emoglobina, tale risultato potrebbe significare, ad esempio, che il paziente è anemico, oppure segnalare la presenza di un'emorragia. Nemmeno livelli sopra la media di questo parametro possono essere considerati positivi, in quanto possono rilevare altre tipologie di forme patologiche.

Ne viene, che permettere allo staff medico di accedere ad una forma di monitoraggio dei livelli di emoglobina, può rappresentare un'ottima scelta in campo clinico.

Un'applicazione clinicamente interessante del monitoraggio continuo della SpHb può essere l'impiego di tale parametro nelle procedure di trasfusione. Le trasfusioni di sangue sono attualmente tra le pratiche mediche più comuni negli ospedali. Nonostante l'importanza assunta da tale pratica, dato l'elevato numero di trasfusioni messe in atto negli ospedali, il medico può facilmente incorrere in valutazioni errate. La Joint commission e l'American Medical Association, riportano, infatti, come le trasfusioni siano tra i maggiori interventi a rischio di abuso.



Il monitoraggio tramite SpHb può essere un valido aiuto nel guidare lo staff medico in decisioni più precise e tempestive. Si pensi, ad esempio, al caso di un paziente in sala operatoria. L'SpHb permette di visualizzare in tempo reale le variazioni di emoglobina che intercorrono tra un prelievo e quello successivo, informando il medico circa la corretta gestione delle trasfusioni o dello stato del paziente nel corso dell'operazione. Senza un monitoraggio continuo, infatti, lo staff medico potrebbe non essere in grado di percepire se il paziente sta avendo un'emorragia o se la trasfusione sta dando gli effetti desiderati.



*In figura: simulazione monitoraggio non invasivo SpHb. Come si può notare nella seconda immagine, il monitoraggio continuo è in grado di dare informazioni durante tutto il tempo che intercorre tra un test di laboratorio e quello successivo [19].*

L'emoglobina totale (tHb), rappresenta uno dei test diagnostici di laboratorio più richiesti. Nell'articolo analizzato si sono prese in considerazione metodologie per il monitoraggio continuo e non invasivo, come l'attrezzatura Masimo per la valutazione dei valori di emoglobina. Durante lo studio è stata valutata l'accuratezza delle analisi tramite SpHb rispetto alla misurazione co-ossimetrica di laboratorio (tHb), utilizzando campioni di sangue arterioso prelevati in 20 soggetti sani sottoposti a emodiluizione. Al fine di simulare una diminuzione dei valori d'emoglobina, durante l'esperimento sono stati prelevati 500 ml di sangue da ogni soggetto attraverso un catetere arterioso o venoso. Ogni soggetto ha poi ricevuto una trasfusione di soluzione cristalloide (per un valore di circa 30mL/Kg) per compensare il volume di sangue precedentemente prelevato. Durante tutto il corso della procedura il valore dell'emoglobina è stato monitorato in continua con l'attrezzatura per il monitoraggio non invasivo, mentre, a cadenza di tempo variabile, venivano effettuate anche le analisi di laboratorio con campioni di sangue prelevati dai soggetti. Nel complesso sono state svolte un totale di 165 analisi in laboratorio.

I risultati dello studio riportano come la tecnologia di monitoraggio non invasivo dell'emoglobina sia accurata entro 1.0 g/dL rispetto alle misurazioni prodotte dal laboratorio.

Tali risultati evidenziano come il monitoraggio tramite SpHb rappresenti un utile strumento nelle mani di uno staff medico preparato. In particolare, è importante evidenziare l'utilità della strumentazione in questione per tutte quelle situazioni che richiedono un controllo immediato e/o continuo dei livelli di emoglobina. Oltre alla gestione di trasfusioni, il monitoraggio può essere importante nei soggetti in cui si sospetta qualche forma di anemia (acuta oppure cronica) o emorragia interna [20].

### **2.3.1.1 Considerazioni riguardo l'utilizzo dell'SpHb per il monitoraggio di emorragie**

Il termine emorragia designa la fuoriuscita di sangue dai vasi sanguigni. A seconda delle loro caratteristiche le emorragie possono essere interne o esterne, arteriose o venose. La gravità dipende dalla sede dell'emorragia, dalla quantità di sangue fluito e dai sintomi che accompagnano l'emorragia. Le emorragie interne rappresentano una perdita di sangue da un vaso sanguigno che si raccoglie all'interno del corpo. Solitamente, questa condizione clinica risulta molto difficile da diagnosticare rispetto ad altre forme di sanguinamento, anzitutto perché non sempre denota segni visibili sin dal suo inizio, ma anche a distanza di minuti (o ore), può non manifestarsi in maniera evidente. Tale emergenza medica, si può manifestare in seguito a diversi tipi di traumi, nonché nel periodo post-operatorio o in soggetti affetti da una contingenza di più patologie, com'è il caso delle emorragie patologiche (o spontanee). In quest'ultimo caso, l'emorragia non è necessariamente la diretta conseguenza di un trauma, ma piuttosto la loro comparsa è dovuta ad una condizione patologica preesistente che indebolisce o fa rompere un vaso (aneurisma, tumori, vene varicose, aterosclerosi ecc.) o per un difetto della coagulazione (emofilia).

Forme gravi di sanguinamento possono causare "shock emorragico" o morte se non viene ricevuto rapidamente un trattamento medico adeguato.

Purtroppo, riconoscere la sintomatologia basandosi su analisi dei segni vitali e alterazioni dello stato mentale non è un processo né banale né immediato. Spesso il medico si vede costretto a richiedere test di laboratorio o procedere con esami diagnostici (come angiografie o CT scan) dilatando le tempistiche. A questo proposito, esiste una tabella dell'American College of Surgeons Advanced

Trauma Life Support (ATLS) che collega la quantità di perdita di sangue alle risposte fisiologiche attese in un paziente sano di 70 kg.

Shock Class	Blood Loss† <i>ml (%)</i>	Heart Rate <i>beats/min</i>	Blood Pressure	Pulse Pressure	Respiratory Rate <i>breaths/min</i>	Mental Status
I	<750 (15)	<100	Normal	Normal	14–20	Slightly anxious
II	750–1500 (15–30)	100–120	Normal	Narrowed	20–30	Mildly anxious
III	1500–2000 (30–40)	120–140	Decreased	Narrowed	30–40	Anxious, confused
IV	>2000 (>40)	>140	Decreased	Narrowed	>35	Confused, lethargic

*In figura: tabella “shock emorragico” [21]*

Consultando la tabella, risultano evidenti ancor di più le difficoltà che i medici possono riscontrare nel diagnosticare velocemente un'emorragia interna. In particolare, le emorragie di classe I e II, non presentano sintomi particolarmente accentuati, basti osservare come non ci siano modifiche nella pressione sanguigna, oppure variazioni importanti nel numero di cicli respiratori (che nel caso della classe I si attestano ancora a livelli fisiologici normali). Allo stesso modo, lo stato mentale del paziente non risulta essere un parametro molto oggettivo.

Il vantaggio offerto dalla tecnologia Masimo rispetto agli strumenti di diagnostica tradizionali è duplice: innanzitutto è di immediato utilizzo, quindi, consente allo staff di monitorare il paziente sin dal suo ricovero, nell'eventuale periodo operatorio fino alla fine della sua permanenza nella struttura ospedaliera. In secondo luogo, come già discusso nel paragrafo precedente, l'accuratezza dei dati prodotti tramite l'SpHb è tale da garantire una diagnosi accurata per ogni categoria di emorragia [22].

### **2.3.2. SpOC: misurazione non invasiva dei livelli di ossigeno nel sangue**

Il trasporto di ossigeno all'interno dell'organismo è essenziale per il corretto adempimento di tutte le attività metaboliche dell'individuo. I polmoni, il cuore, le strutture dell'apparato circolatorio e gli eritrociti svolgono un ruolo essenziale nel trasporto di ossigeno. Le carenze di ossigeno o i problemi correlati al suo trasporto sono cause comuni di patologie del sistema cardiocircolatorio e devono

essere correttamente diagnosticate e curate per prevenire danni irreversibili agli organi e ai tessuti. L'ipossia e l'iperossia ne sono un esempio.

Per quanto riguarda l'ipossia i danni agli organi e ai tessuti possono essere dovuti ad una restrizione del flusso sanguigno o da una diminuzione dei valori di ossigeno nel sangue (come accade nei soggetti anemici). In altri casi, l'ipossia è causata da un apporto alterato dell'ossigeno alle cellule bersaglio, dovuto a particolari tipologie di intossicazione (come, ad esempio, quella da monossido di carbonio). L'iperossia è una condizione clinica in cui si assiste ad un apporto eccessivo di ossigeno nei tessuti e negli organi. La tossicità dell'ossigeno si presenta quando la pressione parziale di  $O_2$  alveolare ( $PaO_2$ ) supera i valori in condizioni normali. Se tale sovraesposizione si mantiene abbastanza a lungo, ci si trova di fronte ad un caso di iperossia. Questa condizione comporta la formazione di alcune specie reattive dell'ossigeno, che in medicina prendono il nome di ROS (*reactive oxygen species*), che entrando in contatto con i tessuti circostanti possono provocare danni ai lipidi, alle proteine e agli acidi nucleici, portando al deterioramento di cellule e tessuti [23].

Risulta abbastanza evidente, dunque, la necessità da parte dello staff medico di conoscere in tempo reale i valori di ossigeno nel sangue, come nei pazienti sottoposti a ventilazione meccanica, ossigenoterapia o più in generale negli individui suscettibili a cambi fisiologici della  $PaO_2$  causata da forme patologiche.

Il sistema Rainbow SET di Masimo permette il monitoraggio anche del contenuto di ossigeno sanguigno. Per il calcolo di tale valore, il sistema Rainbow sfrutta l'intimo rapporto che intercorre tra l'emoglobina e l'ossigeno. Il contenuto di ossigeno del sangue arterioso, infatti, è dato dalla somma dell'ossigeno legato all'emoglobina e dell'ossigeno disciolto nel plasma. Partendo da questi presupposti, il valore dell'ossigeno nel sangue può essere ottenuto sfruttando i dati raccolti durante il calcolo dell'emoglobina totale, tramite l'SpHb.

In generale, il calcolo della quantità di ossigeno nel sangue ( $CaO_2$ ), si ottiene associando i valori di emoglobina (Hb), la pressione parziale arteriosa di  $O_2$  ( $PaO_2$ ) e la saturazione arteriosa ( $SaO_2$ ) in un'unica equazione:

$$CaO_2 = (0.0138 \times Hb \times SaO_2) + (0.0031 \times PaO_2)$$

In cui si possono distinguere i valori di ossigeno legati all'emoglobina (Hb) e quelli disciolti nella componente plasmatica del sangue.

Per permettere una valutazione continua e non invasiva di tale parametro, l'algoritmo che gestisce il calcolo dello SpOC Masimo, sfrutta un'equazione simile, ma riadattata per utilizzare i dati ricavati tramite il sensore principale. Il sistema Rainbow SET, sfrutta, infatti, la seguente equazione:

$$SpOC(mL O_2/dL) = 1.31(mL O_2/g) \times SpHb(g/dL) \times SpO_2 + 0.3(mL O_2/dL)$$

La differenza principale rispetto la prima equazione è il fattore di conversione pari a 1.31, che calcola i valori di ossigeno nel sangue tenendo conto anche della presenza di quantitativi normali di disemoglobine, ossia derivati dell'emoglobina che non sono in grado di legarsi correttamente e reversibilmente all'ossigeno (come la carbossemoglobina o la metemoglobina). Per quanto riguarda l'ultima componente dell'equazione, si può notare la mancanza del termine relativo alla  $PaO_2$ . Tale scelta è data dal fatto che la quasi totalità dell'ossigeno si trova legata all'emoglobina, mentre solo una piccola percentuale (circa l'1%) è in forma disciolta nel plasma. Si noti come a valori della saturazione arteriosa di  $O_2$  molto bassi (50 mmHg) o molto alti (300 mmHg) non corrispondano grosse differenze nel valore di ossigeno contenuto in forma disciolta nel plasma. Il valore numerico associato all'ultimo termine dell'equazione varierebbe solo da 0.05 a 0.9 non apportando differenze significative al valore dell'SpOC. Dunque, la  $PaO_2$  viene stimata ad un valore di 100 mmHg portando ad un contributo fisso di 0.3 mL/dL.

In generale i valori dati dal calcolo della quantità di ossigeno nel sangue devono attestarsi in un range tra 17-20 mL/dL, anche se possono essere ritenuti accettabili valori compresi tra i 15-22 mL/dL.

Se il contenuto di ossigeno viene mantenuto stabile all'interno dei valori predefiniti, allora l'apporto di ossigeno può essere considerato adeguato, in caso contrario il clinico dovrà indagare le cause di tale mutamento, che spesso consiste in variazioni dell'emoglobina o della saturazione [6-24].

### 2.3.2.1 Calcolo approssimato di componenti emodinamiche del sangue

Il seguente paragrafo non fa parte dell'analisi della piattaforma Rainbow SET, si pone piuttosto come una breve introduzione alle possibilità di monitoraggio, che la strumentazione Masimo propone al di fuori della tecnologia per l'analisi non invasiva presa in esame in questa tesi.

Nello specifico, alcuni parametri ottenibili durante il monitoraggio non-invasivo del paziente, hanno una forte correlazione con le principali componenti emodinamiche. Fanno parte di questa categoria di parametri:

- *Oxygen delivery* ( $DO_2$ ), ossia l'ammontare di ossigeno che viene trasportato ai tessuti, calcolata sfruttando il contenuto di ossigeno sanguigno ( $CaO_2$ ) e la gittata cardiaca;

- *Cardiac Output (CO)*, la gittata cardiaca si ricava moltiplicando la gittata sistolica (SV) con il battito cardiaco (HR);
- *Oxygen Content (CaO<sub>2</sub>)*.

L'insieme di questi parametri può essere utile al personale medico ad avere una valutazione veloce e oggettiva della situazione clinica del paziente continuamente o nell'attesa di avere accesso ad esami più mirati.

Parameter	Equation	Normal Range
Oxygen Delivery (DO <sub>2</sub> )	CaO <sub>2</sub> x CO x 10	950-1150 mL/min
Cardiac Output (CO)	HR x SV/1000	4.0 – 8.0 L/min
Oxygen Content (CaO <sub>2</sub> )	$(0.0138 \times \text{Hgb} \times \text{SaO}_2) + (0.0031 \times \text{PaO}_2)$	17 – 20 mL/dL
Stroke Volume (SV)	N/A	60 – 100 mL/beat
Oxygen Saturation (SaO <sub>2</sub> )	N/A	95 – 100%
Total Hemoglobin (Hb)	N/A	Men: 13.8-17.2 g/dL Women: 12.1-15.1 g/dL
Heart Rate (HR)	N/A	Range varies based on patient status (resting vs. active, age, etc.)

*Tabella contenente i principali parametri emodinamici [24]*

Una valutazione dei parametri emodinamici sopracitati può essere svolta sfruttando la piattaforma LidCO e l'algoritmo PulseCO. In particolare, il suo impiego è indicato per il supporto ai processi decisionali in aree di cura ad alta criticità, come ad esempio le sale operatorie. La strumentazione ricava i dati sfruttando una linea arteriosa e un traduttore di pressione arteriosa.

Il software è in grado di fornire in tempo reale informazioni sulla gittata cardiaca (CO) e sistolica (SV) a partire da un'analisi della pressione sanguigna. L'algoritmo rileva ed elabora il segnale, focalizzandosi principalmente sulla potenza degli impulsi rilevati, piuttosto che sulla forma d'onda nel suo complesso. Questa scelta lo differenzia ulteriormente da altri algoritmi che si basano sull'elaborazione dei valori della pressione arteriosa, PulseCO, infatti, non sfrutta elaborazioni statistiche o formula ipotesi sugli andamenti.

È importante sottolineare, inoltre, come attualmente valori emodinamici molto precisi, possono essere ottenuti solamente con l'utilizzo metodiche molto invasive, tramite ad esempio un catetere arterioso polmonare (PAC), di conseguenza forme di monitoraggio meno invasive, possono essere preferibili qualora non vi sia necessità a o modo di procedere verso metodiche più complesse.

### **2.3.3 SpCO: misurazione non invasiva dei livelli di monossido di carbonio nel sangue**

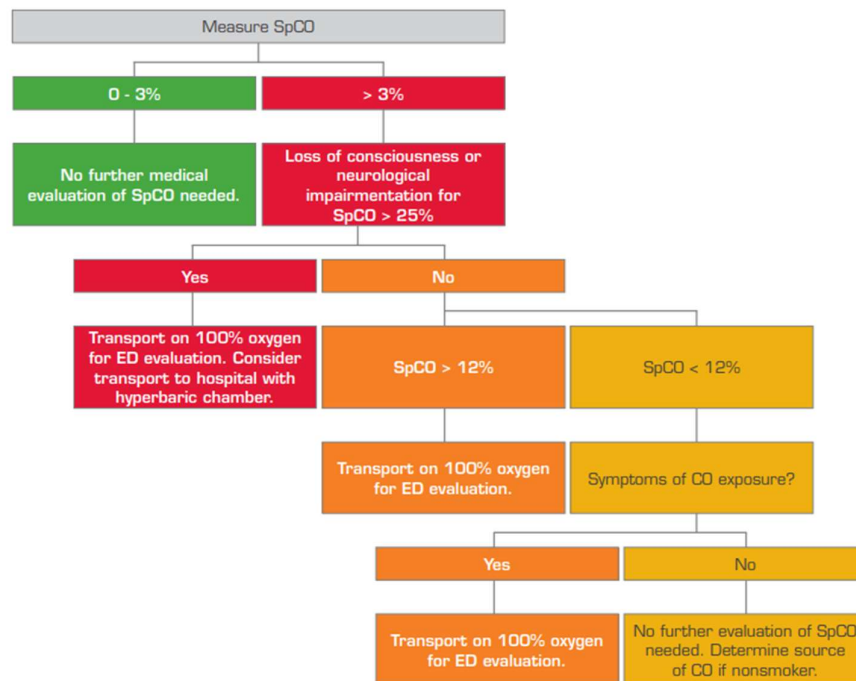
Il monossido di carbonio (*CO*) è un gas inodore e incolore prodotto durante la combustione incompleta di combustibili organici (carbone, legno, olio, carburanti...). Una volta nel flusso sanguigno il *CO* impedisce all'ossigeno di raggiungere i tessuti. Poiché inodore, l'uomo non è per natura in grado di riconoscere se sta inalando monossido di carbonio, di conseguenza l'intossicazione può avvenire senza che il soggetto ne abbia coscienza. A causa di questa caratteristica, il monossido di carbonio rappresenta un pericolo particolarmente importante nei paesi industrializzati. Una volta entrato nel flusso sanguigno il *CO* impedisce all'ossigeno di raggiungere correttamente i tessuti. Un ulteriore problema derivante da questa situazione risulta essere la sintomatologia. La maggior parte dei sintomi da intossicazione tendono ad imitare altre patologie (come nausea, vomito, cefalea, visione offuscata, confusione, palpitazioni, ipotensione...), rendendo la diagnosi particolarmente difficile. L'esposizione al monossido di carbonio può essere riconosciuta tramite la misurazione dei livelli di carbossiemoglobina (COHb) nel sangue del soggetto per cui si sospetta un'intossicazione. Tuttavia, nella maggior parte degli ospedali, il mezzo più comune di misurare i livelli di carbossiemoglobina è attraverso l'analisi di un campione di sangue sfruttando un CO-ossimetro da laboratorio. I tempi richiesti per questa tipologia di analisi di laboratorio sono ristretti (nell'ordine della decina di minuti) solamente se il laboratorio si trova in loco, altrimenti le tempistiche si dilatano in funzione della distanza del reparto dal laboratorio (che non necessariamente è integrato nell'ospedale).

Nonostante i pulsossimetri convenzionali non siano in grado di misurare i valori di monossido di carbonio (tendono anzi a produrre valutazioni errate della saturazione in presenza di questa molecola), quelli che montano la tecnologia Rainbow SET sono in grado di farlo in maniera continua e del tutto non invasiva. La tecnologia a più lunghezze d'onda della luce (integrata nei dispositivi Masimo) è in grado di distinguere tra le varie forme di emoglobina (ossiemoglobina, deossiemoglobina, metemoglobina, carbossiemoglobina) individuando i livelli di COHb.

L'importanza di una diagnosi tempestiva è essenziale, poiché il problema non si risolve solamente riportando a valori fisiologici i parametri sanguigni del paziente, infatti, è dimostrato come pazienti che abbiano subito un'esposizione prolungata e non trattata nelle tempistiche corrette, incorrano in effetti collaterali a lungo termine. Se non trattata, l'intossicazione da *CO* può comportare danni al sistema neurologico, cardiaco, metabolico, polmonare e renale. Gli organi con un elevato fabbisogno metabolico di ossigeno, presentano danni maggiori. Va inoltre sottolineato, come la presenza di patologie pregresse, soprattutto cardiovascolari, influisca molto negativamente, aumentando il rischio di infarto miocardico e arresto cardiaco.

Fortunatamente, se un paziente viene sottoposto prontamente alle giuste terapie, gli effetti da avvelenamento sono reversibili. Risulta fondamentale, di conseguenza, permettere ai clinici di ottenere risultati veloci e corretti, in modo da definire prontamente il trattamento.

Il dispositivo è stato dimostrato accurato per valori di SpCO fino al 40%, con un range di errore del  $\pm 3\%$  nell'intorno della misurazione. Sintomatologicamente parlando, dal 15-20% si avranno danni lievi, dal 21 al 40% moderati e infine, per valori superiori della COHb si avranno danni severi e morte (soglia del 60%). A causa di questo, le metodiche tradizionali portano il medico a richiedere analisi di laboratorio, solamente nei pazienti che iniziano a sviluppare sintomi importanti, determinando ritardi nella diagnosi e un aumento dei rischi correlati all'intossicazione da monossido di carbonio. Si propone di seguito un esempio di schema per il monitoraggio di un paziente per cui si sospetta un'intossicazione da CO tramite l'utilizzo di attrezzatura Rainbow SET. L'obiettivo dello schema a cascata dato dalla possibilità di capire se il paziente ha bisogno di un trattamento immediato, oppure deve rimanere in attesa di ulteriori valutazioni.



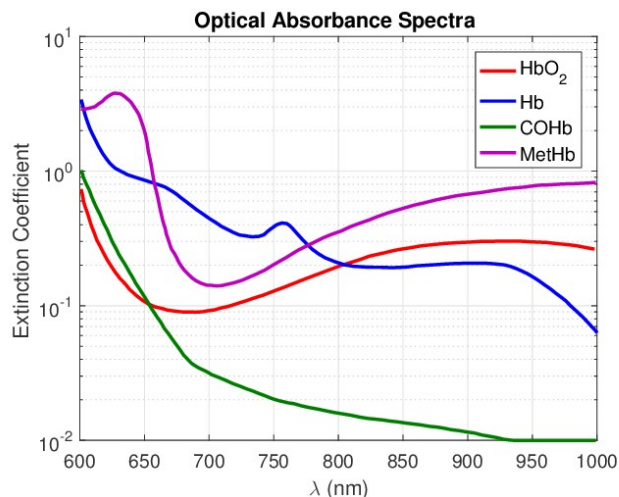
La tabella in figura permette una valutazione veloce e oggettiva dello stato del paziente basandosi sui valori di carbossiemoglobina rilevati nel sangue. Ad ogni valore viene associata una sintomatologia e a seconda delle osservazioni svolte dal medico, si può procedere attraverso ulteriori analisi, o all'impiego di ossigenoterapia e al trasporto del paziente al dipartimento emergenze (ED) dell'ospedale. Come si può evincere dall'ultimo riquadro, il limite di questa attrezzatura rimane tuttavia l'impiego nei fumatori. Se i livelli normali di COHb in un non fumatore si attestano nell'intorno del 1-2%, nei fumatori non è raro avere percentuali superiori al 5% (13% nei casi più



estremi). Considerando che sintomi da intossicazione da monossido di carbonio sono visibili per valori inferiori al 13%, è importante considerare se il paziente è un fumatore o no durante la diagnosi. Va infine considerato lo storico del paziente, se assume particolari farmaci o soffre di patologie pregresse in grado di modificare la quantità di metaemoglobine nel sangue. Elevati valori di metaemoglobine, possono purtroppo inficiare sulla precisione dell'attrezzatura [25].

### 2.3.3.1 Assorbimento della carbossiemoglobina

Il motivo per cui Rainbow SET riesce a superare i limiti tipici dei pulsossimetri tradizionali è il maggior numero di lunghezze d'onda impiegate nei sensori. L'ossimetria convenzionale utilizza una luce rossa con una lunghezza d'onda di 660nm. Sfortunatamente, questa scelta, seppure utile al calcolo della saturimetria, non risulta adatta a distinguere correttamente le principali disemoglobine. In particolare, la carbossiemoglobina e l'ossiemoglobina presentano lo stesso indice di assorbimento per lunghezze d'onda pari a 660 nm. Di conseguenza, se viene impiegato un pulsossimetro convenzionale, in presenza di monossido di carbonio, il valore riportato per l'ossigeno includerà anche i valori di CO. Utilizzando un numero maggiore di lunghezze d'onda (nel caso di Rainbow SET sono 7) prima e dopo il punto isosbetrico (ossia il punto in cui diverse sostanze presentano lo stesso coefficiente di estinzione), è possibile ricavare correttamente il livello di monossido di carbonio e ossigeno.



In figura: andamento dei coefficienti di estinzione di alcune forme dell'emoglobina al variare delle lunghezze d'onda della luce [26]

### 2.3.4 SpMet: misurazione non invasiva dei livelli di metaemoglobina nel sangue

La Metaemoglobina (MetHb) è una forma disfunzionale dell'emoglobina che non è in grado di trasportare correttamente l'ossigeno. La principale conseguenza data dalla presenza di disemoglobine è una scorretta ossigenazione degli organi e dei tessuti. La metaemoglobina (MetHb) è una disemoglobina normalmente presente nel sangue di un individuo sano in percentuali inferiori al 2% del totale dell'emoglobina disponibile. In concomitanza ad un aumento della concentrazione di MetHb, si riduce il numero di unità di emoglobina funzionale, compromettendo proporzionalmente, la capacità del sangue di trasportare l'ossigeno. All'aumentare delle quantità di metaemoglobina viene indotto un duplice cambiamento fisiologico. Innanzitutto, influisce negativamente nella quantità di ossigeno trasportabile nel circolo sistemico, inoltre, a livello tissutale, influenza il comportamento dell'emoglobina normale, che tenderà a legarsi con maggiore forza all'ossigeno, rilasciandone così meno ai tessuti.

Come per l'intossicazione da monossido di carbonio, anche in questo caso, la sintomatologia è di difficile lettura, in quanto molti dei sintomi sono ambigui e fraintendibili con quelli di altre patologie. Per questo motivo, pazienti che presentano sintomi simil influenzali equivoci o di natura sospetta, dovrebbero essere sottoposti ad un controllo dei valori di MetHb e COHb. È stato riscontrato come alcuni farmaci a base di azoto, alcuni medicinali per pazienti immunodepressi e molti anestetici (come benzocaina, lidocaina...) inducono un aumento della metaemoglobina nel sangue.

Un'altra causa di aumento dei livelli di metaemoglobina nel sangue è l'esposizione a nitriti e nitrati, poiché sono agenti altamente ossidanti. L'intossicazione può avvenire attraverso ingestione di acqua o cibi contaminati, oppure respirando fumi di sostanze con alte concentrazioni di carbonio, che tendono a rilasciare monossido di carbonio (*CO*) e ossido nitrico (*NO*). Quest'ultimo, in particolare, è fortemente correlato all'aumento di metaemoglobina nel sangue, in quanto una percentuale compresa tra l'85-90% provoca formazione diretta di MetHb.

Il metodo convenzionale per la determinazione di metaemoglobina nel sangue è tramite l'analisi con CO-ossimetro da laboratorio, utilizzando un campione di sangue prelevato dal paziente. Tale pratica è ovviamente invasiva e non continua, a differenza di quanto avviene con l'utilizzo di attrezzatura dotata del sistema Rainbow SET.

Per quest'ultimo tipo di attrezzatura, Masimo garantisce, nell'intervallo di misurazione del 1-15%, una precisione del  $\pm 1\%$  a deviazione standard 1.

Va tuttavia segnalato che se vengono rilevati valori elevati di monossido di carbonio (>15%), la strumentazione non invasiva può diminuire la sua precisione. In questi casi, i dati raccolti vanno confermati tramite analisi di un campione di sangue.

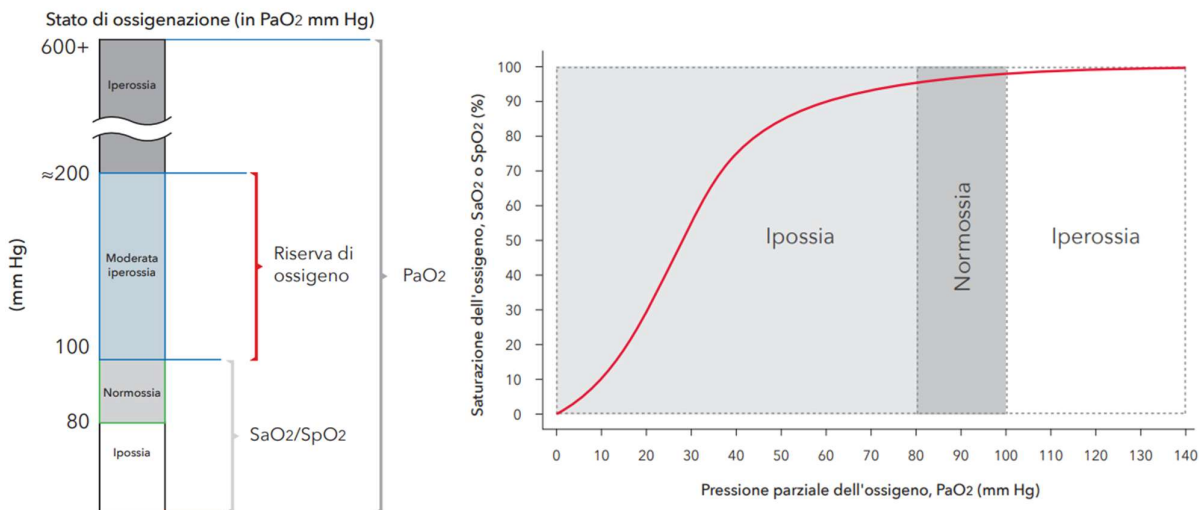
### 2.3.4.1 Assorbimento della metaemoglobina

Quando viene impiegata l'ossimetria standard a due lunghezze d'onda, in presenza di metaemoglobina, il dispositivo tenderà a visualizzare valori nell'intorno dell'85%. Ovviamente tale lettura è da considerarsi errata e il medico dovrebbe procedere ad ulteriori analisi per accertarsi dell'errore. Ciò è dovuto al fatto che per lunghezze d'onda di 660nm e tra i 905-940nm si possono presentare interferenze di misurazione con altre sostanze o errori. I pulsossimetri più comuni sfruttano queste lunghezze d'onda anche in presenza di metaemoglobina, di conseguenza il risultato del rapporto dato dall'algoritmo di gestione dello spettro rosso-infrarosso (R/IR) è pari a 0,9. Per tale valore, la tabella di associazione dello strumento riporterà valori della  $SpO_2$  pari a circa l'85%.

Gli strumenti che sfruttano la tecnologia Rainbow SET sfruttano lunghezze d'onda diverse da quelle tradizionali, in questo modo riescono a ottenere valori accurati della saturazione dell'ossigeno e della metaemoglobina anche in presenza di quest'ultime [27].

### 2.3.5 ORi: indice di riserva di ossigeno

A causa del progressivo appiattimento della curva di dissociazione dell'ossiemoglobina a partire da valori della  $PaO_2$  di 100 mmHg, i pulsossimetri convenzionali non sono in grado di informare il medico circa le condizioni del paziente in stato di iperossia. ORi è un parametro continuo e non invasivo in grado di fornire informazioni sullo stato di un paziente in iperossia moderata, ossia per valori della  $PaO_2$  compresi tra i 100 e 200 mmHg. Nello specifico, ORi è un parametro che può assumere valori tra 0.00 e 1.00 e permette non solo di aumentare lo spettro di monitoraggio della  $PaO_2$ , ma anche di informare il medico sui livelli di riserva di ossigeno del paziente. La tecnologia è pensata per una gestione più accurata dei pazienti che stanno ricevendo ossigenoterapia o presentano una saturazione instabile. Inoltre, l'indice di riserva di ossigeno è progettato per accompagnare il medico nelle manovre antecedenti l'intubazione del paziente e guidarlo nella gestione dei pazienti a rischio desaturazione.



*Figura a sinistra: intervallo di misurazione ORi e pulsossimetria convenzionale*

*Figura a destra: curva di dissociazione dell'ossiemoglobina [28]*

In uno studio dell'agosto 2019, il dr. Sigismond Lasocki e i colleghi del centro ospedaliero universitario di Angers (Francia), hanno verificato l'utilità d'utilizzo del parametro ORi, rispetto al solo monitoraggio della  $SpO_2$  in pazienti sottoposti a ventilazione meccanica e controllo della percentuale di ossigeno inspirato ( $FiO_2$ ). Lo scopo dello studio era verificare se l'impiego di ORi potesse avere effetti sul periodo trascorso dai pazienti in stato iperossico ( $PaO_2 > 100 \text{ mmHg}$ ) ed eventualmente aiutare a ridurlo. Lo studio è stato condotto su 150 pazienti adulti in condizioni critiche, ventilati meccanicamente per un periodo di tempo di almeno due giorni e sottoposti a monitoraggio continuo della  $SpO_2$ . I soggetti sono stati suddivisi arbitrariamente in due gruppi, il primo ha ricevuto monitoraggio tramite ORi, il secondo ha svolto un ruolo di controllo. Per le misurazioni è stata utilizzata la piattaforma Masimo Root equipaggiata con sensori e tecnologia Rainbow SET.

Gli infermieri che si occupavano dei pazienti monitorati con ORi sono stati istruiti a ridurre la  $FiO_2$  per valori di ORi superiori allo 0,01. Il gruppo di controllo ha proceduto invece alla diminuzione dei valori della  $FiO_2$  solamente se superiori ad un limite prestabilito. In questo caso la misurazione è avvenuta tramite analisi dei gas nel sangue arterioso.

Sono stati infine analizzati i dati relativi a 75 pazienti del gruppo ORi e 71 relativi al gruppo di controllo. I ricercatori hanno scoperto che il monitoraggio con ORi ha permesso una riduzione statisticamente significativa della percentuale di giorni trascorsi in iperossia, senza registrare nessun aumento significativo dello stato di ipossia: il 14% dei pazienti ORi è stato iperossico, contro il 33%

del gruppo di controllo. Anche la percentuale di ore in stato di iperossia è risultata notevolmente ridotta nel primo gruppo: il 7,4% era iperossico nel gruppo ORi contro il 17,3% del gruppo di controllo, per valori della  $PaO_2$  maggiori di 100mmHg. È infine interessante far notare come i pazienti sottoposti a monitoraggio con ORi, non hanno mai superato valori della  $PaO_2$  di 120mmHg, mentre nel gruppo di controllo si è verificato nel 5,6% dei casi.

I ricercatori hanno concluso che l'utilizzo del monitoraggio ORi per la valutazione dello stato del paziente in moderata iperossia è uno strumento utile in termini di riduzione del tempo trascorso dai pazienti in stato iperossico, rispetto al solo monitoraggio della  $SpO_2$ . Probabilmente, ciò è dovuto al fatto che gli infermieri, senza un valore di riferimento oggettivo come ORi, tendono a non diminuire i tassi di ossigenazione per valori di saturazione normali. I ricercatori hanno precisato però come i risultati ottenuti sono stati probabilmente inferiori rispetto alle aspettative, in quanto i reparti in cui è stato svolto lo studio erano già addestrati all'utilizzo di protocolli per la gestione di pazienti in situazioni come quella in esame. Ne viene, che l'utilizzo di ORi in unità ospedaliere prive di protocolli di gestione della  $FiO_2$  in base alla  $SpO_2$ , potrebbe molto probabilmente dare risultati superiori a quelli ottenuti. L'utilizzo di ORi, infatti, potrebbe essere la base per la progettazione di un protocollo di gestione dei pazienti trattati con ventilazione polmonare molto più semplice ed efficace [29].



### 3 CONCLUSIONI

Lo scopo principale di questa tesi è stato quello di presentare un approccio non invasivo volto al monitoraggio di un certo numero di parametri ematici. Come ho ribadito nel corso dell'intero elaborato, ritengo che l'utilizzo di questa tecnologia possa risultare particolarmente efficace e cruciale in moltissime pratiche cliniche, sia in termini di sicurezza che di praticità.

Un approccio non invasivo, non richiedendo un accesso diretto a vene e arterie, scongiura ogni possibilità di recare danni al paziente durante la maggior parte delle procedure cliniche. Con un approccio invasivo, infatti, vi è sempre la possibilità di incorrere in infezioni oppure ad errori da parte dello staff medico. Inoltre, le pratiche invasive devono sottostare alle abilità del medico che esegue le procedure e dunque essere gestite dal solo staff altamente specializzato. L'utilizzo di attrezzatura Rainbow SET, invece, data la sua natura semplice e versatile, non prevede procedure di preparazione al monitoraggio complesse, in quanto la sonda va posta semplicemente sul dito.

L'utilizzo di strumentazione con tecnologia Rainbow SET si conferma efficace anche per il monitoraggio di tutti quei pazienti di difficile gestione, in quanto in grado di monitorare il soggetto anche in situazioni di movimento o bassa perfusione. In questo modo, inoltre, si elimina quasi completamente la possibilità che un paziente per errore o a causa di uno stato confusionale, arrechi danni a sé stesso o danneggi le attrezzature, in quanto non collegato tramite sonde o innesti invasivi. Un'altra importante caratteristica di questa tipologia di attrezzatura è data dalla sua straordinaria adattabilità. Come ho avuto modo di vedere nel mio percorso di tirocinio presso l'Ingegneria Clinica di Padova, Francesca Pagani (addetta alla distribuzione dell'attrezzatura presso l'ospedale di Padova per conto di Masimo) ha avuto premura di chiedere ad ogni reparto che categoria di pazienti ospitasse, selezionando accuratamente la tipologia di sensori e di attrezzatura. Infatti, l'ospedale di Padova ha deciso nell'estate 2021 di aggiornare tutti i pulsossimetri dell'azienda ospedaliera, passando dalla tecnologia Nellcor (lo standard della scorsa generazione), ad attrezzatura più alla avanguardia, dotandosi nello specifico di RAD-G e RAD-97. Il primo è un dispositivo palmare alimentato dalla pulsossimetria Masimo SET e fa della mobilità la sua principale caratteristica. Il secondo, invece, dotato di pulsossimetria Masimo SET, Measure-through Motion and Low Perfusion e tecnologia aggiornabile rainbow SET, si avvale di un software migliorato ed ottimizzato per un monitoraggio continuo e preciso, adatto ad essere apposto accanto al letto del paziente. Per entrambi gli strumenti (come per tutto il resto della famiglia Rainbow SET) i risultati ottenuti in termini di accuratezza e precisione dell'attrezzatura li rendono adatti agli scopi prefissati.

Inoltre, è essenziale tenere conto anche delle potenzialità che queste attrezzature hanno da offrire anche in ambito diagnostico. Va inoltre ricordato, che la tecnologia in questione, oltre a garantire il monitoraggio della saturazione, come i pulsossimetri tradizionali, permette di visualizzare una serie

di parametri accessori, come i valori di emoglobina, di monossido di carbonio e di ossigeno presenti nel sangue. Questi, uniti all'indice di variabilità pletismografica, permettono una gestione più consapevole dei pazienti che richiedono o potrebbero ricavare beneficio da pratiche come ossigenoterapia, dalla ventilazione polmonare o dall'intubazione. Inoltre, permette di mettere in atto tecniche e protocolli volti alla gestione del paziente più consapevoli, in grado di guidare e standardizzare queste procedure mediche.

Per questi motivi e per quanto approfondito nel corso di tutto l'elaborato, ritengo che la scelta attuata dall'ospedale di Padova debba diventare uno standard da perseguire anche in tutte le altre aziende ospedaliere. Evitare manovre invasive quando non è strettamente necessario, dovrebbe rappresentare la normalità e non un'eccezione, se l'obiettivo è quello di garantire il benessere, la cura del paziente e l'evoluzione della medicina.



## Bibliografia

[1] Fisiologia umana. Un approccio integrato. settima edizione di Dee Unglaub Silverthorn. Edizione italiana a cura di: Barbara Colombini, Carla Perego, Stefano Ruffini.

[2] Xiong, Z., & Kodali, B. (2011). Pulse oximetry and capnography. In C. Vacanti, S. Segal, P. Sikka, & R. Urman (Eds.), *Essential Clinical Anesthesia* (pp. 186-190). Cambridge: Cambridge University Press. doi:10.1017/CBO9780511842306.028

[3] Michele Schiavon. Sensori Ottici per misure di densità, corso di Tecnologia e strumentazione biomedica a.a.2020-21, Università di Padova, slide

[4] <https://qsstudy.com/absorption-light-beer-lambert-law/>

[5] A. Solaa, L. Chowa, M. Rogidoa. Division of Neonatal Perinatal Medicine. Emory University. Atlanta. United States. Pulse oximetry in neonatal care in 2005. A comprehensive state of the art review

[6] Rad-57 Signal Extraction Pulse CO-Oximeter Operator's Manual, Masimo

[7] <https://www.masimo.it/products/sensors/rainbow/>

[8] Rad-97 Operator's Manual, Masimo

[9] Goldman JM, Petterson MT, Kopotic RJ, Barker SJ. Masimo signal extraction pulse oximetry. *J Clin Monit Comput.* 2000;16(7):475-83. doi: 10.1023/a:1011493521730. PMID: 12580205.

[10] Next-generation pulse oximetry. Focusing on Masimo's signal extraction technology. *Health Devices.* 2000 Oct;29(10):349-70. PMID: 11094776.

[11] Pulse Oximetry Overview, Masimo SET® vs Tyco-Nellcor® and Philips®. technical bulletin.

[12] Probe-Off Detection – A Common Limitation of Pulse Oximetry. <https://www.masimo.co.jp/pdf/whitepaper/LAB4546A.PDF>

- [13] Signal IQ Technology. Masimo whitepaper.  
[https://www.masimo.co.uk/siteassets/uk/documents/pdf/clinical-evidence/whitepapers/lab5318b\\_whitepapers\\_signal\\_iq.pdf](https://www.masimo.co.uk/siteassets/uk/documents/pdf/clinical-evidence/whitepapers/lab5318b_whitepapers_signal_iq.pdf)
- [14] Clinical application of Perfusion Index. Masimo whitepaper.  
[https://www.masimo.co.uk/siteassets/uk/documents/pdf/clinical-evidence/whitepapers/lab3410f\\_whitepapers\\_perfusion\\_index.pdf](https://www.masimo.co.uk/siteassets/uk/documents/pdf/clinical-evidence/whitepapers/lab3410f_whitepapers_perfusion_index.pdf)
- [15] <https://www.masimo.it/technology/co-oximetry/pvi/>
- [16] Pleth Variability Index: A Dynamic Measurement to Help Assess Physiology and Fluid Responsiveness. Technical bulletin.  
[https://www.masimo.co.uk/siteassets/uk/documents/pdf/clinical-evidence/whitepapers/lab7698a\\_bulletin\\_pleth\\_variability\\_index\\_british.pdf](https://www.masimo.co.uk/siteassets/uk/documents/pdf/clinical-evidence/whitepapers/lab7698a_bulletin_pleth_variability_index_british.pdf)
- [17] Sequeira V, van der Velden J. Historical perspective on heart function: the Frank-Starling Law. *Biophys Rev.* 2015;7(4):421-447. doi:10.1007/s12551-015-0184-4
- [18] <https://www.masimo.it/technology/co-oximetry/rainbow/>
- [19] <https://www.masimo.it/technology/co-oximetry/sphb/>
- [20] Macknet MR, Allard M, Applegate RL 2nd, Rook J. The accuracy of noninvasive and continuous total hemoglobin measurement by pulse CO-Oximetry in human subjects undergoing hemodilution. *Anesth Analg.* 2010 Dec;111(6):1424-6. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181fc74b9. Epub 2010 Nov 3. PMID: 21048100.
- [21] Cannon JW. Hemorrhagic Shock. *N Engl J Med.* 2018 Jan 25;378(4):370-379. doi: 10.1056/NEJMra1705649. PMID: 29365303.
- [22] Hooper N, Armstrong TJ. Hemorrhagic Shock. 2021 Jul 13. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 29262047.

[23] Mach WJ, Thimmesch AR, Pierce JT, Pierce JD. Consequences of hyperoxia and the toxicity of oxygen in the lung. *Nurs Res Pract*. 2011;2011:260482. doi:10.1155/2011/260482

[24] <https://www.masimo.it/technology/advanced-hemodynamic-monitoring/cardiac-output-co-monitoring/>

[25] Demystifying Carboxyhemoglobinemia, Masimo whitepaper  
file:///C:/Users/sebas/Downloads/Detecting%20Carbon%20Monoxide%20Poisoning%20in%20the%20Emergency%20Dept%20(1).pdf

[26] Van Gastel M, Stuijk S, De Haan G. Camera-based pulse-oximetry - validated risks and opportunities from theoretical analysis. *Biomed Opt Express*. 2017 Dec 5;9(1):102-119. doi: 10.1364/BOE.9.000102. PMID: 29359090; PMCID: PMC5772567.

[27] Demystifying Methemoglobinemia: A Clinically Pervasive Disorder with Ambiguous Symptoms Masking Prevalence, Morbidity, and Mortality, Masimo whitepaper.  
file:///C:/Users/sebas/Downloads/Demystifying%20Methemoglobinemia%20(5).pdf

[28] <https://www.masimo.it/technology/co-oximetry/ori/>

[29] Lasocki S, Brochant A, Leger M, et al. ORI monitoring allows a reduction of time with hyperoxia in critically ill patients: the randomized control ORI2 study. *Intensive Care Med*. 2019;45(11):1661-1662. doi:10.1007/s00134-019-05732-9



## **Ringraziamenti**

A conclusione di questo elaborato, desidero menzionare tutte le persone che hanno contribuito alla realizzazione di questa tesi o che mi hanno sostenuto durante il mio percorso di studi.

Ringrazio il mio Relatore Augusto Ferrante, che in questi mesi mi ha seguito e consigliato. Un grazie va a Francesca Pagani, che mi ha introdotto al mondo della pulsossimetria e mi ha fornito un valido aiuto nella raccolta delle informazioni necessarie alla stesura di questa tesi.

Ringrazio lo staff dell'Ingegneria Clinica di Padova per avermi inserito attivamente nel loro contesto lavorativo, facendomi maturare sia come studente che come lavoratore.

Un ringraziamento particolare va ai miei amici, ai miei parenti e a tutti coloro che mi hanno supportato nel corso di questo lungo percorso di studi.

Infine, un grande grazie a Vanessa, per essermi sempre stata vicina, per avermi sostenuto e fatto sorridere.