



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI INGEGNERIA

Corso di Laurea triennale in Ingegneria Biomedica

INFERENZA STATISTICA PER LA STIMA DELLA SATURAZIONE SANGUIGNA DA FOTOPLETISMOGRAFIA

STATISTICAL INFERENCE FOR THE ESTIMATION OF
BLOOD SATURATION FROM
PHOTOPLETHYSMOGRAPHY

Relatrice:
Dott.ssa Agnese Sbrollini

Rapporto Finale di:
Dafne Fiumani

Correlatori:
Dott. Andrea Tigrini

Prof.ssa Laura Burattini

ABSTRACT

L'inferenza statistica può essere utilizzata per vari scopi, tra cui la stima della saturazione sanguigna da fotoplethysmografia, analizzando come i sensori basati sul segnale fotoplethysmografico funzionano mettendo in evidenza i punti di forza come le criticità che essi presentano. Per prima cosa è necessario capire perché misurare il livello di ossigeno del sangue è così importante e per fare ciò vanno considerate le caratteristiche del sistema circolatorio, il quale permette di distribuire l'ossigeno e i nutrienti a tutti gli organi, i tessuti e le cellule dell'organismo e di eliminare l'anidride carbonica e le altre sostanze di scarto. Inoltre, l'emoglobina è una proteina globulare composta da quattro catene proteiche, ciascuna contenente un gruppo eme non proteico. Ogni gruppo eme della molecola è in grado di legarsi, mediante una reazione reversibile, con una molecola di ossigeno attraverso l'ossidazione di un atomo di Fe^{2+} . Lo strumento principe per misurare la saturazione sanguigna a partire dal segnale fotoplethysmografico è il pulsossimetro il cui funzionamento è basato sulla legge di Lambert-Beer, la quale fornisce la relazione matematica per calcolare la quantità di luce trasmessa attraverso un mezzo. Infatti, in un fotoplethysmografo il sensore, da applicare sulla pelle, è costituito da uno o più LED che emettono un fascio di luce ad una certa lunghezza d'onda e con un'intensità nota. La radiazione emessa, dopo aver attraversato i tessuti sottostanti e aver ridotto la propria intensità, viene acquisita da un fotorilevatore (PD, photodetector) che ne quantifica l'attenuazione convertendo l'intensità della luce in un segnale elettrico proporzionale ad essa.

Una persona sana dovrebbe avere un livello di saturazione sanguigna dal 97% al 99% e la misura viene fatta sulla punta del dito del paziente o sul lobo dell'orecchio, in quanto in questi punti si ottengono risultati più precisi che in altre parti del corpo essendo zone molto vascolarizzate. I raggi rossi e infrarossi attraversano il sangue e la quantità di luce ricevuta dal rilevatore indica la quantità di ossigeno che è legata all'emoglobina. I sensori fotoplethysmografici presentano però dei problemi che ne limitano l'affidabilità corrompendone la misura. Il principale di questi problemi corrisponde agli artefatti dovuti al movimento. Un ulteriore aspetto critico potrebbe essere l'errato posizionamento del sensore da parte del personale medico o dell'utilizzatore stesso, infatti se posizionato male il dispositivo fornirà probabilmente una misura errata. Altri fattori in grado di modificare la misurazione sono i coloranti all'interno dei tessuti e le forme ereditarie di emoglobina anormale.

Masimo Signal Extraction Technology (SET) è la tecnologia più affermata per l'estrazione dei valori di saturazione sanguigna a partire dal segnale fotoplethysmografico, in grado di seguire i casi di bassa perfusione e quelli interessati da artefatti da movimento.

La pulsossimetria Masimo SET utilizza un nuovo modello concettuale di assorbimento della luce e impiega la trasformata di saturazione discreta (DST). Tuttavia, è stato sviluppato un nuovo algoritmo

che si è mostrato più robusto rispetto alla DST. Si tratta della trasformata di saturazione discreta di correlazione minima (MCDST).

Un progresso chiave negli ultimi anni è stato il movimento verso il monitoraggio dei segni vitali utilizzando metodologie fotopletismografiche senza contatto, in cui una videocamera posizionata entro due metri dal soggetto viene utilizzata per stimare i livelli di saturazione del sangue, la frequenza cardiaca e potenzialmente la frequenza respiratoria. Il monitoraggio senza contatto rappresenta un progresso significativo e fondamentale nei metodi clinici per tenere sotto controllo i segni vitali.

Infine, si consideri uno studio in cui, partendo da un database costituito dai valori del segnale fotopletismografico di 60 soggetti e dai livelli gold standard di saturazione sanguigna, si cerca di ricavare i valori stimati di saturazione una volta ottenuti quelli dei rapporti tra il segnale rosso e quello infrarosso. Per valutare la correlazione tra le variabili considerate si utilizza la regressione; quindi, partendo dalla variabile indipendente o esplicativa si dovrebbero ricavare i valori della variabile dipendente o di risposta. Si analizzano diverse tipologie di regressione per vedere se la bontà del fitting migliora o peggiora e se quindi il modello utilizzato è un buon modello predittivo. Tuttavia, la correlazione rimane in tutti i casi analizzati piuttosto bassa. Infatti, non risulta possibile stimare i valori di SpO₂ e ciò è principalmente dovuto al fatto che i valori Gold Standard di SpO₂ considerati si trovano tutti nell'intorno di uno stesso punto non permettendo dunque una buona correlazione con i valori stimati dei rapporti rosso su infrarosso. I risultati peggiori si hanno con la regressione lineare dove il coefficiente di determinazione R^2 , che più si avvicina ad 1 meglio è in termini di potere predittivo del modello, è pari a 0.02364.

Considerando quella polinomiale il fitting tende a migliorare man mano che si aumenta il grado del polinomio ma senza arrivare effettivamente ad una buona correlazione tra le variabili. Il miglior risultato ottenibile si ha con la smoothing spline, con un R^2 pari a 0.5698. Va considerato però che i valori Gold standard sono quelli migliori, sono i valori di saturazione sanguigna che un soggetto in buona salute dovrebbe avere. Tali valori però ricadono in un range molto stretto. Ciò significa che non si può usare lo stesso modello predittivo nel caso in cui ci sia un soggetto anomalo in termini di livello assunto di SpO₂ e questa è una problematica tutt'oggi non risolta e aperta.

INDICE

INTRODUZIONE	I
CAPITOLO 1 - ELEMENTI DI ANATOMIA E FISIOLOGIA DEL SISTEMA CIRCOLATORIO	
1.1 Generalità sul Sistema Circolatorio.....	1
1.2 Cuore e valvole cardiache.....	4
1.3 Emoglobina e legame con l'ossigeno.....	6
CAPITOLO 2 -FOTOPLETISMOGRAFIA E PRINCIPIO DI FUNZIONAMENTO	
2.1 Legge di Lambert-Beer.....	9
2.2 Fotopletismografia.....	13
2.3 Componenti di un sensore fotopletismografico.....	20
2.4 Fattori che influenzano il segnale fotopletismografico.....	22
CAPITOLO 3 - PULSOSSIMETRIA	
3.1 Pulsossimetria e principi alla base del funzionamento.....	24
3.2 Limiti della pulsossimetria.....	30
3.3 Altri fattori in grado di influenzare la misurazione.....	32
3.4 Importanza del controllo della saturazione di ossigeno.....	35
CAPITOLO 4 - STRUMENTAZIONE E TECNOLOGIE	
4.1 Applicazioni cliniche.....	37
4.2 Analisi di mercato e tecnologie utilizzate.....	39
4.2.1 Approfondimento sull'algoritmo MCDST.....	46
4.3 Procedura di calibrazione dello strumento.....	48
4.4 Sviluppi futuri.....	50

CAPITOLO 5 - MODELLI MATEMATICI PER L'INFERENZA DELLA SATURAZIONE SANGUIGNA DA FOTOPLETISMOGRAFIA

5.1 Database.....52
5.2 Metodo.....53
5.3 Risultati.....55
5.4 Discussione.....64

CONCLUSIONE.....II

BIBLIOGRAFIA.....III

SITOGRAFIA.....VII

RINGRAZIAMENTI.....VIII

INTRODUZIONE

La fotopletismografia (PPG) è una tecnica ottica non invasiva semplice ed economica che può essere utilizzata per rilevare le variazioni di volume del sangue nel letto microvascolare di un certo tessuto e viene spesso utilizzata per effettuare misurazioni sulla superficie della pelle. La forma d'onda PPG, nota anche come forma d'onda del pulsossimetro è una delle forme d'onda cliniche più comunemente visualizzate e fu descritta per la prima volta negli anni '30. Questa comprende una forma d'onda fisiologica pulsatile attribuita a variazioni cardiache sincrone nel volume sanguigno ad ogni battito cardiaco ed è sovrapposta ad una linea di base che varia lentamente con varie componenti di frequenza più basse attribuite alla respirazione, all'attività del sistema nervoso simpatico e alla termoregolazione [1]. Sebbene le origini dei componenti del segnale PPG non siano completamente comprese, è generalmente accettato che possano fornire preziose informazioni sul sistema cardiovascolare. Nel corso degli ultimi anni c'è stata una rinascita di interesse per la tecnica, guidata dalla domanda di tecnologia a basso costo, semplice e portatile per le cure primarie e le strutture cliniche. La tecnologia PPG è stata utilizzata in un'ampia gamma di dispositivi medici disponibili in commercio per misurare il livello di saturazione di ossigeno dell'emoglobina presente nel sangue arterioso (SpO₂), la pressione sanguigna e la gittata cardiaca, valutare la funzione autonoma e anche rilevare malattie vascolari periferiche.

L'ossigeno (O₂), elemento indispensabile per la respirazione cellulare e dunque per la sopravvivenza, viene trasportato nel sangue attraverso due meccanismi distinti: la sua dissoluzione nel plasma ed il suo legame con l'emoglobina contenuta negli eritrociti. Dal momento che l'ossigeno è scarsamente solubile in soluzioni acquose, la sopravvivenza dell'organismo umano è subordinata alla presenza di quantitativi adeguati di emoglobina. Infatti, la quasi totalità dell'ossigeno presente in un dato volume di sangue è legato all'emoglobina e trasportato dagli eritrociti, i quali risultano essere l'unità funzionale del trasporto di gas respiratori all'interno del sangue.

Lo scopo di questa tesi è analizzare come dal segnale PPG sia possibile ottenere una stima dei valori di SpO₂ facendo uso di appositi strumenti, primo fra tutti il pulsossimetro. Più precisamente, sarà individuata la migliore funzione che permette di inferire tramite regressione il livello di saturazione di ossigeno dalle misure di fotopletismografia fornite.

Grazie a tali dispositivi, come appunto il pulsossimetro, la qualità della vita dei pazienti con malattia cronica (es. diabete, disturbi cardiovascolari, patologie respiratorie) è migliorata. Una delle principali conseguenze è la notevole diminuzione del tasso di ospedalizzazione, in quanto non è necessario che il paziente rimanga nel centro medico. Inoltre, i sistemi di telemedicina sono comunemente impiegati non solo per tenere sotto osservazione i pazienti fragili, ma anche da soggetti sani per sostenere uno stile di vita salutare.

CAPITOLO 1 - ELEMENTI DI ANATOMIA E FISIOLOGIA DEL SISTEMA CIRCOLATORIO

1.1 Generalità sul Sistema Circolatorio

Il sistema circolatorio permette di distribuire l'O₂ e i nutrienti a tutti gli organi, i tessuti e le cellule dell'organismo e di eliminare l'anidride carbonica (CO₂) e le altre sostanze di scarto.

Inoltre, serve a veicolare importanti componenti del sistema immunitario (i globuli bianchi) e altre molecole che svolgono diverse funzioni nell'organismo (come gli ormoni) che, proprio mediante la fitta rete che compone il sistema circolatorio, riescono a spostarsi da un organo all'altro e da un tessuto all'altro a seconda delle necessità dell'organismo.

Il sistema cardiovascolare comprende la pompa cardiaca (il cuore) e i condotti vascolari (i vasi sanguigni). Il flusso sanguigno viaggia all'interno dei vasi e viene pompato in tutto il corpo. A causa della loro funzione di trasporto, cuore e vasi sono indicati come sistema circolatorio e lo scambio tra i tessuti di gas respiratori, nutrienti, calore e così via è possibile attraverso il sangue. In particolare, i vasi sanguigni si distinguono in capillari, arterie e vene.

I capillari fanno da ponte tra i vasi arteriosi e quelli venosi, e sono deputati allo scambio di sostanze tra sangue e tessuti irrorati. Grazie alle loro sottilissime pareti costituite da un unico strato di cellule, l'endotelio, e alla bassa velocità con cui il sangue circola al loro interno, i capillari possono facilmente scambiare gas respiratori, nutrienti, enzimi, ormoni e sostanze di rifiuto. I prodotti di scarto e l'anidride carbonica passano dalle cellule attraverso le pareti dei capillari per ritornare nel flusso sanguigno.

Per quanto riguarda le arterie, le loro pareti spesse ed elastiche sono costituite da tre strati: quello più interno (tonaca intima) è uno strato di cellule endoteliali, l'intermedio (tonaca media) è formato da tessuto muscolare liscio, mentre il più esterno (tonaca esterna o avventizia) è formato da tessuto connettivo molto ricco di fibre elastiche. La presenza di tessuto muscolare ed elastico permette alle arterie di accumulare, dilatandosi, l'energia impressa alla massa sanguigna dalla contrazione del cuore; quando questo si rilassa tra una contrazione e l'altra, l'energia accumulata dalle arterie viene ceduta lentamente alla colonna ematica diretta in periferia. In questo modo le arterie contribuiscono a trasformare i flotti ematici intermittenti, provenienti dal cuore, in un flusso continuo (laminare) essenziale per consentire i normali scambi a livello capillare. Al pari delle arterie, le vene sono costituite da tre strati, ma le loro pareti sono meno estensibili e spesse rispetto alle arterie di pari calibro; ciò permette il transito di grosse quantità di sangue senza opporre una grossa resistenza. Lungo alcune vene, in particolare in quelle di maggiori dimensioni localizzate a livello degli arti

inferiori, sono dislocate speciali valvole, dette a mezzaluna o a nido di rondine, che assicurano l'unidirezionalità del flusso ematico in senso centripeto (dalla periferia al cuore).

Nella figura 1.1 è descritto il meccanismo di pompaggio. Questo processo è svolto dal cuore e porta all'ossigenazione e alla deossigenazione del sangue [2]. È possibile distinguere tra:

1. Circolazione polmonare (o piccola circolazione): nel ventricolo destro, il sangue disossigenato viene trasportato ai polmoni attraverso l'arteria polmonare. Nei polmoni, la CO₂ viene rilasciata agli alveoli polmonari attraverso i capillari. A questo punto il sangue viene ossigenato perché al suo interno vengono rilasciate le molecole di O₂.

2. Circolazione sistemica (o grande circolazione): il sangue ossigenato ritorna al cuore, nell'atrio sinistro attraverso le vene polmonari. Il flusso sanguigno procede dal ventricolo sinistro e viene espulso nell'intero sistema, dal cuore ai tessuti. Dopo l'interazione tra tessuti e sangue, questo viene disossigenato e ritorna nell'atrio destro.

La circolazione sistemica e quella polmonare si realizzano durante il ciclo cardiaco, composto da una fase di rilassamento ed una di contrazione, denominate rispettivamente diastole e sistole. Durante le due fasi, prima il sangue entra negli atri e nei ventricoli, poi li lascia alla fine del ciclo. Il ciclo cardiaco ha una durata di circa 0,8 s ed è formato dai seguenti passaggi consecutivi:

- la fase diastolica, di circa 0,4 s. Il miocardio è rilassato, le valvole atrioventricolari sono aperte e il sangue entra spontaneamente negli atri e nei ventricoli;
- la sistole atriale, di circa 0,1 s. Gli atri si svuotano completamente, spingendo il sangue ai ventricoli ancora in fase diastolica;
- la sistole ventricolare, di circa 0,3 s. Il livello di pressione nei ventricoli diventa molto alto e questo porta all'espulsione del sangue nell'aorta e nell'arteria polmonare.

Durante la sistole ventricolare gli atri sono in diastole e al termine dell'espulsione del sangue dai ventricoli il ciclo cardiaco ricomincia.

La frequenza cardiaca è definita come il numero di battiti cardiaci al minuto (bpm). Il valore della frequenza cardiaca dipende da diversi fattori: età, temperatura dell'aria, peso, condizioni individuali (cioè a riposo o in movimento), possibili malattie cardiovascolari. Tuttavia, l'intervallo normale di frequenza cardiaca negli adulti è di circa 60 - 100 bpm a seconda delle condizioni fisiche del soggetto, mentre per i bambini (età 6 - 15) l'intervallo normale è di circa 70 - 100 bpm [3].

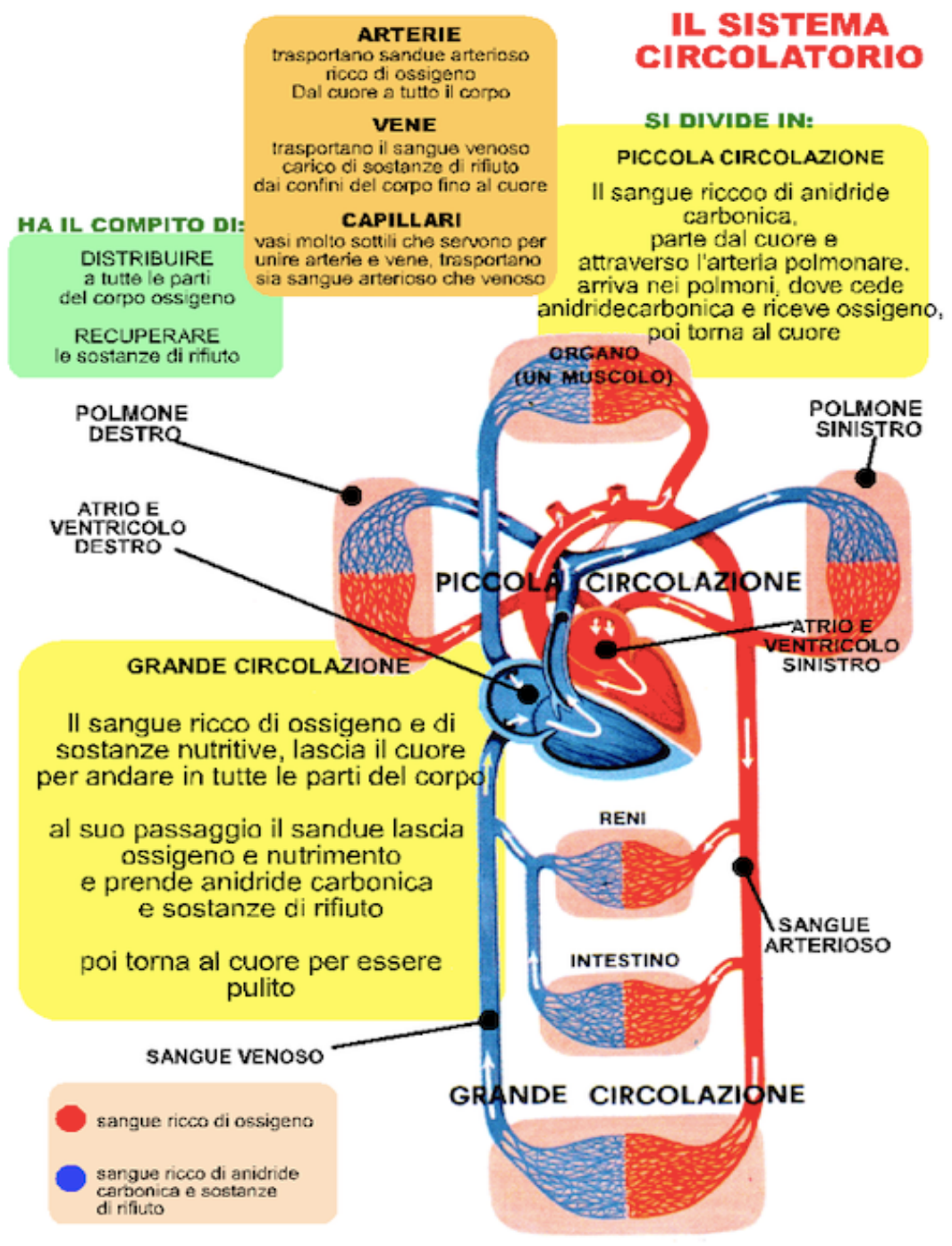


Figura 1.1 Sistema circolatorio

1.2 Cuore e valvole cardiache

Il cuore è un organo cavo costituito prevalentemente da un tessuto muscolare striato, il miocardio, la cui funzione è quella di pompare il sangue nel sistema circolatorio. Il cuore è suddiviso in quattro camere: due camere superiori, atrio destro e sinistro, e due camere inferiori, ventricolo destro e sinistro (Figura 1.2). La parte sinistra e la parte destra del cuore funzionano come due pompe (l'una della circolazione sistemica e l'altra della circolazione polmonare) e la ritmica alternanza di contrazioni e rilasciamenti delle camere cardiache permette la circolazione del sangue.

Dal momento che il sangue pompato dal muscolo cardiaco deve scorrere in un'unica direzione, è molto importante il ruolo delle quattro valvole cardiache, rappresentate in Figura 1.3, che impediscono il reflusso del sangue stesso all'interno del cuore. Le valvole sono composte da un tessuto sottile ma estremamente resistente, e attaccate al muscolo cardiaco attraverso un meccanismo di cerniera flessibile, chiamato *annulus* [4].

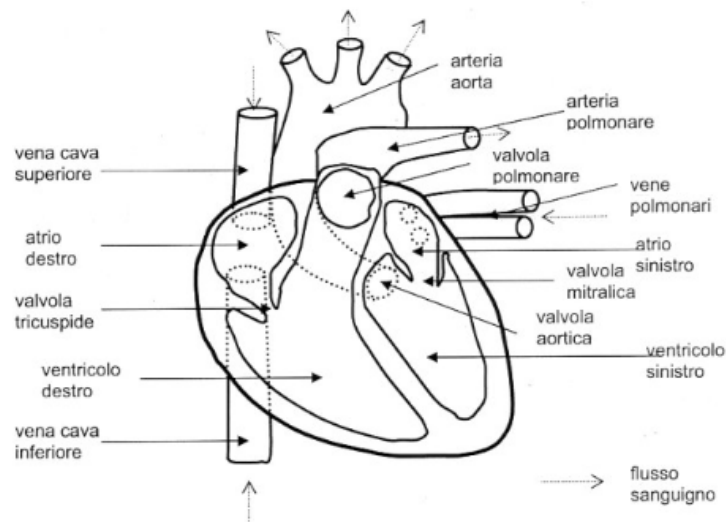


Figura 1.2 Il cuore (vista in sezione anteriore)

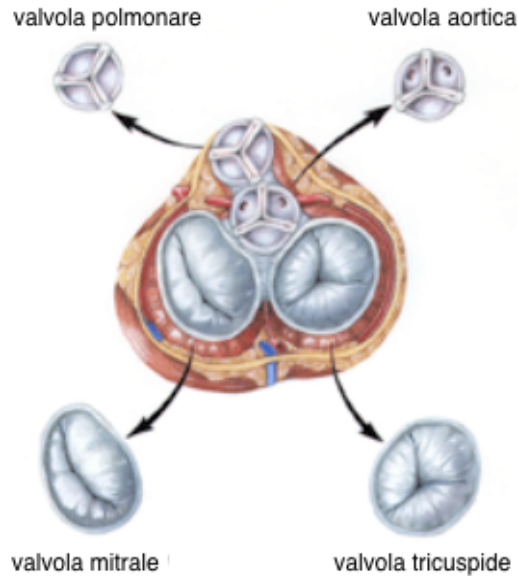


Figura 1.3 Le valvole cardiache

Le valvole cardiache che, come mostra la Figura 1.3, giacciono tutte su un medesimo piano, sono [5]:

- la valvola *Mitrale* o bicuspidi: è localizzata tra l'atrio e il ventricolo sinistri ed è composta da due lembi, che sono congiunti al cuore da un anello valvolare. È composta inoltre da strutture simili a delle corde che uniscono i lembi al muscolo cardiaco;
- la valvola *Aortica*: è localizzata alla giunzione tra il ventricolo sinistro e l'aorta ascendente. La valvola ha tre cuspidi che si inseriscono su un anello di tessuto. Subito a valle della valvola, la radice aortica presenta dei rigonfiamenti cavi della propria parete in corrispondenza di ciascuna cuspidi, denominati *seni di Valsalva*;
- la valvola *Tricuspide*: è collocata tra l'atrio e il ventricolo destri, ed è composta da tre lembi. Inoltre, questa valvola è composta da un anello (o *annulus*) valvolare che congiunge i lembi al cuore, e da corde (o *chordae*) muscolari che uniscono i lembi valvolari al muscolo cardiaco;
- la valvola *Polmonare*: è la valvola più piccola delle quattro valvole cardiache. È localizzata tra il ventricolo destro e l'arteria polmonare ed è inserita direttamente sul muscolo della parte più distale del ventricolo destro.

L'apertura e la chiusura delle valvole cardiache sono 'passive', sono cioè sostanzialmente indotte, non da attività muscolare ma da differenze di pressione tra monte e valle della valvola favorevoli al movimento dei lembi.

1.3 Emoglobina e legame con l'ossigeno

Prima di proseguire con la trattazione vanno introdotte alcune semplici caratteristiche proprie dell'emoglobina e della sua curva di dissociazione che sarà ripresa più avanti. L'emoglobina è una proteina globulare composta da quattro catene proteiche, ciascuna contenente un gruppo eme non proteico [4b]. Ogni gruppo eme della molecola è in grado di legarsi, mediante una reazione reversibile, con una molecola di ossigeno attraverso l'ossidazione di un atomo di Fe^{2+} . Una molecola di emoglobina può trasportare un massimo di quattro molecole di ossigeno dando origine ad ossiemoglobina. Il legame dell'ossigeno con l'emoglobina è reversibile e dipende dalla pressione parziale di questo gas (PO_2). Nei capillari polmonari, dove la PO_2 plasmatica aumenta per via della diffusione di ossigeno dagli alveoli, l'emoglobina si lega all'ossigeno. In periferia, dove l'ossigeno è impiegato nel metabolismo cellulare e la PO_2 plasmatica scende, l'emoglobina cede l'ossigeno ai tessuti. La pressione parziale di un gas come l'ossigeno contenuto in una miscela di gas (come ad esempio l'aria atmosferica), è definita come la pressione che questo gas avrebbe se occupasse da solo lo spazio considerato.

Un gas diffonde da un punto a maggior concentrazione (pressione parziale più alta) ad un punto a minor concentrazione (pressione parziale più bassa). A livello polmonare, dove l'aria degli alveoli è a stretto contatto con le sottili pareti dei capillari sanguigni, le molecole di ossigeno passano nel sangue poiché la PO_2 nell'aria alveolare è superiore alla PO_2 del sangue. Di conseguenza l'ossigeno diffonde secondo il proprio gradiente di concentrazione dagli alveoli verso i capillari. Il passaggio si arresta nel momento in cui la PO_2 nel sangue che lascia i polmoni eguaglia quella atmosferica negli alveoli. Quando il sangue arterioso raggiunge i capillari dei tessuti, il gradiente di concentrazione si inverte e l'ossigeno diffonde dal plasma alle cellule. La diffusione si arresta quando il sangue capillare venoso raggiunge la stessa pressione parziale di ossigeno dell'ambiente intracellulare circostante. La pressione parziale dell'aria alveolare può scendere qualora la ventilazione polmonare risulti inadeguata, o le pareti degli alveoli risultino per qualche ragione più spesse.

La relazione fisica tra la PO_2 plasmatica e la quantità di ossigeno legata all'emoglobina è stata studiata in vitro (tipicamente tale studio viene effettuato a pH 7.4 e ad una temperatura di 37°C) e viene rappresentata dalla caratteristica curva di dissociazione dell'emoglobina in Fig. 1.4 [5b].

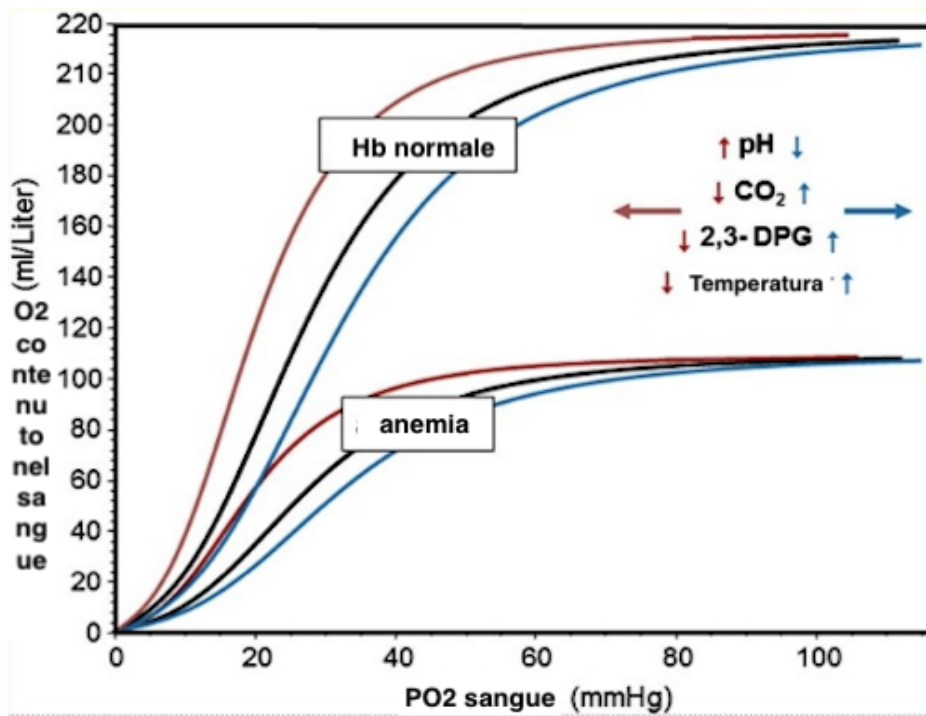


Figura 1.4 Curva di dissociazione dell'emoglobina

In tale curva è presente un'ampia regione a bassa pendenza verso valori più alti di pressione parziale. Il fatto che tale regione risulti così ampia ed in prossimità del 100% di saturazione fornisce un importante margine di sicurezza. Sebbene la PO_2 a livello degli alveoli sia normalmente pari a 100 mmHg, anche ad una pressione parziale di ossigeno intorno ai 70 mmHg (evenienza tipica di alcune malattie o della permanenza in alta quota) le percentuali di emoglobina saturata restano vicine al 100%.

Si analizzano ora alcuni importanti fenomeni in grado di influenzare la dissociazione dell'emoglobina. Il primo fra tutti è l'effetto Bohr, ossia l'effetto che hanno le variazioni delle concentrazioni di H^+ e CO_2 sul rilascio dell'ossigeno. Dove c'è più CO_2 disciolta in forma di Bicarbonato (HCO_3^-) l'emoglobina rilascia più facilmente ossigeno e si carica di anidride carbonica (sempre in forma di bicarbonato) (Fig. 1.4).

Lo stesso effetto si ottiene aumentando la concentrazione di ioni H^+ , ossia abbassando il pH e quindi acidificando il sangue: tanto più diminuisce il pH ematico e tanto meno ossigeno rimane legato

all'emoglobina [5b]. Non a caso, nel sangue l'anidride carbonica si trova disciolta prevalentemente in forma di acido carbonico (H_2CO_3), che si dissocia secondo la reazione (1):



Come anticipato, in ambiente acido l'emoglobina rilascia più facilmente l'ossigeno, mentre in ambiente basico il legame con l'ossigeno è più forte (Fig. 1.4).

L'effetto Bohr risulta molto importante durante l'esercizio fisico. Infatti, nei tessuti maggiormente esposti allo sforzo si assiste ad un aumento locale della pressione parziale di anidride carbonica, quindi dell'acidità ematica. Per quanto esposto, tutto ciò favorisce la cessione di ossigeno ai tessuti, spostando verso destra la curva di dissociazione dell'emoglobina.

Tra gli altri fattori in grado di modificare l'affinità dell'emoglobina per l'ossigeno vi è poi la temperatura (Fig. 1.4). In particolare, è stato misurato empiricamente che l'affinità dell'emoglobina per l'ossigeno diminuisce con l'aumento della temperatura corporea [5b]. Questo è particolarmente vantaggioso per ambienti freddi, dal momento che la temperatura del sangue polmonare (a contatto con l'aria dell'ambiente esterno) è minore di quella raggiunta a livello tissutale, dove la cessione di ossigeno risulta quindi facilitata.

Un ulteriore agente in grado di modificare la curva di dissociazione dell'emoglobina è la presenza del 2,3 difosfoglicerato (2,3 – DPG) (Fig. 1.4). Tale molecola è un intermedio della glicolisi. Se le sue concentrazioni all'interno del globulo rosso aumentano, l'affinità dell'emoglobina per l'ossigeno diminuisce, facilitando quindi il rilascio di ossigeno ai tessuti. Non a caso, le concentrazioni di 2,3 difosfoglicerato all'interno dei globuli rossi aumentano, ad esempio, nelle anemie, nell'insufficienza cardiopolmonare e durante il soggiorno in altura. In generale, l'effetto del 2,3 – DPG è relativamente lento, specie se paragonato alla rapida risposta alle variazioni di pH, temperatura e pressione parziale di anidride carbonica. Dunque, nella figura 1.4, oltre all'andamento del contenuto di ossigeno nel sangue al variare della sua pressione parziale, vengono mostrati anche le variazioni su tale andamento indotte dalla variazione di alcuni fattori come temperatura, presenza di CO_2 nel sangue, pH e presenza di 2,3 difosfoglicerato (2,3 – DPG), il tutto sia nel caso di persona sana che nel caso di persona anemica.

CAPITOLO 2 -FOTOPLETISMOGRAFIA E PRINCIPIO DI FUNZIONAMENTO

2.1 Legge di Lambert-Beer

Per comprendere come il pulsossimetro permetta di ricavare il livello di ossigeno presente nel sangue si fa riferimento alla legge di Lambert-Beer la quale fornisce la relazione matematica per calcolare la quantità di luce trasmessa attraverso un mezzo nelle seguenti condizioni:

- i fotoni interagiscono con un mezzo omogeneo che contiene un elemento assorbente;
- il fascio di luce sul mezzo è monocromatico e i singoli fotoni sono paralleli tra loro;
- il fascio di luce incidente è uguale alla somma della quantità di luce trasmessa e della quantità di luce assorbita. Pertanto, l'effetto della dispersione nel mezzo non viene preso in considerazione.

Considerando le ipotesi precedenti, l'ampiezza I_0 del raggio incidente si attenua quando entra nella materia, venendo parzialmente assorbito cosicché il raggio effettivamente trasmesso ha una nuova ampiezza I_1 . L'ampiezza diminuisce esponenzialmente (2) in base alla distanza percorsa [6]:

$$I_1 = I_0 e^{-\epsilon_{\lambda}cd} \quad (2)$$

Dove:

- ϵ_{λ} è il coefficiente di estinzione ($\text{mol}^{-1} \text{L cm}^{-1}$) (o coefficiente di assorbimento molare) della sostanza assorbente all'interno della porzione di materia irradiata, specifico per la lunghezza d'onda;
- c è la concentrazione della sostanza assorbente (mol L^{-1});
- d è il cammino ottico (cm).

Un raggio di luce monocromatica, con una certa lunghezza d'onda λ , è una forma di radiazione elettromagnetica che possiede una natura corpuscolare e che può essere vista come un flusso di fotoni aventi una certa energia. La sua intensità è proprio l'energia trasportata dalla radiazione nell'unità di tempo attraverso una superficie unitaria perpendicolare alla direzione di propagazione. Quando un raggio di luce monocromatica attraversa con una data intensità I_0 un campione omogeneo di materia, l'intensità del raggio emergente dalla superficie opposta I_1 risulta minore di I_0 se la materia assorbe parte della radiazione, mentre si ha $I_0 = I_1$ se non vi è alcun assorbimento da parte del mezzo (Fig. 2.1).

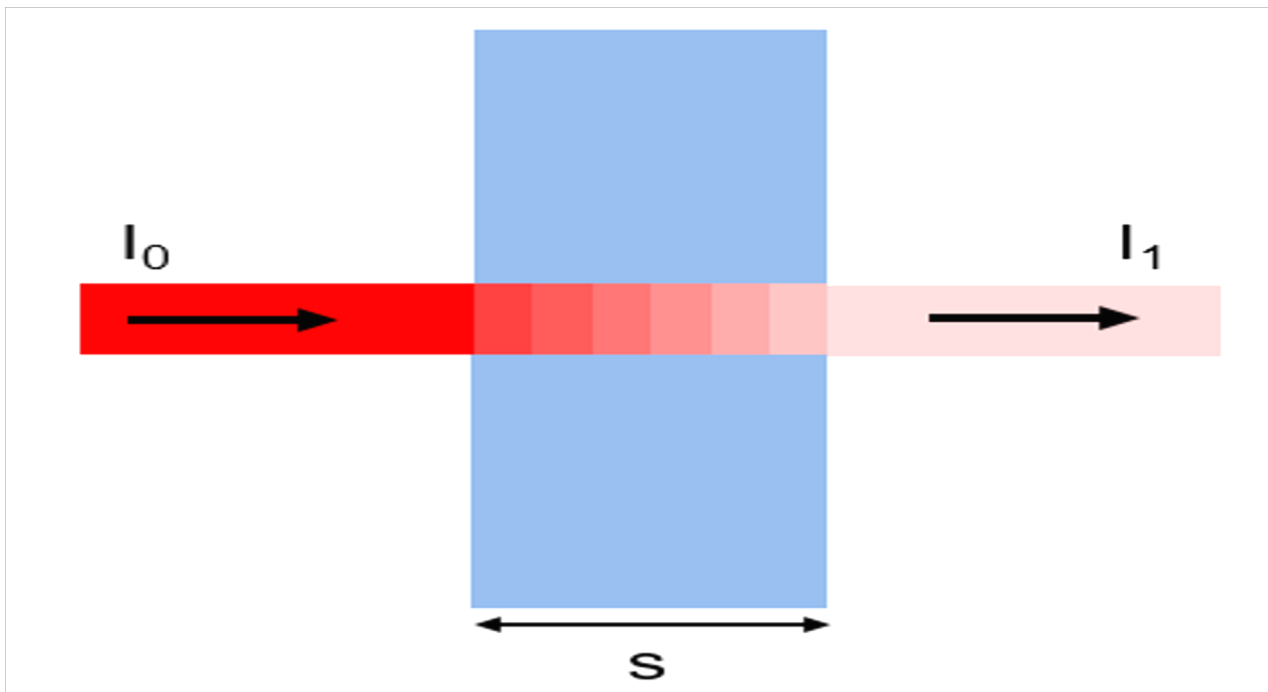


Figura 2.1 Assorbimento da parte di un mezzo di un raggio incidente avente un'intensità maggiore di quella del raggio emergente

Ciò che accade è che una frazione dei fotoni vengono “assorbiti” da parte del mezzo. Ogni sostanza attraverso la quale viaggia la luce ha un proprio spettro di assorbimento, ovvero un’attitudine ad assorbire la radiazione elettromagnetica in funzione della lunghezza d’onda che essa possiede. Prima di approfondire l’applicazione di tale principio in ambito biomedico, bisogna tenere in considerazione che il corpo umano, che possiamo immaginare come una serie di strati e mezzi con differenti proprietà ottiche, non è omogeneo e pertanto ciascun tessuto assorbe in maniera differente la luce che lo attraversa. In figura 2.2 [7] è possibile osservare qual è lo spettro di assorbimento della pelle e del sottocute, in cui le varie sostanze assorbono in maniera differente al variare della lunghezza d’onda della luce incidente.

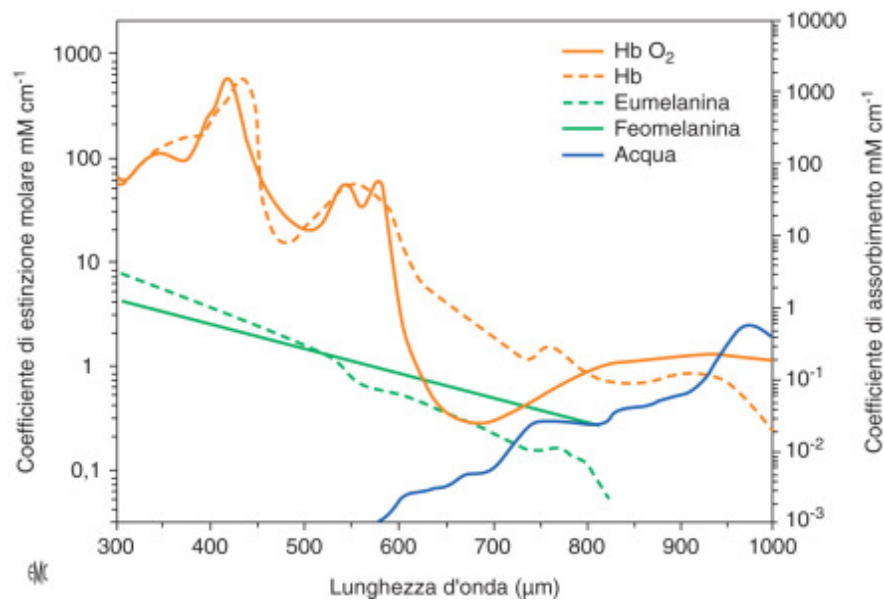


Figura 2.2 Spettro di assorbimento della pelle al variare della lunghezza d'onda

Dunque, i parametri che vengono estrapolati dalla legge di Lambert-Beer sono la trasmittanza T definita come (3):

$$T = \frac{I_1}{I_0} = e^{-\varepsilon_\lambda c d} \quad (3)$$

e l'assorbanza definita come in (4) [6]:

$$A_\lambda = -\ln(T) = \varepsilon_\lambda c d \quad (4)$$

Per $T = 1$ il mezzo è completamente trasparente al raggio di luce incidente, che attraversa il mezzo senza alcuna perdita di energia. Per $T = 0$, invece, il mezzo interrompe il passaggio dei fotoni e li assorbe completamente [7b].

Questa legge non può però essere utilizzata per calcolare l'assorbimento della luce in tessuti organici, senza opportune modifiche che tengano conto dell'assenza del presupposto di omogeneità dei tessuti attraversati e della differente diffusione ottica tra i vari strati di tessuto. L'equazione modificata (5) è la seguente [8]:

$$A_\lambda = (\varepsilon c d) \mu + G \quad (5)$$

Dove:

μ = Variazione nella lunghezza del tragitto ottico causata dalla diffusione ottica;

G = Fattore geometrico indipendente dall'assorbimento e tiene conto dell'intensità perduta a causa della diffusione ottica.

2.2 Fotopleletismografia

La fotopleletismografia è una tecnica ottica non invasiva che permette di rilevare le variazioni di volume sanguigno all'interno dei tessuti. Nell'ultimo decennio, il segnale PPG è stato sempre più preso in considerazione data la semplicità e la non invasività nella modalità di acquisizione e il recente sviluppo di dispositivi indossabili e portatili [1]. Nel caso di un'applicazione clinica, la variazione di volume sanguigno è data dalla pulsazione del flusso determinata dai battiti cardiaci, che si riflette dalle grandi arterie fino, con una minore intensità, alle vene [9]. In un fotopleletimografo il sensore, da applicare sulla pelle, è costituito da uno o più LED che emettono un fascio di luce ad una certa lunghezza d'onda e con un'intensità nota. La radiazione emessa, dopo aver attraversato i tessuti sottostanti e aver ridotto la propria intensità, viene acquisita da un fotorilevatore (PD, photodetector) che ne quantifica l'attenuazione convertendo l'intensità della luce in un segnale elettrico proporzionale ad essa. Parte della diminuzione di intensità rimane costante, ed è provocata dai tessuti attraversati che contengono molecole e strutture tissutali molto "compatte" e con poco sangue (come grasso, tessuto connettivo, melanina). Infatti, l'unico "mezzo" incontrato dalla luce che non provoca un assorbimento costante nel tempo è il sangue, poiché varia in volume ad ogni battito cardiaco. Così il PD riceve un segnale con due componenti distinte (Fig. 2.3), una continua (DC) ed una alternata (AC) [10].

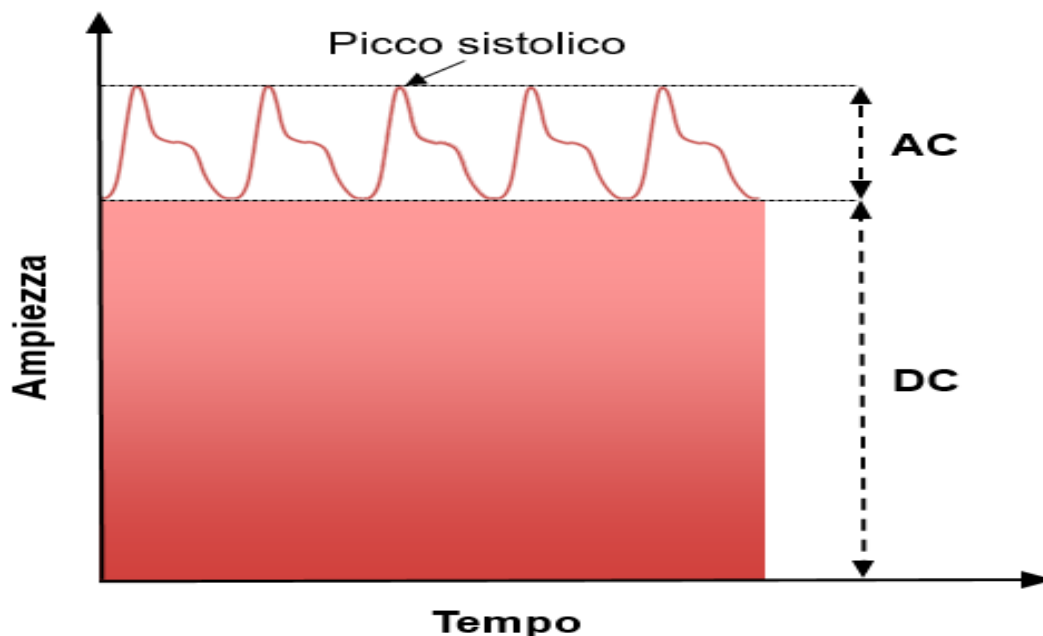


Figura 2.3 Componente continua ed alternata di un segnale PPG

La componente alternata varia la propria ampiezza ad ogni ciclo cardiaco, cioè quando vi è passaggio di sangue all'interno del vaso attraversato dal fascio luminoso e dunque una variazione di volume. Questa componente è circa l'1-2% di quella continua ed è la ragione per la quale il segnale ha bisogno di essere amplificato perché possa essere analizzato. Dato che la tecnica di misurazione si basa sull'assorbimento della radiazione, è molto importante conoscere le proprietà ottiche dei tessuti incontrati dal fascio luminoso. Il primo mezzo attraversato dalla luce emessa dal LED del sensore PPG è la pelle, che malgrado non produca una componente alternata, utile per la rilevazione di parametri fisiologici, può in certi casi rappresentare un ostacolo alla misurazione. Infatti, la quantità di melanina può interferire con la qualità del segnale rilevato. Procedendo fino agli strati sottocutanei vascolarizzati, numerosi studi [11] hanno descritto l'interazione tra la luce irradiata dal PPG e i tessuti, studiando i principali fattori che hanno un ruolo chiave nell'assorbimento della luce e che producono la componente alternata ricercata per le misurazioni dei parametri fisiologici. Questi studi hanno individuato una significativa variazione della componente AC dovuta principalmente sia all'orientamento degli eritrociti nel sangue, (cellule che riflettono significativamente la luce e si comportano come dei piccoli specchi), sia all'entità del volume di sangue e sia al movimento delle pareti dei vasi [1]. Come visto nella figura 2.3, la componente AC è in realtà sovrapposta a una componente quasi-DC molto più grande che si riferisce ai tessuti e al volume medio di sangue all'interno del campione. La figura 2.4 rappresenta l'aumentata attenuazione della luce associata all'aumento del volume del sangue microvascolare ad ogni battito cardiaco [1].

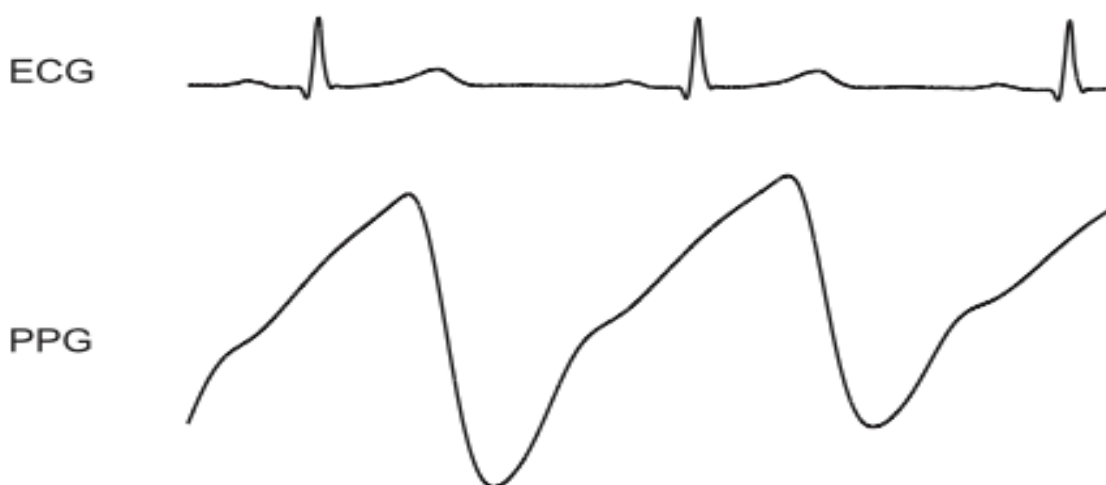


Figura 2.4 Componente AC del segnale PPG e corrispondente elettrocardiogramma (ECG)

Analizziamo più in dettaglio la forma d'onda del segnale PPG.

La natura pulsante del segnale PPG è correlata alle fasi del ciclo cardiaco. Nella figura 2.5 sono mostrate le principali caratteristiche del segnale. Il segnale PPG segue le fasi del ciclo cardiaco:

- fase anacrotica, corrispondente alla sistole ventricolare;
- fase catacrotica, corrispondente alla diastole ventricolare.

Nella fase catacrotica si può apprezzare la tacca dicrotica, la quale è sempre presente nel segnale dei soggetti sani e denota la buona compliance del vaso arterioso. I due costituenti principali estrapolati dal segnale PPG sono come già accennato [1,12]:

- Componente DC, è la componente continua del segnale collegata ad elementi a bassa frequenza, costituita da termoregolazione, pulsazioni del sistema nervoso simpatico e frequenza respiratoria;
- Componente AC, è la componente alternata del segnale associato alla variazione del volume sanguigno, durante il ritmo cardiaco battito-battito.

Le componenti alternate e continue del segnale PPG possono essere analizzate separatamente, ottenendo informazioni dettagliate sulle variazioni del volume sanguigno [4].

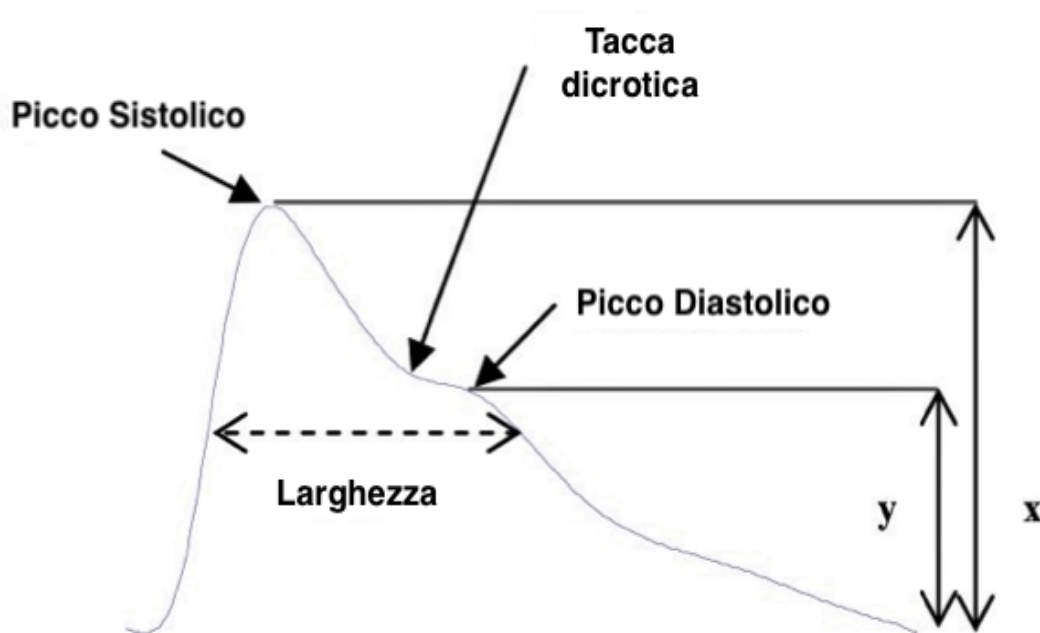


Figura 2.5 Forma d'onda segnale PPG

Vanno considerate le fasi del ciclo cardiaco. Nel corso della fase sistolica il volume di sangue aumenta e ci sono due conseguenze:

1. il sangue in afflusso ha una maggiore concentrazione di molecole di emoglobina e la quantità di luce assorbente aumenta;
2. a causa di (1), la quantità di luce che raggiunge il sensore diminuisce.

Allo stesso modo, durante la fase diastolica il volume del sangue diminuisce, la quantità di emoglobina nel sangue è inferiore rispetto al caso precedente e la quantità di luce che raggiunge il sensore aumenta.

Dopo l'inversione del segnale, il picco e il valore minimo del PPG corrispondono correttamente al picco sistolico (cioè fase anacrotica) e al picco diastolico (cioè fase catacrotica).

In 2.6 (a) è presente il segnale PPG prima delle fasi di elaborazione, nella configurazione non invertita; in 2.6 (b) il PPG elaborato nella configurazione inversa è rappresentato in rosso mentre in blu è raffigurata la forma d'onda ECG per confrontare la ricorrenza del picco R con il picco sistolico del segnale PPG [14].

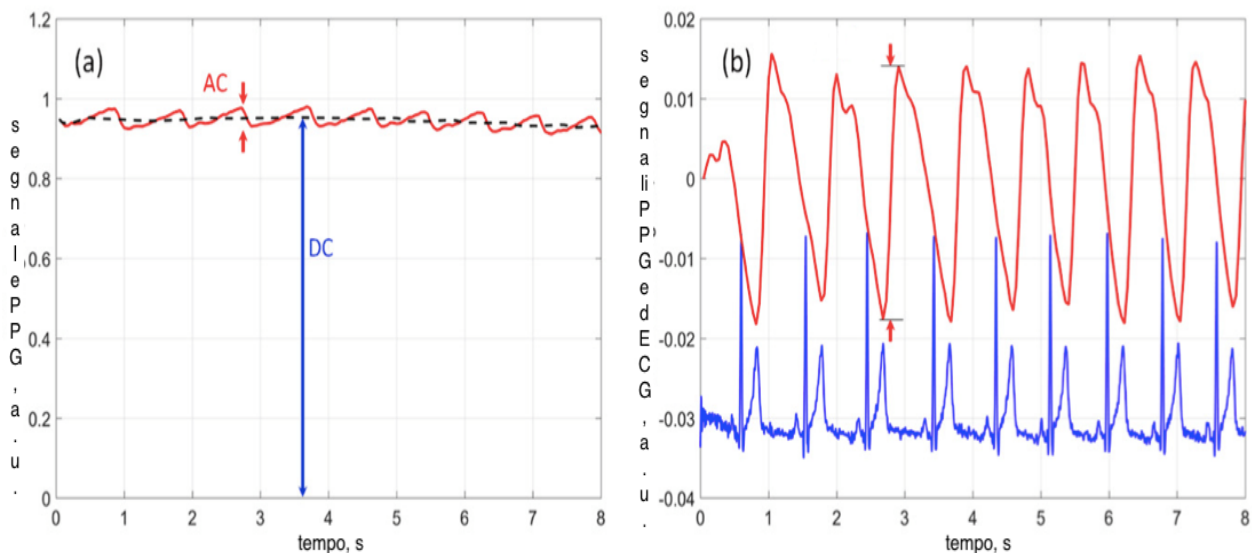


Figura 2.6 (a) Segnale PPG non invertito, (b) Segnale PPG invertito in rosso e segnale ECG in blu

La morfologia del segnale è influenzata da diversi fattori [4,7]:

1. concentrazione degli elementi assorbenti nel tessuto in osservazione. È correlata alla quantità di sangue nella sede di interesse che diminuisce e aumenta periodicamente;
2. distanza tra i LED e il fotorilevatore e profondità del vaso pulsante. L'ampiezza dell'impulso aumenta all'aumentare della distanza;
3. proprietà spettrofotometriche del sangue arterioso periferico alle lunghezze d'onda specificate;
4. temperatura cutanea;
5. orientamento dei globuli rossi rispetto al fascio di luce incidente;
6. flusso sanguigno nel sito di interesse, da cui dipende la concentrazione di emoglobina e quindi la saturazione di ossigeno nel sangue.

Esistono due differenti configurazioni di funzionamento in base alla disposizione relativa tra LED e PD [15]: una, “in trasmissione”, in cui il PD è posto dal lato opposto rispetto alla sorgente luminosa (la luce attraversa il tessuto perpendicolarmente alla direzione del flusso prima di essere rilevata), l’altra “in riflessione”, in cui il LED e il PD sono posti sullo stesso piano. In questo secondo caso, il PD rileva la parte della luce che, dopo aver effettuato una curvatura, incide sulla sua superficie (Fig. 2.7).

In genere, nella configurazione a riflessione, il segnale AC che si acquisisce ha un’ampiezza più piccola rispetto a quello ottenuto tramite la configurazione a trasmissione. Tuttavia, la configurazione a riflessione permette di costruire sensori più semplici e meno fastidiosi per l’utente se applicati, per esempio, nella cassa posteriore di un bracciale. Infatti, la quasi totalità di aziende che producono dispositivi per rilevare la frequenza cardiaca, utilizzano il sensore PPG nella configurazione a riflessione proprio per la possibilità di essere inserito in un dispositivo meno ingombrante e più confortevole.



Figura 2.7 Configurazione a trasmissione a sinistra e configurazione a riflessione a destra

Oltre le specifiche configurazioni appena descritte, i sensori PPG possono differire per un'altra caratteristica molto importante, che può incidere significativamente sulle prestazioni del sensore in base al particolare utilizzo a cui è destinato: la lunghezza d'onda della radiazione emessa dal LED. Va considerata la profondità di penetrazione (Fig. 2.8) all'interno del corpo, per una data lunghezza d'onda dell'emissione; ad alcune particolari lunghezze d'onda, può trovarsi il punto isobestico che è quella condizione in cui l'assorbanza di alcune sostanze diviene indipendente dalle caratteristiche delle sostanze stesse (una cattiva scelta della lunghezza d'onda potrebbe rendere difficile la misurazione dell'ossigenazione del sangue); l'acqua, contenuta in percentuali differenti in tutti i tessuti, ha una finestra di assorbimento molto ampia e in particolar modo assorbe le radiazioni a lunghezze d'onda più elevate come è possibile osservare in figura 2.2. Esiste comunque una finestra nello spettro di assorbimento dell'acqua che permette una trasmissione più agevole di luce rossa e infrarossa, motivo per il quale anche queste specifiche lunghezze d'onda sono frequentemente scelte come sorgente luminosa dei sensori PPG [11]. Come si nota dalla figura 2.2, la melanina tende ad assorbire le lunghezze d'onda più piccole e dunque luci come quella verde presentano elevati livelli di assorbimento. Tuttavia, la luce verde, proprio in virtù del fatto che ha una profondità di penetrazione minore, presenta un maggiore rapporto segnale/rumore [16].

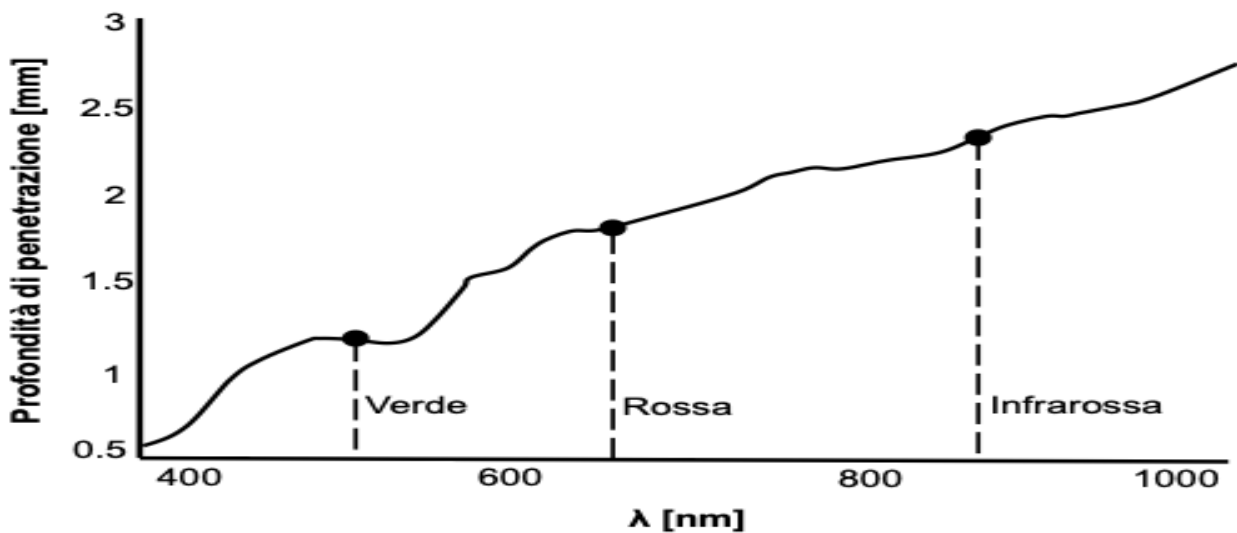


Figura 2.8 Profondità di penetrazione della luce nella pelle al variare della lunghezza d'onda

2.3 Componenti di un sensore fotoplethimografico

I sistemi PPG più moderni possono essere contenuti in piccoli circuiti integrati dalla grande affidabilità e precisione nelle misurazioni. Questo fatto ha anche permesso il loro utilizzo in dispositivi sportivi, come gli smartwatch, e in dispositivi clinici, come i pulsossimetri.

La luce viene generata per elettroluminescenza ed è assicurata da uno o più LED, che solitamente vengono scelti nella banda di luce verde, rossa o infrarossa. Sono di dimensioni molto contenute ($\approx 1 \times 1$ mm), con una vita utile maggiore di 10^5 ore e una larghezza di emissione di 50 nm. Sono in grado di generare poco calore e di funzionare in un ampio range di temperature, adatto per le applicazioni biomediche.

Come già accennato, un altro importante componente, atto a convertire la luce riflessa in energia elettrica, è il PD. È anch'esso di dimensioni molto ridotte e viene solitamente scelto abbinando le sue caratteristiche spettrali a quelle del LED. Il PD ha solitamente un campo di risposta che varia tra 400 a 1100 nm che è, pertanto, assolutamente conforme alle lunghezze d'onda tipicamente scelte per il LED.

I circuiti integrati su cui questi componenti principali sono montati, possiedono un sistema di amplificazione (amplificatore operazionale) ed un circuito di condizionamento costituito da filtri per eliminare dal segnale rumori indesiderati. La frequenza di un segnale PPG è all'incirca di 1-2 Hz, corrispondente alla frequenza del battito cardiaco e solitamente vengono utilizzati filtri passa banda con frequenza di taglio di 0.1 e 20 Hz per eliminare rumori ad alta (elettrici o di luce ambientale) e bassa frequenza (dovuti al movimento del corpo o del sensore). La giusta scelta della frequenza di taglio è molto importante poiché filtrare eccessivamente potrebbe compromettere il segnale, facendo perdere parte delle informazioni contenute in esso, mentre, filtrare troppo poco, potrebbe restituire un segnale quasi continuo, in cui la componente DC prevale e nasconde quella AC [17].

Nella figura 2.9 è rappresentato lo schema elettronico utilizzato nei sensori PPG.

In particolare, in 2.9 (a) è presente uno stadio amplificatore a transimpedenza (corrente-tensione) che converte l'intensità della luce sul fotodiode (PD) in una tensione di uscita dell'amplificatore ($V = I \times R$, guadagno di transimpedenza proporzionale al valore del resistore di retroazione R).

Invece nella figura 2.9 (b) sono riportati gli stadi di “modifica” del segnale che seguono l'amplificatore di transimpedenza. Tali stadi includono il filtraggio passa basso, il filtraggio passa alto e ulteriore amplificazione, inversione e interfacce di segnale. La componente AC e una misura della componente DC sono disponibili per l'analisi delle onde impulsive. Viene mostrato anche uno stadio driver a corrente costante per il LED PPG [1].

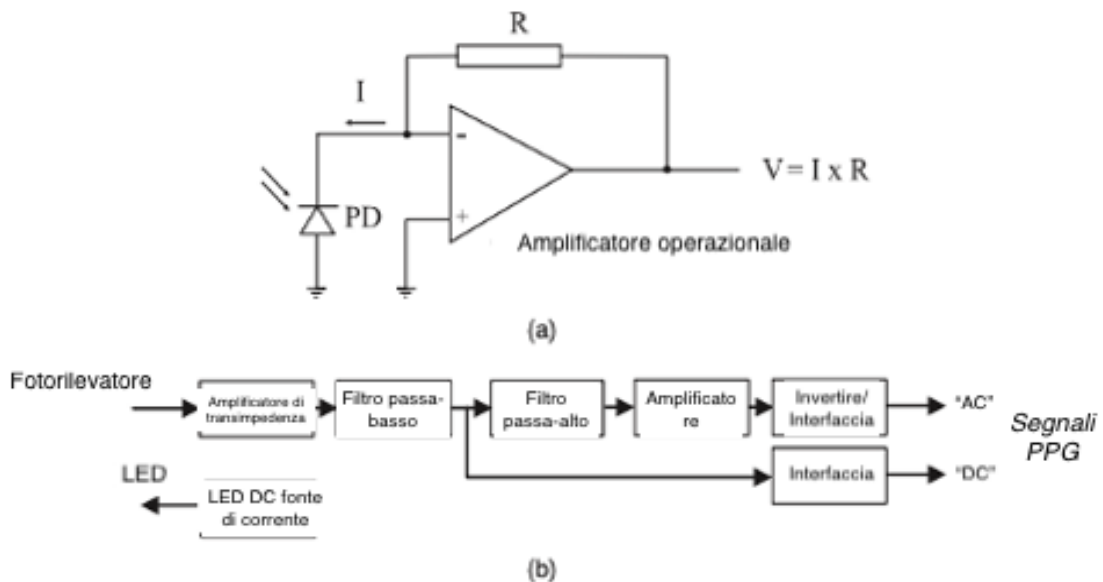


Figura 2.9 Blocchi elettronici utilizzati in un tipico sistema di misurazione PPG

2.4 Fattori che influenzano il segnale fotopleletismografico

Una delle caratteristiche rilevanti del segnale PPG è la dimensione del battito cardiaco che viene a volte indicato come ampiezza dell'impulso o altezza dell'impulso. Tuttavia, date le tendenze dei produttori di dispositivi medici a filtrare il PPG, ne viene limitata l'usabilità da parte del medico. I primi pulsossimetri, come l'Oxypleth di Novamatrix, avevano la capacità di disattivare o bloccare il grado di amplificazione dell'utente. Fisiologicamente, l'ampiezza del PPG è il risultato di una complessa interazione tra la gittata sistolica, la compliance vascolare e gli effetti della congestione tissutale.

Le condizioni che tendono a influenzare l'ampiezza del segnale PPG sono [18]:

- Ampiezza ridotta (impulsi più piccoli)
 - Vasocostrizione
 - Farmacologica: fenilefrina, efedrina
 - Fisiologica: freddo, stress chirurgico indotto

 - Aumento della congestione tissutale (venosa)
 - Posizione della mano più bassa del cuore (se misurata al dito)
 - Posizione Trendelenburg (misurata all'orecchio)
 - Laparoscopia addominale
 - Manovra di Valsalva

 - Bassa gittata sistolica (se ridotta in modo critico)

- Ampiezza aumentata (impulsi più grandi)
 - Vasodilatazione
 - Farmacologica: nitroprussiato
 - Fisiologica: riscaldamento, sedazione, sepsi
 - Anestetica: blocchi regionali

 - Diminuzione della congestione tissutale (venosa)
 - Posizione della mano più alta del cuore (se misurata al dito)

È importante sottolineare che il PPG ha dimostrato di essere sensibile anche a piccole quantità di flusso sanguigno pulsante. Non va confuso un grande impulso PPG con un'alta pressione arteriosa.

Infatti, non è insolito che l'ampiezza del PPG diminuisca durante aumenti significativi della pressione sanguigna. Inoltre, pur essendo chiaramente correlato alla gittata sistolica cardiaca soprattutto agli estremi, sembrano esserci troppi fattori confondenti per consentire la creazione di una relazione lineare diretta tra l'impulso PPG e la gittata cardiaca [18].

CAPITOLO 3 - PULSOSSIMETRIA

3.1 Pulsossimetria e principi alla base del funzionamento

La pulsossimetria, basata sulla fotopleletismografia, consente la misura della saturazione arteriosa di ossigeno (SpO₂), ovvero la percentuale di molecole di ossigeno legate all'emoglobina. L'emoglobina è una proteina il cui ruolo funzionale è quello di legarsi chimicamente ai gas respiratori, ed in particolare all'ossigeno. Nei vasi sanguigni troviamo principalmente due tipi di emoglobina, l'ossiemoglobina (HbO₂ o emoglobina ossigenata), che è l'emoglobina che trasporta l'ossigeno all'interno del sangue, e la desossiemoglobina (Hb o emoglobina ridotta). Tali forme di emoglobina rappresentano l'emoglobina funzionale. Nello specifico, nel sangue umano sono presenti anche altre forme chimiche di emoglobina, le quali rappresentano l'emoglobina non funzionale, come la Carbossiemoglobina (COHb), la Metaemoglobina (MetHb), Sulfoemoglobina (SfHb) e altre.

Va evidenziata la differenza che esiste tra una misura di SaO₂ ed una misura di SpO₂. La prima si effettua solitamente con ossimetri ed è la misura della saturazione dell'ossigeno nel sangue arterioso. La seconda è la SpO₂ misurata da un pulsossimetro, ovvero la saturazione dell'ossigeno considerando però solo l'emoglobina funzionale.

Pertanto, le due misure sono ben diverse, anche se cercano di quantificare la stessa grandezza. In particolare, osservando le equazioni (6) e (7) tramite cui viene calcolata rispettivamente l'SpO₂ e l'SaO₂, la misura reale dell'SaO₂ viene sovrastimata dall'SpO₂ ogni volta che nel circolo sanguigno è presente dell'emoglobina non funzionale.

$$SpO_2 = \frac{[HbO_2]}{[HbO_2]+[Hb]} \quad (6)$$

$$SaO_2 = \frac{[HbO_2]}{[HbO_2]+[Hb]+[COHb]+[MetHb]+\dots} \quad (7)$$

Una persona sana dovrebbe avere un livello di SpO₂ dal 97% al 99%; un valore di circa 95% è considerato “ clinicamente accettabile ” con un livello di emoglobina normale. Un valore di 90% dovrebbe essere considerato un primo segno di allarme, anche in assenza di segni clinici di ipossiemia (condizione clinica patologica caratterizzata da una diminuzione di ossigeno nel sangue arterioso).

La SaO₂ si distingue dalla tensione di ossigeno arterioso, nota anche come pressione parziale arteriosa di ossigeno (PaO₂). La PaO₂ è misurabile solo attraverso l’emogasanalisi, e la sua valutazione è essenziale per stabilire lo stato di ossigenazione generale dell’individuo. I livelli di SpO₂ sono correlati con i valori di PaO₂. Ad esempio, un livello di SpO₂ superiore al 95% è correlato ad un valore di PaO₂ nel range normale da 80 a 100 mmHg, un valore di SpO₂ del 90% è correlato ad una PaO₂ inferiore a 60 mmHg [19].

La Task Force of the Society of Critical Care Medicine (SCCM) and the American Association for Respiratory Care (AARC) consigliano la pulsossimetria per due usi: come “ sistema di allarme ” in pazienti a rischio di desaturazione arteriosa e come misura per valutare la risposta ad un intervento terapeutico o durante una procedura diagnostica [20,21].

Molte malattie cardiache sono associate a desaturazione e dunque la pulsossimetria come monitoraggio routinario è una risorsa importante nella pratica clinica cardiologica. La misura della SpO₂ viene fatta sulla punta del dito del paziente o sul lobo dell’orecchio, in quanto in questi punti si ottengono risultati più precisi che in altre parti del corpo. I raggi rossi e infrarossi attraversano il sangue e la quantità di luce ricevuta dal rilevatore indica la quantità di ossigeno che è legata all’emoglobina. Ogni molecola di emoglobina può trasportare fino a quattro molecole di ossigeno. L’emoglobina ossigenata assorbe i raggi infrarossi (940 nm), mentre la desossiemoglobina i raggi rossi (660 nm) [22].

Nella figura 3.1 è possibile notare come i vari tipi di emoglobina presentino i propri picchi di assorbimento a diverse lunghezze d’onda.

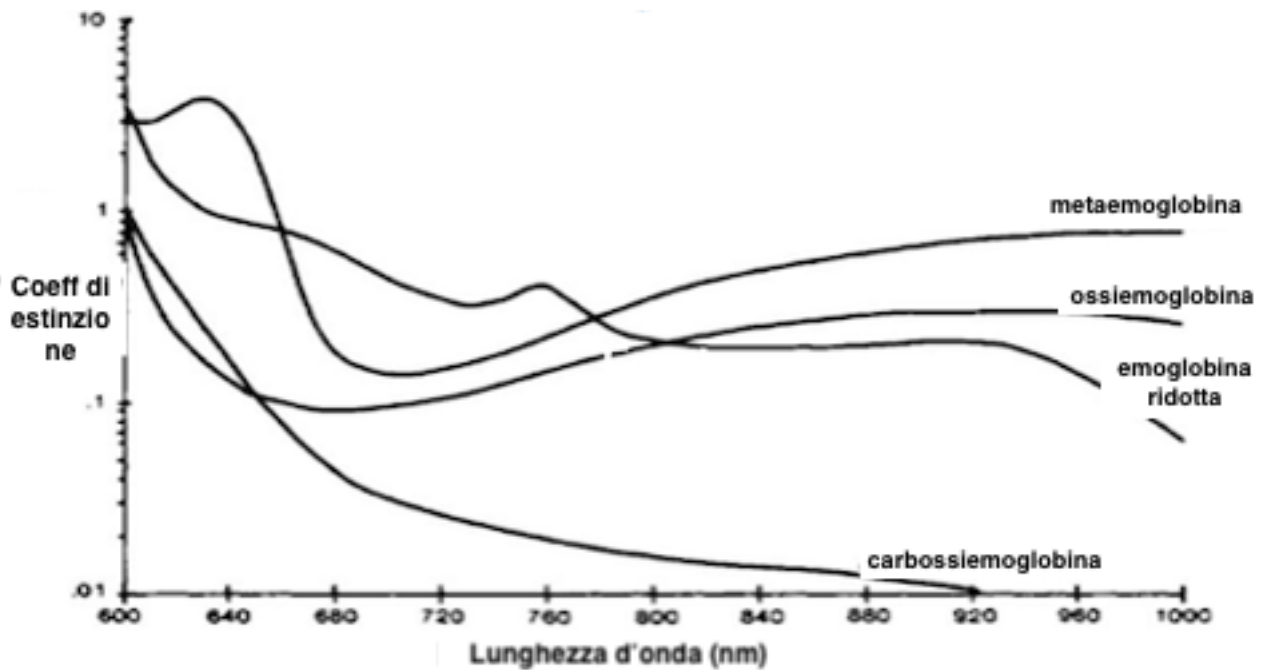


Figura 5.1 Spettro di assorbimento dell'emoglobina

In particolare, osservando lo spettro dell'emoglobina ridotta e dell'ossiemoglobina si può notare che nella regione di luce rossa i due coefficienti di estinzione sono molto diversi e ben distinguibili. Per $\lambda = 805 \text{ nm}$ si ha il punto isosbistico, ovvero il punto in cui i coefficienti di estinzione delle due emoglobine si eguagliano. Nella regione dell'infrarosso invece l'emoglobina ridotta è decisamente più trasparente alla luce dell'ossiemoglobina. Ciò è consistente con l'esperienza: il sangue ossigenato appare di un colore rosso acceso all'occhio umano, in quanto si ha un maggiore scattering della luce rossa, mentre il sangue meno ossigenato assorbe maggiormente la luce rossa e risulta pertanto più scuro. Il pulsossimetro emette due lunghezze d'onda a circa 660nm e 940nm da due diodi emettenti posti dallo stesso lato dello strumento. La luce attraversa la regione anatomica che si intende usare per la misurazione (solitamente una regione poco spessa e molto vascolarizzata che può essere, come precedentemente accennato, la falange distale di un dito o il lobo di un orecchio) e viene rilevata da un fotodiodo posto dall'altra parte dello strumento di misura. La caratteristica del pulsossimetro di misurare solamente la saturazione dell'ossigeno del sangue arterioso è legata al ciclo cardiaco, dato che l'andamento della luce assorbita cambia con il variare del volume del sangue. Il volume di sangue arterioso aumenta durante la sistole e diminuisce durante la diastole. Al confronto il volume sanguigno nelle vene e nei capillari resta praticamente costante se paragonato alle variazioni relative del volume di sangue arterioso, mentre ovviamente la pelle, le ossa, il grasso ed altri tipi di tessuto mantengono praticamente invariato il loro volume. Pertanto, si avrà una quantità minima costante di

luce assorbita la quale da un contributo costante di corrente (DC) in uscita dallo strumento, più una parte soggetta a pulsazioni dettate dal ritmo cardiaco, che somma un contributo variabile nel tempo di luce assorbita e dunque di corrente (AC). Il pulsossimetro calcola poi il rapporto di modulazione rosso/infrarosso, detto R e definito come nell'equazione (8) [19]:

$$R = (A_{\text{rosso, AC}} / A_{\text{rosso, DC}}) / (A_{\text{infrarosso, AC}} / A_{\text{infrarosso, DC}}) \quad (8)$$

dove A denota l'assorbanza ed i pedici AC e DC indicano le parti variabili e costanti del segnale in uscita dallo strumento. L'assorbanza, come in parte già anticipato, è definita come in (9):

$$A = -\ln T = \ln I_0 - \ln I_1 \quad (9)$$

dove T è la trasmittanza e I_0 e I_1 sono le intensità della luce incidente e della luce che emerge dal campione attraversato ad una data lunghezza d'onda. A bassi livelli di saturazione dell'ossigeno, dove c'è una maggior quantità di desossiemoglobina, la variazione relativa di assorbanza dovuta alle pulsazioni cardiache è maggiore per la luce rossa rispetto a quella infrarossa ($A_{\text{rosso, AC}} > A_{\text{infrarosso, AC}}$). Si ha così un maggior valore di R. Una maggiore saturazione dell'ossigeno porta invece la condizione $A_{\text{rosso, AC}} < A_{\text{infrarosso, AC}}$ da cui deriva quindi un minor valore di R.

Il microprocessore di un pulsossimetro usa questo rapporto (calcolato su di una serie di pulsazioni diverse) per determinare l'SpO₂ basandosi su di una curva di calibrazione. Tale curva è generata empiricamente misurando R in volontari sani la cui saturazione viene alterata in un range che va da circa il 70% al 100% [20]. Per tale ragione misure di SpO₂ al di sotto del 70% sono solitamente da considerarsi quantitativamente poco affidabili. Per capire come un pulsossimetro escluda l'influenza di tessuti, sangue venoso e capillare dal calcolo della SpO₂ riprendiamo l'equazione (4) applicata al modello di un vaso sanguigno. ϵ_λ è una combinazione dei rispettivi coefficienti dell'ossiemoglobina e della desossiemoglobina, mentre c è dato dalla concentrazione dell'emoglobina e d è il cammino geometrico percorso dalla luce all'interno del vaso sanguigno. A questo punto misurare semplicemente l'assorbanza offrirebbe una stima inesatta dell'SpO₂ arteriosa, dal momento che anche il sangue venoso darebbe il suo contributo al valore misurato. Per ovviare a questo problema un pulsossimetro misura le variazioni di assorbanza nel tempo.

L'assorbanza totale (10) può essere scritta come somma dell'assorbanza arteriosa e dell'assorbanza venosa:

$$AT = AA + AV = \varepsilon_{\lambda,A} c_A d_A + \varepsilon_{\lambda,V} c_V d_V \quad (10)$$

derivando rispetto al tempo si ottiene (11):

$$\frac{d(AT)}{dt} = \frac{d(\varepsilon_{\lambda,A} c_A d_A)}{dt} + \frac{d(\varepsilon_{\lambda,V} c_V d_V)}{dt} = \varepsilon_{\lambda,A} c_A \frac{d(d_A)}{dt} + \varepsilon_{\lambda,V} c_V \frac{d(d_V)}{dt} \quad (11)$$

dove l'ultima uguaglianza vale dal momento che ε_{λ} e c sono costanti una volta fissata la lunghezza d'onda e la specie chimica di emoglobina. Dal momento che, come già detto, la variazione di volume del sangue arterioso è considerevolmente maggiore di quella del sangue venoso si ha (12):

$$\frac{d(d_A)}{dt} \gg \frac{d(d_V)}{dt} \quad (12)$$

Dunque, ha senso assumere d_V circa costante ed approssimare così il secondo termine con 0. Perciò l'equazione finale diventa (13):

$$\frac{d(AT)}{dt} = \varepsilon_{\lambda,A} c_A \frac{d(d_A)}{dt} = \frac{d(AA)}{dt} \quad (13)$$

Ovviamente alla base di una buona misura vi è il fatto che la regione anatomica su cui si va ad eseguire l'acquisizione deve essere caratterizzata da una discreta perfusione sanguigna. In caso contrario verrebbe a mancare la condizione (12) che permette di ignorare il contributo venoso.

In figura 3.2 (A) vi è il confronto tra l'andamento temporale dell'assorbimento luminoso e l'ECG. Si noti che il minimo dell'assorbimento si ha in prossimità dell'inizio del complesso QRS nell'ECG. Si noti anche la presenza di una parte dell'assorbimento costante ed una parte variabile dovuta esclusivamente al sangue arterioso. In 3.2 (B) c'è il paragone tra sezioni di arteria (sinistra) e vena (destra), atto ad evidenziare come la variazione relativa di diametro sia considerevole solo per il primo caso, che quindi risulterà essere l'unica causa della componente variabile del segnale misurato. In 3.2 (C) vi è un esempio di retta di calibrazione standard utilizzata per convertire la misura di R in una misura dell'SpO₂. Si osservi come un maggiore valore di R implichi un minore valore di SpO₂ e viceversa [19].

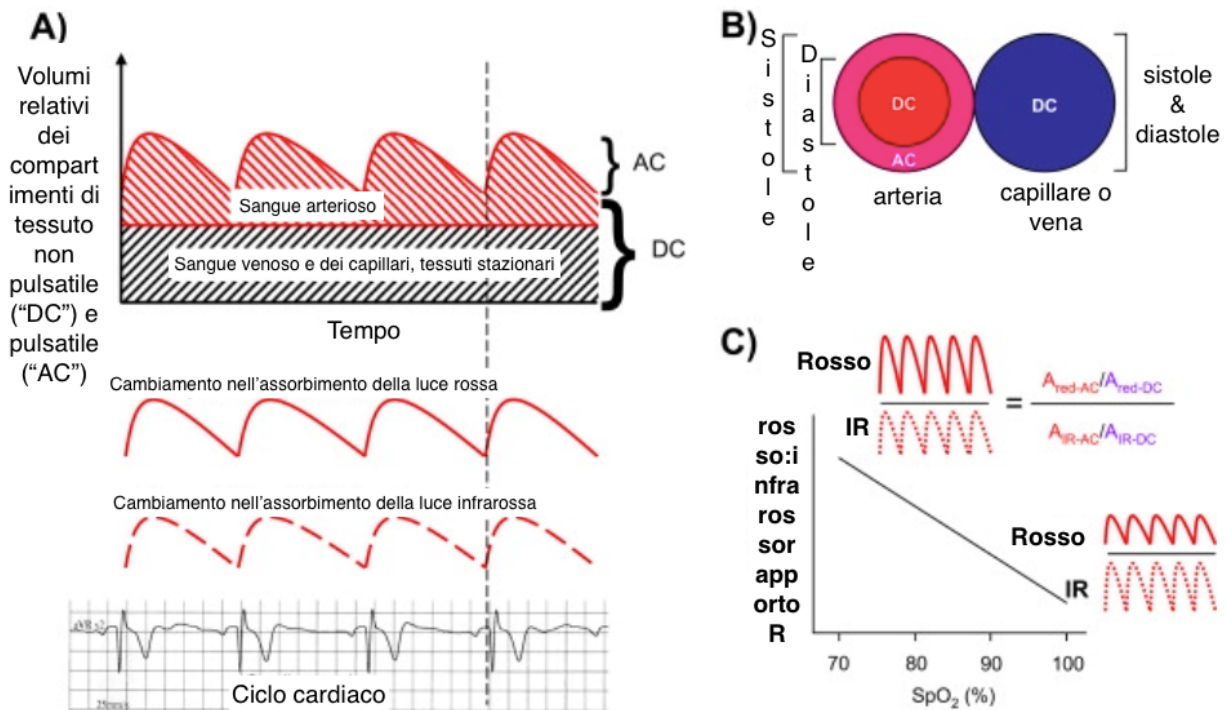


Figura 3.2 Aspetti fondamentali alla base della misura di un pulsossimetro

3.2 Limiti della pulsossimetria

Entrambi i tipi di sensori (a trasmissione e a riflessione) visti precedentemente presentano alcuni problemi che ne limitano l'affidabilità corrompendone la misura. Il principale di questi problemi corrisponde agli artefatti dovuti al movimento. Infatti, spesso durante la rilevazione dei parametri PPG il movimento è inevitabile e se capita in corrispondenza di un picco del segnale può causare l'errata misurazione della SpO₂ o della frequenza cardiaca o di entrambe. Sono state osservate misure di SpO₂ fino al di sotto del 50% a seguito di tremori, convulsioni e movimenti in generale [23]. Inoltre, sono possibili, ma con minori probabilità, anche misure sovrastimate. A livello teorico, il movimento può indurre una variazione nella posizione dei tessuti rispetto al pulsossimetro lungo un dato arco temporale. Certe volte questa variazione può aumentare il segnale indotto dal cuore, dal momento che vene e tessuti si stanno muovendo, modulando così in maniera diversa la loro attenuazione luminosa. Molti pulsossimetri moderni sono comunque provvisti di algoritmi in grado di ridurre le false letture di SpO₂ causate dal movimento dei pazienti [23].

Un ulteriore problema per entrambi potrebbe essere l'errato posizionamento del sensore da parte del personale medico o dell'utilizzatore stesso, infatti se posizionato male il sensore fornirà probabilmente una misura errata.

Altre problematiche sono causate da elettrobisturi o da macchinari per la risonanza magnetica, o da qualsiasi altro apparecchio che possa interferire con l'elettronica del pulsossimetro falsando la misura.

I sensori a trasmissione, come quello in figura 3.3, presentano i seguenti problemi:



Figura 3.3 Pulsossimetro a trasmissione

- Se il paziente utilizza smalto per unghie o ha unghie finte la luce trasmessa al fotodiode risulta alterata dato che ci sono materiali diversi che cambiano l'assorbimento della luce. In particolare, colori come il nero o il marrone hanno mostrato il maggior decremento medio, il quale però risultava comunque inferiore al 2% [24];
- La clip è affetta da un continuo stress meccanico il che con il tempo porta a una presa sempre più debole, e se il dito non è ben a contatto con il led può portare ad una misurazione errata;
- Difficilmente può essere utilizzato sia da bambini che da adulti a causa delle diverse dimensioni delle dita;
- Se usato per un lungo periodo di tempo crea una parziale inibizione della mano in cui è applicato il sensore.

Questa tipologia di sensori con la clip può essere facilmente usato, infatti è uno dei più diffusi, ma è comunque soggetto a diversi problemi come quelli elencati precedentemente [25]. I sensori a riflettanza usati in ambito ospedaliero occupano meno volume e non inibiscono il movimento in quanto attaccati direttamente o al lobo delle orecchie, al naso o alla fronte, ed essendo più leggeri permettono di monitorare i pazienti per lunghi periodi senza grandi fastidi; questi sensori sono più usati sui bambini. Un esempio di questo tipo di sensore è mostrato in figura 3.4. Anche tale dispositivo è affetto da alcuni problemi come quelli riportati di seguito:

- Artefatti da movimento tra il sensore e la cute;
- Effetto della colla su pelle sensibili quando viene rimosso;
- Il segnale risulta affetto da rumore.



Figura 3.4 Pulsossimetro a riflessione

3.3 Altri fattori in grado di modificare la misurazione

- Coloranti all'interno dei tessuti

Tra le sostanze coloranti più usate in medicina c'è il blu di metilene che viene utilizzato come agente riducente nella metaemoglobinemia. L'indigotina può essere impiegata per monitorare perdite di fluido amniotico o perdite del sistema urinario durante operazioni chirurgiche, dal momento che il sangue viene rapidamente ripulito da tale colorante. Il verde indocianina è invece impiegato in vari test diagnostici riguardanti il flusso sanguigno del fegato, funzioni epatiche ed angiografia oftalmica. Il picco di assorbimento luminoso del blu di metilene (Fig. 3.5) è molto vicino all'assorbimento della desossiemoglobina. Il risultato è un maggior valore di R con un conseguente valore minore di SpO₂ [26]. In un campione di volontari con una SpO₂ ≥ 97% si è osservato un drastico calo della stessa a seguito della somministrazione di blu di metilene (una soluzione di 5 ml con l'1% di colorante), con un minimo del 65% [26].

Il verde indocianina e l'indigotina invece non hanno un considerevole assorbimento luminoso nella regione dei 640 nm (Fig. 3.5 [19]). Pertanto, avranno un effetto minore sull'SpO₂.

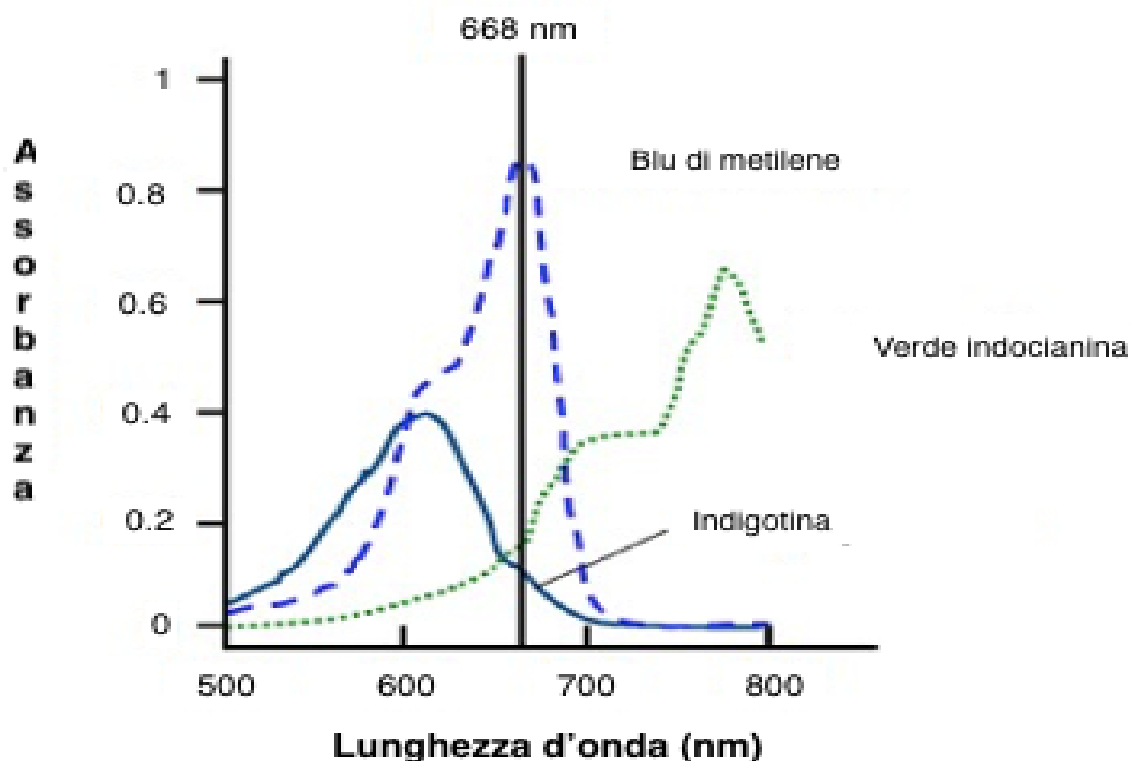


Figura 3.5 Andamento, in scala semilogaritmica, del coefficiente di assorbimento al variare della lunghezza d'onda incidente per tre coloranti di uso medico: blu di metilene, verde indocianina e indigotina

Il sunto di questa breve analisi è che l'utilizzo di coloranti comporta sempre una riduzione della SpO₂; tale riduzione dipende dall'assorbimento del colorante considerato nelle regioni in cui il pulsossimetro emette luce. Non vi è un metodo specifico per rimediare a questo tipo di errore, in quanto per grandi assorbimenti (come quello del blu di metilene) gli effetti dipendono anche dal paziente a causa di fattori come: pressione sanguigna, gittata cardiaca ed altri ancora.

La linea verticale presente nella figura sopra indica la lunghezza d'onda nei pressi del rosso che un pulsossimetro standard prende in esame per effettuare le sue misure. Si noti come il blu di metilene abbia un picco proprio nei pressi della linea verticale.

- *Forme ereditarie di emoglobina anormale*

Varianti piuttosto rare di emoglobina possono portare a misure erroneamente più basse della SpO₂. Ad oggi esistono oltre mille varianti di questa proteina e ne vengono scoperte continuamente di nuove. Esempi di alcune varianti che sono state osservate avere effetti sulla SpO₂ sono: Hb Lensing, Hb Köln, Hb Hammersmith, Hb Cheverly e Hb Bonn [19].

In uno studio eseguito su padre e figlia sono stati osservati valori del 10% inferiori di SpO₂ causati dalla presenza di Hb Lensing per circa l'11% dell'emoglobina totale [27]. Il fatto che l'affinità con l'ossigeno risulti normale suggerisce un'interferenza a livello di assorbimento da parte di questa variante dell'emoglobina.

Un altro studio effettuato su padre e figlio ha riportato risultati simili causati dall'Hb Bonn [28]. In particolare, quest'ultima variante presenta un picco di assorbimento a 668 nm (lo stesso del blu di metilene) e di conseguenza una maggiore assorbimento, un maggior valore di R ed un minor valore di SpO₂. In altre parole, l'Hb Bonn si comporta in maniera simile alla desossiemoglobina o al blu di metilene. Effetti simili sono stati osservati anche per Hb Köln [26] ed Hb Cheverly [29].

La Metaemoglobina (MetHb) si ottiene quando l'atomo di Fe del gruppo eme si ossida, passando dallo stato ferroso (Fe^{+2}) allo stato ferrico (Fe^{+3}). La MetHb compromette il trasporto di ossigeno ai tessuti tramite due effetti: (i) la molecola stessa ha una minore affinità con l'ossigeno, (ii) la MetHb causa uno spostamento della curva di dissociazione dell'emoglobina normale (Fig. 1.2) verso sinistra, riducendo la quantità di ossigeno rilasciato ai tessuti a parità di pressione parziale dell' O_2 . La maggior parte dei pazienti affetti da eccessivi livelli di MetHb deriva dall'assunzione di agenti chimici ossidanti, come: nitriti, nitrati, coloranti all'anilina, derivati dell'anilina (ad esempio Dapsone e fenacetina), sulfamidici o lidocaina. Basta una concentrazione di 1.5 g/dl di MetHb (circa il 10%-20% del totale dell'Hb) per causare cianosi, anche se questo effetto è meno evidente in pazienti anemici a causa del minore livello assoluto di MetHb [19]. Valori dal 20% al 45% possono portare a debolezza, emicranie e mancanza di fiato, mentre valori oltre il 50% possono essere letali. La MetHb assorbe molta più luce infrarossa di emoglobina e desossiemoglobina, mentre il suo assorbimento della luce rossa è molto simile a quello della desossiemoglobina (Fig. 3.1) [19]. Dunque, la metaemoglobina assorbe in grandi quantità sia luce rossa che infrarossa, pertanto il valore di R sarà più prossimo ad 1, risultando in una stima dell' SpO_2 compresa tra l'80% e l'85%. Dunque, questo tipo di problema è diverso dai precedenti incontrati. Non è più possibile correggere l'errore sull' SpO_2 dal momento che non è noto se si stia sottostimando o sovrastimando (in caso di gravi ipossiemie l' SpO_2 può risultare $\leq 85\%$) la reale misura. Persino le soluzioni in grado di bloccare momentaneamente il problema non appaiono semplici da trattare. Il principale agente riducente impiegato per la metaemoglobinemia è il blu di metilene, che, come già detto, comporta ulteriori problemi sulla misura dell' SpO_2 .

La Sulfoemoglobina (SulfHb) si forma in maniera simile alla metaemoglobina, con la differenza che, oltre all'atomo di Fe^{+3} , l'anello porfirinico del gruppo eme contiene ora anche un atomo di zolfo. Solamente una concentrazione di 0.5 g/dl di tale molecola può portare cianosi. Il legame con lo zolfo è irreversibile e la peggior conseguenza è l'impossibilità da parte della molecola di SulfHb di trasportare ossigeno [19]. La presenza di SulfHb chiaramente riduce il trasporto di ossigeno, ma sposta anche la curva di dissociazione dell'emoglobina (Fig. 1.2) verso sinistra, facilitando il rilascio dell'ossigeno ai tessuti (contrariamente a quanto avveniva per la presenza di MetHb). Dunque, a parità di concentrazioni, la SulfHb porta meno complicazioni mediche rispetto alla MetHb, ciò nonostante, elevate concentrazioni di sulfoemoglobina possono danneggiare irreparabilmente il trasporto di ossigeno riducendo l'ossiemoglobina.

3.4 Importanza del controllo della saturazione di ossigeno

L'ossigeno è uno degli elementi fondamentali per il corretto funzionamento di tutte le cellule del nostro corpo alle quali l'ossigeno viene fornito per mezzo della circolazione sanguigna. La saturazione di ossigeno nel sangue è dunque uno dei parametri vitali più importanti a cui prestare attenzione. Per garantire un sufficiente ed efficace apporto di ossigeno a ogni cellula, durante il transito nei polmoni il 95-100% degli eritrociti viene caricato (saturato) di ossigeno, ma in caso di malattie polmonari o altre affezioni si può ridurre la percentuale di eritrociti che trasporta quantità fisiologiche di ossigeno; la saturazione di ossigeno può quindi scendere in modo significativo. Se la saturazione di ossigeno scende troppo al di sotto dei valori standard è necessario fornire ossigeno per via respiratoria affinché possa essere garantito all'organismo di trattenere e utilizzare una quantità sufficiente per il regolare funzionamento di tutte le sue funzioni. Dal punto di vista medico l'ipossiemia consiste in livelli di ossigeno nel sangue al di sotto del normale, in particolare in quello arterioso; è il segno di un problema respiratorio o circolatorio e può manifestarsi con vari sintomi, tra cui l'affanno. L'ipossiemia è una delle cause che può portare ad ipossia, ovvero alla carenza di ossigeno in un tessuto, in un organo o nell'interno dell'organismo. L'ipossiemia viene appunto stimata o con un pulsossimetro o con misure invasive come prelevare un campione di sangue arterioso e misurandone il livello di ossigeno. Sono necessari vari fattori per fornire continuamente ossigeno a cellule e tessuti del corpo:

- L'aria che si respira deve contenere abbastanza ossigeno.
- I polmoni devono poter inalare l'aria contenente ossigeno ed esalare anidride carbonica.
- Il sistema cardiocircolatorio deve essere in grado di far arrivare sangue ai polmoni, prendere l'ossigeno e distribuirlo attraverso il corpo.

Un problema con uno qualunque di questi delicati meccanismi può causare ipossiemia, soprattutto nelle condizioni più estreme, come l'attività fisica o durante una malattia. Quando l'ossigenazione del sangue cade sotto certi livelli, si può percepire affanno, cefalea, confusione, agitazione e compare cianosi (colorazione blu della pelle); possono subentrare anche sintomi che coinvolgono il sistema circolatorio, ad esempio aumento della pressione del sangue, comparsa di aritmie, aumento della frequenza cardiaca, fibrillazione ventricolare. Da un punto di vista pratico le cause possibili di ipossiemia sono numerose, per esempio:

- un grave attacco asmatico, in cui le vie aeree si restringono impedendo il normale passaggio di ossigeno verso i polmoni,
- danno polmonare a seguito di traumi (per esempio incidente stradale),

- malattie polmonari come la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), enfisema, polmonite e ogni malattia riguardante i polmoni,
- farmaci (alcuni narcotici, per esempio, possono indurre depressione respiratoria come effetto collaterale),
- problemi cardiaci,
- anemia (in cui c'è fisicamente un insufficiente numero di globuli rossi in grado di occuparsi del trasporto di ossigeno),

e molte altre ancora. L'ipossia di grave entità può causare la morte cellulare, invece in casi meno gravi causa stanchezza, nervosismo, depressione, invecchiamento precoce, attacchi di panico, infarto, insonnia, calo di memoria e molte altre.

Per i motivi indicati sopra è importante monitorare, soprattutto se non in buone condizioni di salute, la saturazione dell'ossigeno nel sangue.

CAPITOLO 4 - STRUMENTAZIONE E TECNOLOGIE

4.1 Applicazioni cliniche

Le misurazioni della pulsossimetria sono largamente utilizzate in campo sanitario e sono regolarmente adottate nelle cliniche e negli ospedali al giorno d'oggi. Dalla misurazione della saturazione è possibile rilevare disturbi cardio-respiratori e del sonno.

Il pulsossimetro ha proprietà utili per monitorare l'ossigenazione durante procedure invasive, terapia intensiva e ricoveri.

I pulsossimetri convenzionali misurano SpO₂ e HR (Heart rate), ma il dispositivo può fornire altri parametri fisiologici, tenendo conto della forma d'onda del segnale PPG. Di seguito sono brevemente riportati i parametri più importanti.

1) Il perfusion index (PI) è stimato come rapporto percentuale tra la componente alternata del segnale PPG e la corrispondente componente continua, alla lunghezza d'onda IR [12] come indicato nell'equazione (14):

$$PI = \frac{ACIR}{DCIR} \times 100\% \quad (14)$$

L'indice di perfusione è utile in quanto [12] è ottimo per comprendere l'idoneità dell'area di rilevamento per il soggetto specifico; permette di valutare l'intervallo di tempo totale necessario al riempimento capillare periferico e il livello di perfusione periferica. Il PI valuta, infatti, la quantità di flusso sanguigno arterioso periferico (cioè componente pulsante) rispetto alla rispettiva componente non pulsante.

L'intervallo PI è compreso tra 0,02% e 20%. Considerando valori più alti o più bassi del PI, è possibile determinare la forza dell'impulso cardiaco [12]:

- se il valore del PI è basso, la potenza dell'impulso cardiaco sarà scarsa; questo caso denota vasocostrizione;
- se il valore del PI è alto, il battito cardiaco sarà più potente e la quantità di flusso sanguigno che raggiunge i tessuti periferici sarà elevata; questo caso è correlato alla vasodilatazione.

Attualmente, Masimo è il dispositivo più affidabile, che applica cinque diversi algoritmi di elaborazione del segnale altamente specifici e sensibili per calcolare il PI [12].

L'efficacia degli interventi terapeutici è una delle informazioni rilevate utilizzando il PI.

Esistono fattori esterni che possono influenzare i valori PI (es. temperatura nel sito di misurazione della pelle) e fattori correlati all'influenza sul flusso sanguigno arterioso (es. stati di ansia, iniezione di anestesia) [12].

2) Il Pleth Variability Index (PVI) rappresenta la variazione del PI, considerando la durata di un ciclo respiratorio.

Durante il ciclo respiratorio, il segnale PPG presenta variazioni, espresse dal PVI. Fisiologicamente è possibile comprendere il tono vascolare, il volume del sangue (es. valori più alti indicano ipovolemia) e la pressione intratoracica. Il PVI è calcolato come le variazioni del PI, in un intervallo di tempo costante [12] come mostrato nell'equazione sotto (15):

$$PVI = \frac{(PI_{max} - PI_{min})}{PI_{max}} \times 100\% \quad (15)$$

Dove, PI_{max} è il valore PI più alto e PI_{min} è quello più basso.

Il ciclo respiratorio è caratterizzato dalla momentanea riduzione del volume in uscita che avviene a seguito di un'inspirazione poiché il sangue venoso non può tornare al cuore.

I medici possono considerare regolarmente e in modo non invasivo questo parametro per monitorare la stabilità della pressione intratoracica e del volume del fluido intravascolare.

3) Il respiration rate (RR) è un indicatore di una possibile disfunzione respiratoria, in grado di tracciare le condizioni respiratorie.

È possibile prevedere gravi disfunzioni respiratorie (ad es. infezioni respiratorie, depressione e insufficienza respiratoria) osservando i cambiamenti nell'indice RR [30]. Il RR influenza la forma d'onda PPG, in particolare [30]:

- la componente DC, in quanto il volume del sangue venoso varia durante l'inspirazione e l'espiazione;
- l'ampiezza della componente AC, in quanto le modificazioni della pressione intratoracica possono modificare l'attività cardiaca.

4.2 Analisi di mercato e tecnologie utilizzate

Masimo Signal Extraction Technology (SET) è la tecnologia più affermata per l'estrazione dei valori di SpO₂ a partire dal segnale PPG, in grado di seguire i casi di bassa perfusione e quelli interessati da artefatti da movimento. Il segnale PPG viene analizzato da quattro algoritmi paralleli, per migliorare le stime di SpO₂ e di frequenza cardiaca [31].

Considerando la saturazione di ossigeno nel sangue in assenza di movimento, la componente arteriosa è l'unica associata alla componente alternata PPG. Tuttavia, in condizioni di movimento le componenti venose o il movimento dei tessuti possono essere erroneamente attribuiti alla pulsazione arteriosa. La tecnologia SET esamina contemporaneamente sia la componente arteriosa alternata che la sorgente di rumore (es. segnale venoso e componenti respiratoria del segnale).

Come mostrato nello schema in figura 4.1, il segnale venoso è attribuito a valori di SpO₂ inferiori (blu) rispetto a quelli del segnale arterioso (rosso). Gli algoritmi distinguono i due contributi ed eliminano il rumore, utilizzando filtri adattivi. Ciò migliora l'accuratezza delle misure riguardanti l'SpO₂ e la frequenza cardiaca, anche durante il movimento.

I dispositivi Masimo SET sono gli unici pulsossimetri in grado di fornire misurazioni continue di PI e PVI, nonché di SpO₂ e di frequenza cardiaca, difficili da calcolare con precisione.

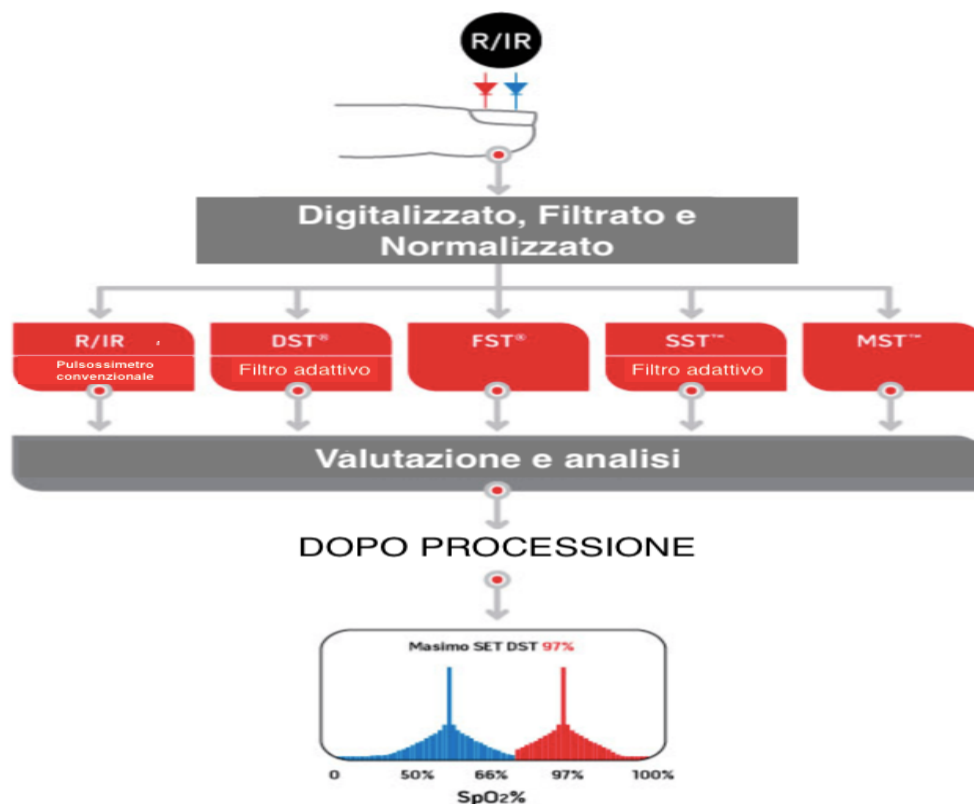


Figura 4.1 Rappresentazione dei passaggi della tecnologia SET

L'obiettivo della Masimo Corporation è quello di descrivere una nuova tecnologia di pulsossimetria ed un nuovo paradigma di misurazione. Il movimento del paziente come anche la scarsa perfusione tissutale o la luce ambientale eccessiva riduce la correttezza della misurazione del pulsossimetro convenzionale (CPO). La pulsossimetria Masimo SET ha come punto di partenza i segnali fotopletismografici rossi e infrarossi convenzionali, ma contrariamente al CPO che calcola la saturazione di O₂ dal rapporto tra luce rossa pulsatile trasmessa e luce infrarossa, la pulsossimetria Masimo SET utilizza un nuovo modello concettuale di assorbimento della luce per la pulsossimetria e impiega la trasformata di saturazione discreta (DST) per isolare i singoli "componenti di saturazione" nel percorso ottico [31]. Numerosi studi hanno dimostrato che la tecnica può avere un tasso di fallimento significativamente più basso e un tasso di falsi allarmi più bassi rispetto alle tecniche convenzionali [32].

Nel caso in cui il tessuto in esame sia stazionario, allora è presente solo la singola componente di saturazione prodotta dal sangue arterioso pulsatile. Al contrario, durante il movimento del paziente, il movimento di componenti non arteriose (ad esempio sangue venoso) può essere ricondotto a componenti di saturazione aggiuntivi (con una saturazione di O₂ inferiore). Una volta soddisfatte le condizioni del modello Masimo, la componente di saturazione corrispondente alla saturazione di O₂ più alta viene riportata dallo strumento come SpO₂.

Dunque, le strategie tecnologiche implementate con la pulsossimetria Masimo SET consentono efficacemente il monitoraggio continuo della SpO₂ anche durante condizioni cliniche difficili di movimento o di scarsa perfusione tissutale.

Tuttavia, è stato sviluppato un nuovo algoritmo che si è mostrato più robusto rispetto alla DST. Si tratta della trasformata di saturazione discreta di correlazione minima (MCDST) per la stima della SaO₂, basato su un modello ottico derivato dall'analisi della diffusione dei fotoni [32]. MCDST è più efficiente dal punto di vista computazionale rispetto a DST perché il primo utilizza l'algebra lineare invece del filtro adattivo che richiede tempo utilizzato da quest'ultimo e ciò indica che MCDST può ridurre il consumo energetico richiesto e la complessità del circuito dell'implementazione. Questo è fondamentale per i dispositivi indossabili, dove le dimensioni fisiche e la lunga durata della batteria sono fondamentali.

Il pulsossimetro MightySat Rx di Masimo, come quello della figura 4.2, è un dispositivo da dito in grado di calcolare SpO₂, HR, PI, PVI e RR. Il segnale PPG è riportato chiaramente sul monitor, seguito dall'indice di qualità del segnale (SIQ), rappresentativo dell'affidabilità della misura dell'SpO₂ e mostrato con una linea di livello digitale riportata sul segnale.

MightySat è utilizzato in ospedale ma anche come strumento di monitoraggio domiciliare (ad es. per tracciare allenamento, dieta e sonno). È sensibile alle condizioni di bassa perfusione e può stimare correttamente i parametri, anche durante il movimento.

Shah et al. [33] hanno confrontato tre dispositivi (Masimo Radical, Nellcor N-600 e Datex-Ohmeda TruSat) per valutare quello con la più alta sensibilità e specificità di SpO₂, durante il movimento (simulato e non) e condizioni di bassa perfusione (livello di desaturazione circa 75%). Il dispositivo Masimo si è rivelato il miglior pulsossimetro, con i migliori valori di sensibilità (100% e 95%) e specificità (93% e 97%).



Figura 4.2 MightySat Rx pulsossimetro

Vi è poi il pulsossimetro Vyntus [34] che monitora il livello di SpO2 e valuta la funzione respiratoria durante il test del cammino di sei minuti, eseguito in ambiente clinico o ospedaliero. Il paziente esegue un esercizio in cui cammina per sei minuti, al fine di valutare la Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva e la gravità dei disturbi cardiaci. Durante la camminata vengono calcolati diversi parametri, tra i quali c'è la saturazione periferica di ossigeno.

Il pulsossimetro Vyntus è costituito da un orologio indossabile, che mostra la frequenza cardiaca e il livello di saturazione di ossigeno. È collegato a un sensore di trasmissione che può essere un dito, la fronte o una sonda auricolare.

In particolare, se si cambia la sonda, cambia la precisione del sistema. Dalla scheda tecnica, i valori di precisione sono diversi utilizzando i sensori soft (cioè piccoli, medi, grandi) o quelli flex (cioè per adulto, bambino, neonato).

Durante il test, i dati vengono trasmessi contemporaneamente a un tablet tramite wi-fi o Bluetooth. La comunicazione è mediata dall'applicazione, installata sul sistema remoto, attraverso la quale il medico può visualizzare i progressi del paziente in tempo reale. Infine, il medico può inviare i parametri raccolti al database centrale.

Il pulsossimetro Nonin Onyx II 9550 in figura 4.3 [35] è un pulsossimetro da dito piccolo, leggero e portatile. Si tratta di un dispositivo di trasmissione, con i LED rosso e IR e ha una dimensione adatta sia per adulti che per bambini, con diversi spessori delle dita.

Onyx II è largamente impiegato negli ospedali o nelle strutture di assistenza a lungo termine e infermieristiche qualificate, per i servizi di emergenza e per il monitoraggio domiciliare.

Il dispositivo è in grado di riconoscere la Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva e patologie cardiache, poiché il 27% dei pazienti soffre di entrambe le condizioni.

È un dispositivo approvato dalla FDA (Food and Drug Administration) e ha l'approvazione di aeronavigabilità per l'uso in aerei militari.



Figura 4.3 Onyx II 9550

La tecnologia implementata è la PureSat, basata sul filtraggio adattivo e applicato picco-picco sul segnale PPG. Grazie al sofisticato algoritmo, Onyx II è sensibile a bassi valori di saturazione e non viene alterato dall'artefatto da movimento.

Onyx 9550 è l'unico dispositivo sensibile al livello di saturazione più basso. Quindi, la percentuale di SpO₂ torna al 96% dopo l'82% rilevato.

Il pulsossimetro Nonin rileva correttamente il movimento, a differenza di altri strumenti che rilevano falsi valori inferiori e superiori, a causa degli artefatti da movimento. Inoltre, Onyx può calcolare i valori di SpO₂, indipendentemente dal pigmento della pelle e comunica i dati via Bluetooth, in tempo reale.

Philips progetta quattro modelli di pulsossimetri (3 portatili e 1 da polso) mostrati in figura 4.4 [36]. Il pulsossimetro WristOx2 è un modello da polso, impiegato per il monitoraggio domiciliare, clinico e ambulatoriale e stima la SpO2 specialmente durante la notte, come monitoraggio del sonno. Il dispositivo può comunicare tramite Bluetooth per la trasmissione dei dati e non dispone di memoria volatile.

Il pulsossimetro 920M è un modello portatile, di facile utilizzo sia per il paziente che per l'operatore sanitario. A differenza del primo modello, può registrare il segnale e stimare i parametri per 72 ore. A seconda del paziente (adulto o bambino), il modello della sonda di misurazione va scelto sul dito o sul lobo dell'orecchio.



Figura 4.4 1) Pulsossimetro GO2, 2) Pulsossimetro 920M plus, 3) Pulsossimetro 920M, 4) Pulsossimetro WristOx2

I dispositivi indossabili calcolano correttamente i parametri fisiologici, utili allo scopo sportivo. L'azienda Garmin ha realizzato un nuovo smartwatch che stima la saturazione di ossigeno. La specifica è che la SpO2 calcolata non ha significato diagnostico e fornisce solo indicazioni sulla salute. Lo smartwatch è composto da due led verdi, utilizzati per la stima di tutti gli altri parametri, e quello rosso e quello IR che in modalità riflessione calcolano la SpO2 [37].

La valutazione in tempo reale della SpO2 fornisce informazioni sull'effetto dell'altitudine sul corpo, specialmente durante le escursioni in alta quota. Associando queste misurazioni alla frequenza cardiaca, si migliora l'efficacia dell'attività fisica. Altri contributi sono dati per il monitoraggio del sonno, per tenere traccia delle fasi del sonno.

4.2.1 Approfondimento sull'algoritmo MCDST

Sebbene il funzionamento dei pulsossimetri possa essere compreso qualitativamente utilizzando un'analisi basata sulla legge di Lambert-Beer, questo approccio non tiene conto degli effetti dell'intensa diffusione della luce nei tessuti [38]. Si utilizza la teoria della diffusione dei fotoni per derivare il modello del pulsossimetro relativo al movimento del dito. Il modello ha la stessa forma del modello di pulsossimetria Masimo [31] eccetto il diverso rapporto dei rapporti Ra

$$RD = RaS + RvN \quad (16)$$

$$IR = S + N \quad (17)$$

dove RD e IR rappresentano l'intensità della luce rossa e infrarossa normalizzata, S e N sono la componente pulsatile e l'artefatto del movimento e Ra e Rv sono il rapporto dei rapporti relativi rispettivamente a SaO2 e alla saturazione di ossigeno nel sangue venoso (SvO2).

Sulla base di questo modello, viene proposto un nuovo algoritmo, MCDST, che utilizza una particolare tecnica per la stima di SaO2 da segnali corrotti dal movimento.

Partendo dal presupposto che la componente pulsatile (S) non sia correlata all'artefatto da movimento (N), il prodotto interno $\langle S, N \rangle$ può essere trascurato rispetto al prodotto interno $\langle S, S \rangle$ e $\langle N, N \rangle$. Quindi, la relazione vincolata tra Ra e Rv potrebbe essere trovata grosso modo risolvendo le seguenti equazioni [32]:

$$A11 \equiv \langle IR, IR \rangle = \langle S, S \rangle + \langle N, N \rangle + 2 \langle S, N \rangle \approx \langle S, S \rangle + \langle N, N \rangle \quad (18)$$

$$A22 \equiv \langle RD, RD \rangle = R2a \langle S, S \rangle + R2v \langle N, N \rangle + 2RaRv \langle S, N \rangle \approx R2a \langle S, S \rangle + R2v \langle N, N \rangle \quad (19)$$

$$A12 \equiv \langle IR, RD \rangle = Ra \langle S, S \rangle + Rv \langle N, N \rangle + (Ra + Rv) \langle S, N \rangle \approx Ra \langle S, S \rangle + Rv \langle N, N \rangle \quad (20)$$

Risolvendo le equazioni (18), (19) e (20) si ottiene l'equazione (21):

$$Ra = (A22 - A12Rv) / (A12 - A11Rv) \quad (21)$$

Scegliendo il valore di ra attraversando un intervallo compreso tra 0 e 100% di SaO2, il segnale pulsatile di riferimento e il rumore sono generati da:

$$RS = rvIR - RD \quad (22)$$

$$RN = raIR - RD \quad (23)$$

Con la diversa coppia di segnali di riferimento generata, è stata utilizzata una tecnica subspace per identificare R_a e R_v in base alla correlazione minima tra S e N . Per i due vettori o sottospazi RS e RN , l'angolo tra loro è definito come $\cos^{-1}(RS' \times RN)$. L'angolo è un buon indicatore di indipendenza o correlazione. Ad esempio, se l'angolo tra i due sottospazi è piccolo, i due spazi sono quasi linearmente dipendenti. Nel nostro studio, sulla base dell'assunto che S e N sono indipendenti, l'angolo tra i due sottospazi RS e RN sarà più vicino a $\pi/2$ quando $r_a=R_a$ o $r_v=R_v$. Per stabilizzare il processo di ottimizzazione, viene costruita una funzione di costo [32] considerando non solo la dipendenza temporale uguale ma anche quella ritardata tra i sottospazi:

$$T = \text{abs}[\text{angle}(RS(t), RN(t)) - \pi/2] + \sum_{\tau=1, \dots, n} \text{abs}[\text{angle}(RS(t), RN(t+\tau)) - \pi/2] \quad (24)$$

In sintesi, l'algoritmo MCDST comprende i seguenti passaggi:

Vengono raccolti i segnali rossi e infrarossi e calcolata la componente pulsatile normalizzata di entrambi i segnali; si calcola la relazione vincolata tra R_a e R_v ; si sintetizza il segnale pulsatile di riferimento e l'artefatto di movimento per ciascun livello di SaO_2 discreto nell'intervallo 0–100% in base a (22) e (23) e si calcola la funzione di costo (24).

Ottenere lo spettro MCDST e identificare i minimi locali nello spettro per determinare i valori di SaO_2 e SvO_2 .

Contrariamente all'algoritmo DST che rileva R_a e R_v ottimali utilizzando un filtro adattivo, MCDST rileva la coppia ottimale di R_a e R_v .

4.3 Procedura di calibrazione dello strumento

La procedura di calibrazione si realizza considerando i seguenti passaggi:

- il valore di R è determinato dal segnale PPG raccolto sulla pelle del soggetto;
- contemporaneamente si stimano le misurazioni della saturazione arteriosa di ossigeno, mediante analisi spettrofotometrica dei campioni di sangue;
- ogni valore R, misurato dal pulsossimetro, è associato al corrispondente valore empirico di SaO₂.

In questo modo viene determinata sperimentalmente la relazione tra il valore R e le misurazioni di SaO₂.

L'espressione analitica, per ottenere i valori finali di SpO₂, è ricavata interpolando la relazione tra il rapporto R e SaO₂ dal CO-ossimetro, come nella figura 4.5 seguente:

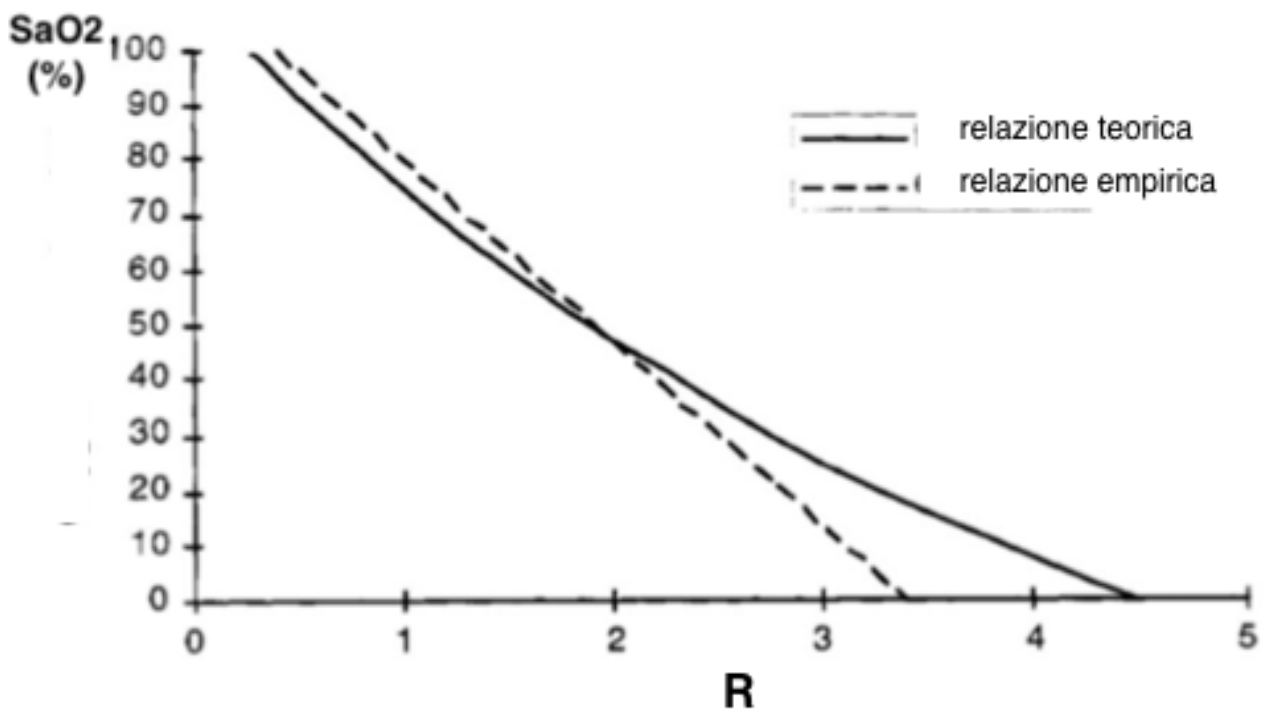


Figura 6.5 R-SaO₂ relazione teorica ed empirica

Dalla figura 4.5 si nota lo scostamento tra il modello empirico e quello teorico, in corrispondenza di bassi valori di saturazione. Per ragioni etiche, è vietato effettuare misurazioni sperimentali in casi di forte ipossia. Pertanto, la precisione del pulsossimetro diminuisce significativamente per valori di saturazione inferiori all'80%, data l'impossibilità di raccogliere dati al di sotto di questa percentuale [40].

La precisione dei pulsossimetri commerciali è di circa il 2%, confrontando SpO₂ e SaO₂ contemporaneamente su soggetti sani. L'accuratezza è calcolata considerando la deviazione standard (DS) risultante dalla differenza tra SpO₂ e SaO₂. Ciò si traduce in un errore atteso di circa il 3-4%, che è clinicamente accettabile [40].

La metodologia di calibrazione risulta essere dipendente dal paziente, in termini di posizionamento dei sensori e spessore del tessuto. Per evitare questi problemi, sono state sviluppate diverse procedure prive di calibrazione [39].

Nitzan et al. [39] hanno realizzato un pulsossimetro che non necessita di calibrazione, composto da due LED a lunghezze d'onda vicine (entrambi nel campo dell'infrarosso). Poiché la coppia di lunghezze d'onda è nello stesso intervallo ottico, il percorso della luce può essere considerato uguale e gli effetti di scattering sono costanti, non contribuendo alla determinazione delle variazioni di assorbanza. Pertanto, in queste condizioni lo strumento non necessita di alcuna calibrazione.

Nella ricerca di Nitzan et al. la minore accuratezza è stata principalmente attribuita alla scarsa affidabilità dei coefficienti di estinzione in letteratura e alle caratteristiche reali dei LED, che hanno portato ad utilizzare fibre ottiche con lo spettro di intensità più ristretto possibile.

4.4 Sviluppi futuri

Un progresso chiave negli ultimi anni è stato il movimento verso il monitoraggio dei segni vitali utilizzando metodologie PPG senza contatto, in cui una videocamera posizionata entro 2 metri dal soggetto viene utilizzata per stimare i livelli di SpO₂, la frequenza cardiaca e potenzialmente la frequenza respiratoria. Il monitoraggio senza contatto rappresenta un progresso significativo e fondamentale nei metodi clinici per il monitoraggio dei segni vitali. I metodi tradizionali, compresi quelli discussi in precedenza, richiedono il fissaggio di parti dell'attrezzatura sul paziente fornendo misure poco accurate a causa, ad esempio, degli artefatti da movimento. Anche il PPG basato su video senza contatto non è estraneo agli artefatti basati sul movimento, tuttavia, con questa tecnologia, le informazioni ricevute dalla telecamera possono essere utilizzate per rilevare il movimento indipendentemente dalla forma d'onda PPG, e quindi regolare gli artefatti del movimento [41].

La prima menzione di PPG senza contatto in letteratura risale al 2005, quando un gruppo ha discusso dell'estrazione di segnali PPG da una telecamera CMOS diretta al polso del soggetto [42]. Questi segnali sono stati tutti descritti come contenenti una componente pulsatile e hanno rappresentato il primo passo verso l'ottenimento di misurazioni PPG da una videocamera. Questa tecnologia è stata ulteriormente affermata nel 2007 quando un gruppo ha tentato di produrre registrazioni PPG senza contatto tramite una telecamera CMOS diretta all'interno del braccio del soggetto, con una serie di LED che illuminano l'area a lunghezze d'onda di 760 e 880 nm, consentendo due forme d'onda PPG multiplex per essere catturati simultaneamente [42]. Entrambi questi studi iniziali si sono concentrati sullo stabilire la fattibilità della stima delle letture di SpO₂ dalle registrazioni senza contatto; tuttavia, nessuno dei due documenti mostra risultati specifici di SpO₂ e l'attenzione di questa tecnologia si è rapidamente spostata su altre aree del monitoraggio dei segni vitali.

Nel 2008, un documento fondamentale ha dimostrato la fattibilità dell'estrazione di segnali PPG senza contatto dalla pelle umana, con la sola illuminazione ambientale, una fotocamera digitale di livello intermedio e un computer standard per produrre una stima della frequenza cardiaca e respiratoria del soggetto. Questo articolo è il primo di cui siamo a conoscenza per documentare l'uso dell'algoritmo della trasformata di Fourier veloce (FFT) per estrarre la frequenza cardiaca dal contenuto a frequenza mista del video, e sembra anche essere il primo a introdurre l'idea di spingere questa tecnica in un contesto clinico suggerendo il potenziale uso dell'imaging PPG remoto per caratterizzare le lesioni cutanee vascolari insieme all'estrazione di segni vitali [41]. A seguito di questa pubblicazione, nel 2009 sono stati pubblicati molti altri articoli che esplorano il potenziale di questa tecnica per estrarre i dati biometrici di un soggetto, incluso un brevetto per un dispositivo che sfruttava il potenziale delle tecniche per estrarre i segni vitali. Nel 2010 e nel 2011, una serie di articoli di Poh et al. ha iniziato a esaminare la possibilità di utilizzare una webcam standard integrata nei loro laptop, per estrarre

registrazioni PPG da volontari di diverso colore della pelle. Questi documenti hanno anche applicato l'algoritmo FFT per estrarre la componente pulsatile delle letture PPG e hanno tentato con successo di stimare la frequenza respiratoria dei volontari con un metodo preesistente, utilizzando calcoli indiretti dalla misurazione della variabilità della frequenza cardiaca di un soggetto. In modo simile agli studi menzionati in precedenza, questi documenti hanno esplorato la fattibilità dell'utilizzo della luce ambientale per estrarre questo segnale. Questa idea è stata ulteriormente esplorata da una serie di articoli che si sono concentrati sulla possibilità di estrarre la forma d'onda PPG con una tecnologia che include una varietà di fotocamere digitali, fotocamere di telefoni cellulari [42], tablet [43] e webcam [44].

Più recentemente, l'uso dell'imaging PPG senza contatto per estrarre i segni vitali è stato esplorato in diversi contesti clinici, inclusa un'unità di dialisi, in cui sono stati utilizzati modelli autoregressivi per annullare lo sfarfallio della luce artificiale per il monitoraggio continuo dei segni vitali [45]. Infine, è stato recentemente pubblicato un documento notevole in cui l'imaging PPG remoto è stato utilizzato per il monitoraggio dei neonati in un'unità di terapia intensiva [46]. Gli attuali sforzi sul campo sono volti a ridurre gli artefatti da movimento nell'output, estrarre l'onda pulsatile PPG dal video e comprendere meglio ciò che quella forma d'onda può dirci sui segni vitali di un soggetto.

CAPITOLO 5 - MODELLI MATEMATICI PER L'INFERENZA DELLA SATURAZIONE SANGUIGNA DA FOTOPLETISMOGRAFIA

5.1 Database

Per poter raggiungere lo scopo prefissato inizialmente, ovvero individuare la migliore funzione che permetta di inferire tramite regressione i valori di SpO₂ dalle misure di PPG fornite, è stata messa a disposizione una cartella “dati” con 60 segnali PPG (in formato “.csv”) di 60 soggetti con una frequenza di campionamento di 256 Hz e un file “Appunti.txt” con le misure gold standard di saturazione. Quest’ultimo documento contiene le misure gold standard di SpO₂ che può assumere i valori 97%, 98% o 99% e la frequenza cardiaca (in bpm) del soggetto. Si tratta di dati GIMA con misurazione fatta sull’indice sinistro e sono tutte acquisizioni da 35 secondi.

Inoltre, viene data spiegazione riguardo le sigle utilizzate all’interno della cartella “dati”:

- PPG1_LEDC1: Utilizzo LED infrarosso
- PPG2_LEDC1: Campo di utilizzo differente
- PPG1_LEDC2: Utilizzo LED rosso
- PPG2_LEDC2: Campo di utilizzo differente
- PPG1_LEDC3: Campo di utilizzo differente
- PPG2_LEDC3: Utilizzo LED verde

dove i LED driver 1 e 2 lavorano a 14.95 mA mentre il LED driver 3 a 1.5 mA.

Sono state poi fornite tre funzioni MATLAB per la stima del rapporto (r) R (rosso)/IR (infrarosso) del segnale PPG:

- La funzione *angle*;
- La funzione *MCDST* è utilizzata per la normalizzazione del segnale rimuovendo la componente DC;
- La funzione *main_per_selez_TAG*.

5.2 Metodo

L'inferenza statistica è il procedimento da utilizzare per ottenere il parametro di SpO2 dai segnali PPG forniti presenti nel database. Sulla base di tale procedimento, a partire dalle caratteristiche di un sottogruppo di dati (campione), estratto a caso da un gruppo più grande, si cerca di risalire alle caratteristiche del gruppo più grande (popolazione). Si assume inoltre, che il campione considerato sia costituito da n osservazioni (X_i, Y_i) [47] e nel caso in esame n è pari a 60.

La Regressione lineare consente di stimare la pendenza della retta di regressione (25), ovvero l'effetto causale su Y di una variazione unitaria di X :

$$Y_i = \beta_0 + \beta_1 X_i + \mu_i \quad (25)$$

con $i=1, \dots, n$.

I parametri e le variabili che entrano in gioco sono i seguenti [47]:

Y è la variabile dipendente, X è la variabile indipendente o regressore; β_0 è l'intercetta della retta di regressione della popolazione; β_1 è il coefficiente angolare, cioè la pendenza della retta di regressione della popolazione; μ_i è l'errore statistico. Esso è costituito da due fattori:

1. fattori omessi, ovvero in genere altri fattori, diversi dalla variabile X , che influenzano Y generando variabilità;
2. errore commesso nella misura di Y , ovvero in termini di scostamento tra la retta di regressione e le osservazioni.

I parametri β_0 e β_1 della popolazione, non sono noti, quindi occorre effettuare una stima. La retta di regressione stimata sarà quindi (26):

$$Y = b_0 + b_1 X \quad (26)$$

Le stime dell'intercetta e della pendenza della retta di regressione si ottengono tramite il Metodo dei Minimi Quadrati (Ordinary Least Square) mediante il quale è possibile minimizzare la somma dei quadrati delle differenze tra i valori reali (osservati) di Y_i e i valori predetti in base alla retta di regressione stimata (26). Lo stimatore OLS è dato da (27):

$$\min_{b_0, b_1} \sum_{i=1}^N [Y_i - (b_0 + b_1 X_i)]^2 \quad (27)$$

Tale problema di minimizzazione si può risolvere con il calcolo differenziale, il risultato sono gli stimatori OLS di β_0 e β_1 . Attraverso altri passaggi matematici si ottengono le stime b_0 e b_1 dei parametri β_0 e β_1 della retta di regressione effettuate tramite gli stimatori B_0 e B_1 .

Quando la variabile indipendente Y dipende linearmente da più variabili esplicative X_j , con $j=1, \dots, k$, si parla di Regressione lineare multipla (28):

$$Y_i = \beta_0 + \beta_1 X_{1i} + \dots + \beta_k X_{ki} + \mu_i \quad (28)$$

Una volta costruito un modello di regressione è importante valutare: la bontà di adattamento del modello di regressione e la significatività statistica dei parametri stimati. Per misurare la bontà di adattamento del modello, occorre comprendere se la regressione sia in grado o meno di spiegare il comportamento della variabile dipendente Y; il modello si adatta ai dati tanto meglio quanto più è elevata la frazione di variabilità di Y spiegata dalle variabili indipendenti X_j , e quanto più è piccola invece la deviazione residua.

Una delle principali misure della bontà di adattamento del modello è l'indice R^2 [47], dato dal rapporto tra ESS (Explained Sum of Squares), ovvero la frazione della varianza di Y spiegata da X e TSS (Total Sum of Squares), ovvero la varianza totale. Tanto più è alto il valore di R^2 , tanto maggiore sarà la frazione di variabilità spiegata tramite la regressione, in particolare l'indicatore, compreso tra 0 e 1, quando assume valore nullo implica nessun adattamento del modello di regressione ai dati, mentre se assume un valore unitario implica un perfetto adattamento.

5.3 Risultati

Per prima cosa vengono mostrate le distribuzioni di SpO2 Gold standard (figura 5.1) e dei rapporti R/IR stimati (figura 5.2) per i soggetti:

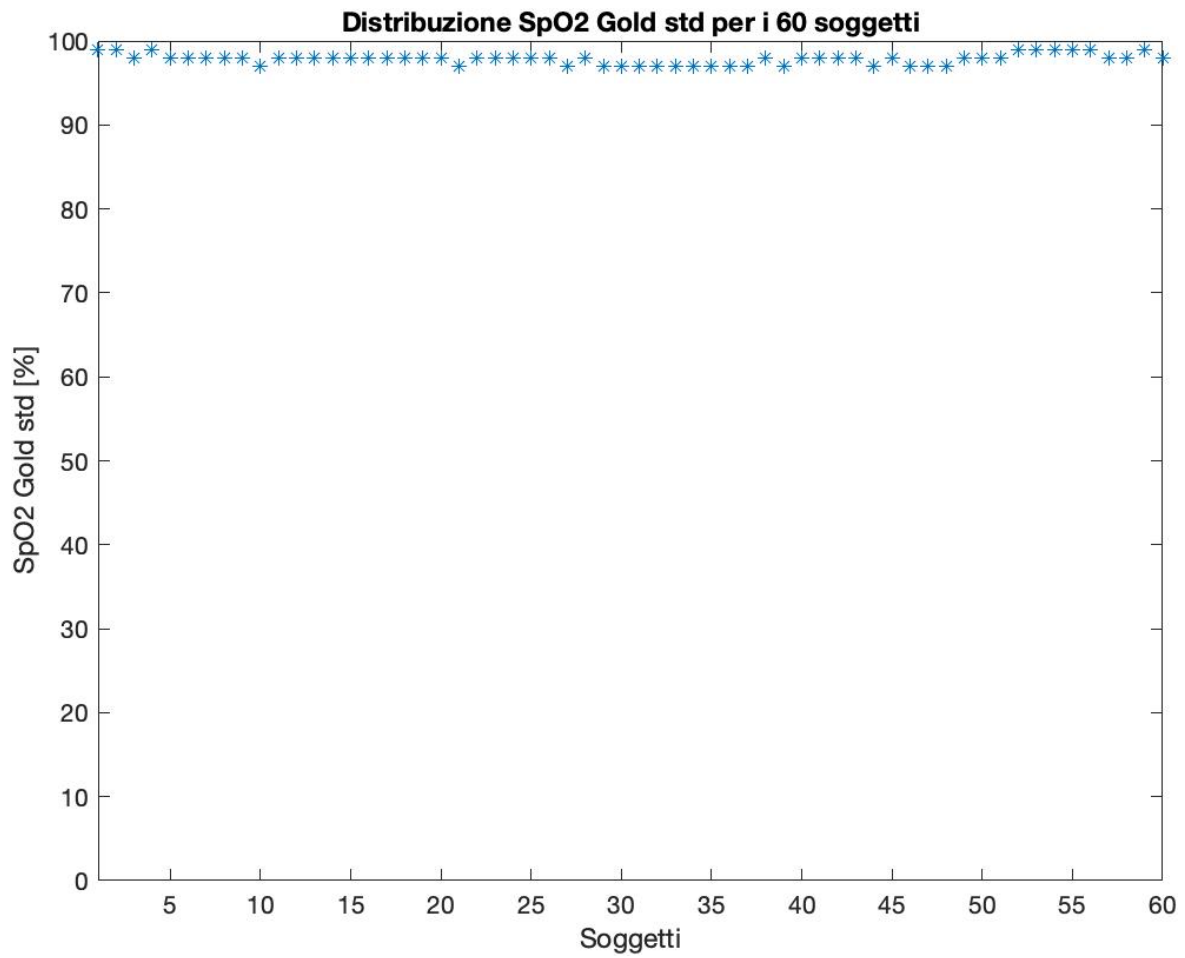


Figura 5.1 Distribuzione SpO2 Gold Std per i soggetti

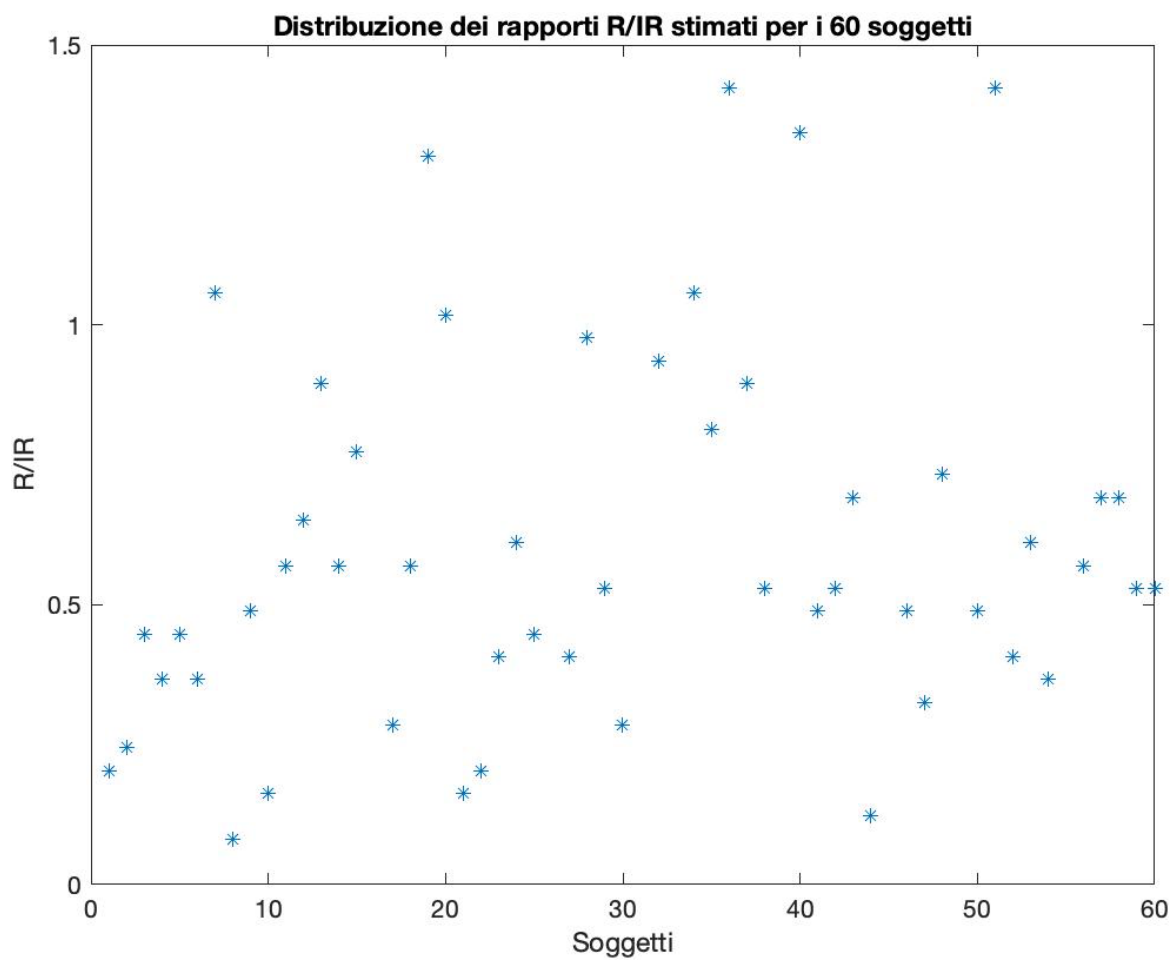


Figura 5.2 Distribuzione rapporti R/IR per i soggetti

Plottando ora il vettore contenente i valori stimati del rapporto R/IR con il vettore dei valori Gold Standard di SpO2 si ottiene il grafico in figura 5.3:

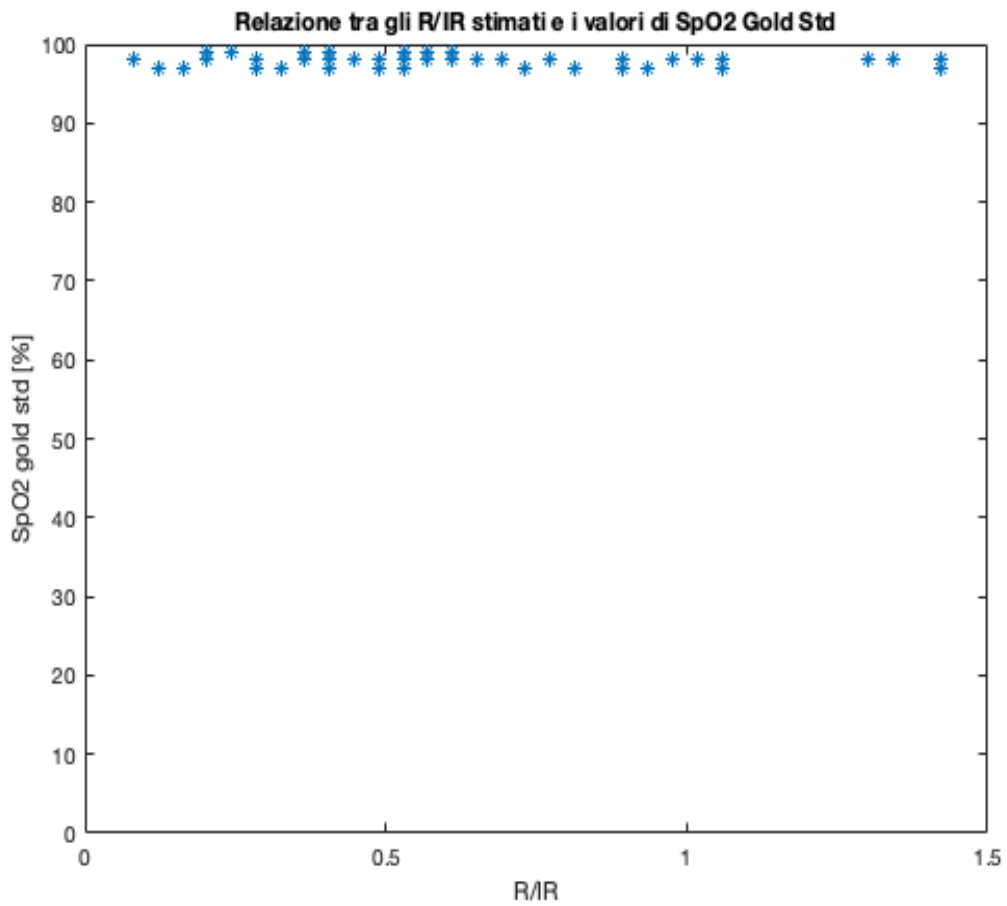


Figura 5.3 Relazione tra gli R/IR stimati e i valori gold std di SpO2

Tuttavia, è possibile osservare che, pur ricorrendo a diverse tipologie di curve, la correlazione rimane sempre piuttosto bassa.

Utilizzando una curva di tipo *lineare*, per esempio, il fitting ottenuto è rappresentato in figura 5.4 dove a è il vettore contenente i valori Gold Standard della SpO2.

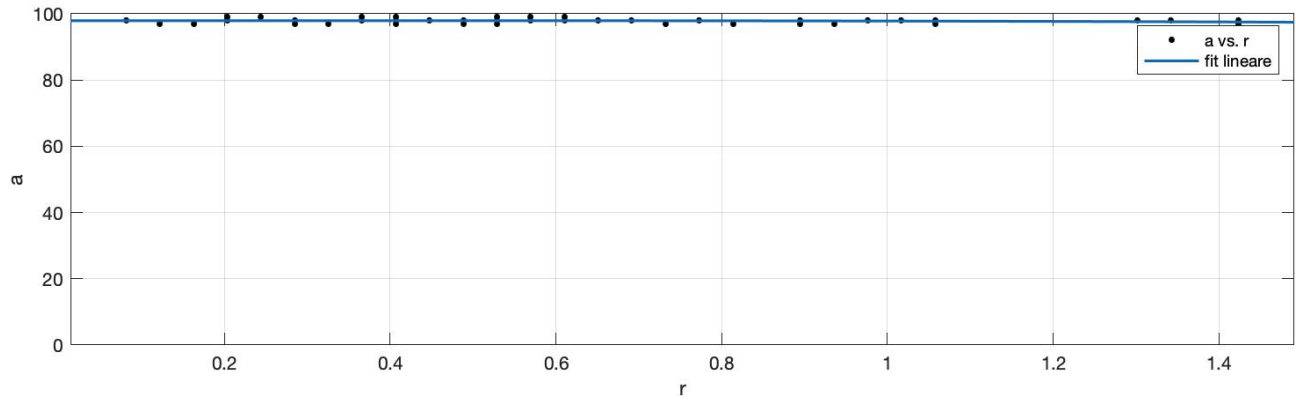


Figura 5.4 Fitting lineare

SSE (somma errori quadratici), R^2 (coefficiente di determinazione), R^2 corretto e RMSE (radice errore quadratico medio) sono i principali parametri per la valutazione della bontà del fitting. In tabella 1 presente alla fine di questo paragrafo sono riportati i valori che questi parametri assumono per i vari modelli analizzati.

Il coefficiente di determinazione (introdotto nel capitolo precedente) può essere interpretato come la proporzione della varianza nella variabile dipendente prevedibile dalle variabili indipendenti. Il peggior valore che può assumere è $-\infty$ mentre il migliore $+1$ [48]. R^2 indica dunque quanto è grande l'intersezione tra le due varianze e più il suo valore si avvicina ad 1 più il modello ha un alto potere predittivo.

Considerando quindi il caso sopra in cui R^2 è circa pari a 0.02, ciò significa che solo il 2% della varianza tra la variabile indipendente e quella dipendente è condivisa. L' R^2 è uno strumento statistico per misurare la forza della relazione lineare tra le variabili indipendenti inserite nel modello di regressione e la variabile dipendente.

Se $R^2 = 0$ la linea adattata è orizzontale e con due variabili numeriche questo è il caso se le variabili sono indipendenti, cioè non correlate. Infatti, $R^2=0$ indica un modello le cui variabili predittive non spiegano per nulla la variabilità della y intorno alla sua media. Se, invece, $R^2 < 0$ questo caso è possibile solo con la regressione lineare quando l'intercetta o la pendenza sono vincolate in modo che la linea "best-fit" si adatti peggio di una linea orizzontale, ad esempio se la linea di regressione non segue i dati. Con la regressione non lineare, R^2 può essere negativo ogni volta che il modello più adatto (data l'equazione scelta e i suoi vincoli, se presenti) si adatta ai dati peggio di una linea orizzontale. Infine, R^2 negativo potrebbe verificarsi anche quando si omette una costante dall'equazione, ovvero si forza la retta di regressione a passare per il punto (0,0).

L' R^2 aumenta ogni volta che si aggiunge una variabile indipendente al modello, anche se questa variabile non è per nulla esplicativa.

Per evitare questa situazione, nei modelli di regressione con molte variabili indipendenti, si preferisce interpretare il valore dell' R^2 corretto e predetto.

Inoltre, costruire una curva che si adatta "troppo" ai dati (ad esempio utilizzando dei termini polinomiali) si ottiene probabilmente un modello con un coefficiente di determinazione molto alto. Tuttavia, un modello che si adatta troppo ad uno specifico set di dati, seguendone ogni minima variazione, risulta poi poco generalizzabile e con basso potere predittivo. In statistica in questi casi si parla di problemi di *over-fitting*.

Attraverso una curva *polinomiale* di grado 1 si ottiene quanto riportato in figura 5.5 e, rispetto al caso sopra di fitting lineare, la bontà del fitting peggiora anche se non in maniera sostanziale. Infatti, SSE aumenta da 20.8 a 20.93, mentre R^2 diminuisce da 0.02364 a 0.01759.

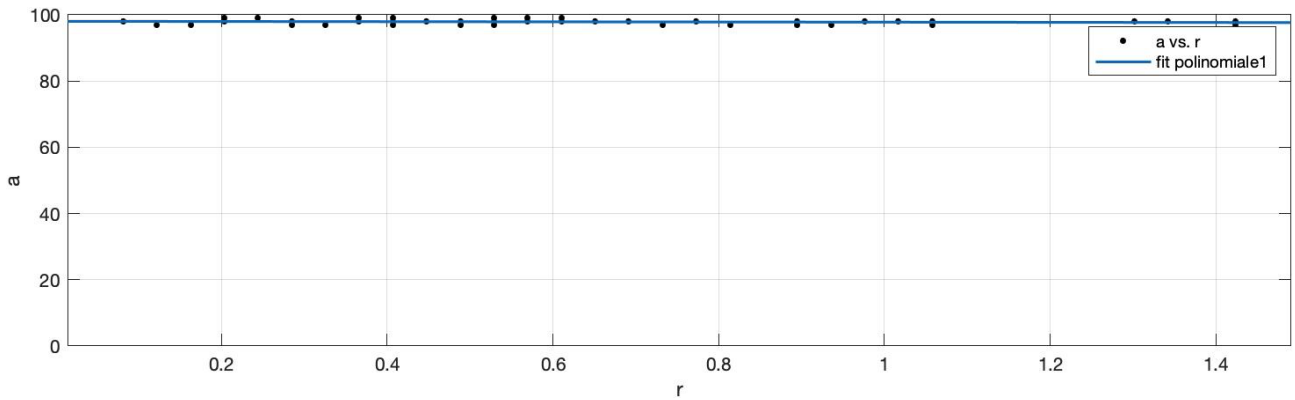


Figura 5.5 Fitting polinomiale di grado 1

Si può notare che, per quanto riguarda le curve polinomiali, man mano che viene aumentato il grado del polinomio il fitting tende a migliorare. Si confronta dunque il caso sopra riportato di una curva polinomiale di grado 1 con quello in figura 5.6 in cui il polinomio è di grado 8.

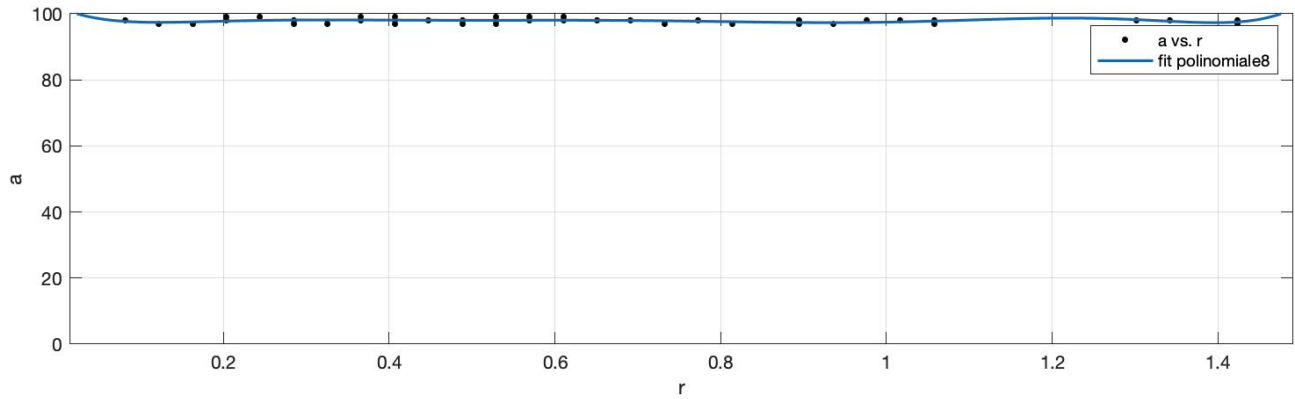


Figura 5.6 Fitting polinomiale di grado 8

Un risultato migliore (osservabile nella figura 5.7) di quelli visti fin qui è ottenibile tramite la funzione *Smoothing Spline* grazie alla quale SSE si riduce ed aumenta R^2 , seppur il livello di correlazione rimane basso. Si può rendere più o meno ‘smooth’ la curva in questione: più la curva è smooth più tende ad assomigliare ad una retta. Andando a rendere meno smooth tale curva si nota che, per lo meno inizialmente, il fitting migliora per poi stabilizzarsi (figura 5.8).

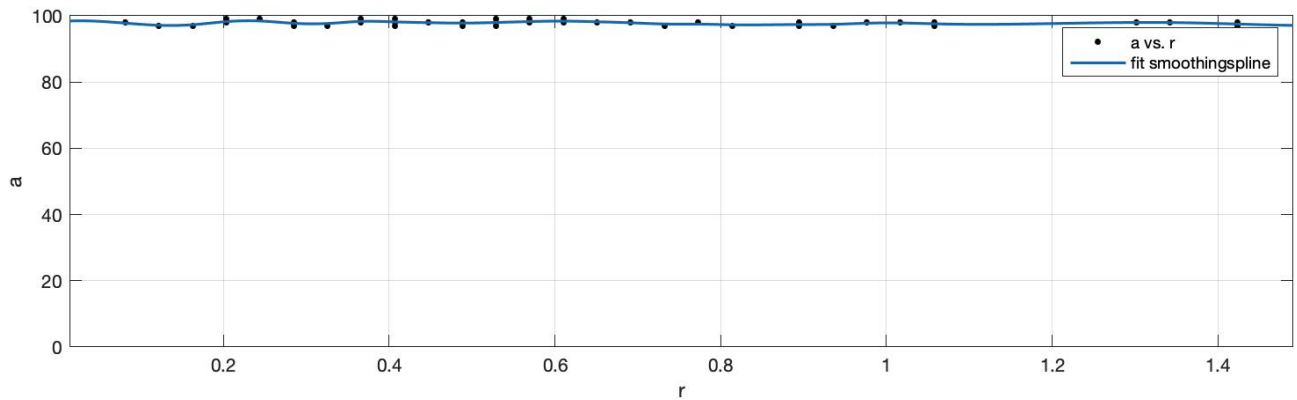


Figura 5.7 Fitting da Smoothing Spline (default)

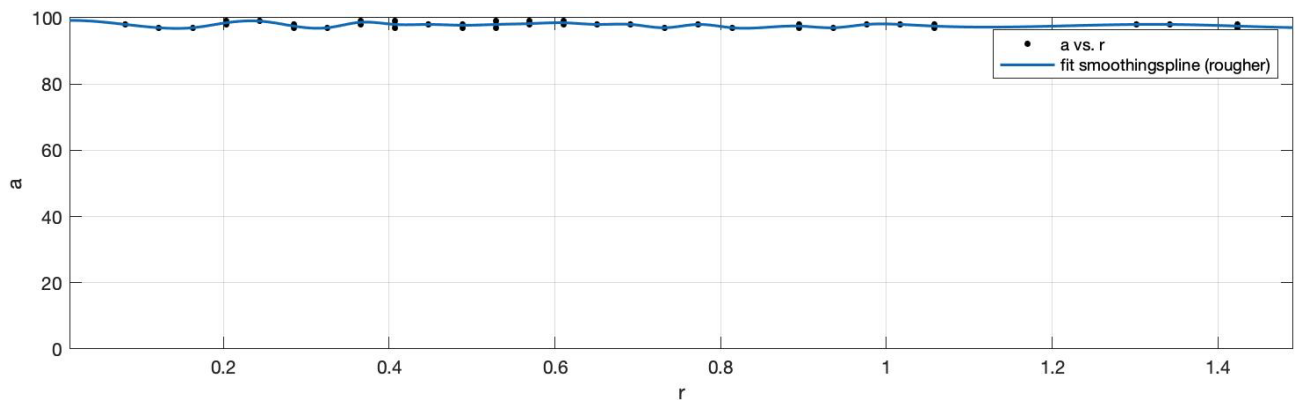


Figura 5.8 Fitting da Smoothing Spline (no default)

Tabella 1: Parametri di valutazione della bontà del fitting per i modelli analizzati

	<i>SSE</i>	<i>R²</i>	<i>R² corretto</i>	<i>RMSE (%)</i>
<i>Modello 1</i>	20.8	0.02364	-0.01621	0.6516
<i>Modello 2</i>	20.93	0.01759	-0.002055	0.647
<i>Modello 3</i>	18.12	0.1495	-0.008718	0.6492
<i>Modello 4</i>	11.94	0.4395	0.1822	0.5845
<i>Modello 5</i>	9.167	0.5698	0.1224	0.6055

5.4 *Discussione*

Lo scopo dello studio è stato individuare la migliore funzione che permettesse di inferire tramite regressione il livello di saturazione di ossigeno dalle misure di fotoplethysmografia fornite.

Per prima cosa è necessario disporre di una coorte di soggetti ed eseguire una campagna di acquisizioni con il nuovo strumento e con uno strumento di riferimento (gold standard) in grado di misurare la grandezza (possibilmente con una precisione e risoluzione superiore a quella che si desidera ottenere dallo strumento. Il risultato è n serie di dati grezzi (raw data – una serie per ogni paziente) e una serie di valori (un valore per ogni paziente) dallo strumento di riferimento. I risultati devono essere distribuiti nell'intervallo di misura più uniformemente possibile. Effettivamente ci sono a disposizione 60 coppie di tracciati 'rosso' e 'infrarosso' e 60 valori dallo strumento di riferimento. Tuttavia, tali valori gold standard si trovano tutti intorno al 98%.

Vanno pre-processati i dati grezzi. Infatti, sono stati selezionati i primi 5 s dei segnali di rosso e infrarosso e, dai dati grezzi ripuliti, si ricava una variabile che si ritiene correli con la grandezza che si intende misurare. È stata utilizzata a questo scopo un'apposita funzione per poter ottenere il vettore costituito dai valori stimati dei rapporti tra segnale rosso e infrarosso.

A questo punto si ricava una legge che mette in relazione la variabile con la grandezza che si desidera misurare. Per esempio, mediante una regressione lineare, se si pensa che il legame sia lineare, con il metodo dei minimi quadrati. Viene valutato quindi il coefficiente di regressione. Se si trova che la regressione lineare non è abbastanza buona si può ricorrere a regressioni polinomiali, o altre funzioni come quella esponenziale, logaritmica o combinazioni di queste. Tale legge però non può essere trovata per la insufficiente qualità dei dati sia come dispersione sia come qualità dello strumento.

Ci sarebbe poi da usare tale legge per trasformare la variabile proveniente dai dati nella grandezza che si intende misurare e rappresentare un confronto tra le misure gold standard e le misure indirette ottenute mediante la trasformazione della variabile frutto della misura con il nuovo strumento.

Si valutano così i risultati: la valutazione che se ne ricava in questo caso è (e deve essere) analoga dal punto di vista statistico a quella fatta sopra. Una nuova campagna di dati con altri pazienti e usando l'elaborazione e le leggi di trasformazione precedentemente determinate ci dice se il lavoro fatto è buono, oppure se è polarizzato dai dati e non ha validità generale. Il confronto va fatto in termini statistici: coefficiente di regressione, medie, deviazione standard dei risultati, precisione (ripetizione di misure), errore medio, bias... Si usa spesso il diagramma di Blandt e Altman. A partire dal ricavo della legge in poi non è stato possibile proseguire. Infatti, plottando il vettore dei rapporti rosso su infrarosso con i valori Gold standard di SpO₂, la correlazione rimane sempre molto bassa qualsiasi regressione venga provata. I due principali motivi per cui si verifica ciò sono che il campione è tutto in un intorno di un unico punto e i dati, nonostante il campione, danno risultati dispersi.

CONCLUSIONE

Lo scopo di questo elaborato è stato quello di individuare la migliore funzione che permettesse di inferire tramite regressione il livello di saturazione di ossigeno dalle misure di fotoplethysmografia fornite. L'inferenza statistica consiste nel ricavare determinate caratteristiche di una popolazione partendo da un sottogruppo di essa che nel caso in questione è composto da 60 soggetti. Trovando i valori stimati di r (variabile indipendente o esplicativa) e ricorrendo alla regressione sarebbe stato possibile ottenere i valori della SpO₂ stimata (variabile dipendente o di risposta).

Tuttavia, quello che si può notare dai grafici riportati all'interno della sezione *Risultati* è che valutando la correlazione esistente tra i valori di r e quelli Gold Standard della SpO₂, questa è molto bassa. Dunque, è stata ricercata quella funzione che permettesse di ottenere un risultato, per quanto possibile, migliore. A questo scopo sono state valutate varie tipologie di curve, tra cui quella lineare e polinomiale. Entrambe hanno dato risultati piuttosto scarsi in termini di correlazione, notando però un miglioramento aumentando il grado del polinomio. Il risultato migliore è stato ottenuto con la funzione Smoothing Spline.

I valori Gold Standard di SpO₂ forniti si trovano tutti nell'intorno di uno stesso punto e questo è il principale motivo per cui la correlazione tra questi e i valori stimati dei rapporti tra segnale rosso e infrarosso è bassa. Va considerato però che i valori Gold standard sono quelli migliori, sono i valori di saturazione sanguigna che un soggetto in buona salute dovrebbe avere. Osservando quindi la figura 5.8 riportata in precedenza si osserva che il range considerato è molto stretto. Ciò significa che non si sarebbe potuto usare lo stesso modello predittivo nel caso in cui ci fosse stato un soggetto anomalo in termini di livello assunto di SpO₂ e questa è una problematica tutt'oggi non risolta e aperta.

BIBLIOGRAFIA

- [1] John Allen. Photoplethysmography and its application in clinical physiological measurement. *Physiological measurement* (2007); 28: 1-39.
- [2] D F Treacher, R M Leach. Oxygen transport-1. Basic principles. *BMJ* (1998); 317:1302-6.
- [3] Kim Fox MD, Jeffrey S. Borer MD et al. Resting heart rate in cardiovascular disease. *Journal of the American college of Cardiology* (2007); 50: 823-830.
- [4] Thomas N James. Structure and function of the sinus node, AV node and his bundle of the human heart: Part II-function. *Progress in Cardiovascular Diseases* (2003); 45: 327-360.
- [5] Anna O'Donnel, Katherine E Yutzey. Mechanisms of heart valve development and disease. *Development* (2020); 147: 183020.
- [4b] A A Kamal, J B Harness, G Irving, A J Mearns. Skin photoplethysmography—a review. *Computer methods and programs in biomedicine* (1989); 28: 257-69.
- [5b] Heimo Mairbaurl. Red blood cells in sports: effects of exercise and training on oxygen supply by red blood cells. *Frontiers in physiology* (2013); 4: 332.
- [6] Ilze Oshina, Janis Spigulis. Beer-Lambert law for optical tissue diagnostics: current state of the art and the main limitations. *Journal of biomedical optics* (2021); 26: 100-901.
- [7] S. Mordon. Laser terapeutici: fondamenti, diverse sorgenti luminose disponibili, fototermolisi frazionata. *EMC- Cosmetologia Medica e Medicina degli Inestetismi Cutanei* (2021); 18: 1-15.
- [7b] Paul D Mannheimer. The light-tissue interaction of pulse oximetry. *Anesthesia and analgesia* (2007); 105: 10-17.
- [8] Kocsis L, Herman P, Eke A. The modified Beer-Lambert law revisited. *Physics in Medicine and Biology* (2006); 51: 91-98.
- [9] D H Fitchett. Forearm arterial compliance: a new measure of arterial compliance? *Cardiovascular Research* (1984); 18: 651-656.

- [10] Denisse Castaneda, Aibhlin Esparza, Mohammad Ghamari, Cinna Soltanpur, Homer Nazeran. A review on wearable photoplethysmography sensors and their potential future applications in health care. *International journal of biosensors & bioelectronics* (2018); 4: 195-202.
- [11] Nitzan M., de Boer H., Turivnenko S., Babchenko A., Sapoznikov D.. Power spectrum analysis of spontaneous fluctuations in the photoplethysmographic signal. *Journal of basic and clinical physiology and pharmacology* (1994); 5: 269-76.
- [12] Rakesh Sahni. Noninvasive monitoring by photoplethysmography. *Clinics in perinatology* (2012); 39: 573-83.
- [13] J Weinmann, A Hayat, G Raviv. Reflection photoplethysmography of arterial-blood-volume pulses. *Medical & biological engineering & computing* (1977); 15: 22-31.
- [14] Alexei A. Kamshilin, Nikita B. Margaryants. Origin of photoplethysmographic waveform at green light. *Physics procedia* (2017); 86: 72-80.
- [15] Samah Alharbi, Sijung Hu, David Mulvaney et al. Oxygen saturation measurements from green and orange illuminations of multi-wavelength optoelectronic patch sensors. *Sensors* (2019); 19: 118.
- [16] Ullmann Y., Elkhatib R., Fodor L.. The aesthetic applications of intense pulsed light using the Lumenis M-22 device. *Journal of Laser Therapy* (2011); 20: 23-28.
- [17] Allen J., Murray A.. Effects of filtering on multi-site photoplethysmography pulse waveform characteristics. *Computers in Cardiology* (2004); 31: 485-488.
- [18] Aymen A. Alian M.D. (Associate Professor of Anesthesiology), Kirk H. Shelley M.D., Ph.D. (Professor of Anesthesiology). *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. Elsevier. 2014. 4.
- [19] Edward D. Chan, Michael M. Chan, Mallory M. Chan. Pulse oximetry: understanding its basic principles facilitates appreciation of its limitations. *Respiratory medicine* (2013); 107: 789-799.
- [20] L. M. Schnapp, N. H. Cohen. Pulse oximetry. Uses and Abuses. *Chest* (1990); 98: 1244-50.

- [21] Angela P. Clark, Karen Giuliano, Hsing-Mei Chen. Pulse oximetry revisited: “but his O₂ sat was normal!”. *Clin Nurse Spec* (2006); 20: 268-72.
- [22] Mansoor N. Bangash, James Hodson, Felicity Evison, Jaimin M. Patel, Andrew McD Johnston, Suzy Gallier, Elizabeth Sapey, Dhruv Parekh. Impact of ethnicity on the accuracy of measurements of oxygen saturations: A retrospective observational cohort study. *eClinicalMedicine* (2022); 48: 101-428.
- [23] Michael T. Petterson, Valerie L. Begnoche, John M. Graybeal. The effect of motion on pulse oximetry and its clinical significance. *Anesthesia and Analgesia* (2007); 105: 78-84.
- [24] J. Hinkelbein, Harald V. Genzwuerker, Reiner Sogl, Fritz Fiedler. Effect of nail polish on oxygen saturation determined by pulse oximetry in critically ill patients. *Resuscitation* (2007); 72: 82-91.
- [25] Feiner, John R. MD, Severinghaus, John W. MD, Bickler, Philip E. MD, PhD. Dark skin decreases the accuracy of pulse oximeters at low oxygen saturation: The effects of oximeter probe type and gender. *Anesthesia & Analgesia* (2007); 105: 18-23.
- [26] M.S. Scheller, R.J. Unger, M.J. Kelner. Effects of Intravenously administered dyes on pulse oximetry readings. *Anesthesiology* (1986); 65: 550-551.
- [27] Kiran V. Sarikonda, Rubens S. Ribeiro, Jennifer L. Herrick, James D. Hoyer. Hemoglobin lansing: a novel hemoglobin variant causing falsely decreased oxygen saturation by pulse oximetry. *American journal of hematology* (2009); 84: 541.
- [28] Berndt Zur, Andreas Hornung, Johannes Breuer, Ulrike Doll, Christine Bernhardt, Michael Ludwig, Birgit Stoffel-Wagner. A novel hemoglobin, Bonn, causes falsely decreased oxygen saturation measurements in pulse oximetry. *Clinical chemistry* (2008); 54: 594-6.
- [29] R. J. Hohl, A. R. Sherburne, J. E. Feeley, T. H. Huisman, C. P. Burns. Low pulse oximeter-measured hemoglobin oxygen saturations with hemoglobin Cheverly. *American journal of hematology* (1998); 59: 181-4.
- [30] Paul S. Addison, James N. Watson, Michael L. Mestek, James P. Ochs, Alberto A. Uribe, Sergio D. Bergese. Pulse oximetry-derived respiratory rate in general care floor patients. *Journal of clinical monitoring and computing* (2015); 29: 113-120.

- [31] Goldman, Julian M., et al. Masimo signal extraction pulse oximetry. *Journal of Clinical Monitoring and Computing* (2000); 16: 475-483.
- [32] Yan, Yong-Sheng, Yuan-Ting Zhang. An efficient motion-resistant method for wearable pulse oximeter. *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine* (2008); 12: 399-405.
- [33] Nitin Shah, Hamsa B. Ragaswamy, Kavitha Govindugari, Laverne Estanol. Performance of three new-generation pulse oximeters during motion and low perfusion in volunteers. *Journal of clinical anesthesia* (2012); 24: 385-91.
- [38] J. M. Schmitt. Simple photon diffusion analysis of the effects of multiple scattering on pulse oximetry. *IEEE transactions on biomedical engineering* (1991); 38: 1194-1203.
- [39] Meir Nitzan, Salman Noach, Elias Tobal, Yair Adar, Yaacov Miller, Eran Shalom, Shlomo Engelberg. Calibration-free pulse oximetry based on two wavelengths in the infrared- a preliminary study. *Sensors* (2014); 14: 7420-34.
- [40] Yu Sun, Sijung Hu, Vicente Azorin-Peris, Stephen Greenwald, Jonathon Chambers, Yisheng Zhu. Motion-compensated noncontact imaging photoplethysmography to monitor cardiorespiratory status during exercise. *Journal of biomedical optics* (2011); 16: 077010.
- [41] Kenneth Humphreys, Tomas Ward, Charles Markham. Noncontact simultaneous dual wavelength photoplethysmography: a further step toward noncontact pulse oximetry. *The review of scientific instruments* (2007); 78: 044304.
- [42] F. P. Wieringa, F. Mastik, A. F. W. van der Steen. Contactless multiple wavelength photoplethysmographic imaging: a first step toward “SpO₂ camera” technology. *Annals of biomedical engineering* (2005); 33: 1034-41.
- [43] Yunyoung Nam, Jinseok Lee, Ki H. Chon. Respiratory rate estimation from the built-in cameras of smartphones and tablets. *Annals of biomedical engineering* (2014); 42: 885-98.
- [44] Frederic Bousefsaf, Choubeila Maaoui, Alain Pruski. Remote detection of mental workload changes using cardiac parameters assessed with a low-cost webcam. *Computers in biology and medicine* (2014); 53: 154-63.

- [45] L. Tarassenko, M. Villarroel, A. Guazzi, J. Jorge, D. A. Clifton, C. Pugh. Non-contact video-based vital sign monitoring using ambient light and auto-regressive models. *Physiological measurements* (2014); 35: 807-31.
- [46] Aarts Lonneke A. M., Jeanne Vincent, Cleary John P., Lieber C., Nelson J. Stuart, Bambang Oetomo Sidarto, Verkruyse Wim. Non-contact heart rate monitoring utilizing camera photoplethysmography in the neonatal intensive care unit – A pilot study. *Early Human Development* (2013); 89: 943-948.
- [47] Astrid Schneider, Gerhard Hommel, Maria Blettner. Linear regression analysis: part 14 of a series on evaluation of scientific publications. *Deutsches Arzteblatt international* (2010); 107: 776-782.
- [48] Davide Chicco, Matthijs J. Warrens, Giuseppe Jurman. The coefficient of determination R-squared is more informative than SMAPE, MAE, MAPE, MSE and RMSE in regression analysis evaluation. *PeerJ Comput Sci* (2021); 7: 623.

SITOGRAFIA

- [34] <https://www.vyaire.com/products/vyntus-walk-mobile-exercise-testing>
- [35] <https://www.nonin.com/products/9550/>
- [36] https://www.usa.philips.com/c-w/search.html#q=pulse%20oximeter&cq=%40ps_contenttype_key%3C%3Eproduct
- [37] <https://support.garmin.com/en-US/?faq=SK2Y9a9aBp5D6n4sXmPBG7>

RINGRAZIAMENTI

Ringrazio la mia relatrice, la professoressa Agnese Sbröllini, che mi ha permesso di scrivere questo elaborato su una tematica così attuale ed interessante come la fotopletismografia, dandomi la possibilità di imparare ed appassionarmi. Allo stesso modo ringrazio i correlatori, la professoressa Laura Burattini ed il dottorando Andrea Tigrini, disponibili nel chiarire i miei dubbi e pronti a farmi migliorare.

Grazie alle mie amiche, avete saputo rendere più leggeri momenti che altrimenti non lo sarebbero stati affatto.

Grazie a Noemi, mi hai insegnato a vedere la vita nel suo complesso, senza togliere nulla ad una cosa così potenzialmente ricca. Grazie per la tua pazienza e per i tanti consigli.

Grazie ad Ilenia, ti ho conosciuta davvero solo negli ultimi anni e rappresenti per me una vera amica, qualcuno con cui potermi confidare perché sai ascoltarmi e darmi il consiglio migliore.

Grazie a tutte le persone conosciute in Erasmus, siete state uniche e davvero importanti per me e sempre continuerete ad esserlo. Siete state un'opportunità, uno stimolo, una fonte di energia positiva e magica.

Grazie alla mia famiglia, che ha sempre creduto in me anche quando io stessa non mi sentivo pronta a farlo. In particolare, grazie a te mamma, mi hai insegnato molto in questi anni, facendomi capire quanto a volte sia necessario essere davvero forti per affrontare la vita e le sfide che ci vengono messe davanti. Se ripenso ad alcuni momenti trascorsi mi meraviglio di me stessa, perché sono stata combattiva fino all'ultimo e mi prometto di esserlo per il resto della mia vita. Questo lo devo a te, mamma.

Grazie a me stessa, per esserci riuscita, per essere cresciuta e per avere un'immensa voglia di continuare a farlo.