



PULSION LIMON

Principi di calcolo e metodo di misura



SEDA S.p.A.
Via Tolstoi 7
20090 Trezzano S/N (Milano)
Tel 02/48424.1; Fax 02/48424290
sito internet: www.sedaitaly.it
certificazione UNI EN ISO 9001:2000

Introduzione

La valutazione della funzionalità epatica è importante sia per i pazienti epatopatici, per determinare il danno epatico oppure per decidere in sede pre-operatoria l'opportunità di un intervento di chirurgia, sia per tutti i pazienti critici, nei quali le condizioni del sistema cardiovascolare possono compromettere anche la funzionalità epatica.

La capacità funzionale residua dell'organo è un parametro di interesse fondamentale prima di un intervento di resezione epatica o per valutare le caratteristiche di un fegato da trapiantare, mentre una funzionalità ridotta nella fase post-chirurgica può costituire un elemento di prognosi sfavorevole.

Gli epatociti sono le unità elementari del fegato, e rappresentano circa il 90% della massa cellulare dell'organo. La diminuzione della capacità escretoria dell'epatocita dipende da diversi fattori, quali l'alterazione degli organelli o cambiamenti di tipo morfologico, che alterano le funzioni biochimiche del fegato. Una perfusione sanguigna insufficiente, oppure la riduzione della capacità di drenaggio dei dotti biliari e delle vene epatiche può alterare la funzione epatica e coinvolgere contemporaneamente vaste aree del parenchima.

Le disfunzioni epatiche possono essere originate da infezioni virali, ad esempio le epatiti, oppure da tossine, come ad esempio l'alcool. Entrambe queste cause possono dare origine a infiammazioni di tipo acuto o cronico. Un altro fattore che può portare alla diminuzione della funzionalità epatica sono le neoplasie.

A causa della complessità della funzione epatica, per valutare correttamente le performance del fegato possono essere necessari più test.

I test standard per la valutazione della funzione epatica possono essere distinti nei test per la valutazione della funzione "sintetica" dell'organo (ad esempio l'albumina), della funzione escretoria (bilirubina) e dello stato infiammatorio (aminotrasferasi). Tutti questi test forniscono indicazioni sull'integrità degli epatociti, ma presi singolarmente forniscono informazioni poco specifiche, indirette e che possono essere influenzate da fattori extra-epatici. Inoltre richiedono un prelievo di sangue e la conseguente analisi di laboratorio, che richiede un certo tempo.

Sicuramente lo standard di riferimento per definire l'eziologia di una serie di disturbi rimane la biopsia del fegato, ma a prezzo di un alto grado di invasività.

La valutazione della perfusione del fegato è possibile mediante l'analisi della saturazione arteriosa dell'ossigeno nella vena epatica, ma anche questo approccio si presenta come altamente invasivo.

Un'altra tipologia di test è quella relativa alla clearance di sostanze endo o xenobiotiche, che permette un'analisi in tempo reale della performance epatica. La clearance di una sostanza non metabolizzata dipende strettamente dalla capacità escretoria dell'organo, che è legata alla frazione funzionale di epatociti e dalla perfusione epatica.

Tra i vari sistemi disponibili per la valutazione della funzionalità epatica, l'utilizzo del verde indocianina è ben noto. Il verde indocianina è un colorante tricarbocianino solubile in acqua che si lega con le proteine del plasma e non viene metabolizzato. Viene escreto in modo inalterato dal fegato nella bile senza circolazione enteroepatica. L'eliminazione dal sangue del verde indocianina dipende principalmente dal flusso sanguigno epatico e dall'assorbimento ed escrezione cellulare. Inoltre il verde indocianina è generalmente ben tollerato ed utilizzato anche in altri settori della medicina da alcuni decenni.

Il sistema LiMON

Il Limon è un sistema non invasivo in grado di rilevare la funzionalità globale del fegato. Dopo un'iniezione intravenosa di verde indocianina ICG-Pulsion , il sistema rileva:

- Il tasso di scomparsa dal plasma di ICG (PDR)
- Il tasso di ritenzione dopo 15 minuti (R15)
- La Clearance di ICG nel sangue (CB)

Inoltre fornisce altri parametri quali:

- Il volume di sangue circolante (BV)
- La saturazione arteriosa dell'ossigeno rilevata mediante pulsossimetria

Tutti questi parametri vengono rilevati in modo non invasivo, sfruttando un sensore clip a dito.

La pulsossimetria

L'ossimetria è la misurazione percentuale della saturazione di ossigeno dell'emoglobina. Il principio della pulsossimetria si basa sulla diffusione e sull'assorbimento della radiazione nello spettro visibile e infrarosso vicino dell'emoglobina. L'assorbimento della radiazione avviene sia attraverso il sangue arterioso che venoso, nonché attraverso l'intero tessuto posto fra l'emittente e il sensore. Le figure 1 e 2 mostrano una rappresentazione schematica dell'assorbimento della radiazione, in cui si distingue una quota variabile (AC) dovuta alla pulsatilità del sangue arterioso e una quota costante (DC) attraverso le altre componenti.

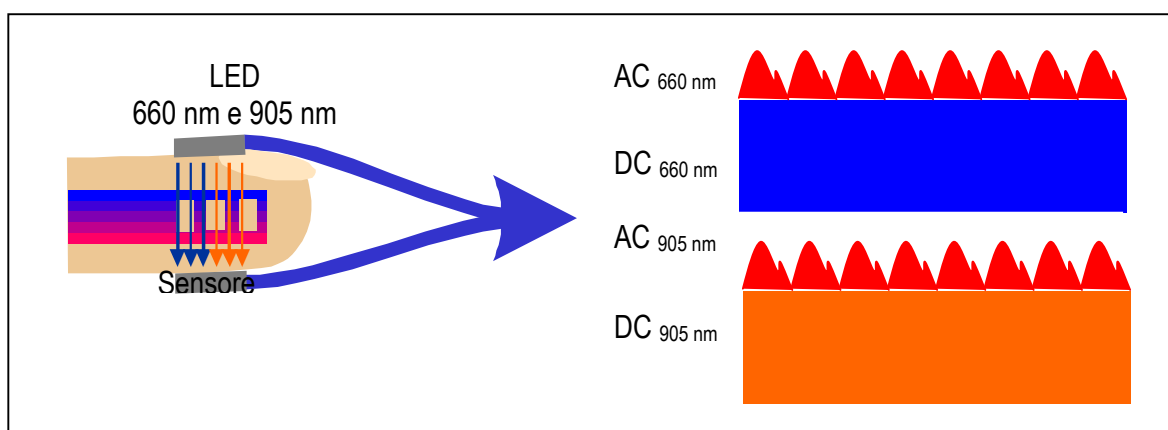


Figura 1: Principio della pulsossimetria

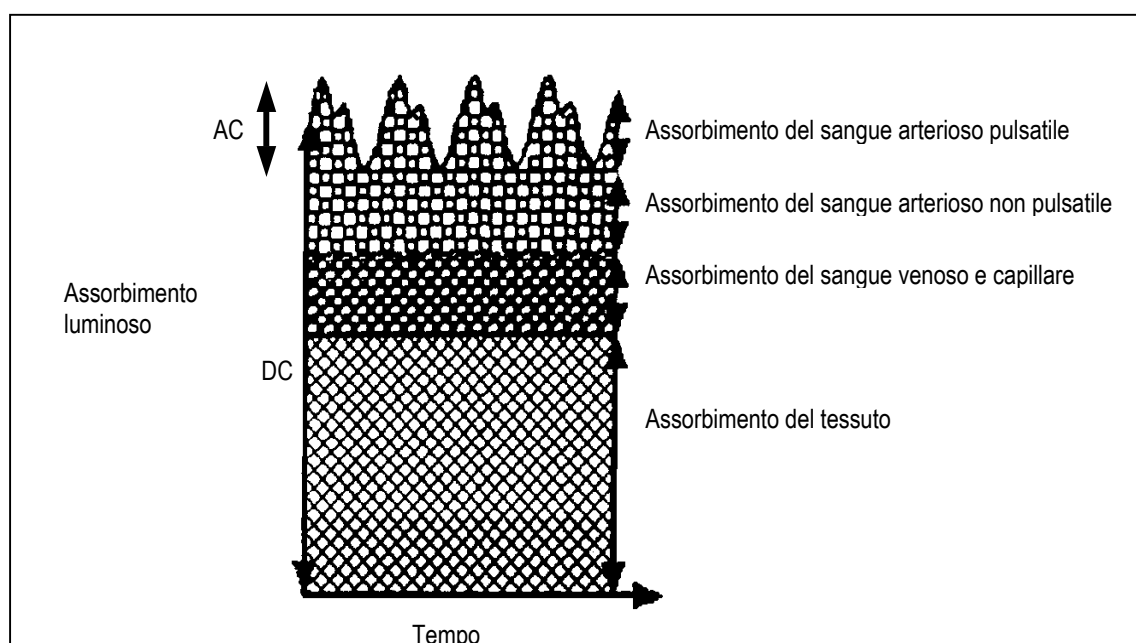


Figura 2: Assorbimento vs tempo, rappresentazione quota DC e AC

L'intensità della luce rilevata I_{trans} viene descritta dalla legge di Lambert-Beer:

$$I_{trans} = I_{in} \cdot e^{-C \cdot d \cdot \epsilon} \quad (1)$$

dove I_{in} rappresenta l'intensità irradiata, ϵ il coefficiente di assorbimento, d la lunghezza del percorso e C la concentrazione di componenti assorbenti. Per le applicazioni della pulsossimetria si parte dal presupposto che l'emoglobina sia composta unicamente da emoglobina ossigenata (O_2Hb) e da emoglobina deossigenata (Hb). Utilizzando luce di due lunghezze d'onda differenti, è possibile calcolare la quota percentuale, dato che le due sostanze presentano con queste lunghezze d'onda coefficienti di assorbimento differenti (vedi figura 3). Come standard viene scelta una lunghezza d'onda di 660 nm nel campo spettrale rosso (dato che qui il coefficiente di estinzione dell' O_2Hb e Hb si differenzia nella maniera più netta) e una intorno a 900 nm nel campo spettrale infrarosso vicino.

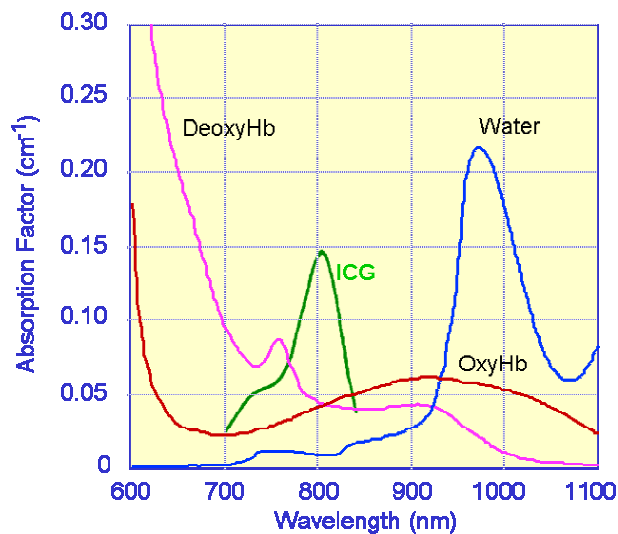


Figura 3: Spettri di assorbimento dell' O_2Hb , Hb e ICG
(Britton Chance, University of Pennsylvania)

La saturazione dell'ossigeno viene allora definita come:

$$SpO_2 = \frac{c_{ox}}{c_{ox} + c_{Dox}} * 100\% \quad (2)$$

dove c_{ox} è la concentrazione dell'emoglobina ossigenata e c_{Dox} la concentrazione dell'emoglobina deossigenata. Per il calcolo della saturazione dell'ossigeno vengono utilizzate due equazioni basilari. Dalla quota AC e DC delle due lunghezze d'onda impiegate viene calcolato il rapporto normalizzato fra l'intensità di luce trasmessa nel campo rosso e quella nell'infrarosso:

$$R = \frac{AC_{infraros} / DC_{infraros}}{AC_{ros} / DC_{ros}} \quad (3)$$

Il valore R viene correlato rispetto a dei valori di riferimento della SpO_2 (vedi figura 4) e si determina una funzione di calibrazione:

$$SpO_2 = a + b \cdot R + c \cdot R^2 \quad (4)$$

I coefficienti a , b e c dipendono dall'ossimetro, cioè dalle lunghezze d'onda utilizzate, dal materiale dei sensori, ecc. La calibrazione tiene conto anche della ipotesi semplificata di sole due sostanze assorbenti.

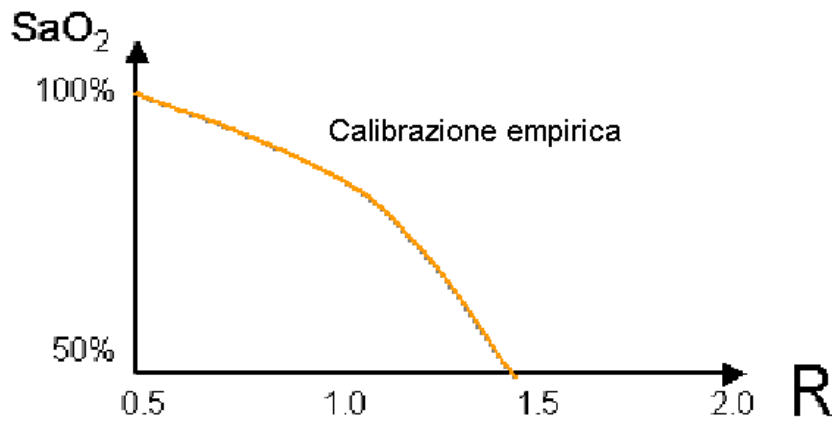


Figura 4: Calibrazione empirica

L'algoritmo utilizzato nel LiMON e la calibrazione del modulo di pulsossimetro integrato sono stati validati nel marzo 2001 su 12 pazienti volontari presso la University of California di San Francisco, Department of Anaesthesiology, prendendo come riferimento gli ossimetri Masimo e Nellcor.

La pulsodensitometria

Il principio della pulsodensitometria, e quindi la determinazione del tasso di scomparsa dal plasma dell'ICG-PULSION, si basa sulle esperienze della pulsossimetria. L'assorbimento dell'ICG-PULSION è rappresentato nella figura 3 dove il picco dell'estinzione è chiaramente riconoscibile a circa 805 nm, il punto isobestico dell'emoglobina. Analogamente alla pulsossimetria, dalla quota AC o DC delle lunghezze d'onda impiegate (in questo caso 805 nm per l'ICG-PULSION e 905 nm nel campo del vicino infrarosso come riferimento) si calcola il rapporto normalizzato fra le due intensità di luce trasmesse.

$$\Omega = \frac{AC_{805} / DC_{805}}{AC_{905} / DC_{905}} \quad (5)$$

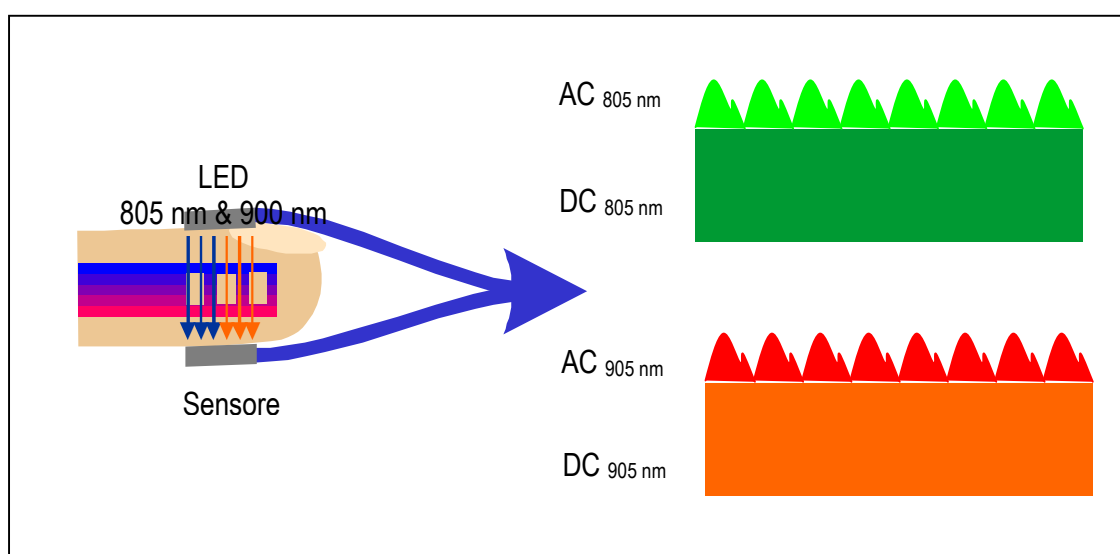


Figura 5: Rappresentazione schematica della pulsodensitometria

La figura 6 mostra l'andamento del valore Ω nel tempo, espresso in unità arbitrarie, che corrisponde all'andamento relativo della concentrazione dell'ICG-PULSION. Si riconosce nettamente il forte segnale quando il colorante, non ancora completamente mescolato con l'intero sangue, raggiunge per la prima volta il sensore. Inoltre, è riconoscibile il momento del primo ricircolo.

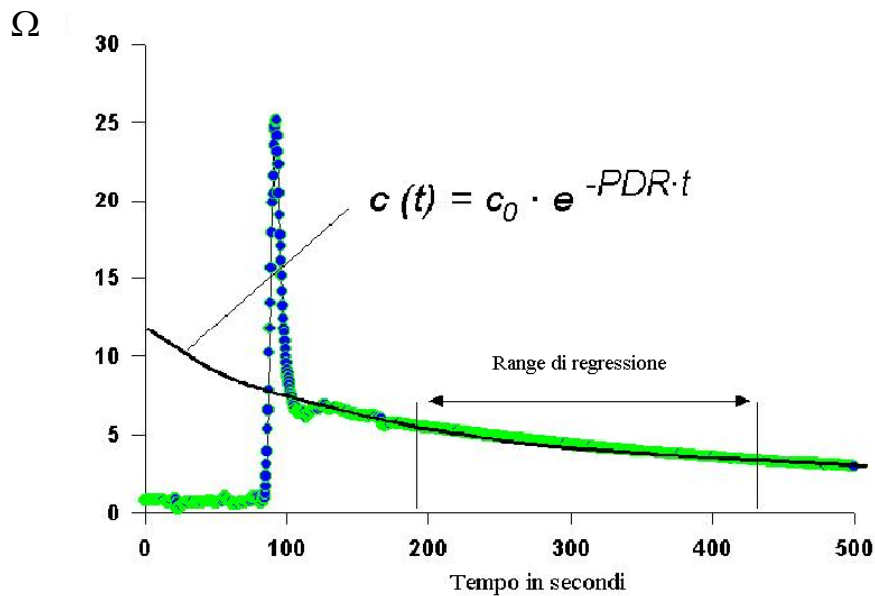


Figura 6: Rappresentazione schematica della riestrapolazione per la determinazione del PDR

L'andamento della curva della concentrazione dell'ICG-PULSION, dopo il completo mescolamento, può essere descritto da un andamento monoesponenziale:

$$C_{ICG}(t) = C_0 \cdot e^{-PDR \cdot t} \quad (6)$$

dove il PDR viene, espresso in termini percentuali rispetto al tempo (minuto), rappresenta la costante che descrive la velocità di estrazione di ICG dal plasma.

La (6) si ottiene dall'equazione differenziale di estrazione di ICG per un modello monocompartimentale:

$$\frac{dQ_{ICG}}{dt} = K \cdot HBF \cdot C_{ICG} \quad (7)$$

dove:

- dQ_{ICG}/dt è la quantità di ICG rimossa dal fegato nell'unità di tempo
- K è una costante che descrive l'azione escretoria degli epatociti
- HBF è la portata epatica
- C_{ICG} è la concentrazione di ICG

Per risolvere questa equazione differenziale bisogna dividere ambo i membri per la volemia (BV):

$$\frac{dQ_{ICG}}{dt} \cdot \frac{1}{BV} = \frac{K \cdot HBF}{BV} \cdot C_{ICG} \quad (8)$$

Il primo termine equivale a dC_{ICG}/dt , e rielaborando tale equazione si può scrivere:

$$\frac{dC_{ICG}}{C_{ICG}} = \frac{K \cdot HBF}{BV} \cdot dt \quad (9)$$

Integrando ambo i membri si ottiene l'equazione (6):

$$C_{ICG}(t) = C_0 \cdot e^{-PDR \cdot t} \quad (6)$$

nella quale il PDR vale:

$$PDR = \frac{K \cdot HBF}{BV} \quad (10)$$

Il PDR dipende quindi sia dalla performance epatica (perfusione dell'organo e attività degli epatociti) sia dal volume di sangue circolante.

Assumendo il modello monoesponenziale, il calcolo del PDR si effettua tramite una regressione continua sul valore di C_{ICG} in una finestra di 120 s. Il PDR viene ricalcolato e confrontato con i valori precedenti ogni secondo per altri 120 secondi; se rimane costante in questo arco di tempo (entro un intervallo di oscillazione di $\pm 2\%$ /min), il calcolo viene terminato e viene rappresentato il corrispondente valore PDR. L'intera finestra è dunque di 240 s.

In caso di qualità insufficiente del segnale (p.es. per una scarsa perfusione nel punto di misurazione), la valutazione dell'andamento della concentrazione viene effettuata fino ad un massimo di 600 s dopo l'iniezione. Se nel corso dei 600 secondi il PDR della regressione di 120 s dovesse rimanere entro la larghezza di oscillazione tollerata per almeno ulteriori 120 s (quindi complessivamente per 240 s), viene visualizzato il valore calcolato. Se ciò non avviene, significa che non è possibile una valutazione della curva. In questo caso, si consiglia di controllare la qualità del segnale primario della pulsossimetria e di spostare eventualmente il punto di misurazione.

La figura seguente mostra l'andamento temporale della concentrazione (espressa in termini percentuali) nel caso di due differenti PDR ($20\% \text{ min}^{-1}$ e $5\% \text{ min}^{-1}$)

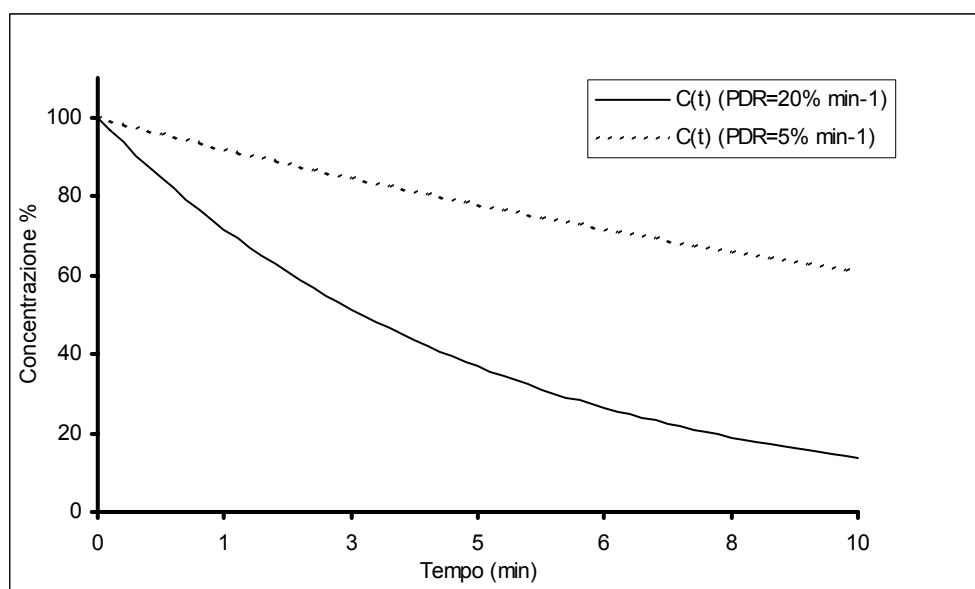


Figura 7: Andamento della concentrazione di ICG nel caso di differenti PDR

Un secondo parametro che è possibile ricavare dalla curva di concentrazione di ICG è R15, che è il tasso di ritenzione di ICG dopo 15 minuti, calcolabile con la formula seguente:

$$R15 = \frac{C_{15}}{C_0} \cdot 100 \quad (11)$$

dove:

- C_{15} è la concentrazione di ICG dopo 15 minuti
- C_0 è la concentrazione iniziale di ICG

R15 è quindi un indice della concentrazione di ICG presente nel plasma dopo 15 minuti, che viene espressa in termini percentuali rispetto alla concentrazione iniziale ed è tanto più alta tanto più la capacità funzionale del fegato è ridotta.

Il calcolo di R15 viene eseguito in modo immediato dal LiMON, una volta noto il PDR. La concentrazione di ICG dopo 15 minuti si ricava utilizzando l'equazione 6:

$$C_{15} = C_0 \cdot e^{-PDR \cdot 15} \quad (12)$$

Si ricava quindi il valore di R15:

$$R_{15} = e^{-PDR \cdot 15} \cdot 100 \quad (13)$$

Nella figura 8 sono evidenziati i valori di R15 per le curve di concentrazione di ICG con PDR diversi. La curva continua presenta un valore di R15 del 4.97% mentre la curva tratteggiata ha un R15 del 47.23%. Chiaramente la curva tratteggiata è relativa ad un fegato in condizioni funzionali peggiori rispetto alla curva continua.

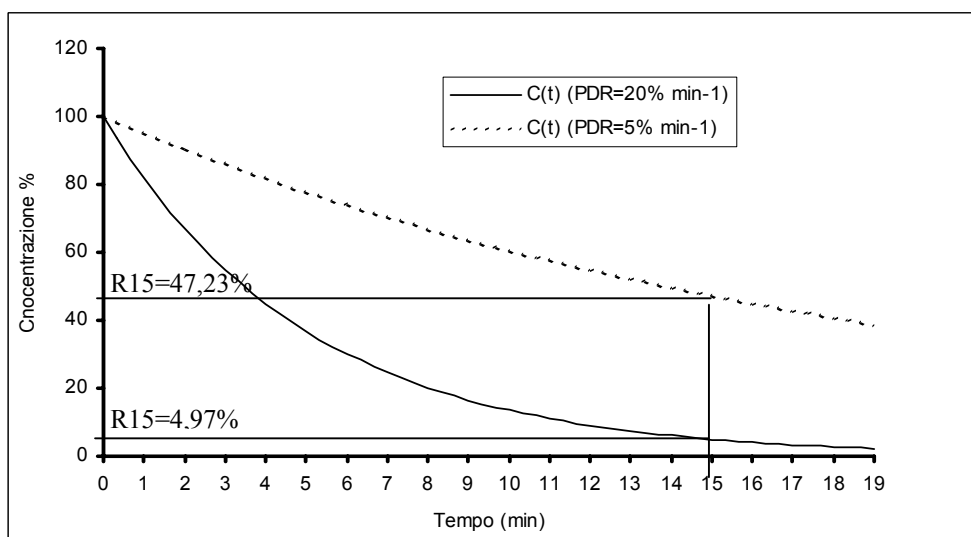


Figura 8: Andamento della concentrazione di ICG nel tempo e corrispondente valore di R15

Altri parametri funzionali

Dato il valore della gittata cardiaca è possibile calcolare altri due parametri: il volume di sangue circolante (BV) e la Clearance di ICG (CB).

Il volume di sangue circolante è il volume di sangue complessivo nell'organismo, a meno della parte raccolta in distretti cosiddetti "stagnanti", nei quali la circolazione sanguigna è relativamente più lenta rispetto alla costante di tempo dell'eliminazione del verde indocianina.

Il volume di sangue circolante si ricava conoscendo la concentrazione iniziale dell'ICG, secondo la relazione seguente:

$$BV = \frac{Q_{INJ}}{C_0} \quad (14)$$

dove Q_{INJ} è la quantità di verde indocianina iniettata, mentre C_0 è la concentrazione all'istante 0.

Il valore C_0 corrisponde alla concentrazione ideale che l'ICG avrebbe se si distribuisse in modo immediato e uniforme nel plasma all'istante dell'iniezione. Questo valore è calcolabile mediante la pulsodensimetria solo in modo relativo, perché la tecnica non permette di conoscere il valore assoluto della concentrazione di ICG.

Si può risalire al valore assoluto della concentrazione di ICG mediante l'equazione di Stewart-Hamilton:

$$CO = \frac{Q_{INJ} \cdot K}{\int_0^{\infty} C dt} \quad (15)$$

dove:

- CO è la gittata cardiaca rilevata con un diverso strumento
- Q_{INJ} è la quantità di verde indocianina iniettata
- K è una costante
- C è la concentrazione rilevata

Se la gittata cardiaca è nota si può ricavare dall'equazione (15) l'andamento della concentrazione assoluta di ICG, da cui la concentrazione iniziale C_0 e quindi il volume di sangue circolante BV.

Il secondo parametro che può essere calcolato è la clearance di ICG. La clearance di una sostanza è data dal rapporto fra la quantità di indocianina rimossa nell'unità di tempo e la concentrazione della stessa. La formula è la seguente:

$$CB = \frac{Q_{ICGrimossa}}{C_{ICG}} \quad (16)$$

La clearance è un parametro particolarmente importante perché non dipende, come il PDR, dal volume di sangue circolante.

La quantità di ICG rimossa nell'unità di tempo corrisponde al primo termine dell'equazione del modello monocompartimentale (7):

$$Q_{ICGrimossa} = \frac{dQ_{ICG}}{dt} = K \cdot HBF \cdot C_{ICG} \quad (17)$$

Sostituendo la (17) nella (16) si ottiene:

$$CB = K \cdot HBF \quad (18)$$

La clearance di ICG è quindi un parametro che dipende esclusivamente dalla portata epatica e dal coefficiente K che descrive l'azione escretoria degli epatociti, mentre è indipendente dal volume di sangue circolante.

Ricordando l'espressione del PDR:

$$PDR = \frac{K \cdot HBF}{BV}$$

la clearance è calcolabile nel modo seguente:

$$CB = PDR \cdot BV \quad (19)$$



SEDA S.p.A.
Via Tolstoj 7
20090 Trezzano S/N (Milano)
Tel 02/48424.1; Fax 02/48424290
sito internet: www.sedaitaly.it
certificazione UNI EN ISO 9001:2000