

UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA



DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

**“La Fotopletismografia (PPG) come Strumento
Non Invasivo per il Monitoraggio Continuo
dell’Ipertensione: Metodologie di Acquisizione,
Applicazioni cliniche e Prospettive Future”**

Relatore

Prof. Veronese Mattia

Laureando

Monego Silvia

ANNO ACCADEMICO 2023-2024

Data di laurea 18/07/2024

Ai miei nonni, che con il loro amore incondizionato mi hanno guidato fino a qui.

A voi, che avreste desiderato esserci più di chiunque altro.

Sommario

La tesi esplora l'utilizzo della Fotopleetismografia (PPG) come strumento non invasivo per il monitoraggio continuo dell'ipertensione, una delle principali cause di malattie cardiovascolari, di cui viene fornita una panoramica completa, con attenzione alla classificazione dei livelli di pressione arteriosa, ai metodi di screening e alle tecniche diagnostiche. La tesi analizza i vari metodi di monitoraggio della pressione sanguigna, sia invasivi che non invasivi, con particolare attenzione ai metodi auscultatorio, oscillometrico, tempo di transito dell'impulso (PTT) e fotopleetismografia (PPG). Nel dettaglio, la fotopleetismografia è analizzata come tecnica che rileva le variazioni volumetriche del sangue nei tessuti periferici. Viene illustrato il principio di funzionamento basato sulla legge di Lambert-Beer e l'impiego di componenti chiave, come i LED e i fotodiodi (PD), in configurazioni a trasmissione e riflessione, oltre alla tecnologia a singola e multipla lunghezza d'onda. La tesi approfondisce le caratteristiche dell'onda PPG, distinguendo tra componente pulsatile e non pulsatile, e identificando i punti caratteristici dell'onda e dei suoi derivati. Vengono discusse le tecniche di pre-elaborazione del segnale, inclusi filtraggio, rimozione del rumore e valutazione della qualità del segnale, insieme all'analisi nel dominio del tempo e della frequenza. Infine, la tesi esplora le applicazioni cliniche e le prospettive future della PPG, con un focus particolare sui dispositivi indossabili e i metodi per convertire la forma d'onda PPG in valori di pressione sanguigna. Le prospettive future evidenziano come la PPG possa diventare uno strumento fondamentale per il monitoraggio non invasivo dell'ipertensione, migliorando la gestione e il trattamento dei pazienti con condizioni ipertensive.

Indice

1	L'IPERTENSIONE	1
1.1	DEFINIZIONE	1
1.2	CLASSIFICAZIONE DEI LIVELLI DI PRESSIONE ARTERIOSA	2
1.3	SCREENING E TECNICHE DIAGNOSTICHE	2
2	IL MONITORAGGIO DELLA PRESSIONE SANGUIGNA	5
2.1	METODI INVASIVI	5
2.2	METODI NON INVASIVI	6
2.3	METODO AUSCULTATORIO	6
2.4	METODO OSCILLOMETRICO	6
2.5	METODO DEL PTT E LA PPG	7
3	LA FOTOPLETISMOGRAFIA	11
3.1	DEFINIZIONE	11
3.2	PULSOSSIMETRIA	12
3.3	ORIGINI DEL SEGNALE PPG	12
4	PRINCIPIO DI FUNZIONAMENTO	15
4.1	LEGGE DI LAMBERT-BEER	15
4.2	COMPONENTI: LED E FOTODETETTORE	19
4.3	MODALITÀ DI CONFIGURAZIONE: A TRASMISSIONE E A RIFLESSIONE	20
4.4	TECNOLOGIA PPG A SINGOLA E A MULTIPLA LUNGHEZZA D'ONDA	21
5	CARATTERISTICHE DELL'ONDA FOTOPLETISMOGRAFICA	25
5.1	COMPONENTE PULSATILE E NON PULSATILE	25
5.2	PUNTI CARATTERISTICI DELL'ONDA	27
5.3	PPG DERIVATO DI PRIMO E SECONDO ORDINE	28

6	PRE-ELABORAZIONE DEL SEGNALE	33
6.1	TECNICHE DI FILTRAGGIO	33
6.2	FATTORI CHE INFLUENZANO LA QUALITÀ DEL SEGNALE PPG	35
6.3	RIMOZIONE DEL RUMORE	36
6.4	INDICE DI QUALITÀ DEL SEGNALE PPG	39
7	ANALISI NEL DOMINIO DEL TEMPO	43
8	ANALISI NEL DOMINIO DELLA FREQUENZA	49
9	APPLICAZIONI CLINICHE E PROSPETTIVE FUTURE	53
9.1	ELABORAZIONE DEL SEGNALE	53
9.2	METODI PER CONVERTIRE LA FORMA D'ONDA PPG IN PRESSIONE SANGUIGNA	54
9.3	PROSPETTIVE FUTURE	55
9.4	APPLICAZIONI DELLA PPG	57
9.5	DISPOSITIVI INDOSSABILI	58
10	CONCLUSIONI	61
	Bibliografia	63

Elenco delle figure

1.1	Classificazione dei livelli di pressione arteriosa sistolica e diastolica per gli adolescenti sopra i 18 anni. Si parla di ipertensione quando la pressione arteriosa sistolica e quella diastolica sono superiori, rispettivamente, a 140 mmHg e a 90 mmHg. [3]	2
2.1	Le 5 diverse fasi che formano il suono di Korotkoff: (1) Apparizione dei “tapping sound” mentre il manicotto viene gradualmente sgonfiato. Il primo suono è definito come la pressione sistolica. (2) I suoni diventano più soffusi e prolungati poiché il flusso di sangue nell’arteria aumenta. (3) I suoni diventano più nitidi e più intensi. (4) Poiché il flusso di sangue diventa meno turbolento nell’arteria, i suoni sono ovattati e più soffusi. La pressione diastolica viene registrata durante la Fase 4 e la Fase 5, durante la quale i suoni scompaiono completamente poiché il flusso di sangue attraverso l’arteria è tornato alla normalità. [9]	7
2.2	Il tempo di transito dell’impulso: $PTT=PAT-PEP$. [12]	8
3.1	Schematizzazione di come i globuli rossi si orientano durante la diastole (A) e la sistole (B), contribuendo alla formazione del segnale PPG. [17]	13
4.1	Variazione dell’intensità luminosa I_0 , espressa dalla legge di Lambert-Beer, in un mezzo eterogeneo costituito da derma, tessuto muscolare e osseo. [15]	18
4.2	Componenti della PPG: LED e fotodetettore. Modalità a trasmissione (A) e a riflessione (B). [15]	19
4.3	Le due modalità di configurazione: in trasmissione (A) e in riflessione (B). [20]	20
4.4	Architettura di un sistema PPG a singola lunghezza d’onda: sensore ottico, amplificatore di transimpedenza, filtri anti-aliasing, microprocessore e convertitore analogico-digitale. [21]	22
4.5	Architettura di un sistema PPG a multipla lunghezza d’onda: sensore ottico con più LED, circuito di sample and hold, filtri anti-aliasing, microprocessore e multiplexer. [21]	23

4.6	Accensione e spegnimento del diodo ad emissione di luce (LED) e demodulazione nel pulsossimetro. Da sopra: i LED sono accesi e spenti in modo sequenziale tra rosso (R), infrarosso (IR) e buio (D, con entrambe le sorgenti spente). Il segnale misurato dal fotodiodo è un segnale continuo, combinazione della sequenza R, IR, D. Il campionamento (demodulazione) alle tre corrispondenti frequenze permette la separazione dei segnali nei rispettivi periodi di tempo. [16]	24
5.1	Il segnale fotopleletismografico (PPG), rappresentato nel dominio del tempo. [17]	25
5.2	Principio di generazione del fotopleletismogramma attraverso i vari strati del corpo umano e individuazione dei suoi picchi caratteristici: pulse onset, dicrotic notch, picchi sistolico e diastolico, insieme alla componente pulsatile e non pulsatile. [15]	26
5.3	Caratteristiche dell'onda fotopleletismografica: indice correlato alla larghezza dell'impulso (PW_x), area totale (A_{total}) come somma tra area sistolica e area diastolica. [15]	28
5.4	Estrazione delle caratteristiche e dei punti fiduciarî dalla PPG e dai suoi derivati di primo e secondo ordine: crest time (CT), intervallo di tempo (ΔT), punti di massimo e minimo (a, b, c, d, e). [20]	29
5.5	Applicazione della Decomposizione Modale Empirica (EMD) a un segnale PPG che presenta un rapido cambiamento di base per estrarre le Funzioni di Modalità Intrinseche (IMF) rappresentate a destra. [20]	31
6.1	Effetti dell'ordine (n) e della famiglia di filtri (FIR e IIR) sul ritardo generato dopo il filtraggio di un segnale PPG in tempo reale. [20]	35
6.2	I principali fattori che possono influenzare e alterare il segnale PPG, divisi in specificità soggettive, caratteristiche del sensore e del suo posizionamento e cause imprevedibili o esterne. [13]	35
6.3	Esempi di distorsione rappresentativa del PPG dovuta ad artefatti di movimento, deriva della linea di base e ipoperfusione (dall'alto verso il basso). [15]	37
6.4	Esempi di segnali PPG perfetti, accettabili e non idonei. [20]	40
7.1	I punti fiduciarî dell'onda PPG e delle sue derivate: dall'alto, (A) i punti di onset, dicrotic notch, picchi sistolico e diastolico; (B) il punto di massimo della prima derivata; (C) i punti di massimo e minimo locali nella seconda derivata; (D) le componenti sistoliche precoci e tardive nella terza derivata. [20]	45
7.2	Estrazione dei punti caratteristici dell'onda PPG e delle sue derivate. [20]	46

8.1	Rappresentazione del segnale PPG nel dominio del tempo e nel dominio delle frequenze (intensità e fase). [20]	50
8.2	Rappresentazione di alcuni dei metodi (classici e moderni) usati per l'analisi spettrale dell'onda PPG: (A) Nel dominio del tempo; (B) Fast Fourier transform; (C) Potenza spettrale (PS); (D) PS usando il metodo del periodogramma di Welch; (E) Algoritmo di Yule-Walker; (F) Algoritmo di classificazione multipla dei segnali. [20]	51
9.1	Metodi non invasivi per la conversione dell'onda PPG in pressione sanguigna (BP): (A) il metodo del volume clamping tramite dispositivi con polsino per il dito, una tecnica non invasiva utilizzata per misurare continuamente la pressione arteriosa; (B) l'oscillometria tramite unità sensore di forza-PPG, in cui l'utente deve premere con forza sullo smartphone; (C) il tempo impiegato dall'onda (PTT) per percorrere la distanza che intercorre tra il collo e il dito del piede; (D) l'estrazione delle caratteristiche della forma d'onda e successiva calibrazione. [23]	56

Capitolo 1

L'IPERTENSIONE

1.1 DEFINIZIONE

L'ipertensione arteriosa è una delle più diffuse malattie cardiovascolari croniche (CVD, “cardiovascular disease”) che colpisce oltre un miliardo di persone ed è responsabile ogni anno di circa un terzo di tutti i decessi nel mondo. È la principale causa di ictus cerebrale, malattia coronarica, insufficienza cardiaca e insufficienza renale. L'ipertensione prolungata o non adeguatamente trattata danneggia i vasi sanguigni, compromettendo l'apporto di sangue agli organi, che di conseguenza vanno incontro a danneggiamento. Una volta che l'ipertensione si è consolidata nel paziente adulto o anziano, diventa meno reattiva ai cambiamenti nello stile di vita e meno suscettibile agli interventi farmacologici e nel frattempo le modificazioni morfo-funzionali causate dal danno agli organi forniscono il contesto per lo sviluppo degli eventi cardio-cerebrovascolari nel paziente iperteso. [1]

L'ipertensione è anche detta “killer silenzioso” poiché potrebbe attaccare senza alcun sintomo o segno. Pertanto, il monitoraggio quotidiano della pressione sanguigna è un buon modo per prevenire l'ipertensione.

Negli ultimi anni, c'è stato un preoccupante aumento della diffusione delle malattie cardiovascolari anche nei paesi in via di sviluppo e si è registrato un continuo aumento della tendenza dell'ipertensione di grado lieve nei giovani e nei bambini. Tale fenomeno è attribuibile alla crescente incidenza di obesità tra bambini e adolescenti. Inoltre, studi a lungo termine hanno evidenziato che livelli elevati di pressione arteriosa durante l'infanzia e l'adolescenza spesso persistono fino all'età adulta, assumendo una rilevanza epidemiologica e clinica significativa. Questo processo è noto come “blood pressure tracking”, il quale può essere descritto come il fenomeno per cui un certo livello di pressione arteriosa nei primi anni di vita anticipa e predice i livelli di pressione arteriosa da adulto. [2]

1.2 CLASSIFICAZIONE DEI LIVELLI DI PRESSIONE ARTERIOSA

La pressione sanguigna (BP, “blood pressure”) è la pressione che il sangue imprime contro la parete delle arterie mentre circola nel vaso. Agisce come forza propulsiva per spingere il flusso sanguigno nei vasi e in tutto il corpo. Può essere divisa in due parti: pressione arteriosa sistolica (SBP, “systolic blood pressure”), cioè la pressione nelle arterie quando il sangue viene pompato dal cuore, e la pressione arteriosa diastolica (DBP, “diastolic blood pressure”), la pressione nelle arterie quando il cuore è a riposo.

La Figura 1.1 mostra la classificazione dell’ipertensione per gli adolescenti di età superiore ai 18 anni. Una pressione sanguigna normale per un adolescente è inferiore a 120 mmHg per la SBP e a 80 mmHg per la DBP. La SBP compresa tra 140 e 159 mmHg o la DBP compresa tra 90 e 99 mmHg è definita come il primo stadio dell’ipertensione, mentre il secondo stadio è quando la SBP è superiore a 159 mmHg o la DBP è superiore a 99 mmHg.

Quindi, si parla di ipertensione quando la pressione arteriosa sistolica è superiore a 140 mmHg o la pressione diastolica è superiore a 90 mmHg.[3]

Blood Pressure Classification	Blood Pressure (mm Hg)	
	<i>Systolic</i>	<i>Diastolic</i>
Normal	< 120	And < 80
Prehypertension	120-139	Or 80-89
Stage 1 hypertension	140-159	Or 90-99
Stage 2 hypertension	≥ 160	Or ≥ 100

Figura 1.1: Classificazione dei livelli di pressione arteriosa sistolica e diastolica per gli adolescenti sopra i 18 anni. Si parla di ipertensione quando la pressione arteriosa sistolica e quella diastolica sono superiori, rispettivamente, a 140 mmHg e a 90 mmHg. [3]

1.3 SCREENING E TECNICHE DIAGNOSTICHE

Numerose società scientifiche raccomandano lo screening per l’ipertensione negli adulti di età superiore ai 18 anni, ma le recenti revisioni suggeriscono di misurare la pressione arteriosa ogni anno anche a bambini e adolescenti dai 3 ai 17 anni. La diagnosi di ipertensione nei bambini e negli adolescenti si basa sulla media della pressione arteriosa sistolica o diastolica al di sopra del 95° percentile per età, sesso e altezza in tre o più misurazioni. Il monitoraggio domiciliare per 24 ore e quello ambulatoriale sono cruciali per confermare la diagnosi ed escludere condizioni come l’ipertensione da camice bianco (aumento della pressione arteriosa causato dalla reazione emotiva del paziente) e mascherata. La valutazione di un giovane iperteso include l’anamnesi familiare, la storia clinica personale, i fattori di rischio come le abitudini alimentari, il sonno,

l'uso di farmaci, il livello di attività fisica e gli esami di laboratorio. L'ecocardiogramma è consigliato per tutti i giovani con pressione alta per rilevare l'Ipertrofia Ventricolare Sinistra (IVS), che può richiedere trattamento farmacologico. È importante confermare la diagnosi di ipertensione arteriosa sottoponendo i pazienti con valori di pressione clinica uguali o superiori a 140/90 mmHg in almeno due diverse occasioni e quelli con sospetto clinico-anamnestico di IA, ad auto misurazione domiciliare della pressione arteriosa (HBPM) e/o monitoraggio ambulatoriale delle 24 ore (ABPM). Un'accurata misurazione della pressione arteriosa è quindi fondamentale per una diagnosi corretta e un trattamento efficace del paziente affetto da IA, indipendentemente dall'età del paziente. [4]

Capitolo 2

IL MONITORAGGIO DELLA PRESSIONE SANGUIGNA

2.1 METODI INVASIVI

Dalla definizione di ipertensione, la pressione sanguigna è evidenziata come il principale parametro per rilevare l'ipertensione. Esistono due approcci per misurare la pressione sanguigna, che sono invasivi e non invasivi.

Il sistema di monitoraggio della pressione sanguigna invasivo utilizza un catetere, ovvero un sottile tubo flessibile, inserito nell'arteria, da cui viene visualizzata e registrata un'onda di pressione sanguigna da battito a battito per il monitoraggio a lungo termine.

La cateterizzazione, insieme all'auscultazione e all'oscillometria, è la metodica principale per la misurazione della pressione sanguigna nella pratica clinica, come nelle unità di terapia intensiva o sala operatoria, e nella ricerca. Infatti, questo metodo non solo è accurato, ma fornisce in modo continuo l'intera forma d'onda della pressione sanguigna. [5]

Utilizzando il metodo invasivo, possono essere monitorati tutti i tipi di pazienti, compresi quelli gravemente obesi, la cui pressione sanguigna non potrebbe essere misurata col manicotto di pressione.

Tuttavia, presenta alcune limitazioni, come il fatto stesso che la sua invasività implica l'inserimento di un manometro a contatto con il sangue arterioso, il quale potrebbe causare trombosi o occlusioni (nel caso in cui la sonda di misurazione provochi la formazione di coaguli di sangue all'interno del vaso sanguigno), e il fatto che richiede uno specialista come un medico per l'inserimento del catetere intra-arterialmente per ottenere una misurazione precisa della pressione sanguigna. Dunque, non è adatto al monitoraggio dell'ipertensione al di fuori dell'ospedale. Un altro svantaggio è il fatto che richiede dispositivi di monitoraggio costosi e ingombranti. [6]

2.2 METODI NON INVASIVI

Oltre ai metodi invasivi, la pressione sanguigna può essere misurata anche mediante metodi non invasivi, utilizzando dispositivi con o senza manicotto di pressione.

Il manicotto di pressione viene gonfiato per indurre pressione esterna sull'arteria. Quando la pressione esterna è superiore alla pressione sanguigna nell'arteria, l'arteria collassa e quindi il manicotto inizia a sgonfiarsi. Quando la pressione esterna è inferiore alla pressione arteriosa sistolica, il sangue inizia a spruzzare e provoca l'espansione dell'arteria nella regione del manicotto, producendo un suono unico, chiamato "Korotkoff sound", ad ogni battito cardiaco.

Questi spruzzi di sangue possono essere stimati mediante il metodo auscultatorio e il metodo oscillometrico.

2.3 METODO AUSCULTATORIO

Il metodo auscultatorio è il metodo standard clinico riconosciuto dall'AAMI (Association for the Advancement of Medical Instrument) e dalla BHS (British Hypertension Society) per la misurazione della pressione sanguigna. Questo metodo è non invasivo e fornisce informazioni affidabili sul rischio cardiovascolare. Vengono utilizzati uno sfigmomanometro e uno stetoscopio posizionato sopra l'arteria brachiale, per ascoltare il suono di Korotkoff durante lo sgonfiaggio lento del manicotto e stimare la pressione sanguigna.

Il manicotto di pressione viene gonfiato fino a quando l'arteria non collassa. In questo momento, non verrà rilevato alcun suono e la pressione esterna esercitata dal manicotto sarà di 30-40 mmHg più alta del valore della pressione sanguigna del soggetto. Successivamente, il manicotto viene sgonfiato alla velocità di 2-3 mmHg al secondo. [7] Una volta udito il suono di Korotkoff, questo indica che il sangue inizia a fluire nell'arteria precedentemente collassata. La pressione in quel momento viene stimata come SBP. Una volta che il suono di Korotkoff scompare, ciò indica che il flusso sanguigno è tornato alla sua condizione normale e la pressione in quel momento è considerata come DBP. [8]

La Figura 2.1 mostra le fasi in cui viene rilevato il suono di Korotkoff.

2.4 METODO OSCILLOMETRICO

Il metodo oscillometrico o oscillometria è un'altra tecnica non invasiva ed automatica che è diventata il metodo di misurazione della pressione sanguigna più popolare.

I dispositivi oscillometrici, introdotti negli anni '70, fungono sia da attuatori per variare la pressione esterna sull'arteria brachiale attraverso lo sgonfiaggio o il gonfiaggio lento del manicotto

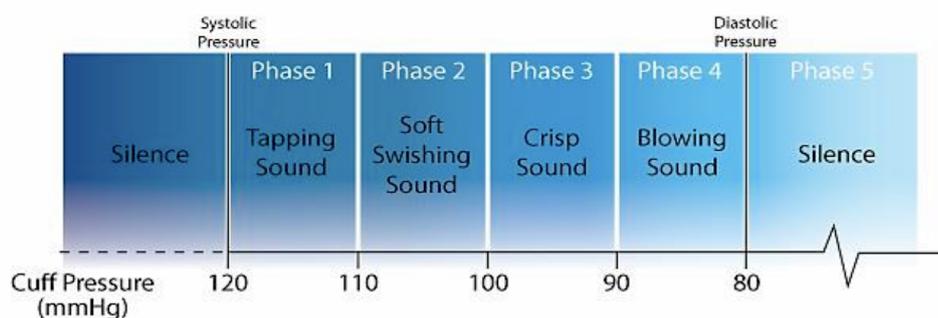


Figura 2.1: Le 5 diverse fasi che formano il suono di Korotkoff: (1) Apparizione dei “tapping sound” mentre il manicotto viene gradualmente sgonfiato. Il primo suono è definito come la pressione sistolica. (2) I suoni diventano più soffiati e prolungati poiché il flusso di sangue nell’arteria aumenta. (3) I suoni diventano più nitidi e più intensi. (4) Poiché il flusso di sangue diventa meno turbolento nell’arteria, i suoni sono ovattati e più soffiati. La pressione diastolica viene registrata durante la Fase 4 e la Fase 5, durante la quale i suoni scompaiono completamente poiché il flusso di sangue attraverso l’arteria è tornato alla normalità. [9]

e sia da sensori per misurare la pressione all’interno del manicotto.

Il manometro risiede nel monitor ed è interfacciato al manicotto tramite un tubo in modo che il posizionamento preciso del manicotto sull’arto non sia critico. La pressione del manicotto che viene misurata è uguale alla pressione esterna più le oscillazioni sovrapposte che indicano il volume sanguigno pulsatile all’interno dell’arteria. La pressione sanguigna viene quindi stimata dalla funzione dell’ampiezza variabile delle oscillazioni rispetto alla pressione del manicotto (cioè l’oscillogramma) tramite un algoritmo.

Questi dispositivi basati su manicotto presentano significative limitazioni. La più importante è che non sono facilmente disponibili, specialmente nei paesi in via di sviluppo, il che potrebbe essere la causa principale dei bassi tassi di consapevolezza e di controllo dell’ipertensione. Un’altra limitazione è che i dispositivi non forniscono una misurazione continua della pressione sanguigna, la quale sarebbe utile nella titolazione della terapia e nella predizione più precoce dello shock circolatorio. Inoltre, le inflazioni/sgonfiature del manicotto sono a volte dolorose e sempre disturbanti per i pazienti sottoposti a monitoraggio ambulatoriale/notturno per la diagnosi standard dell’ipertensione. Per questo, il periodo tra inflazioni e sgonfiature del manicotto in questi ultimi pazienti è spesso di 4-8 ore. [6]

2.5 METODO DEL PTT E LA PPG

Per i dispositivi di misurazione della pressione sanguigna senza manicotto, il metodo del tempo di transito dell’impulso (PTT) e la fotopletismografia (PPG) sono le due tecniche ampiamente utilizzate. [10]

Il tempo di transito dell'impulso (PTT) è definito come l'intervallo di tempo necessario affinché l'onda dell'impulso arterioso generata dalla contrazione del ventricolo sinistro si sposti dalla valvola aortica a un sito periferico. È indice di rigidità arteriosa e di gittata cardiaca.

Sono coinvolti due parametri per ottenere il PTT, che sono l'elettrocardiogramma (ECG) e la fotopleletismografia (PPG).

L'ECG, attraverso degli elettrodi cutanei posizionati sul torace, mostra l'attività elettrica del cuore, mentre la PPG misura la variazione del volume di sangue nei vasi sanguigni del dito indice. [3]

Molti studiosi, erroneamente, identificano come PTT la differenza di tempo tra il picco R dell'ECG, che corrisponde alla depolarizzazione del ventricolo sinistro, e l'arrivo dell'onda di impulso nella periferia misurata dal PPG. Questa misura, in realtà, rappresenta il tempo di arrivo dell'impulso ("pulse arrival time", PAT), come si vede nella Figura 2.2. Il PAT include anche il periodo di pre-eiezione (PEP), ovvero il ritardo che intercorre tra la depolarizzazione del ventricolo sinistro e il rilascio del sangue nell'aorta. Quindi $PTT = PAT - PEP$. Il valore del PEP può variare in base alla contrattilità del cuore, all'attività del sistema nervoso simpatico e ad altri fattori come il pre-carico e il post-carico. [11]

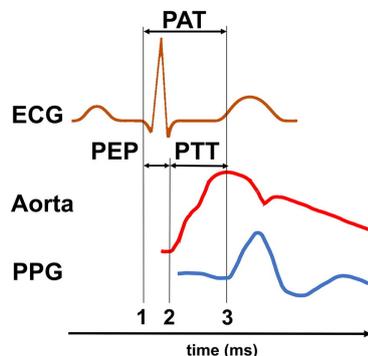


Figura 2.2: Il tempo di transito dell'impulso: $PTT = PAT - PEP$. [12]

Esiste una correlazione inversa tra PTT e pressione sanguigna, che è supportata da meccanismi fisiologici. Infatti, per i principi della dinamica dei fluidi, quando la pressione sanguigna aumenta, la compliance arteriosa diminuisce (quindi l'arteria diventa più rigida) aumentando la velocità dell'onda di impulso e causando una diminuzione del PTT. L'altro meccanismo fisiologico è dovuto alle proprietà del materiale della parete: la compliance arteriosa diminuisce con l'aumento della pressione sanguigna, cioè la parete arteriosa diventa più rigida quando è sottoposta a una pressione sanguigna più elevata.

Una volta ottenuta la velocità di propagazione dell'onda di polso (PWV) attraverso la

misurazione del tempo e del diametro dell'arteria scelta, è possibile correlarla alla pressione arteriosa utilizzando l'equazione di Moens-Korteweg:

$$PWV = \frac{D}{PTT} = \sqrt{\frac{tE_0 e^\alpha P}{\rho d}}$$

dove D rappresenta la distanza tra i due punti specifici dell'arteria, t e d sono rispettivamente lo spessore e il diametro del vaso sanguigno, E_0 è il modulo di Young a una pressione arteriosa di 0 mmHg, α è un parametro legato all'arteria, P indica la pressione arteriosa e ρ è la misura della densità del sangue. [13]

Tuttavia, questo approccio presenta sfide diverse, come il bisogno di due sensori, di segnali sincronizzati e la difficoltà nell'acquisire l'ECG in modo non invasivo. Inoltre, deve essere calibrato alla pressione sanguigna con misurazioni del manicotto per tenere conto degli effetti di invecchiamento confondenti: l'invecchiamento infatti altera la composizione della parete arteriosa, dove l'elastina viene sostituita dal collagene, riducendo la compliance arteriosa e quindi il PTT. Inoltre, la contrazione e il rilassamento del muscolo liscio altera in modo acuto la compliance arteriosa e il PTT in modo indipendente dalla pressione sanguigna. Oltre a questi fattori confondenti primari, i fenomeni di trasmissione e riflessione dell'onda nell'albero arterioso possono ostacolare la rilevazione accurata del PTT. Questa limitazione può essere in gran parte superata rilevando l'inizio della salita o "piede" della forma d'onda arteriosa, che si sa essere minimamente influenzato dalla riflessione dell'onda. [14]

La fotopletismografia, più comunemente indicata come PPG, può contribuire a migliorare il monitoraggio della pressione sanguigna in quanto offre un mezzo semplice ma robusto per misurare le variazioni nel volume sanguigno arterioso pulsatile. [3]

Di seguito nella tesi, verranno descritte in dettaglio tutte le caratteristiche della PPG, inclusi il principio di funzionamento, la legge di Lambert-Beer, le caratteristiche dell'onda, le tecniche di elaborazione del segnale, le applicazioni cliniche e le prospettive future attraverso i dispositivi PPG indossabili.

Capitolo 3

LA FOTOPLETISMOGRAFIA

3.1 DEFINIZIONE

La fotopletismografia (PPG, “photoplethysmography”) è una tecnica ottica non invasiva ed economica che permette di rilevare le variazioni di volume del sangue all’interno dei tessuti in un letto microvascolare della pelle. La PPG utilizza una sorgente luminosa (LED) e un rilevatore (fotodetettore) di fotoni sulla superficie della pelle per registrare continuamente le variazioni nell’intensità luminosa diffusa dai tessuti vascolari, che provocano variazioni di corrente nel fotodetettore, e quindi sono ritenute correlate ai cambiamenti di volume del sangue sotto la sonda. Queste variazioni, prima di essere registrate come segnale di tensione, vengono amplificate elettronicamente come un segnale detto “fotopletismogramma”.

Il sensore PPG è un sensore ottico, basato sulle proprietà della luce come l’assorbimento, la diffusione e la trasmissione e sulle specifiche lunghezze d’onda utilizzate.

La parola “fotopletismografia” deriva da “foto”, che significa luce, “pletismo”, volume, e “grafia” che significa registrazione. Il pioniere di questa tecnica fu A. B. Hertzman, che nel 1937 scoprì che la quantità di luce rilevata dalla retrodiffusione (o in inglese “back scattering”) dopo l’irradiazione sulla pelle cambiava significativamente in base all’attività cardiaca. Sugerì quindi che la PPG potesse essere una tecnica per misurare le variazioni di volume del sangue in un’area specifica irradiata con la luce. [15]

Negli ultimi anni, la PPG è stata utilizzata per numerose applicazioni, che non riguardano solamente la misurazione della frequenza cardiaca e della saturazione arteriosa dell’ossigeno, ma anche la misurazione della variabilità della frequenza cardiaca, la velocità dell’onda di polso, la pressione sanguigna e il tempo di transito dell’impulso. Queste variabili sono utilizzate come indicatori diagnostici per condizioni di rigidità arteriosa, ipertensione, risposta ai fluidi, malattia vascolare periferica, stress e disfunzione endoteliale.

3.2 PULSOSSIMETRIA

Uno dei principali contributi rivoluzionari della fotopleletismografia è stata l'introduzione della tecnologia conosciuta come ossimetria pulsata nei primi anni '70.

Il pulsossimetro è un dispositivo ottico non invasivo basato su un sistema PPG a due lunghezze d'onda (tipicamente 660 nm e 940 nm), utilizzato per monitorare in modo continuo l'ossigenazione del sangue arterioso. Grazie al suo significativo impatto nel monitoraggio clinico, l'ossimetria pulsata è diventata uno standard internazionale essenziale. Per garantire il suo funzionamento anche durante i movimenti del paziente e per ridurre interferenze esterne come i rumori ambientali, sono stati sviluppati algoritmi e approcci sistematici per separare i segnali del sangue arterioso da quelli venosi.

Recentemente, con la diffusione dei dispositivi indossabili basati sulla PPG, come smartwatch e tracker fitness, la pulsossimetria ha conosciuto ulteriori sviluppi. Le prime versioni di questi dispositivi utilizzavano tecnologie sensoriali per tracciare l'attività fisica mediante accelerometri e monitorare la frequenza cardiaca con sensori PPG, i quali rilevavano segnali nella lunghezza d'onda verde provenienti dal polso. Le versioni più recenti, invece, sono in grado di monitorare continuamente la saturazione di ossigeno nel sangue durante le attività quotidiane, come camminare, dormire e fare esercizio fisico, permettendo a milioni di persone, in particolare a coloro affetti da patologie cardiorespiratorie, di monitorare il proprio stato di ossigenazione in modo costante. Questi dispositivi possono offrire vantaggi significativi nella diagnosi e nel trattamento tempestivo e accurato delle condizioni mediche.

Tuttavia, è importante notare che attualmente non esiste una normativa che richieda la regolamentazione formale di tali dispositivi come dispositivi medici. Di conseguenza, non vi è alcuna garanzia che gli smartwatch moderni presenti sul mercato misurino in modo accurato e sicuro i parametri fisiologici, come fanno i dispositivi medici tradizionali. Questa situazione presenta una sfida nella standardizzazione e nella dimostrazione dell'accuratezza delle tecnologie emergenti nel campo della pulsossimetria. [16]

3.3 ORIGINI DEL SEGNALE PPG

Comprendere l'origine del segnale fotopleletismografico è un campo di studio in continuo sviluppo. Attualmente, gli studi sull'interazione tra la luce irradiata dal sensore PPG e i tessuti si sono focalizzati soprattutto sugli strati sottocutanei vascolarizzati e hanno identificato tre principali fattori che potrebbero influenzare l'assorbimento della luce. Questi riguardano: l'orientamento e la deformazione dei globuli rossi, le variazioni nel volume del sangue e i movimenti meccanici delle pareti dei capillari. Si ritiene che ciascuna di queste ipotesi

contribuisca contemporaneamente alla formazione del segnale PPG.

La prima ipotesi si basa sulle caratteristiche elettrofisiologiche dei globuli rossi, che durante la diastole (fase di basso flusso sanguigno) si orientano casualmente a causa della ridotta tensione di taglio, mentre durante la sistole con l'aumento del flusso sanguigno tendono ad allinearsi lungo la direzione del flusso. Questo cambiamento nell'orientamento dei globuli rossi, come si vede nella Figura 3.1, influisce sull'attenuazione complessiva della luce attraverso il tessuto, contribuendo così alla formazione del segnale PPG.

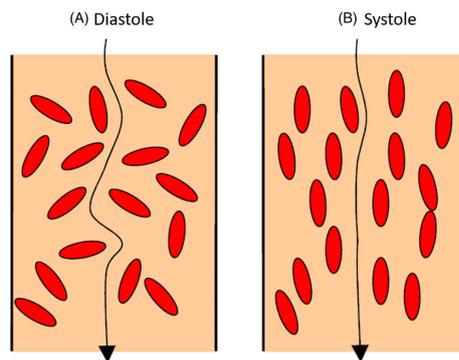


Figura 3.1: Schematizzazione di come i globuli rossi si orientano durante la diastole (A) e la sistole (B), contribuendo alla formazione del segnale PPG. [17]

La seconda ipotesi suggerisce che i segnali PPG ottenuti dalle lunghezze d'onda del rosso e del vicino infrarosso provengano principalmente dalle arteriole pulsanti nel derma, con una densità massima nel derma reticolare. Il movimento pulsatile dei vasi, correlato al ciclo cardiaco, causa variazioni periodiche nella distribuzione volumetrica del sangue, influenzando l'assorbanza ottica nel tessuto vascolare e contribuendo così alla formazione del segnale PPG.

La terza ipotesi, invece, suggerisce che la formazione del segnale PPG sia dovuta alla modulazione del volume del letto capillare a causa dei movimenti meccanici dei capillari. Le oscillazioni della pressione del polso nelle arterie provocano cambiamenti di pressione trasmurale che deformano meccanicamente i tessuti circostanti. Questi cambiamenti meccanici potrebbero influenzare le proprietà meccaniche dell'epidermide, contribuendo ulteriormente alla formazione del segnale PPG.

Il crescente interesse e l'ampia applicazione delle tecnologie PPG nel settore sanitario hanno spinto i ricercatori a esaminare più approfonditamente l'origine del segnale PPG. Comprendere questa origine potrebbe fornire preziose informazioni sulla relazione tra il segnale PPG e i vari fenomeni fisiopatologici, facilitando lo sviluppo di tecnologie non invasive rivoluzionarie per il monitoraggio della salute e del benessere umano. [17]

Capitolo 4

PRINCIPIO DI FUNZIONAMENTO

4.1 LEGGE DI LAMBERT-BEER

Quando un raggio di luce monocromatica, caratterizzato da una specifica lunghezza d'onda, attraversa un materiale omogeneo con un'intensità iniziale I_0 , l'intensità del raggio che emerge dalla superficie opposta, indicata come I , sarà inferiore rispetto a I_0 se parte della radiazione viene assorbita dal materiale. Al contrario, se non c'è alcun assorbimento da parte del mezzo, l'intensità rimarrà uguale a I_0 .

Ogni materiale ha un proprio spettro di assorbimento, che esprime la sua capacità di assorbire la radiazione elettromagnetica in funzione della lunghezza d'onda della luce incidente.

Poiché il corpo umano è composto da diversi strati e materiali con proprietà ottiche variabili, la sua composizione non è uniforme e, di conseguenza, ogni tessuto o sostanza assorbe la luce in modo diverso.

Il principio di funzionamento della PPG può essere compreso mediante la legge di Lambert-Beer, considerando il tessuto biologico come una serie di sotto-tessuti con diverse concatenazioni di N segmenti ottici assorbenti, ognuno con le proprie caratteristiche. [18]

La legge di Lambert-Beer, espressa come:

$$I = I_0 e^{-\varepsilon lc}$$

descrive il fenomeno dell'assorbimento delle radiazioni elettromagnetiche. Questa relazione stabilisce che l'intensità della luce trasmessa (I) attraverso un mezzo diminuirà in modo esponenziale in relazione all'intensità della luce monocromatica irradiata inizialmente (I_0), al coefficiente di assorbimento molare (ε), alla lunghezza del percorso ottico (l) e alla concentrazione del mezzo (c).

Il coefficiente di assorbimento molare, espresso in unità di $M^{-1}cm^{-1}$, dipende dal campione,

dalla lunghezza d'onda della luce utilizzata e dalla specie chimica che determina l'assorbimento. Nel caso del sangue arterioso, il coefficiente di assorbimento molare è modellato come una combinazione lineare di quello dell'emoglobina ossigenata (HbO_2) e dell'emoglobina deossigenata (Hb):

$$\varepsilon_\lambda = S\varepsilon_{\lambda,HbO_2} + (1 - S)\varepsilon_{\lambda,Hb}$$

dove S è il livello di saturazione dell'ossigeno nel sangue e λ è la lunghezza d'onda della luce. Il coefficiente di assorbimento molare dell'emoglobina ossigenata e deossigenata a diverse lunghezze d'onda può essere determinato tramite esperimenti. È proprio questa sottile differenza nell'assorbimento della luce che ci consente di calcolare il livello di saturazione dell'ossigeno nel sangue.

La concentrazione del campione è semplicemente il numero di moli del materiale disciolto nella soluzione per litro, mentre la lunghezza del percorso ottico è la distanza percorsa dalla luce nel campione, quindi lo spessore del materiale attraversato dalla luce, misurato in cm.

La parte esponenziale della legge di Lambert-Beer è definita assorbanza (A), espressa come:

$$A = -\varepsilon lc$$

Tuttavia, questa legge non può essere applicata direttamente per calcolare l'assorbimento della luce nei tessuti organici senza fare prima alcune modifiche. Bisogna infatti considerare che i tessuti attraversati non sono omogenei e hanno una diversa diffusione ottica, in quanto comprendono molteplici assorbitori (come il sangue, l'acqua e la melanina) e diffusori (come il collagene e la cheratina). [15]

Pertanto, la legge di Lambert-Beer enunciata precedentemente non è applicabile nei mezzi biologici perchè non considera l'effetto di diffusione (o in inglese "scattering").

Inoltre, è importante notare che in un mezzo caratterizzato solo da assorbimento, lo spessore del campione d è equivalente alla lunghezza del percorso ottico l , mentre in un mezzo biologico in cui si verificano sia assorbimento sia diffusione, la lunghezza del percorso ottico non coincide con lo spessore del materiale, ma è correlata ad un parametro moltiplicativo noto come "fattore di lunghezza del percorso differenziale" (DPF, "differential pathlength factor"), il quale dipende dalla lunghezza d'onda ottica e dall'anatomia del tessuto:

$$l = DPF \cdot d$$

È stato dimostrato che il valore di un DPF è sempre maggiore di 1, il che indica che la lunghezza del percorso ottico nel tessuto è sempre maggiore della distanza tra sorgente e rilevatore.

La legge di Lambert-Beer modificata definisce l'assorbanza (A) della luce attraverso un mezzo che assorbe e diffonde, come il tessuto biologico, a una determinata lunghezza d'onda (λ)

utilizzando le seguenti equazioni:

$$A_\lambda = \varepsilon_\lambda \cdot l_\lambda \cdot C + G_\lambda = \varepsilon_\lambda \cdot d \cdot DPF_\lambda \cdot C + G_\lambda$$

dove ε e C sono rispettivamente il coefficiente di estinzione e la concentrazione dell'assorbitore, d è la distanza tra sorgente e rivelatore, l è la lunghezza del percorso ottico, DPF è il "fattore di lunghezza del percorso differenziale" e G è un parametro dipendente dalla diffusione che rimane costante durante tutto il ciclo cardiaco; perciò, non cambia durante la misurazione PPG a una certa lunghezza d'onda e geometria. [17]

In un mezzo eterogeneo composto da n assorbitori, l'assorbanza totale della luce può essere calcolata come la somma delle assorbanze nei vari strati:

$$A_\lambda = \sum_{i=1}^n \varepsilon_{\lambda_i} \cdot C_i \cdot l_\lambda + G_\lambda$$

dove ε_{λ_i} e C_i rappresentano rispettivamente il coefficiente di estinzione e la concentrazione dell' i -esimo assorbitore, mentre l_λ è la lunghezza totale del percorso ottico attraversato dal mezzo. [17]

La quantità di luce trasmessa attraverso la pelle può quindi essere espressa come $I = I_0 e^{-\sum A_k}$. In questo caso, l'assorbanza totale dipende dalla composizione e dalle proprietà della struttura cutanea. Gli strati diversi della pelle contribuiranno in modo diverso all'assorbanza complessiva in base alla loro composizione, alla concentrazione dei componenti assorbenti, alla luce e allo spessore.

In sintesi, la Figura 4.1 fornisce una panoramica di come la luce interagisce con la pelle durante la misurazione della PPG, sottolineando l'importanza di comprendere la struttura cutanea e il suo impatto sulla trasmissione della luce per un'interpretazione accurata dei segnali fotopleti-smografici.

Altri fattori possono influenzare l'intensità della luce rilevata, come il volume di sangue nel sito di misurazione, il diametro arterioso, la concentrazione di emoglobina e la direzione dell'emoglobina secondo il ciclo cardiaco. Durante la fase diastolica, quando il volume di sangue, il diametro delle arterie e la concentrazione di emoglobina nel sito di misurazione sono minimizzati, l'assorbanza è ridotta mentre la quantità di luce rilevata dal fotodetettore è massimizzata. Al contrario, nella fase sistolica, l'intensità della luce rilevata dal fotodetettore è minima perché l'assorbanza è massima.

Secondo questa legge quindi, l'attenuazione della luce durante sistole e diastole (A_s e A_d ,

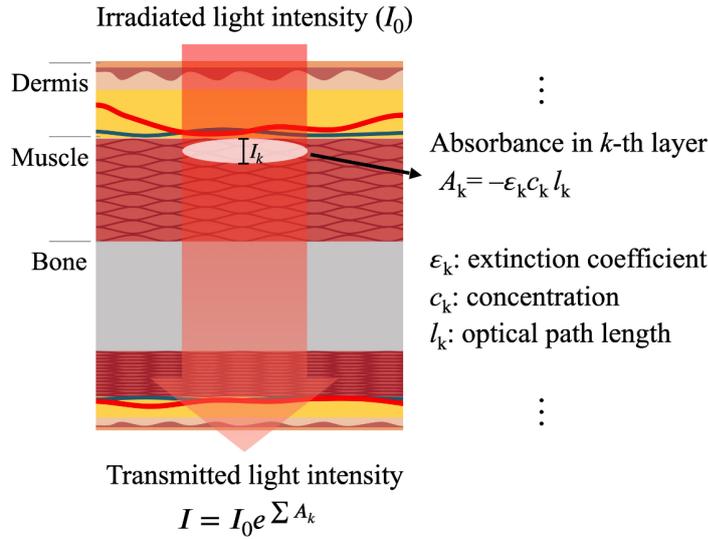


Figura 4.1: Variazione dell'intensità luminosa I_0 , espressa dalla legge di Lambert-Beer, in un mezzo eterogeneo costituito da derma, tessuto muscolare e osseo. [15]

rispettivamente) può essere espressa come:

$$A_{s_\lambda} = \ln \left(\frac{I_{0_\lambda}}{I_{s_\lambda}} \right) = \epsilon_\lambda \cdot l_{s_\lambda} \cdot C_s + G_\lambda$$

$$A_{d_\lambda} = \ln \left(\frac{I_{0_\lambda}}{I_{d_\lambda}} \right) = \epsilon_\lambda \cdot l_{d_\lambda} \cdot C_d + G_\lambda$$

dove I_s e I_d sono le intensità della luce trasmessa durante la sistole e la diastole, C_s e C_d sono le concentrazioni variabili dell'assorbitore, l_s e l_d sono le lunghezze dei percorsi della luce attraverso il tessuto durante gli stati sistolico e diastolico, rispettivamente. [19]

Un maggiore assorbimento della luce durante la sistole ($A_s > A_d$) nei componenti del tessuto pulsatili si traduce in una minore trasmissione della luce ($I_s < I_d$). Pertanto, la variazione di assorbanza tra sistole e diastole (ΔA) a una certa lunghezza d'onda si può calcolare come:

$$\Delta A_\lambda = A_{s_\lambda} - A_{d_\lambda} = \epsilon_\lambda \cdot (l_{s_\lambda} \cdot C_s - l_{d_\lambda} \cdot C_d)$$

Ricerche recenti hanno dimostrato che le lunghezze del percorso ottico a una certa lunghezza d'onda non cambiano significativamente tra sistole e diastole. Pertanto, usando l'approssimazione $l_{s_\lambda} \approx l_{d_\lambda} = l$ e sostituendo la variazione della concentrazione dell'assorbitore con $\Delta C = C_s - C_d$, si ottiene il seguente sistema di equazioni [17]:

$$\Delta A_\lambda = \epsilon_\lambda \cdot l_\lambda \cdot \Delta C = \ln \left(\frac{I_{0_\lambda}}{I_{s_\lambda}} \right) - \ln \left(\frac{I_{0_\lambda}}{I_{d_\lambda}} \right) = \ln \left(\frac{I_{0_\lambda}}{I_{s_\lambda}} \cdot \frac{I_{d_\lambda}}{I_{0_\lambda}} \right) = \ln \left(\frac{I_{d_\lambda}}{I_{s_\lambda}} \right)$$

4.2 COMPONENTI: LED E FOTODETETTORE

Il principio di funzionamento della fotopleiometria è piuttosto semplice: un sensore a LED, applicato sulla superficie della pelle, emette luce ad una lunghezza d'onda specifica e a un'intensità nota. Questa luce, dopo aver attraversato i tessuti sottostanti, viene rilevata da un fotodetettore (PD, "photodetector"), come mostrato nella Figura 4.2.

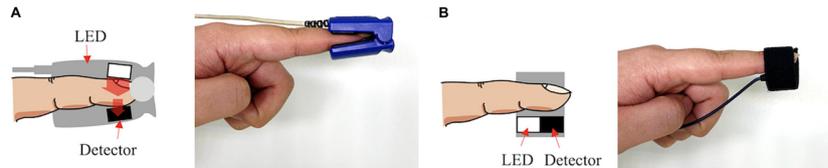


Figura 4.2: Componenti della PPG: LED e fotodetettore. Modalità a trasmissione (A) e a riflessione (B). [15]

La luce attenuata viene convertita in un segnale elettrico proporzionale. La parte costante dell'attenuazione deriva dai tessuti poco sanguificati come il grasso, la melanina e il tessuto connettivo, mentre il sangue, attraversato dalla luce, causa una variazione di volume diversa ad ogni battito cardiaco, generando una componente alternata nel segnale. Questa componente, dato che è approssimativamente l'1-2% della componente continua, richiede un'amplificazione del segnale prima di poterlo analizzare. [15]

L'avanzamento dei dispositivi a semiconduttore ha reso possibile integrare i moderni sistemi PPG in circuiti estremamente compatti, garantendo elevate prestazioni di affidabilità e precisione nelle misurazioni. Questo progresso ha reso i PPG accessibili anche in dispositivi di uso quotidiano, come gli smartwatch, e in ambito clinico, come i pulsossimetri. Oggi, tutti i circuiti necessari per ottenere un segnale PPG, inclusi componenti ottici, amplificatori di condizionamento del segnale e convertitori digitali, sono incorporati in un singolo chip integrato (IC) utilizzato nei dispositivi di monitoraggio della salute mobile come i braccialetti e gli smartwatch.

La generazione della luce avviene tramite LED di dimensioni ridotte, principalmente nei colori verde, rosso o infrarosso, con lunga durata e bassa produzione di calore, ideali per applicazioni biomediche. Il fotodetettore (PD) converte la luce riflessa in energia elettrica ed è selezionato in base alle caratteristiche spettrali del LED; infatti, solitamente ha un campo di risposta che varia tra 400 e 1100 nm. I circuiti integrati includono amplificatori operazionali e circuiti di condizionamento con filtri per eliminare rumori indesiderati dal segnale PPG, con frequenza di taglio ottimizzata per evitare la perdita di informazioni o la predominanza della componente DC. La frequenza del segnale fotopleiometrico, solitamente tra 1 e 2 Hz, corrisponde al battito cardiaco. Si utilizzano filtri passa banda con frequenza di taglio tra

0.1-20 Hz per rimuovere i disturbi a bassa e ad alta frequenza. Questi filtri aiutano a ridurre le interferenze elettriche, la luce ambientale e i rumori causati dal movimento del corpo o del sensore, garantendo una misurazione accurata.

4.3 MODALITÀ DI CONFIGURAZIONE: A TRASMISSIONE E A RIFLESSIONE

Esistono due modalità di configurazione distinte basate sulla disposizione di LED e fotodiode: una è la configurazione “in trasmissione”, in cui la luce, prima di essere rilevata dal fotodetettore, attraversa il tessuto perpendicolarmente al flusso sanguigno, mentre l’altra è la configurazione “in riflessione”, dove il fotodiode rileva la luce che viene riflessa dal tessuto. [17]

La Figura 4.3 mostra le due configurazioni possibili per un dispositivo di misurazione del fotopleletismogramma.

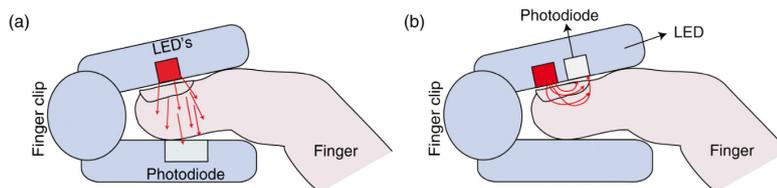


Figura 4.3: Le due modalità di configurazione: in trasmissione (A) e in riflessione (B). [20]

Il tipo trasmissivo (TPPG) prevede il fotodiode posizionato sul lato opposto al LED, con i tessuti cutanei in mezzo, mentre il tipo riflettente (RPPG) ha LED e PD allineati, in quanto il fotodetettore è posizionato accanto al LED.

Il TPPG è preferito per misurare la PPG in parti distali del corpo, dove i tessuti cutanei come quelli di dita e orecchie sono sottili, offrendo maggiore stabilità rispetto al tipo riflettente. Quest’ultimo misura l’intensità della luce riflessa che risulterà quindi più piccola e degradata rispetto alla qualità della modalità a trasmissione. Tuttavia, l’RPPG ha il vantaggio di poter misurare il segnale PPG anche in altre parti del corpo, come la fronte, il polso, l’arteria carotide e l’esofago, dove la trasmissione della luce è difficile.

La scelta tra le due configurazioni di funzionamento dipende da tre fattori principali: dalla profondità di penetrazione della luce all’interno del corpo, che varia a seconda della lunghezza d’onda incidente, dalla presenza di punti isobestici a determinate lunghezze d’onda, in cui l’assorbanza di alcune sostanze diventa indipendente dalle caratteristiche delle sostanze stesse,

e dall'assorbimento dell'acqua e della melanina. Infatti, esiste una regione nello spettro di assorbimento dell'acqua che consente una trasmissione più semplice della luce rossa e infrarossa. Questo è il motivo per cui queste lunghezze d'onda sono spesso scelte come sorgente luminosa per i sensori PPG. La melanina tende invece ad assorbire le lunghezze d'onda più basse, come quella verde, nonostante abbia una penetrazione minore, offrendo quindi un migliore rapporto segnale-rumore. [3]

4.4 TECNOLOGIA PPG A SINGOLA E A MULTIPLA LUNGHEZZA D'ONDA

Esistono due principali tipologie di tecnologie PPG: quella semplice, che utilizza una sola lunghezza d'onda per misurare la frequenza cardiaca, e quella più complessa, che impiega più lunghezze d'onda per misurare sia la saturazione di ossigeno nel sangue e nei tessuti sia per analizzare le interazioni luce-tessuto.

Per monitorare l'ipertensione, è preferibile utilizzare una tecnologia PPG avanzata, come quella a multi-wavelength, dato che consente una valutazione più accurata della pressione sanguigna e delle sue variazioni nel tempo. Questa tecnologia permette una valutazione più precisa dei cambiamenti nel flusso sanguigno e nelle proprietà ottiche del sangue grazie alla capacità di misurare diverse lunghezze d'onda luminose. Di conseguenza, fornisce informazioni più dettagliate sulla pressione sanguigna e sulla sua variabilità, rendendola più adatta per diagnosticare e gestire condizioni come l'ipertensione.

Un sistema PPG a singola lunghezza d'onda, come mostrato nella Figura 4.4, tipicamente comprende un sensore con componenti ottici, come un emettitore di luce (LED) e un fotodiodo, insieme a un'unità di elaborazione per il trattamento del segnale. Tra i vari blocchi presenti nell'unità di elaborazione, vi sono il driver della sorgente luminosa, l'amplificatore transimpedenza, i filtri anti-aliasing, gli amplificatori e il convertitore analogico-digitale (ADC).

Il driver di corrente converte una tensione costante in una corrente per alimentare il LED, che emette luce verso il tessuto in esame. I fotoni dispersi vengono rilevati dal fotodiodo e convertiti in corrente elettrica. L'amplificatore transimpedenza trasforma questa fotocorrente in un segnale di tensione variabile nel tempo, noto come fotoplethysmogramma o segnale PPG, proporzionale all'intensità della luce rilevata e al guadagno dell'amplificatore. I filtri anti-aliasing eliminano rumori ad alta frequenza, mentre i filtri di limitazione della banda passante separano i componenti AC e DC del segnale. Infine, un amplificatore amplifica il segnale PPG prima che venga convertito in digitale utilizzando l'ADC, poiché l'ampiezza del

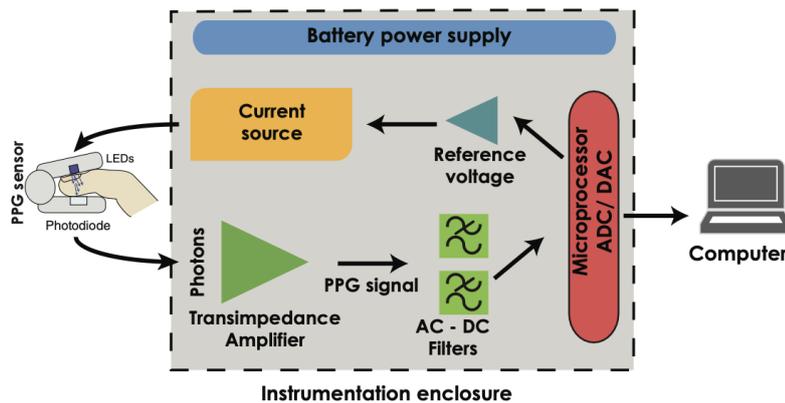


Figura 4.4: Architettura di un sistema PPG a singola lunghezza d'onda: sensore ottico, amplificatore di transimpedenza, filtri anti-aliasing, microprocessore e convertitore analogico-digitale. [21]

segnale è solitamente molto piccola. Sebbene l'acquisizione del segnale PPG possa sembrare semplice, è fondamentale selezionare componenti adeguati e ottimizzare il circuito per evitare distorsioni, come offset di tensione, sovrapposizione di rumore e perdita di componenti del segnale.

Un sistema PPG multiwavelength comprende un sensore che utilizza più LED a banda stretta, un fotodiodo e un'unità di elaborazione con diversi blocchi per il trattamento del segnale. Questi includono il driver dell'emettitore, l'amplificatore transimpedenza (TIA), l'amplificatore di campionamento e mantenimento, i filtri di limitazione della banda passante, gli amplificatori del segnale, il microcontrollore e l'ADC. La configurazione generale è mostrata nella Figura 4.5.

I driver dell'emettitore convertono una tensione costante in corrente per attivare i LED in sequenza, consentendo al fotodiodo di campionare la luce a diverse lunghezze d'onda. I fotoni riflessi o trasmessi dal tessuto vascolare vengono rilevati dal fotodiodo, generando una corrente proporzionale alla potenza della luce incidente. Il TIA converte questa corrente in un segnale di tensione misto contenente informazioni da più lunghezze d'onda. Successivamente, l'amplificatore di campionamento e mantenimento (SHA) separa l'output del TIA in segnali PPG indipendenti per ogni lunghezza d'onda. Un microcontrollore programmabile gestisce l'accensione dei LED e la separazione dei segnali. I segnali PPG vengono quindi filtrati e le loro componenti AC e DC estratte. Infine, i segnali PPG digitalizzati da un ADC vengono memorizzati per ulteriori elaborazioni su un computer.

Il principio fondamentale dietro la modulazione della luce e il multiplexing-demultiplexing

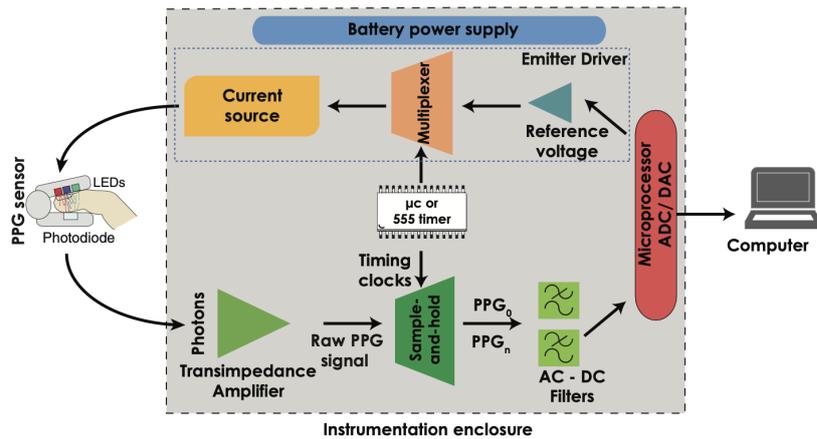


Figura 4.5: Architettura di un sistema PPG a multipla lunghezza d'onda: sensore ottico con più LED, circuito di sample and hold, filtri anti-aliasing, microprocessore e multiplexer. [21]

temporale nella pulsossimetria è quello di consentire l'accensione e lo spegnimento rapido e sequenziale delle sorgenti luminose. Poiché più lunghezze d'onda non possono illuminare contemporaneamente la stessa area di tessuto senza interferire tra loro, le sorgenti luminose, di solito diodi emettitori di luce, vengono accese e spente a frequenze molto elevate, che possono variare da poche centinaia a poche migliaia di Hz. Un esempio di questo processo, chiamato modulazione della sorgente luminosa o multiplexing, è illustrato nella Figura 4.6. Nella figura si possono vedere l'accensione e lo spegnimento sequenziale comunemente utilizzati nella pulsossimetria, compreso il campionamento del "periodo di oscurità", quando entrambe le sorgenti luminose sono spente per rilevare la luce ambientale. Una volta che questi profili luminosi attraversano il tessuto e raggiungono il fotodiodo, viene eseguito un processo inverso per ricampionare ciascuna lunghezza d'onda, separare il segnale misto e ricostruire l'onda per ogni lunghezza d'onda nel tempo. [21]

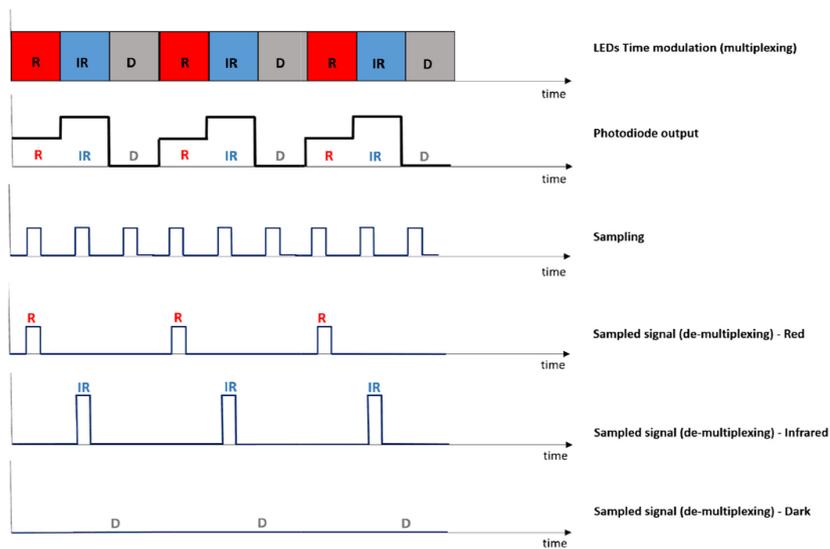


Figura 4.6: Accensione e spegnimento del diodo ad emissione di luce (LED) e demodulazione nel pulsossimetro. Da sopra: i LED sono accesi e spenti in modo sequenziale tra rosso (R), infrarosso (IR) e buio (D, con entrambe le sorgenti spente). Il segnale misurato dal fotodiode è un segnale continuo, combinazione della sequenza R, IR, D. Il campionamento (demodulazione) alle tre corrispondenti frequenze permette la separazione dei segnali nei rispettivi periodi di tempo. [16]

Capitolo 5

CARATTERISTICHE DELL'ONDA FOTOPLETISMOGRAFICA

5.1 COMPONENTE PULSATILE E NON PULSATILE

La Figura 5.1 presenta l'onda PPG, derivata dall'assorbimento luminoso e rappresentata dall'inversione dell'intensità luminosa tramite un fotodetettore, dopo che la luce ha interagito con il tessuto umano.

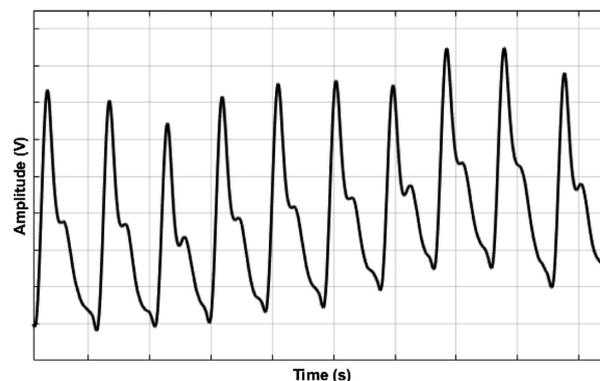


Figura 5.1: Il segnale fotoplethysmografico (PPG), rappresentato nel dominio del tempo. [17]

Il segnale PPG presenta un pattern quasi periodico in cui si osserva un'onda di polso arterioso per ogni ciclo cardiaco. Quest'onda si suddivide in due componenti principali: la componente pulsatile o componente a corrente alternata (AC), sincronizzata con il ciclo cardiaco e legata alla variazione del volume sanguigno arterioso, e la componente non pulsatile o componente a corrente continua (DC), che riflette gli aspetti biologici e ambientali influenzanti, come la composizione dei tessuti, il volume sanguigno di base del sito di misurazione, la luce ambientale e le specifiche del dispositivo. La componente AC è cruciale per rilevare disturbi

cardiaci come la tachicardia ventricolare e la fibrillazione ventricolare, mentre la componente DC serve per identificare e trasmettere il segnale ottico dal tessuto e stimare il flusso sanguigno per ogni battito cardiaco. La componente non pulsatile è influenzata da diversi fattori come la respirazione, l'attività vasomotoria e la termoregolazione. [15]

L'ampiezza dell'onda PPG è espressa in unità arbitrarie poiché diverse caratteristiche fisiche individuali, come la capacità di trasporto dell'ossigeno, le dimensioni delle ossa, il colore della pelle e la distribuzione dei vasi sanguigni, influenzano la sua misura. Questa dipendenza è strettamente legata all'ambiente sperimentale, compresa la luce ambientale. L'onda PPG, sensibile all'attività cardiaca, risente anche delle variazioni legate alla respirazione, all'attività del sistema nervoso autonomo e alla dinamica arteriosa e venosa. La sua forma riflette l'attività cardiaca e polmonare, con una fase ascendente correlata alla contrazione cardiaca e una fase discendente associata alla dilatazione cardiaca, che si ripetono ciclicamente. Tale profilo è suddiviso in fase sistolica, caratterizzata dall'incremento del volume sanguigno capillare, e fase diastolica, caratterizzata dalla diminuzione di tale volume.

La Figura 5.2 illustra l'onda PPG, la divisione in componente pulsatile e non pulsatile e i suoi punti caratteristici.

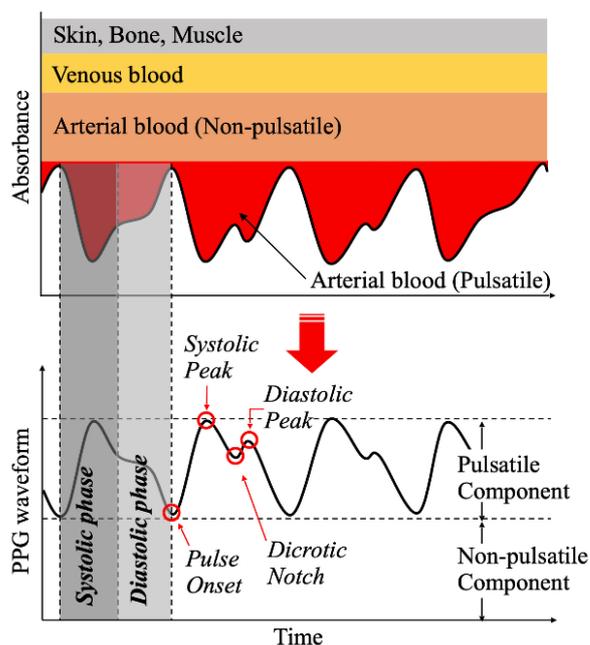


Figura 5.2: Principio di generazione del fotopleletismogramma attraverso i vari strati del corpo umano e individuazione dei suoi picchi caratteristici: pulse onset, dicrotic notch, picchi sistolico e diastolico, insieme alla componente pulsatile e non pulsatile. [15]

Il “pulse onset” segna l’inizio della pulsazione quando il volume di sangue è più basso prima della fase sistolica, mentre il picco sistolico è il punto in cui il volume di sangue è massimo.

Durante la diastole, si verificano innalzamenti e declini transitori dell'onda PPG a causa dell'aumento temporaneo del volume di sangue nei capillari prima della chiusura della valvola aortica a causa della presenza di un gradiente di pressione nella direzione opposta al flusso sanguigno. La "dicrotic notch" (o tacca dicrotica) indica la chiusura della valvola aortica, mentre il picco diastolico è il punto in cui la prima derivata dell'onda è più vicina a zero dopo il picco sistolico. La forma dell'onda PPG può essere influenzata dalla composizione corporea, dallo stato fisiologico e dagli stimoli esterni.

Uno studio ha evidenziato la sfida nel confrontare l'ampiezza assoluta dell'onda PPG, poiché varia a seconda delle caratteristiche corporee individuali come razza, colore della pelle e delle unghie e dimensioni delle dita, oltre ad essere influenzata da variabili come respirazione, compliance e tono vascolare, dolore e uso di farmaci. Tuttavia, l'ampiezza del picco sistolico, correlata all'espansione microvascolare e al flusso cardiaco, è stata identificata come una misura significativa dell'onda PPG. Studi correlati hanno confermato che il tono vascolare periferico influenza l'ampiezza del picco sistolico: la dilatazione vascolare aumenta l'ampiezza, mentre la costrizione la riduce. La posizione della tacca dicrotica, legata al tono e alla compliance vascolare, varia di conseguenza ed è quindi anticipata con un alto tono vascolare. Inoltre, con l'invecchiamento, la differenza temporale tra il picco diastolico e il picco sistolico si riduce.

L'uso di vasodilatatori o vasocostrittori determina cambiamenti nella dimensione e nella posizione della tacca dicrotica. In condizioni di pressione arteriosa elevata, con un tono vascolare arterioso elevato e bassa compliance, la tacca dicrotica si posiziona in alto (vicino al picco del PPG), mentre in caso di ipotensione si avvicina alla linea di base. L'indice di aumento del PPG (AI, "Augmentation Index") rappresenta il rapporto tra l'ampiezza del secondo picco e quella del picco massimo dell'impulso del PPG, espresso come percentuale di aumento dell'ampiezza del picco sistolico rispetto alla pressione arteriosa diastolica. Può essere utilizzato come indicatore della rigidità arteriosa, con valori più alti che indicano una maggiore rigidità e la presenza di onde di riflessione. Perciò si è dimostrato un valido indicatore non invasivo per valutare la salute arteriosa e il rischio di malattie cardiovascolari.

5.2 PUNTI CARATTERISTICI DELL'ONDA

La Figura 5.3 mostra le caratteristiche di base ottenute direttamente dalla forma d'onda del fotoplethysmogramma (PPG), frequentemente utilizzate in ambito clinico. L'ampiezza sistolica si riferisce all'ampiezza massima della fase sistolica del PPG, una caratteristica correlata alla componente pulsante del volume sanguigno e al volume sistolico; infatti, è direttamente proporzionale alla vasodilatazione del sito corporeo dove viene misurato il PPG.

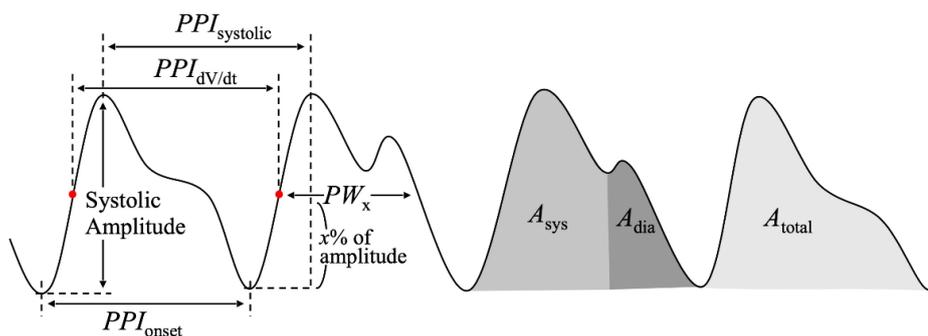


Figura 5.3: Caratteristiche dell'onda fotopleletismografica: indice correlato alla larghezza dell'impulso (PW_x), area totale (A_{total}) come somma tra area sistolica e area diastolica. [15]

Un indice correlato alla larghezza dell'impulso, il PW50, rappresenta la larghezza dell'impulso tra i punti corrispondenti al 50% dell'ampiezza del picco sistolico del PPG, mostrando una forte correlazione con la resistenza vascolare sistemica.

L'area dell'impulso è calcolata come l'area totale della forma d'onda del PPG e varia in risposta a interventi chirurgici cutanei. Il rapporto dell'area dal punto di inflessione, calcolato come il rapporto di area tra le sezioni sistolica e diastolica basate sulla scanalatura dicrotica, è correlato alla resistenza periferica totale.

L'intervallo tra impulsi, misurato come il tempo tra i punti caratteristici di due impulsi adiacenti del PPG, rappresenta un singolo ciclo cardiaco. L'inizio dell'impulso, il picco sistolico e il valore massimo del PPG derivato sono utilizzati per misurare questi intervalli. Calcolando il rapporto della larghezza dell'impulso a diverse ampiezze sistoliche, si può determinare la caratteristica del sistema cardiovascolare di un individuo durante l'esercizio fisico.

La variabilità della frequenza cardiaca ottenuta attraverso l'intervallo di impulsi del PPG (PRV) mostra una forte correlazione con la variabilità della frequenza cardiaca tradizionale ottenuta tramite elettrocardiogramma (HRV), ed è stata introdotta come metodo alternativo per misurare la variabilità della frequenza cardiaca in condizioni di riposo. Tuttavia, è stato riportato che la variabilità nella frequenza dei battiti cardiaci misurata tramite il polso (PRV) potrebbe differire dalla variabilità della frequenza cardiaca misurata tramite elettrocardiogramma (HRV) in condizioni dinamiche, come durante l'esercizio fisico o situazioni di stress mentale, con possibili differenze significative. [15]

5.3 PPG DERIVATO DI PRIMO E SECONDO ORDINE

Fin dagli anni '70, è stato dimostrato che la forma d'onda differenziale del PPG ha un significato fisiologico. Nel 1998 i ricercatori hanno evidenziato una correlazione tra il PPG derivato di

secondo ordine e l'invecchiamento, portando a un aumento dell'interesse per gli studi sul PPG derivato.

La Figura 5.4 mostra una forma d'onda del PPG, il suo PPG derivato e il suo PPG derivato di secondo ordine.

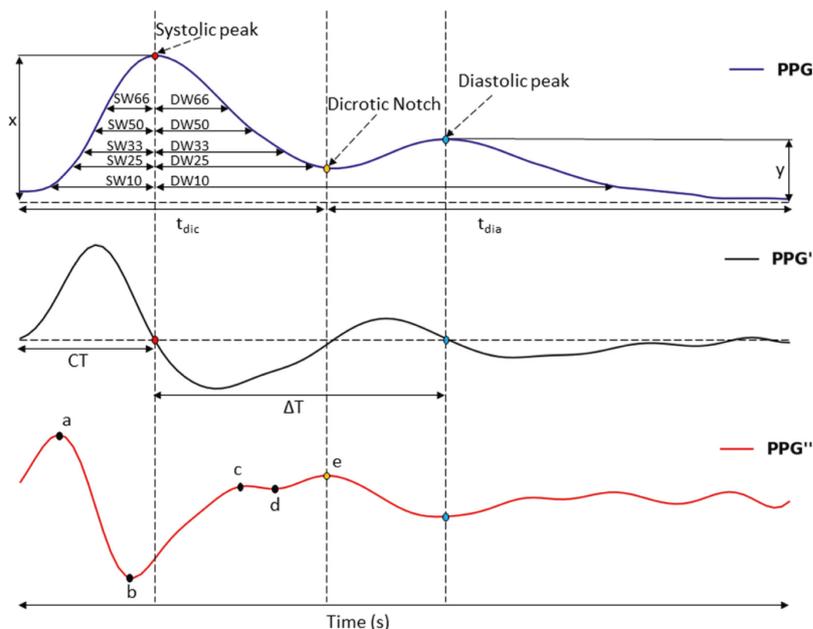


Figura 5.4: Estrazione delle caratteristiche e dei punti fiduciali dalla PPG e dai suoi derivati di primo e secondo ordine: crest time (CT), intervallo di tempo (ΔT), punti di massimo e minimo (a, b, c, d, e). [20]

I derivati di primo e secondo ordine del PPG sono utili per rappresentare le variazioni spaziotemporali del PPG in relazione alla posizione del picco, al punto di inflessione, al numero di picchi, e alle pendenze ascendente e discendente. Questi derivati possono essere usati per rilevare i picchi dicrotici e diastolici che sono difficili da identificare nelle forme d'onda originali del PPG.

La forma d'onda del primo derivato, nota anche come velocità fotopletismografica (VPG), può essere utilizzata per estrarre il tempo di picco ("crest time"), che rappresenta il tempo impiegato per contrarsi dall'inizio dell'impulso fino al picco sistolico, o l'intervallo di tempo ΔT dal picco sistolico al picco diastolico. Il tempo di picco è definito come il tempo dal punto di partenza della forma d'onda VPG fino alla successiva inversione di segno (quando attraversa l'asse delle ascisse). Uno studio del 1941 propose che il tempo di picco fosse più lungo nei pazienti con malattie vascolari o ipertensione rispetto ai soggetti sani. Nel 2007, ulteriori ricerche dimostrarono che tra le caratteristiche estratte dal primo derivato del PPG, il ΔT , definito come la differenza di tempo tra i primi due attraversamenti dello zero (dal positivo al

negativo) nella forma d'onda VPG, e il tempo di picco mostravano un'elevata accuratezza nella predizione delle malattie cardiovascolari. Il ΔT è correlato al tempo che il sangue impiega a passare dal cuore ai vasi sanguigni periferici, e può classificare le malattie cardiovascolari con un'accuratezza dell'87,5% utilizzando una macchina a vettori di supporto.

La forma d'onda derivata di secondo ordine, chiamata anche secondo derivato del fotoplethysmogramma (SDPTG), secondo derivato dell'impulso di volume digitale (SDDVP) o pletismogramma di accelerazione (APG), è stata definita dai ricercatori nel 1998. Essi identificarono i massimi e i minimi della forma d'onda del PPG derivato di secondo ordine come a, b, c, d ed e, mostrando che gli indici combinati, come b/a, c/a, d/a ed e/a, avevano una significativa correlazione con l'invecchiamento. [15]

Il calcolo delle derivate del segnale PPG è cruciale nell'analisi dell'onda di impulso e può estrarre diversi indici di invecchiamento vascolare. Approcci semplici, come il quoziente delle differenze unilaterali, in cui la derivata x' di un segnale x viene calcolata dalla differenza tra punti adiacenti ($x'[n] = \frac{x[n+1]-x[n]}{T}$), dove $x[n]$ è il segnale e T è l'intervallo di tempo), e il quoziente delle differenze simmetriche ($x'[n] = \frac{x[n+1]-x[n-1]}{T}$) sono suscettibili al rumore ad alta frequenza. Per ridurre questa suscettibilità, si può filtrare il segnale con un filtro passa-basso prima della differenziazione o utilizzare più punti del segnale nel calcolo, come nei metodi di quadratura differenziale, in cui la derivata viene calcolata come somma pesata di più punti sul segnale.

Alla fine degli anni Novanta, alcuni ricercatori introdussero la Decomposizione Modale Empirica (EMD) per analizzare dati non lineari e non stazionari, come il segnale PPG. L'EMD scompone i dati in Funzioni di Modalità Intrinseche (IMF), che rappresentano l'energia associata a diverse scale temporali e consentono la localizzazione degli eventi nel dominio del tempo e della frequenza. Le IMF soddisfano due condizioni: nell'intero set di dati, il numero di estremi e il numero di attraversamenti dello zero devono essere uguali o differire al massimo di uno; e, in ogni punto, il valore medio dell'involucro definito dai massimi locali, ovvero la linea che collega i punti di massimo locali, e l'involucro definito dai minimi locali deve essere zero. La Figura 5.5 mostra un esempio dell'estrazione di IMF da un segnale PPG che presenta un rapido cambiamento di base.

Il principale vantaggio dell'EMD rispetto alle altre tecniche di analisi tempo-frequenza è la sua adattabilità locale, ma è sensibile al rumore nel segnale registrato. Una versione migliorata, chiamata Decomposizione Modale Empirica Ensemble (EEMD), riduce l'effetto del rumore utilizzando la media di prove multiple con l'aggiunta di rumore bianco.

EMD ed EEMD sono stati utilizzati per estrarre dal segnale PPG informazioni respiratorie, misurare la frequenza cardiaca, rimuovere artefatti da movimento e diagnosticare malattie come ipertensione, diabete, rigidità arteriosa e fibrillazione ventricolare. [20]

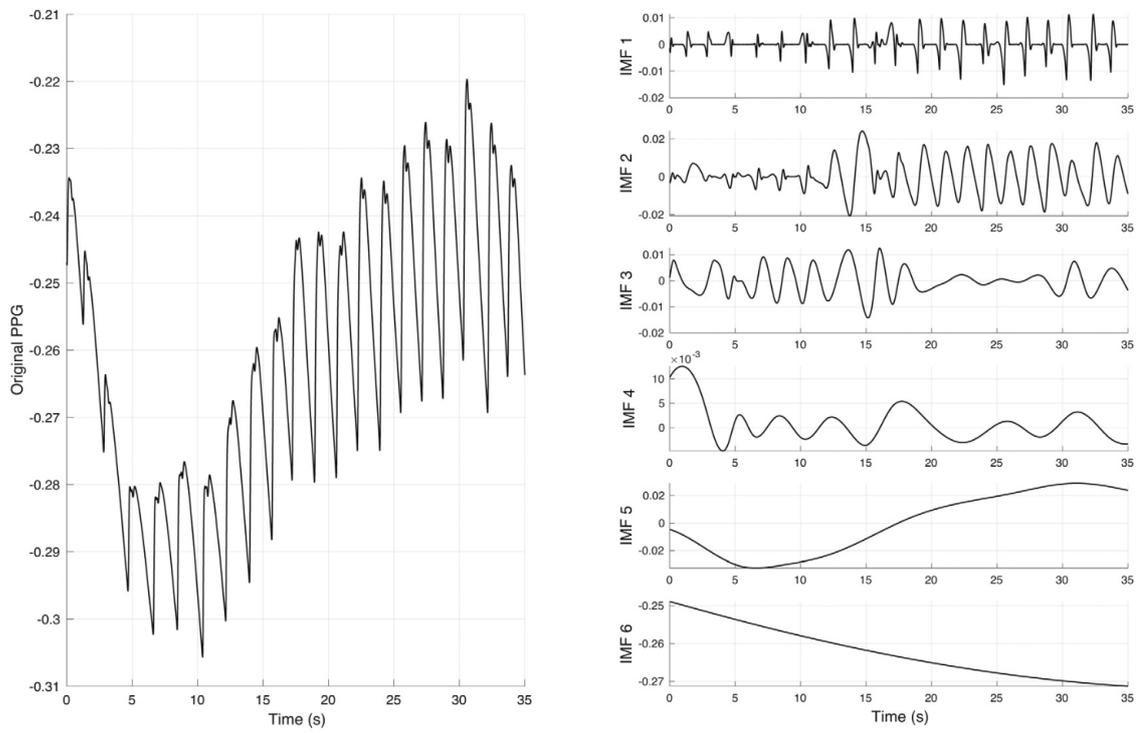


Figura 5.5: Applicazione della Decomposizione Modale Empirica (EMD) a un segnale PPG che presenta un rapido cambiamento di base per estrarre le Funzioni di Modalità Intrinseche (IMF) rappresentate a destra. [20]

Capitolo 6

PRE-ELABORAZIONE DEL SEGNALE

6.1 TECNICHE DI FILTRAGGIO

La pre-elaborazione del segnale PPG è relativamente semplice grazie alla sua forma d'onda. Principalmente, coinvolge il filtraggio in frequenza per rimuovere rumori ad alta e bassa frequenza. Generalmente, il limite inferiore del filtro passa-banda è circa 0.5 Hz per ottenere solo il componente AC del segnale ed eliminare il componente DC (al di sotto di 0.1 Hz) e quello respiratorio (nella banda da 0.1 a 0.5 Hz), mentre il limite superiore è a 10 Hz per includere i principali componenti del segnale. Vengono principalmente usati filtri di Butterworth, Chebyshev I e quelli a risposta impulsiva finita (FIR). Oltre al filtraggio, la pre-elaborazione può includere la decomposizione della forma d'onda in componenti in frequenza, rimuovendo il rumore e ricombinando i componenti puliti, utilizzando metodi come la Decomposizione Modale Empirica (EMD) o la decomposizione wavelet. Questi metodi rimuovono il rumore escludendo componenti specifici in base alla loro frequenza dominante.

Alcuni ricercatori hanno dimostrato che il rumore a bassa e alta frequenza del segnale PPG può essere efficacemente rimosso nella fase di pre-elaborazione mediante la trasformata wavelet stazionaria e la ricombinazione del segnale di sotto banda. Altri hanno usato la trasformata discreta del coseno per filtrare il rumore fuori della banda da 0.5 a 10 Hz, mentre alcuni hanno utilizzato polinomi di alto ordine per gestire dinamiche non stazionarie.

Oltre alla riduzione del rumore, la pre-elaborazione viene eseguita anche per migliorare il segnale. Ad esempio, sono state proposte tecniche di regolarizzazione dell'ampiezza per ridurre le fluttuazioni del PPG, e filtri di differenziazione mobile per migliorare la pendenza ascendente del PPG ed eliminare il rumore ad alta frequenza. [15]

La filtrazione digitale è cruciale per minimizzare l'impatto del rumore sull'analisi ed estrarre informazioni preziose dal segnale PPG. Il filtraggio consiste nella convoluzione del segnale di ingresso con i coefficienti del filtro.

La funzione di trasferimento di un filtro può essere espressa nel dominio z come:

$$H(z) = \frac{Y(z)}{X(z)} = \frac{\sum_{k=0}^K b(k)z^{-k}}{\sum_{l=0}^L a(l)z^{-l}}$$

dove $b[k]$ e $a[l]$ sono rispettivamente i coefficienti del numeratore e del denominatore.

I coefficienti sono determinati in base al tipo di filtro e alle frequenze di taglio richieste.

Questa funzione di trasferimento può anche essere espressa come un'equazione alle differenze, facilmente applicabile al segnale originale nel dominio del tempo, al fine di ottenere il segnale filtrato y .

L'equazione alle differenze può essere espressa come:

$$y(n) = \sum_{k=0}^{K-1} b(k)x(n-k) - \sum_{l=1}^L a(l)y(n-l)$$

Nel campo dell'elaborazione dei segnali biomedici, incluso il PPG, il filtro FIR più comunemente utilizzato è il filtro a Media Mobile (MA), dove tutti i coefficienti hanno lo stesso valore. Altri filtri FIR includono il filtro mediano, che utilizza il valore mediano degli ultimi campioni, e filtri basati su finestre Hanning o Hamming. I filtri IIR, progettati inizialmente per i filtri analogici, comprendono i filtri di Butterworth, i filtri di Chebyshev di tipo I e II, e i filtri ellittici. Questi filtri differiscono principalmente nella risposta in frequenza, con i filtri ellittici e di Chebyshev che hanno pendenze più ripide rispetto ai filtri di Butterworth, ma senza ondulazioni nelle bande di passaggio e di arresto. Alcuni ricercatori hanno suggerito che i filtri di Chebyshev di tipo II di quarto ordine siano efficaci per migliorare la qualità del segnale PPG. Tecniche avanzate come il denoising con la trasformata wavelet sono state proposte come ulteriori soluzioni di filtraggio.

La filtrazione digitale introduce un ritardo nel segnale risultante. Questo ritardo può essere compensato durante la filtrazione offline applicando il filtro in entrambe le direzioni, ma non è possibile nella filtrazione in tempo reale, che quindi comporta sempre un certo ritardo, che aumenta con l'ordine del filtro. I filtri FIR, che hanno ordini più alti per ottenere risposte simili ai filtri IIR, introducono ritardi più lunghi, ma sono preferiti in alcune applicazioni per la loro fase lineare e per il loro ritardo costante e noto.

La Figura 6.1 mostra un segnale PPG filtrato in tempo reale utilizzando diversi filtri FIR e IIR. Non esistono standard definiti per le frequenze di taglio nei filtri PPG, sebbene la maggior parte del contenuto frequenziale sia inferiore a 15 Hz. La selezione delle frequenze di taglio dipende dall'applicazione specifica e rappresenta un compromesso di progettazione: una frequenza di taglio bassa per il passa basso può rendere più riconoscibili le singole onde del polso, ma può distorcerne la forma. [22]

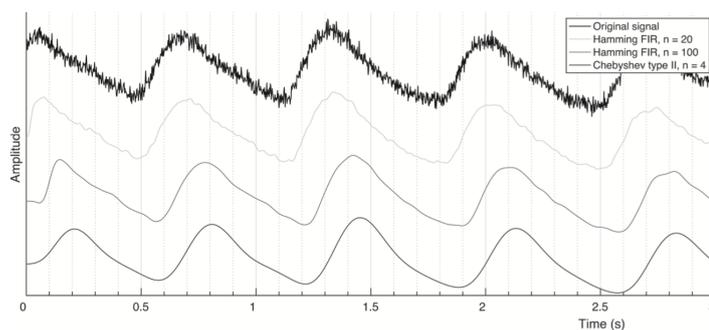


Figura 6.1: Effetti dell'ordine (n) e della famiglia di filtri (FIR e IIR) sul ritardo generato dopo il filtraggio di un segnale PPG in tempo reale. [20]

6.2 FATTORI CHE INFLUENZANO LA QUALITÀ DEL SEGNALE PPG

La qualità del segnale PPG può essere influenzata da vari fattori, alcuni prevedibili e gestibili tramite scelte di progettazione ed elaborazione dei dati, altri meno prevedibili che quindi complicano la correzione delle imperfezioni. Inoltre, la variabilità individuale nell'assorbimento luminoso rende ancora più complessa l'analisi. È tutt'oggi una sfida sviluppare metodologie e algoritmi adattabili a ogni individuo.

La Figura 6.2 elenca le principali cause di errore nel segnale PPG.

Specificità soggettive	Caratteristiche del sensore e posizionamento	Cause imprevedibili o dell'ambiente esterno
Percentuale di grasso corporeo	Costanza dell'intensità luminosa	Orientamento dei globuli rossi
Idratazione	Geometria di contatto	Variazione del metabolismo
Volume ematico	Movimento relativo tra pelle e sensore	Effetto di droghe o farmaci
Liquidi interstiziali	Pressione di contatto del sensore	Temperatura
Idratazione	Punto di applicazione del sensore	Luce ambientale
Proprietà dei tessuti	Lunghezza d'onda scelta	Vasocostrizione e vasodilatazione
Elasticità dei vasi		

Figura 6.2: I principali fattori che possono influenzare e alterare il segnale PPG, divisi in specificità soggettive, caratteristiche del sensore e del suo posizionamento e cause imprevedibili o esterne. [13]

Movimenti volontari e involontari, come quelli muscolari o dell'attività del sistema simpatico e parasimpatico, possono alterare il segnale PPG, causando spostamenti tra sensore e pelle o variazioni nella pressione di contatto, generando distorsioni.

La componente DC del segnale, pur filtrata, può contribuire a errori nella quantificazione della componente alternata a causa di oscillazioni a bassa frequenza dovute a variabili fisiologiche, come variazioni nel sistema nervoso e nel volume di sangue, e a influenze esterne, come farmaci o variazioni di temperatura. Le caratteristiche ottiche dei tessuti, per esempio il contenuto di melanina, e la loro idratazione, insieme all'interferenza della luce esterna, sono ulteriori fonti di disturbo che possono variare e influenzare la propagazione della luce nei tessuti. Infine, mantenere costante l'intensità luminosa emessa dal LED è cruciale per evitare fluttuazioni nel segnale.

L'analisi del segnale PPG presenta diverse sfide, tra cui quelle legate a disturbi come artefatti da movimento, interfaccia sonda-tessuto, interferenze della linea elettrica e rumore a bassa e alta frequenza. La forma dell'onda PPG è influenzata da variabili tecniche come il tipo di sensore e la sua posizione di misurazione.

L'optoelettronica del sensore e il suo ancoraggio al tessuto sono cruciali per la qualità del segnale e per le successive analisi dell'onda del polso, richiedendo una riduzione adeguata del rumore. Considerazioni aggiuntive includono la scelta della modalità di riflessione o di trasmissione, la minimizzazione degli artefatti legati alla luce ambientale, l'allineamento dell'interfaccia digitale rispetto al sensore stesso, oltre a questioni di sicurezza ed estetica. È essenziale mantenere una pressione adeguata tra sonda e tessuto per stabilizzare la posizione della sonda e ridurre quindi l'effetto del movimento, senza compromettere le caratteristiche principali dell'onda del polso. [13]

6.3 RIMOZIONE DEL RUMORE

I rumori significativi che impattano sull'analisi del segnale PPG includono gli artefatti di movimento (MAs) associati al movimento del corpo e all'adesione del sensore alla pelle, variazioni nella linea di base causati dalla respirazione e dai movimenti corporei, e l'ipoperfusione dovuta alla riduzione della perfusione periferica. La Figura 6.3 illustra queste tre distorsioni tipiche del fotoplethysmogramma.

L'artefatto di movimento, causato principalmente dai movimenti del corpo come il movimento della mano, camminare e correre, costituisce un disturbo significativo durante la misurazione della PPG. La sensibilità all'artefatto può variare a seconda del tipo di sonda e della sorgente

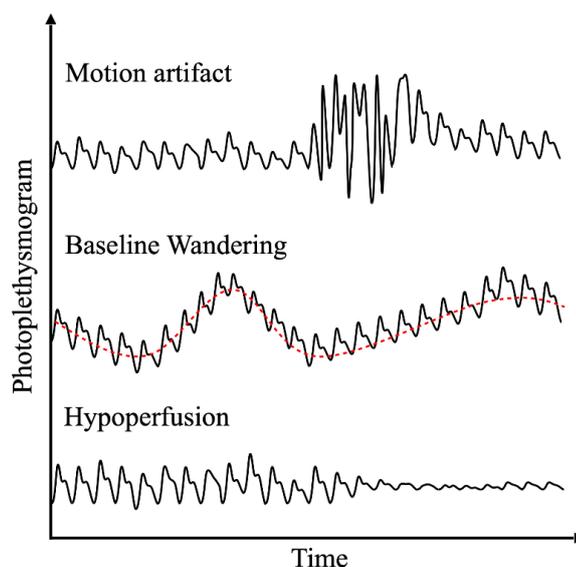


Figura 6.3: Esempi di distorsione rappresentativa del PPG dovuta ad artefatti di movimento, deriva della linea di base e ipoperfusione (dall'alto verso il basso). [15]

luminosa, con lunghezze d'onda rosse e verdi che si dimostrano più robuste. Inoltre, la localizzazione della misurazione influisce sull'entità dell'artefatto, con il PPG dell'orecchio risultato meno influenzato rispetto a quello del dito o della fronte. Poiché l'artefatto di movimento ha una frequenza compresa tra 0.01 e 10 Hz, si sovrappone alla banda principale (0.5-5 Hz) della PPG distortendo il segnale, rendendo difficile l'analisi accurata e portando a diagnosi errate. Pertanto, è essenziale rimuovere o correggere l'artefatto prima dell'analisi, spesso mediante filtri passa-alto nel dominio delle frequenze. Studi indicano che un filtro passa-alto con frequenza di taglio di 0.15 Hz mantiene il rapporto ideale tra la componente pulsatile e quella non pulsatile della PPG. Tuttavia, poiché i filtri nel dominio delle frequenze presentano limitazioni in base a varie intensità e tipi di movimento, sono in corso ricerche su algoritmi basati su filtri, accelerometri e lunghezze d'onda multiple per una rimozione più efficace degli artefatti di movimento.

La linea di base del componente pulsatile della PPG e l'ampiezza in corrente alternata (AC) possono essere influenzate da diversi fattori come la respirazione, l'attività del sistema nervoso simpatico e la termoregolazione. Le variazioni nella linea di base possono interferire con l'analisi del componente AC del PPG. Per affrontare questo problema, diversi metodi sono stati proposti. Uno studio del 2017 ha sviluppato un metodo per rimuovere direttamente la variazione della linea di base e uno per rimuoverla per sottrazione dal segnale misurato, mentre uno studio del 2014 ha utilizzato il filtraggio passa-alto (HPF) per questo scopo. Tuttavia, quando la frequenza del componente AC è inferiore alla banda di frequenza di taglio del filtraggio passa-alto, questo metodo può causare distorsioni del segnale.

Altri metodi di stima e rimozione indiretta della linea di base utilizzano tecniche di interpolazione come l'interpolazione lineare e l'interpolazione a spline cubica, o combinano wavelet e filtri adattivi del minimo quadrato medio (LMS). L'interpolazione a spline cubica è utile per compensare la discontinuità del segnale stimando la variazione della linea di base attraverso un polinomio cubico. La combinazione di wavelet e filtro adattivo LMS può comportare una complessità computazionale elevata e non è adatta per segnali brevi a causa della banda di transizione del filtro. Sebbene la stima della linea di base basata su wavelet sia appropriata per segnali non stazionari come il PPG, può richiedere una computazione più intensiva rispetto ad altri metodi.

L'ipovolemia, l'ipotermia, la vasocostrizione e la diminuzione del flusso cardiaco o della pressione arteriosa media possono causare una scarsa perfusione, indebolendo le variazioni del volume sanguigno nei vasi, specialmente verso le periferie del corpo. Questo influisce sulla componente pulsatile della PPG, riducendo la variazione dell'ampiezza. Studi precedenti hanno applicato un filtro detto di Wiener non causale per migliorare la forma d'onda della bassa perfusione, riducendo l'errore nella stima della frequenza cardiaca al di sotto del 5,12%. Altri studi hanno proposto un metodo che coinvolge la misurazione simultanea della PPG tramite un dispositivo riflettente e uno trasmissivo, mostrando una maggiore sensibilità nella misurazione della PPG durante la bassa perfusione.

Altri fattori che possono distorcere la forma d'onda del PPG includono la luce ambientale, la temperatura del sito di misurazione, la pigmentazione della pelle, l'allineamento della sorgente luminosa e del fotodetettore, il metodo di fissaggio del sensore e la pressione di contatto tra il sensore e la pelle. La riduzione del rumore ambientale è affrontata principalmente attraverso miglioramenti hardware, mentre la temperatura fredda del sito di misurazione, che può ridurre la perfusione, può migliorare attraverso il massaggio o il riscaldamento della zona. La misurazione a più lunghezze d'onda può ridurre la deviazione per tipo di pelle, mentre la pressione della sonda può essere ottimizzata tramite il design del vano della sonda o l'uso di una piattaforma di misurazione con regolatore di forza incorporato. [15]

Quando si acquisisce un segnale PPG, l'obiettivo è cercare di ridurre il rumore fin dall'inizio raccogliendo segnali di alta qualità e adottando un protocollo ben ponderato in cui il soggetto è a riposo e i suoi movimenti corporei sono minimizzati. Tuttavia, in situazioni reali, soprattutto in applicazioni con sensori indossabili e misurazioni ambulatoriali, ciò non è sempre possibile. Sono quindi necessari algoritmi robusti di elaborazione del segnale per ridurre l'impatto degli artefatti sulle misurazioni PPG e coprire una serie di applicazioni cliniche per la tecnologia. La rimozione dell'artefatto da movimento può essere impegnativa, poiché tale rumore può apparire inizialmente simile alla normale variazione fisiologica, come ad esempio la risposta PPG a una manovra di inspirazione profonda. Gli algoritmi possono quindi non

essere perfetti nel rimuovere il rumore da movimento da un segnale mantenendo l'intero spettro della variazione del segnale normale. L'entità della riduzione del rumore richiesta dipende dall'applicazione clinica prevista, con particolare importanza nella qualità del segnale per applicazioni che richiedono l'analisi morfologica della forma dell'onda del polso. [20]

6.4 INDICE DI QUALITÀ DEL SEGNALE PPG

L'indice di qualità del segnale (SQI) è fondamentale per valutare la qualità complessiva del segnale, come il rapporto segnale-rumore, prima dell'analisi. L'indice di qualità degli impulsi, parte dell'SQI, si concentra sulla forma d'onda degli impulsi stessi, essenziale per risultati di analisi accurati. Un segnale di bassa qualità aumenta il rischio di falsi allarmi ed errori di analisi, compromettendo la diagnosi clinica. Ad esempio, una qualità scadente può portare a errori nella rilevazione dei picchi e variazioni della frequenza cardiaca. Questo è particolarmente critico in ambienti di monitoraggio del paziente in tempo reale, dove falsi allarmi possono causare stress al personale medico e interferire con risposte tempestive e accurate. Con l'aumento dell'uso del PPG nell'assistenza sanitaria mobile, la valutazione dell'SQI diventa sempre più cruciale per garantire risultati affidabili, soprattutto considerando la vulnerabilità del PPG agli artefatti del movimento e altre interferenze ambientali. Distinguere tra sezioni analizzabili e non analizzabili del segnale PPG è essenziale per migliorare l'accuratezza dell'analisi, soprattutto in contesti mobili. [15]

La valutazione della qualità del segnale PPG coinvolge la misurazione di vari parametri, tra cui la capacità di rilevare la frequenza cardiaca in modo affidabile. I segnali PPG possono essere classificati in base alla chiarezza delle onde sistoliche e diastoliche, con categorie che vanno da eccellente a non idoneo. Esempi di segnali PPG eccellenti, accettabili e non idonei sono mostrati nella Figura 6.4.

La definizione di un segnale PPG di alta qualità è complessa e dipende dall'applicazione specifica, con limitate ricerche che cercano di stabilire degli standard in quanto risulta difficile a causa della variabilità fisiologica individuale. Gli esperti del settore hanno proposto alcuni criteri per determinare la qualità dei segnali PPG ottenuti da dita e piedi, suggerendo una registrazione minima di 2 minuti con una percentuale di impulsi di qualità diagnostica tra l'86% e il 95%. Inoltre, hanno suggerito che le registrazioni in cui dal 26% al 50% dei battiti presenta artefatti dovrebbero essere scartate.

Ulteriori studi sono necessari per stabilire linee guida definitive per l'acquisizione e l'analisi dei segnali PPG.

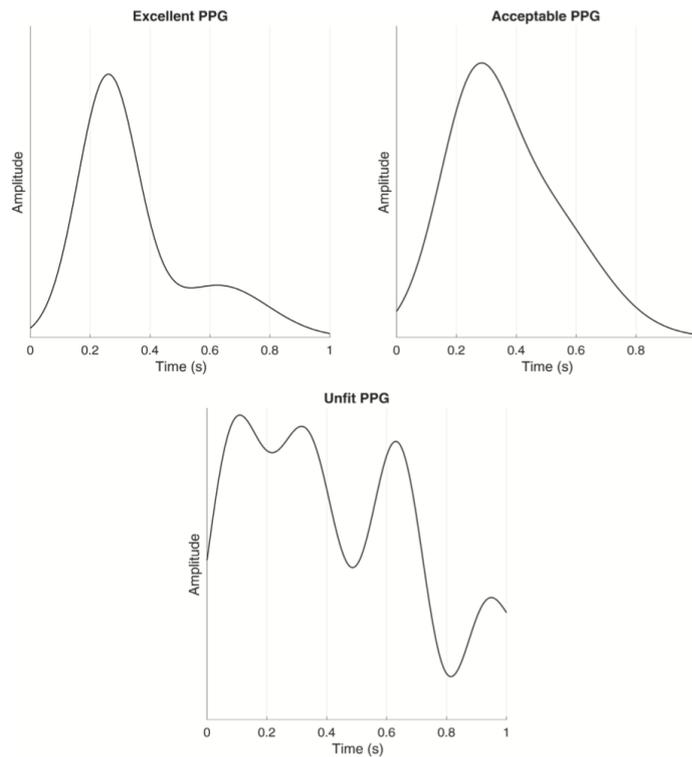


Figura 6.4: Esempi di segnali PPG perfetti, accettabili e non idonei. [20]

La maggior parte delle metodologie che sono state proposte per valutare la qualità del segnale PPG inizia con l'identificazione di segmenti di scarsa qualità tramite controlli fisiologici, seguiti da tecniche avanzate per individuare i segmenti di scarsa qualità meno evidenti. Le caratteristiche morfologiche, spettrali o trend estratte da singoli impulsi PPG classificano l'onda come di alta o bassa qualità utilizzando soglie euristiche o l'apprendimento automatico, principalmente nel dominio temporale. Per identificare segnali PPG di alta qualità e discriminare il rumore vengono utilizzate caratteristiche come ampiezza, durata e forma dell'onda (ad esempio il numero di picchi diastolici, il tasso di attraversamento dello zero, il rapporto segnale-rumore), insieme a statistiche di ordine superiore, come la skewness e la kurtosis, le quali forniscono un'indicazione sulla distribuzione dei dati nel tempo, e a misure di entropia, poiché l'entropia è una misura del grado di incertezza di un sistema, il quale aumenta nei segnali PPG rumorosi.

Alcuni algoritmi valutano le somiglianze tra onde di impulso successive, considerando variazioni nella durata e nell'ampiezza dell'onda, oltre alla profondità del solco tra solchi successivi e la relazione tra ampiezza dell'onda di impulso e diastolica. Caratteristiche morfologiche possono anche identificare porzioni del segnale PPG senza impulsi. Un algoritmo proposto recentemente utilizza la funzione di autocorrelazione dei segmenti PPG per individuare artefatti, estraendo il primo punto di attraversamento dello zero, il picco massimo e il valore del ritardo del picco come caratteristiche significative.

Le tecniche di template-matching sono ampiamente utilizzate per valutare la regolarità nei segmenti PPG, confrontando le onde di impulso con un template medio. Questo confronto può avvenire attraverso diverse varianti, come la misurazione della distanza euclidea, il calcolo dei coefficienti di correlazione o l'utilizzo di tecniche avanzate come il Dynamic Time Warping (DWT). L'estrazione del template può avvenire in diversi modi, ad esempio confrontando l'impulso con un insieme di impulsi di riferimento precedentemente selezionati o ottenendo un ciclo medio di template corretto. Tuttavia, la qualità dei risultati degli algoritmi di rilevamento automatici delle onde di impulso può essere influenzata dalla qualità del segnale e dall'algoritmo stesso, richiedendo ulteriori studi per sviluppare un approccio robusto al rumore. Anche l'analisi nel dominio delle frequenze è stata impiegata per identificare segnali PPG di bassa qualità, attraverso misurazioni di potenza relativa dello spettro o l'analisi del bi-spettro per valutare la presenza di rumore.

Una volta estratti gli indici di qualità del segnale PPG, si devono determinare i valori correlati a segnali di alta e bassa qualità. Questo processo coinvolge l'istituzione di regole decisionali per etichettare il segnale PPG, e ci sono due approcci principali per farlo: l'uso di soglie fisiologiche o euristiche e la fusione dei dati. Le soglie vengono stabilite spesso basandosi su conoscenze fisiologiche o evidenze empiriche, mentre la fusione dei dati combina diverse caratteristiche estratte per produrre decisioni più robuste. Tecniche probabilistiche come il filtro di Kalman o l'apprendimento automatico possono essere utilizzate per determinare la qualità del segnale, e ci si aspetta che l'uso dell'apprendimento automatico cresca con l'incremento dei dati disponibili. Alcuni studi hanno già applicato algoritmi di apprendimento profondo per identificare automaticamente segmenti di segnale PPG di scarsa qualità senza la necessità di estrarre gli indici di qualità del segnale. [20]

Capitolo 7

ANALISI NEL DOMINIO DEL TEMPO

Esiste un vasto ambito di analisi nel dominio del tempo del segnale PPG, in quanto ciascuna onda di impulso può essere analizzata attraverso una serie di sue caratteristiche. Queste includono ampiezza, tempistica e forma, oltre alla loro variabilità. Dopo la pre-elaborazione del segnale PPG come precedentemente delineato, è possibile procedere con l'analisi nel dominio del tempo seguendo questi passaggi [20]:

1. Identificazione delle singole onde di impulso per l'analisi.
2. Identificazione dei punti fiduciari su ciascuna onda di impulso e le relative derivate, da cui derivano le caratteristiche dell'onda.
3. Calcolo delle caratteristiche dell'onda di impulso per la quantificazione dell'ampiezza, della tempistica e della forma di ciascuna onda.
4. Ottenimento di misurazioni rappresentative attraverso la media delle caratteristiche derivate da ogni onda di impulso registrata.
5. Identificazione delle onde di impulso anomale al fine di rimuovere o sostituire le misurazioni delle caratteristiche ad esse correlate.

Il primo passo cruciale nell'analisi nel dominio del tempo del PPG è l'identificazione delle singole onde di impulso. Questo compito è intrinsecamente impegnativo per due principali motivi: in primo luogo, le singole onde di impulso possono presentare due picchi distinti, particolarmente evidenti nei soggetti giovani e sani; in secondo luogo, il segnale può essere disturbato da rumore e variazioni fisiologiche a bassa frequenza. Per affrontare questa sfida, sono stati sviluppati diversi metodi per l'identificazione delle singole onde di impulso, la cui maggior parte si concentra sull'individuazione del picco sistolico, generalmente la caratteristica più evidente. Tipicamente, tali metodi si articolano in quattro fasi:

1. Filtraggio del segnale per enfatizzare le componenti desiderate del PPG
2. Estrazione degli impulsi candidati
3. Identificazione dei picchi o degli inizi
4. Eventuale correzione di tali picchi o inizi

Tra gli algoritmi più comunemente utilizzati per il rilevamento dei picchi, tre spiccano:

1. Il rilevamento dei picchi basato su soglie
2. L'identificazione dei picchi come punti di attraversamento dello zero sulla prima derivata, spesso combinata con uno schema di soglie adattive
3. L'identificazione dei picchi tramite la funzione di somma della pendenza, anch'essa in congiunzione con soglie adattive

Altri approcci includono l'individuazione dei massimi e dei minimi del segnale PPG, nonché l'identificazione dei punti sulle derivate prima e seconda del PPG, delle pendenze ascendenti e l'impiego di tecniche più avanzate come la trasformata wavelet e lo scalogramma dei massimi locali.

Il secondo passo nell'analisi nel dominio del tempo consiste nell'identificare i punti di interesse su ogni onda di impulso, noti come punti fiduciari. Questi punti sono punti distinti che possono essere individuati sia sull'onda di impulso che sulle sue derivate.

Nella Figura 7.1 sono illustrati i punti fiduciari comunemente utilizzati.

Sull'onda di impulso PPG originale, come mostrato nella Figura 7.1 (A), i punti fiduciari chiave includono l'inizio dell'impulso, i picchi sistolici e diastolici, e la tacca dicrotica. Il punto massimo sulla prima derivata, indicato nella Figura 7.1 (B), rappresenta il punto di massima pendenza nel segnale originale. Sulla seconda derivata, come evidenziato nella Figura 7.1 (C), possono essere individuati quattro punti distinti correlati alla sistole, noti come onde a-, b-, c- e d-. L'onda e- può essere utile per determinare la posizione della tacca dicrotica. Sulla terza derivata, come mostrato nella Figura 7.1 (D), possono essere individuati i punti p1 e p2.

Tipicamente, il picco sistolico sull'onda di impulso originale viene identificato come il punto massimo, mentre l'inizio dell'impulso come il punto minimo. La presenza della tacca dicrotica può essere individuata dal momento dell'onda e sulla seconda derivata, mentre il picco diastolico può essere determinato come il primo massimo locale dopo la posizione della tacca dicrotica. Quando il picco diastolico non è presente, come negli individui più anziani, la sua posizione può essere stimata come il primo massimo locale nella seconda derivata.

Per identificare i punti fiduciari sulla seconda derivata (PPG''), sono stati sviluppati algoritmi

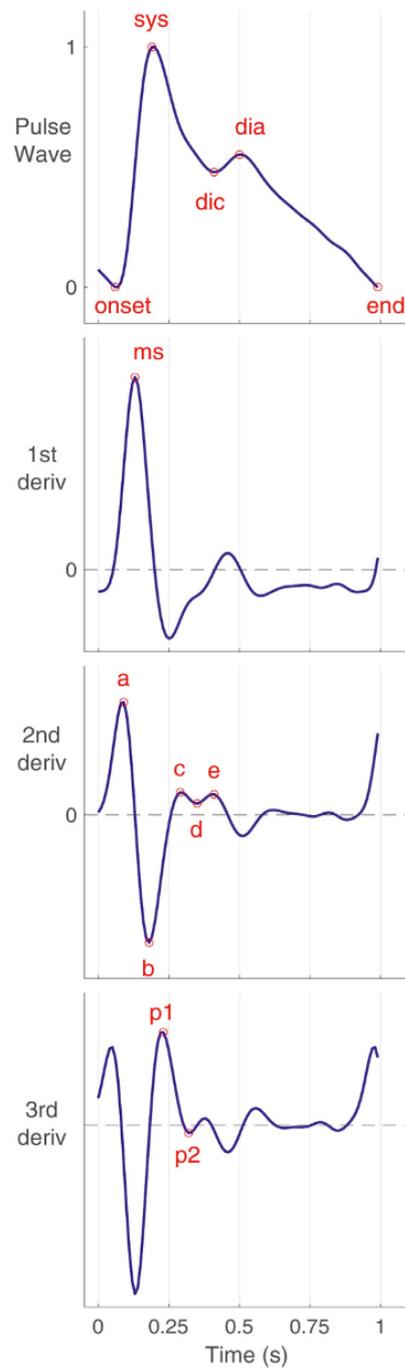


Figura 7.1: I punti fiduciali dell'onda PPG e delle sue derivate: dall'alto, (A) i punti di onset, dicrotic notch, picchi sistolico e diastolico; (B) il punto di massimo della prima derivata; (C) i punti di massimo e minimo locali nella seconda derivata; (D) le componenti sistoliche precoci e tardive nella terza derivata. [20]

basati sulla quadratura di PPG”, seguita dalla generazione di blocchi di interesse e da un approccio di soglia basato sulla conoscenza preliminare per rilevare le onde a e b per identificare i restanti punti fiduciali. È stato proposto un approccio simile in cui le onde a e b vengono rimosse per identificare le onde c, d ed e. Questi algoritmi hanno dimostrato un’accuratezza migliorata nella rilevazione dei punti fiduciali rispetto ad altri approcci disponibili in letteratura. Più recentemente, sono stati proposti metodi per identificare i punti fiduciali sulla terza derivata del PPG, correlati alle componenti sistoliche precoci e tardive, indicate come p1 e p2. La loro identificazione può essere effettuata tramite l’analisi dei massimi e minimi locali della terza derivata.

L’analisi dell’onda di impulso si concentra sulla morfologia del segnale PPG, esaminando le caratteristiche estratte dalla forma dell’impulso insieme alle sue derivate. Numerose caratteristiche morfologiche sono state esplorate in letteratura, principalmente derivanti dall’ampiezza e dalla larghezza del contorno dell’onda PPG. Queste caratteristiche quantificano le proprietà dell’impulso al fine di fornire informazioni sullo stato cardiovascolare. Riprendo la Figura 5.4, riportata di seguito come Figura 7.2, per illustrare alcune di queste caratteristiche.

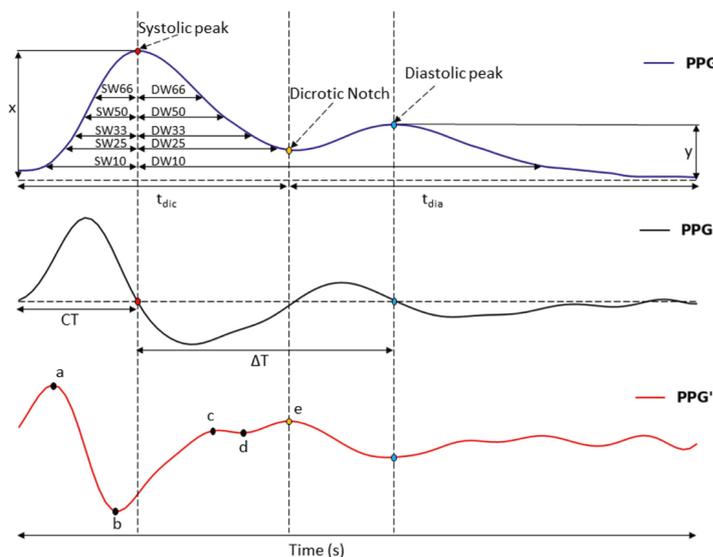


Figura 7.2: Estrazione dei punti caratteristici dell’onda PPG e delle sue derivate. [20]

Sull’onda di impulso originale, l’ampiezza sistolica, misurata dall’altezza della PPG rispetto alla linea di base fino al picco, è stata associata al volume sistolico ed è considerata un possibile indicatore della pressione sanguigna. Indicatori potenziali della resistenza periferica totale includono la larghezza a metà dell’ampiezza della PPG e il rapporto dell’area dell’impulso. Il tempo di cresta (CT) è utilizzato per distinguere le malattie cardiovascolari, mentre il tempo diastolico, il CT e la larghezza dell’impulso, sia nella fase sistolica che diastolica, insieme ai

loro rapporti, sono stati proposti come indicatori della pressione sanguigna. L'indice di riflessione è stato proposto come correlato alla velocità dell'onda di impulso brachiale-alla-caviglia, mentre l'indice di rigidità delle grandi arterie è stato associato alla pressione sanguigna media e all'età.

Sul secondo derivato, i rapporti di ampiezza delle onde b, c, d ed e rispetto all'onda a sono spesso utilizzati per l'analisi dell'onda di impulso. Diverse caratteristiche calcolate dal secondo derivato sono risultate utili indicatori per valutare la salute cardiovascolare. Ad esempio, variazioni negli indici c/a , d/a ed e/a ed un aumento in b/a , sono associate a un incremento della rigidità arteriosa, che diminuisce con l'età. Inoltre, i rapporti b/a e c/a possono discriminare tra soggetti ipertesi e controlli sani e sono indicativi di distensibilità arteriosa alterata e aterosclerosi. Altre caratteristiche derivate dal secondo derivato includono l'indice di invecchiamento $(b-c-d-e)/a$, mentre un indice alternativo proposto è $(b-e)/a$ quando le onde c e d non sono evidenti. [20]

È comunemente accettato che vi sia una variazione fisiologica nel segnale PPG a diversi siti di misurazione del corpo nei soggetti sani. Questa variazione è stata quantificata per quanto riguarda l'ampiezza e la tempistica delle misurazioni. A causa di questa variabilità, le caratteristiche derivate dalle onde di impulso dovrebbero essere mediate su più onde di impulso per ottenere misurazioni rappresentative. La presenza di rumore, come quello dovuto al movimento tra il sensore e il tessuto, complica ulteriormente la variabilità. Un'elevata proporzione di rumore in una registrazione può influenzare la validità delle misurazioni. A seconda dell'applicazione, le onde di impulso rumorose potrebbero richiedere l'esclusione e, in caso di rumore eccessivo, potrebbe essere necessario ripetere la misurazione.

Non esiste una standardizzazione universale per il numero di battiti necessari per ottenere caratteristiche rappresentative dell'onda di impulso, sebbene siano state avanzate proposte, come ad esempio l'utilizzo di 60 battiti di alta qualità. Allo stesso modo, la proporzione di rumore necessaria per scartare una registrazione non è definita in modo chiaro, sebbene una soglia del 50% sia stata proposta. Semplici misure statistiche possono essere utilizzate per quantificare le caratteristiche del PPG e la loro variabilità su più onde di impulso, come l'utilizzo di valori medi e deviazioni standard, o valori di mediana e intervallo interquartile. Inoltre, una serie di misure legate alla forma può essere estratta dalle onde di impulso medie, rappresentando una "media di insieme" di più onde di impulso. È importante notare che vi è un numero limitato di pubblicazioni sulla ripetibilità e sulla riproducibilità delle misurazioni nei vari siti di misurazione del corpo, sia in soggetti sani che in quelli affetti da malattie vascolari. Le onde di impulso anomale, che derivano da battiti ectopici o da identificazioni errate delle onde di impulso, sono comunemente considerate non idonee per l'analisi. Spesso queste onde presentano caratteristiche molto diverse rispetto alle onde di impulso normali, producendo

misurazioni delle caratteristiche outlier. Di conseguenza, le caratteristiche estratte da tali onde vengono generalmente rimosse o sostituite prima di ulteriori analisi.

I battiti ectopici hanno origine da regioni del cuore diverse dal nodo senoatriale, che di solito genera i battiti cardiaci regolari, e di conseguenza, il loro timing può differire in modo significativo rispetto a quello dei battiti normali. Le onde di impulso associate ai battiti ectopici e ai battiti circostanti sono spesso marcatamente diverse dalle onde di impulso normali. Inoltre, se un'onda di impulso viene identificata in modo errato (sia che venga omessa o identificata erroneamente - un falso negativo o un falso positivo), allora l'onda di impulso identificata sarà molto diversa dalla vera onda di impulso. Pertanto, è spesso vantaggioso identificare i battiti ectopici e le onde di impulso "anormali" per escluderle dalle analisi. Questo è particolarmente importante quando si eseguono analisi spettrali di serie temporali di caratteristiche. Ad esempio, nel calcolare le misure di variabilità della frequenza cardiaca nel dominio delle frequenze, gli intervalli tra i battiti influenzati dai battiti anomali dovrebbero essere esclusi e opportunamente sostituiti per ottenere uno spettro di potenza rappresentativo.

Le onde di impulso anomale vengono spesso identificate analizzando gli intervalli tra i battiti. Un approccio possibile consiste nel calcolare una variazione accettabile negli intervalli tra i battiti istantanei, al di sopra della quale un battito viene considerato anomalo a causa di un battito ectopico o di un'identificazione errata del battito. Questo metodo è inoltre utile per escludere periodi di aritmia ed è efficace nell'identificare le onde di impulso considerate adatte per l'analisi in quanto presentano durate simili a quelle previste in un ritmo sinusale. [20]

Capitolo 8

ANALISI NEL DOMINIO DELLA FREQUENZA

Oltre all'analisi nel dominio del tempo, l'analisi nel dominio delle frequenze del PPG fornisce preziose informazioni sulla dinamica cardiovascolare e consente l'identificazione di caratteristiche per la diagnosi e il monitoraggio di varie condizioni patologiche. Questo tipo di analisi spesso offre informazioni più dettagliate e significative rispetto alla sua controparte nel dominio del tempo.

Esistono diversi approcci per valutare il contenuto in frequenza di un segnale, che possono essere ampiamente suddivisi in due categorie principali: (1) metodi classici basati sulla trasformata di Fourier; e (2) metodi moderni basati su modelli della sorgente del segnale. Entrambi gli approcci hanno trovato applicazione nell'analisi dei segnali PPG, mostrando performance relativamente simili.

L'analisi nel dominio delle frequenze consente di osservare le variazioni nelle componenti spettrali del segnale PPG, permettendo di individuare eventuali modelli o anomalie che possono essere indicative di condizioni di salute specifiche. Questo approccio è particolarmente utile per identificare variazioni nel sistema cardiovascolare che possono non essere evidenti nell'analisi nel dominio del tempo. Complessivamente, l'analisi nel dominio delle frequenze del PPG rappresenta un importante strumento diagnostico e di monitoraggio, offrendo una prospettiva complementare e approfondita sulla funzione cardiaca e vascolare.

Lo spettro delle frequenze dei segnali PPG è comunemente ottenuto mediante l'utilizzo della trasformata di Fourier. Questa tecnica sfrutta onde sinusoidali per rappresentare i contenuti del segnale nel dominio delle frequenze, permettendo di analizzare le componenti di magnitudine e fase dello spettro.

La Figura 8.1 illustra tali componenti per un segnale PPG pulito, ottenute tramite l'algoritmo della trasformata di Fourier rapida (FFT), che garantisce una rapida implementazione della

trasformata di Fourier con un costo computazionale ridotto.

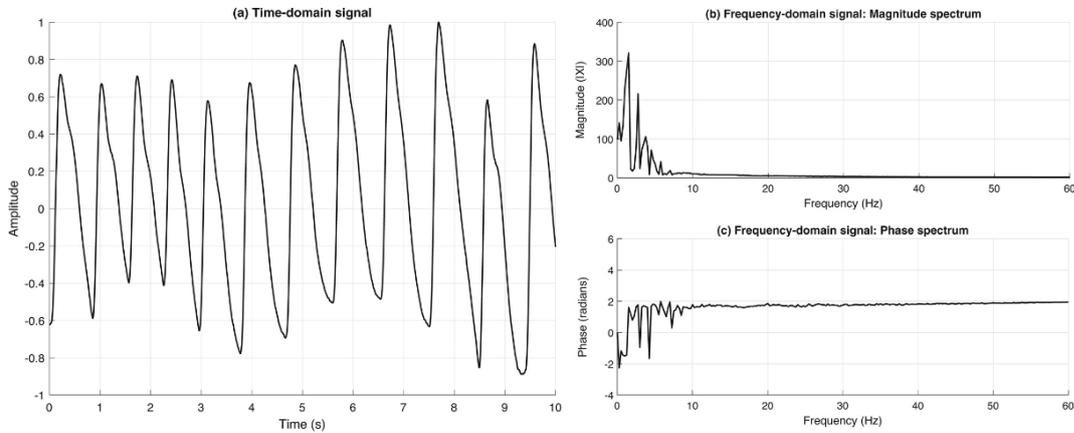


Figura 8.1: Rappresentazione del segnale PPG nel dominio del tempo e nel dominio delle frequenze (intensità e fase). [20]

La maggior parte delle informazioni contenute nel PPG risiede sotto i 15 Hz, con un picco elevato intorno a 1 Hz, corrispondente alla frequenza cardiaca. La frequenza di campionamento f_s e la durata della registrazione influenzano l'analisi spettrale. La frequenza di campionamento determina la massima frequenza disponibile nello spettro delle frequenze ($f_s/2$), mentre la durata della registrazione influisce sulla risoluzione dello spettro, che dipende sia da f_s sia dal numero di punti dati utilizzati per il calcolo. Per ottenere una risoluzione più elevata, ad esempio per analizzare l'attività del sistema nervoso autonomo che di solito si verifica in bande di frequenza molto basse da 0.04 a 0.4 Hz, è possibile aumentare il numero di punti dati mediante lo zero-padding.

Tecniche aggiuntive per ottenere lo spettro delle frequenze includono la densità spettrale di potenza (PSD) e il metodo del periodogramma di Welch. La PSD calcola la potenza della trasformata di Fourier, mentre il periodogramma di Welch segmenta il segnale PPG per ottenere una PSD per ogni segmento, mediando poi gli spettri per ottenere uno spettro finale.

Gli approcci moderni per l'analisi spettrale mirano a ridurre l'effetto del rumore sullo spettro risultante. Alcuni di questi si basano su modelli autoregressivi (AR), modelli di media mobile (MA), o una combinazione di entrambi (ARMA). Altri approcci non parametrici si basano sulla stima delle frequenze di eigenanalisi, utilizzando la scomposizione dei valori singolari (SVD) per separare il segnale in componenti correlate e non correlate, ovvero isolare quelle che sono associate a modelli o fenomeni specifici da quelle che sono casuali o non correlate.

La Figura 8.2 illustra il comportamento di alcuni dei diversi metodi classici e moderni per l'analisi spettrale.

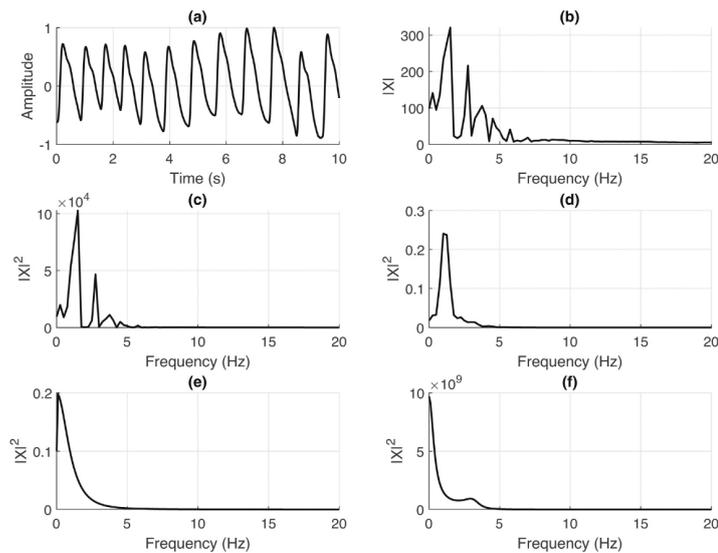


Figura 8.2: Rappresentazione di alcuni dei metodi (classici e moderni) usati per l'analisi spettrale dell'onda PPG: (A) Nel dominio del tempo; (B) Fast Fourier transform; (C) Potenza spettrale (PS); (D) PS usando il metodo del periodogramma di Welch; (E) Algoritmo di Yule-Walker; (F) Algoritmo di classificazione multipla dei segnali. [20]

La scelta dei metodi e dei parametri per ottenere lo spettro delle frequenze dovrebbe essere guidata dall'applicazione specifica, dai segnali disponibili e dalle informazioni che si intendono estrarre dagli spettri. I metodi classici, come la trasformata di Fourier e il periodogramma di Welch, offrono un approccio consolidato per l'analisi spettrale e sono ampiamente utilizzati in varie applicazioni. Tuttavia, i metodi moderni, come quelli basati su modelli ARMA o sulla scomposizione dei valori singolari (SVD), possono offrire vantaggi in termini di robustezza e precisione, specialmente in presenza di rumore o segnali non stazionari. [20]

Capitolo 9

APPLICAZIONI CLINICHE E PROSPETTIVE FUTURE

9.1 ELABORAZIONE DEL SEGNALE

L'elaborazione del segnale è cruciale per l'uso della fotoplethysmografia nelle misurazioni fisiologiche. Molti studi hanno sviluppato tecniche di trattamento del segnale PPG, e il campo è in rapida crescita. Queste tecniche sfruttano vari aspetti del segnale, come la forma dell'onda di impulso, gli intervalli tra i battiti e le variazioni a bassa frequenza, per stimare diversi parametri fisiologici, offrendo preziose informazioni sulla salute di un individuo.

L'importanza del trattamento del segnale PPG è aumentata con l'uso diffuso della fotoplethysmografia non solo in dispositivi clinici come gli ossimetri da polso, ma anche in dispositivi per i consumatori come i fitness tracker. La PPG, tradizionalmente utilizzata in contesti clinici per misurazioni controllate e interpretate dai medici, potrebbe in futuro essere utilizzata quotidianamente dai consumatori, continuando a supportare decisioni cliniche e scelte di stile di vita. Ciò incentiva ulteriori ricerche nel campo, poiché le tecniche di trattamento del segnale PPG potrebbero avere un impatto significativo sulla società. Il campo è altamente accessibile, grazie a dataset pubblici e a requisiti minimi come un computer e software open-source per condurre ricerche di valore.

L'evoluzione della fotoplethysmografia richiede lo sviluppo di tecniche di trattamento del segnale robuste per l'uso non supervisionato nella vita quotidiana. Non è chiaro se le tecniche sviluppate con dati clinici possano essere applicate ad altri contesti, come i segnali PPG del polso acquisiti quotidianamente. L'uso crescente del deep learning per sviluppare algoritmi di analisi delle onde di impulso offre l'opportunità di condurre ricerche senza ipotesi predefinite, dove le caratteristiche rilevanti del PPG vengono apprese dai dati tramite reti neurali. È necessario determinare se un approccio sia superiore o se una combinazione di metodi sia

vantaggiosa. Bisogna investigare come ottenere affidabilmente le caratteristiche dell'onda di impulso dal PPG, considerando la natura delle registrazioni, la qualità del segnale e la variabilità fisiologica. Infine, la ricerca deve stabilire quali parametri fisiologici possono essere stimati con sufficiente accuratezza per essere utili nel contesto previsto. Ad esempio, c'è evidenza emergente sull'utilità degli smartwatch basati su PPG per rilevare la fibrillazione atriale, mentre la precisione nella stima della frequenza respiratoria dal segnale PPG del polso nella vita quotidiana è ancora incerta.

La ricerca futura nel trattamento del segnale PPG sarà notevolmente facilitata dalla condivisione degli strumenti di ricerca. I dataset di riferimento saranno fondamentali per lo sviluppo degli algoritmi di trattamento del segnale, analogamente a quanto avvenuto per la ricerca sul trattamento del segnale dell'elettrocardiogramma (ECG). Questi dataset dovrebbero includere segnali PPG accompagnati da misurazioni fisiologiche di riferimento e, quando appropriato, etichette di attività. È essenziale disporre di dataset acquisiti in una varietà di contesti, dalle sale ospedaliere, agli studi di laboratorio, fino alla vita quotidiana.

Acquisire sia segnali PPG ad alta fedeltà tramite attrezzature di registrazione specialistiche, sia segnali rappresentativi di quelli misurati dai dispositivi di uso quotidiano, è vantaggioso. Gli algoritmi PPG di riferimento forniscono una base solida per lo sviluppo di nuovi algoritmi e uno standard con cui confrontarli. La condivisione di dataset e codici migliorerà la riproducibilità della ricerca, manterrà l'accessibilità del settore e faciliterà l'implementazione pratica delle nuove tecniche di trattamento del segnale. [20]

9.2 METODI PER CONVERTIRE LA FORMA D'ONDA PPG IN PRESSIONE SANGUIGNA

Esistono 4 metodi per la conversione della forma d'onda della PPG in pressione sanguigna:

1. Volume clamping con manicotto al dito

Il metodo del volume clamping, che utilizza un manicotto per il dito-PPG, è attualmente l'unico approccio provato per monitorare la pressione sanguigna in modo continuo e non invasivo. Questo metodo funziona scaricando costantemente l'arteria tramite un rapido controllo di feedback. Sebbene molto accurato, richiede attrezzature costose e ingombranti. Inoltre, la pressione esterna costantemente elevata sul dito rende difficile l'uso prolungato.

2. Oscillometria con sensore di forza PPG

L'oscillometria con sensore di forza PPG rappresenta un potenziale metodo per misurare la pressione sanguigna senza necessità di un manicotto e senza calibrazione. Il metodo richiede

che l'utente applichi una pressione esterna sul dito simile a quella di un manicotto, il che potrebbe essere implementabile come app su smartphone. Tuttavia, la necessità di una pressione esterna adeguata solleva preoccupazioni sulla conformità dell'utente.

3. Tempo di transito dell'impulso (PTT)

Il tempo di transito dell'impulso (PTT) rilevato tramite le forme d'onda PPG è basato su principi fisici e offre la possibilità di misurazioni continue, non invasive e senza manicotto della pressione sanguigna. Il PTT è inversamente correlato alla pressione sanguigna, ma necessita di calibrazioni con misurazioni del manicotto per considerare gli effetti dell'invecchiamento. Misurare il vero PTT, attraverso arterie grandi per ridurre gli effetti della contrazione muscolare liscia, è una sfida.

4. Estrazione delle caratteristiche della forma d'onda PPG (PWA)

L'estrazione delle caratteristiche della forma d'onda PPG (PWA) è un metodo promettente che potrebbe consentire il monitoraggio continuo e non invasivo della pressione sanguigna con un solo sensore PPG. Questo metodo potrebbe anche essere combinato con il PTT per migliorarne l'accuratezza. Tuttavia, come il PTT, le caratteristiche del PPG devono essere calibrate con misurazioni del manicotto per ottenere risultati accurati.

I quattro metodi, come rappresentato nella Figura 9.1, hanno diverse applicazioni e limitazioni. Il primo è ideale per il monitoraggio immediato dell'ipotensione post-operatoria, ma non è adatto per l'uso prolungato. Il secondo metodo potrebbe migliorare la consapevolezza dell'ipertensione e potrebbe essere facilmente implementato su dispositivi mobili, sebbene la conformità dell'utente resti una preoccupazione. Gli ultimi due metodi hanno il vantaggio di poter essere utilizzati per il monitoraggio continuo con un dispositivo a manicotto, ma richiedono calibrazione e principi di funzionamento precisi per ottenere misurazioni accurate. [23]

9.3 PROSPETTIVE FUTURE

Nonostante i progressi, la misurazione affidabile della pressione sanguigna senza manicotto richiede ulteriori ricerche. L'implementazione del volume clamping in dispositivi indossabili, come anelli, potrebbe facilitare la rilevazione precoce di anomalie della pressione sanguigna. Un anello per la misurazione oscillometrica automatica ogni 5-15 minuti potrebbe essere più accettabile per gli utenti. Sfide chiave includono la miniaturizzazione dei dispositivi e la

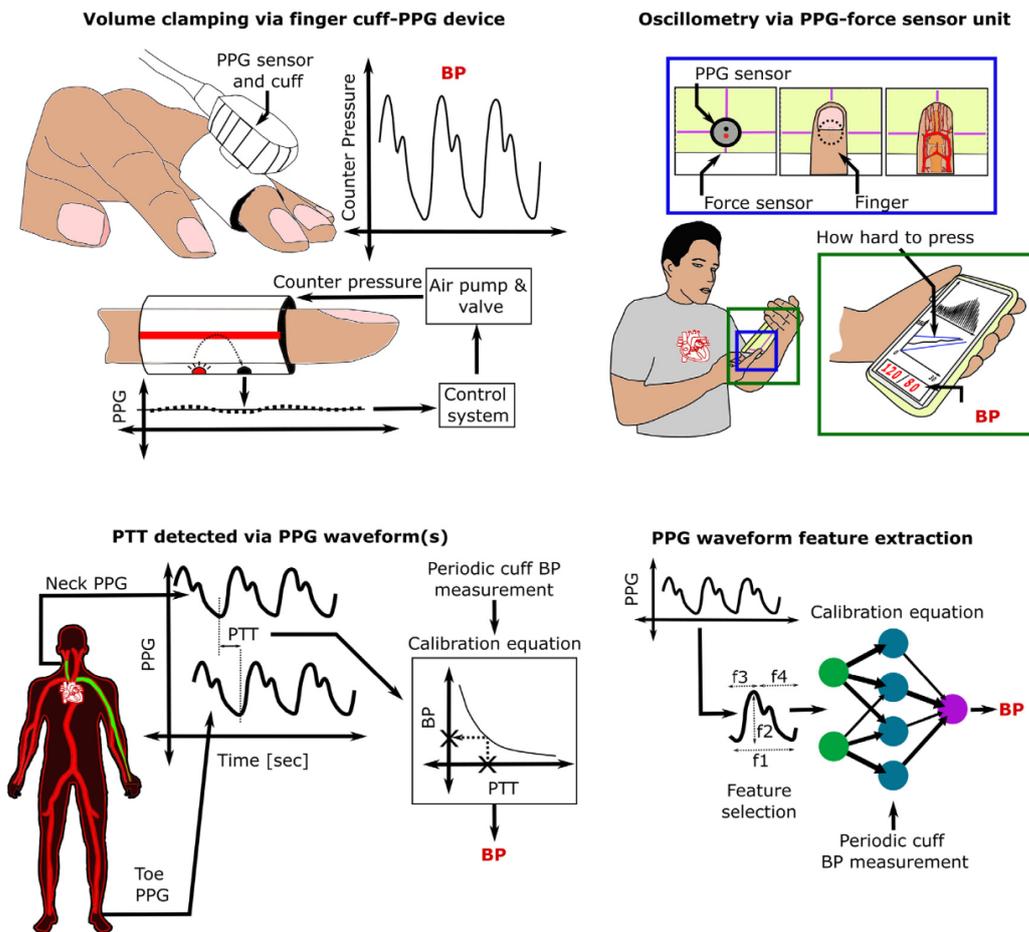


Figura 9.1: Metodi non invasivi per la conversione dell'onda PPG in pressione sanguigna (BP): (A) il metodo del volume clamping tramite dispositivi con polsino per il dito, una tecnica non invasiva utilizzata per misurare continuamente la pressione arteriosa; (B) l'oscillometria tramite unità sensore di forza-PPG, in cui l'utente deve premere con forza sullo smartphone; (C) il tempo impiegato dall'onda (PTT) per percorrere la distanza che intercorre tra il collo e il dito del piede; (D) l'estrazione delle caratteristiche della forma d'onda e successiva calibrazione. [23]

gestione delle variazioni di altezza del dito. Inoltre, l'integrazione di un accelerometro per ridurre gli artefatti dovuti al movimento potrebbe migliorare l'affidabilità delle misurazioni. L'oscillometria del dito potrebbe ridurre i requisiti hardware, rendendo la misurazione della pressione sanguigna più accessibile. L'implementazione come app per smartphone è una prospettiva entusiasmante, anche se richiede lo sviluppo di algoritmi accurati per elaborare i dati raccolti.

L'adeguata valutazione dei metodi basati su PPG rispetto alle misurazioni convenzionali della pressione sanguigna è essenziale. I metodi che richiedono calibrazione devono dimostrare accuratezza nel monitoraggio delle variazioni della pressione sanguigna. Per i metodi senza calibrazione, potrebbero essere accettabili limiti di errore più elevati, grazie alla possibilità di effettuare numerose misurazioni nel tempo.

Con l'avanzamento della ricerca, è probabile che la PPG giochi un ruolo chiave nell'abilitare la misurazione non invasiva e continua della pressione sanguigna. Dispositivi anulari per il dito, app per smartphone e vari dispositivi calibrati potrebbero presto diventare realtà, contribuendo significativamente al monitoraggio e alla gestione della pressione sanguigna. [23]

9.4 APPLICAZIONI DELLA PPG

Grazie al suo basso costo e alla sua semplice struttura hardware, la PPG è stata utilizzata in numerose applicazioni. In ambito clinico, il segnale fotopletismografico viene tipicamente impiegato per misurare la saturazione di ossigeno nel sangue (ossimetria del polso), il tono vascolare periferico e le variazioni del flusso sanguigno periferico in relazione al ciclo respiratorio.

La saturazione di ossigeno viene calcolata come il rapporto tra la concentrazione di ossiemoglobina e l'emoglobina totale nel sangue. Per questa misurazione si utilizzano tradizionalmente lunghezze d'onda infrarosse (~880 nm) e rosse (~660 nm), poiché la desossiemoglobina assorbe maggiormente la lunghezza d'onda rossa, mentre l'emoglobina ossigenata assorbe maggiormente la lunghezza d'onda infrarossa.

L'indice di perfusione, misurato con il PPG, è definito come il rapporto tra la componente pulsatile e la componente non pulsatile del PPG, e indica la contrazione del muscolo liscio vascolare periferico. Questo indice è utile per valutare il tono vascolare periferico in relazione all'ipertensione e alle malattie coronariche. L'indice di variabilità Pleth, che indica la fluttuazione dell'indice di perfusione, ha una relazione inversa con il flusso sanguigno nei vasi.

Le variazioni del flusso sanguigno periferico in base al ciclo respiratorio possono essere monitorate per i pazienti con difficoltà respiratorie o insufficienza cardiaca, valutando anche la

correlazione tra pressione intratoracica e funzione cardiaca.

La PPG è inoltre utilizzata per stimare la pressione arteriosa, valutare la funzione cardiaca e negli studi di valutazione del dolore e dell'invecchiamento vascolare.

La pressione arteriosa può essere stimata mediante modellizzazione emodinamica o utilizzando modelli di regressione basati sul tempo di transito dell'impulso (PTT) derivato dal PPG. Nella valutazione del dolore, l'indice Pleth chirurgico, calcolato attraverso l'ampiezza e l'intervallo di battito cardiaco del PPG, può essere utilizzato per valutare il dolore intraoperatorio. Studi hanno mostrato che vari parametri del PPG, come ampiezza, area, larghezza e pendenza, sono correlati al dolore. Misurato con dispositivi mobili, il PPG può anche valutare lo stato di esercizio, il sonno e l'indice di stress di un utente tramite l'analisi del battito cardiaco e del tasso respiratorio o della forma d'onda.

Le aziende che sviluppano dispositivi indossabili per monitorare parametri fisiologici, sia in ambito clinico che sportivo, mirano a creare un dispositivo unico che sia in grado di fornire il massimo delle informazioni sullo stato di salute dell'utente. In questo contesto, il sensore PPG è ideale per la sua capacità di offrire un'ampia gamma di informazioni sul sistema cardiocircolatorio, essenziale considerando la diffusione delle malattie cardiovascolari, che sono tra le principali cause di morte a livello mondiale. Numerosi studi hanno sfruttato il PPG per misurare parametri come la frequenza cardiaca, l'ossigenazione del sangue, la frequenza respiratoria e la pressione arteriosa. Poiché il PPG misura le variazioni di volume dovute al passaggio dell'onda di pressione sanguigna nelle arterie, può valutare parametri relativi al sistema cardiovascolare, come l'elasticità e le proprietà meccaniche dei vasi sanguigni, e quelli legati al sistema nervoso autonomo, come la variabilità della frequenza cardiaca e la termoregolazione. La variazione del volume ematico rilevata dal PPG può infatti indicare vasocostrizione o vasodilatazione in risposta a condizioni termiche. [24]

9.5 DISPOSITIVI INDOSSABILI

L'uso crescente di dispositivi indossabili intelligenti che misurano il fotoplethismogramma (PPG) sta rivoluzionando il monitoraggio della salute e del fitness quotidiano. Entro il 2022, si prevedeva che oltre un miliardo di dispositivi indossabili sarebbero stati utilizzati a livello globale, con una spesa annuale superiore a 80 miliardi di dollari. La pandemia di COVID-19 ha ulteriormente accelerato l'adozione di questi dispositivi per il monitoraggio remoto.

Inizialmente impiegati per l'elettrocardiogramma (ECG) e il monitoraggio dell'attività fisica, molti dispositivi indossabili moderni ora includono sensori PPG. Pionieri come Mio Alpha e Schosche myRhythm hanno introdotto i primi dispositivi basati su PPG nel 2013. Il PPG è una

misura ottica del volume sanguigno arterioso, in quanto illumina la pelle e rileva la luce riflessa, principalmente per monitorare la frequenza cardiaca. Oltre al cuore, il PPG è influenzato anche dai sistemi vascolare, respiratorio e nervoso autonomo, permettendo una valutazione non invasiva di diversi parametri fisiologici.

I dispositivi PPG indossabili sono disponibili in varie configurazioni hardware, influenzando l'utilità del segnale PPG acquisito. La scelta del sito di misurazione (come dita, polsi o orecchie) e la forma del dispositivo possono influire sulla qualità del segnale e sull'accettabilità da parte dell'utente. La lunghezza d'onda della luce utilizzata è cruciale: la luce verde, ad esempio, offre un miglior rapporto segnale-rumore ed è più robusta ai cambiamenti di temperatura, utile perciò nella fotopleletismografia riflessa, mentre la luce rossa e infrarossa penetra più in profondità, utile per la fotopleletismografia in trasmissione. Infatti, gli Apple Watch dotati di LED di multiple lunghezze d'onda (verde, rossa e infrarossa) possono passare dall'utilizzo della luce infrarossa per il monitoraggio della frequenza cardiaca a riposo, alla luce verde durante l'esercizio fisico.

Recentemente, i sensori PPG sono stati progettati per acquisire segnali multipli in un singolo sito, migliorando la qualità del segnale e fornendo ulteriori informazioni fisiologiche. Questo approccio consente di ridurre il rumore e di estrarre componenti significative del segnale. Inoltre, la lunghezza d'onda della luce può essere utilizzata per garantire la funzionalità dei sensori su diversi tipi di pelle. I dispositivi indossabili tipicamente campionano il segnale PPG a frequenze comprese tra 50 e 100 Hz; tuttavia, alcuni studi hanno dimostrato che frequenze più basse possono essere sufficienti per molte applicazioni, come il monitoraggio della frequenza cardiaca e respiratoria.

In sintesi, i dispositivi indossabili basati su PPG offrono un monitoraggio sanitario esteso e poco invasivo, con configurazioni hardware e lunghezze d'onda ottimizzate per diverse applicazioni e tipi di pelle, migliorando l'accettabilità e l'efficacia del monitoraggio fisiologico quotidiano. [25]

Capitolo 10

CONCLUSIONI

In conclusione, la fotopletiografia si conferma come una promettente tecnologia non invasiva per il monitoraggio continuo dell'ipertensione. La capacità della PPG di rilevare variazioni volumetriche del sangue nei tessuti periferici, combinata con l'evoluzione tecnologica dei componenti come LED e fotodiodi, permette una misurazione precisa e affidabile della pressione sanguigna. Le tecniche di pre-elaborazione del segnale e le analisi nel dominio del tempo e della frequenza migliorano ulteriormente la qualità e l'accuratezza dei dati raccolti.

Le prospettive future della PPG sono particolarmente entusiasmanti. L'integrazione di sensori PPG in dispositivi indossabili, come smartwatch e fitness tracker, offre una piattaforma ideale per il monitoraggio continuo della pressione arteriosa nella vita quotidiana. Questo non solo migliora la gestione e il trattamento dell'ipertensione, ma permette anche una prevenzione più efficace grazie alla possibilità di rilevare tempestivamente variazioni anomale dei valori pressori.

Gli sviluppi futuri della PPG potrebbero vedere un'ulteriore miniaturizzazione dei dispositivi, rendendo i sensori sempre più discreti e comodi da indossare. Inoltre, l'adozione di algoritmi avanzati di intelligenza artificiale e machine learning potrebbero migliorare l'interpretazione dei dati PPG, offrendo previsioni più accurate e personalizzate sulla pressione sanguigna. Questi algoritmi potrebbero essere addestrati per riconoscere pattern specifici nelle onde PPG, consentendo una diagnosi precoce e un intervento tempestivo.

Un'altra area di potenziale sviluppo è la combinazione della PPG con altre tecnologie biometriche, come l'elettrocardiografia (ECG) e la bioimpedenza, che potrebbero offrire un quadro più completo dello stato di salute del paziente. L'integrazione multisensoriale può migliorare la precisione delle misurazioni e offrire una valutazione più dettagliata della funzionalità cardiovascolare.

Infine, le applicazioni cliniche della PPG potrebbero estendersi oltre il semplice monitoraggio dell'ipertensione, includendo la diagnosi precoce di altre patologie cardiovascolari, nella

valutazione del sonno e dello stress.

In sintesi, la fotopletismografia rappresenta una frontiera emergente nella telemedicina e nella gestione della salute cardiovascolare. Con ulteriori ricerche e sviluppi tecnologici, la PPG può diventare uno strumento fondamentale per il monitoraggio continuo e non invasivo dell'ipertensione, contribuendo a migliorare la qualità della vita dei pazienti e a ridurre il carico sanitario globale associato a questa condizione.

Bibliografia

- [1] A. Chockalingam, «Impact of world hypertension day,» *Canadian Journal of Cardiology.*, vol. 23(7), pp. 517–519, 2007.
- [2] S. Gao, Y. Song e S. Tanaka, «Development of an Instantaneous Blood Pressure Measuring System at the Wrist Based on the Volume-Compensation Method,» *2009 3rd International Conference on Bioinformatics and Biomedical Engineering*, pp. 1–4, 2009.
- [3] Z. Taha, L. Shirley e M. Mohd Razman, «A review on non-invasive hypertension monitoring system by using photoplethysmography method,» *Malaysian Journal of Movement*, vol. Health & Exercise, 6(1):p 47–57, Jan-Jun 2017.
- [4] S. Sheridan, M. Pignone e K. Donahue, «Screening for high blood pressure: A review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force,» *American Journal of Preventive Medicine*, vol. 25, Issue 2, pp. 151–158, 2003.
- [5] S. Doradla e M. Vadivelan, «Invasive Monitoring in the Intensive Care Unit,» *Indian Journal of Clinical Practice*, vol. 24, no. 5, Oct 2013.
- [6] Q. Zhang, «Cuff-free blood pressure estimation using signal processing techniques,» tesi di dott., University of Saskatchewan, 2010.
- [7] K. Andersen, «10 Steps to Accurate Blood Pressure Measurement,» *American Heart Association*, vol. 45, pp. 1–8, 2005.
- [8] K. Yamakoshi, H. Shimazu, M. Shibata e A. Kamiya, «New oscillometric method for indirect measurement of systolic and mean arterial pressure in the human finger. Part 1: model experiment,» *Med Biol Eng Comput*, vol. 20(3), pp. 307–313, May 1982.
- [9] C. Maley, «Intro to Blood Pressure,» *American Diagnostic Corporation*, 2013.
- [10] X. Teng e Y. Zhang, «Continuous and noninvasive estimation of arterial blood pressure using a photoplethysmographic approach,» *Proceedings of the 25th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, vol. 4, pp. 3153–3156, 2003.

- [11] M. Elgendi, R. Fletcher, Y. Liang et al., «The use of photoplethysmography for assessing hypertension,» *NPJ Digit Med*, pp. 2–60, Jun 2019.
- [12] N. Pilz, A. Patzak e T. Bothe, «Continuous cuffless and non-invasive measurement of arterial blood pressure - concepts and future perspectives,» *Blood Pressure*, vol. 31, pp. 254–269, 2022.
- [13] L. Peter, N. Noury e M. Cerny, «A review of methods for non-invasive and continuous blood pressure monitoring: Pulse transit time method is promising?» *IRBM*, vol. 35, pp. 271–282, 2014.
- [14] X. Teng e Y. Zhang, «An Evaluation of a PTT-Based Method for Noninvasive and Cuffless Estimation of Arterial Blood Pressure,» *2006 International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, New York*, pp. 6049–6052, 2006.
- [15] J. Park, H. Seok, S. Kim e H. Shin, «Photoplethysmogram Analysis and Applications: An Integrative Review,» *Frontiers in Physiology*, vol. 12, 2022.
- [16] T. Abay e P. Kyriacou, *Photoplethysmography in oxygenation and blood volume measurements*. Academic Press, 2022.
- [17] P. Kyriacou e S. Chatterjee, *The origin of photoplethysmography*. Academic Press, 2022.
- [18] L. Kocsis, P. Herman e A. Eke, «The modified Beer–Lambert law revisited,» *Physics in Medicine & Biology*, vol. 51(5), pp. 91–98, 2006.
- [19] S. Chatterjee e P. Kyriacou, «Monte Carlo Analysis of Optical Interactions in Reflectance and Transmittance Finger Photoplethysmography,» *Sensors*, vol. 19(4), p. 789, 2019.
- [20] E. Mejia, J. Allen, K. Budidha, C. El-Hajj, P. Kyriacou e P. Charlton, *Photoplethysmography signal processing and synthesis*. Academic Press, 2022.
- [21] K. Budidha e P. Kyriacou, *Photoplethysmography technology*. Academic Press, 2022.
- [22] J. Semmlow e B. Griffel, *Biosignal and Medical Image Processing*. CRC Press, 2014.
- [23] R. Mukkamala, J. Hahn e A. Chandrasekhar, *Photoplethysmography in noninvasive blood pressure monitoring*. Academic Press, 2022.
- [24] T. Y. Abay e K. A., *Photoplethysmography in oxygenation and blood volume measurements*. Academic Press, 2022.
- [25] P. H. Charlton e M. V., *Wearable photoplethysmography devices*. Academic Press, 2022.

Ringraziamenti

Desidero esprimere un ringraziamento speciale al mio relatore, il Prof. Mattia Veronese, per la sua pazienza e disponibilità durante la stesura di questo elaborato. Senza il suo aiuto passo dopo passo, non avrei mai potuto raggiungere questo importante traguardo.

Ringrazio di cuore i miei genitori, mia sorella e tutta la mia famiglia, per il loro sostegno, sia economico che emotivo. Grazie per avermi permesso di studiare a Padova e per avermi dato la tranquillità necessaria per concentrarmi al meglio sui miei studi. Il vostro costante supporto e amore incondizionato hanno reso possibile ogni mio successo.

Un ringraziamento speciale va ai miei amici e compagni di corso, con cui ho condiviso ogni istante di questo percorso fin dal primo giorno. Grazie per le risate, i momenti di spensieratezza e del grandissimo supporto durante le interminabili e faticose sessioni di studio. Questi anni con voi sono stati i più belli e indimenticabili della mia vita!

Ringrazio di cuore il mio fidanzato Jacopo, per essere stato la mia roccia durante tutto questo tempo, supportandomi e sopportandomi sempre. Grazie per il tuo amore, per la tua pazienza e il tuo incrollabile sostegno che mi hanno dato la forza e la motivazione per superare ogni ostacolo.

Un sentito ringraziamento va alle mie amiche di sempre, che con la loro presenza riescono ad alleggerire i momenti più difficili e mi spronano a dare sempre il massimo. Grazie di cuore per essere sempre accanto a me, in ogni momento, brutto o bello che sia.

Grazie a tutti voi per amarmi per quella che sono e per esserci sempre. Siete speciali e ognuno di voi, a modo suo, mi ha lasciato qualcosa di prezioso che custodirò per tutta la vita nel mio cuore.

Senza di voi, tutto questo non sarebbe stato possibile!