

**POLITECNICO DI MILANO**  
**Scuola di Ingegneria Industriale e dell'Informazione**  
**Corso di Laurea Magistrale in Ingegneria Biomedica**



**SVILUPPO DI UN ALGORITMO PER L'ESTRAZIONE IN TEMPO  
REALE DI PARAMETRI CARDIACI ATTRAVERSO L'ANALISI DEL  
FONOCARDIOGRAMMA E DEL SEGNALE FOTOPLETISMOGRAFICO**

**Relatore: Prof. Pietro Cerveri**

**Correlatore: Ing. Davide Marzorati**

**Tesi di Laurea di:**

**Massimiliano Ripamonti, matricola  
884145**

**Anno Accademico 2018-2019**



# RINGRAZIAMENTI

*In primis vorrei ringraziare il Professore Cerveri Pietro, non solo per la fiducia accordatami accettando il ruolo di Relatore, prezioso e proficuo supporto svolto con grande professionalità. In particolare, Lo ringrazio per avermi preparato alla professione di ingegnere, ancor prima di aver cominciato ad esercitarla, ed avermi aiutato ad affrontare e superare le difficoltà incontrate in questo progetto di tesi, trasmettendomi sempre fiducia e stima.*

*Rivolgo un doveroso ringraziamento all' Ing. Marzorati Davide per il suo costante ed efficiente supporto tecnico, fondamentale per attuare e portare a termine il lavoro prefissato.*

*Ringrazio ovviamente la mia famiglia, senza la quale non avrei cominciato questi studi universitari, che mi ha sostenuto assiduamente per tutti questi anni.*

*Inoltre, ringrazio tutti i miei amici, in particolare la mia fidanzata, per essermi stati sempre accanto, sostenendomi moralmente anche nei momenti di difficoltà.*

*Infine, ringrazio anticipatamente tutti coloro che leggeranno questo mio lavoro di tesi.*

*Ripamonti Massimiliano.*



# ABSTRACT

Cardiovascular diseases, such as stroke and heart attack, are one of the leading causes of death worldwide.

In particular, the primary cause that can lead to a disease of this type is hypertension, which occurs when the systolic pressure values, i.e. the pressure during cardiac contraction, and those of diastolic pressure, or the pressure during cardiac relaxation between two beats, take too high values.

In particular, pressure values higher than 140/90 mmHg (systolic / diastolic) are considered high. A threshold of 130/80 mmHg is preferably defined for patients suffering from chronic kidney problems or diabetes. The presence of hypertension increases with advancing age: about half of people aged 60 to 69 are afflicted by it, and approximately 3/4 of people aged 70 and over are subject to it. Moreover, in the presence of pregnancy, the young age and conditions such as diabetes, stroke and chronic kidney disease, hypertension can be a dangerous condition. In fact, hypertension in the case of a diabetic patient can speed up the neuropathy, limb sclerosis, renitopathy, heart attack and cardiovascular diseases: for example, diabetic hypertensive patients have a greater chance of heart attack and ischemic attacks than a diabetic person without hypertension. Finally, studies have shown a strong correlation between hypertension and diabetes.

Since it has no relevant symptoms, hypertension is a dangerous condition that can lead to cardiovascular malfunction (CHD, coronary heart disease) and eventually to death. Therefore it is necessary both in the phases of diagnosis, and in that of treatment of hypertension, to have an accurate measurement of blood pressure (BP).

Currently, several BP measurement devices have been developed: most use a non-invasive approach (for example, a cuff that is inflated and placed on the forearm or wrist), particularly using so-called auscultatory or oscillometric techniques. However these approaches have some limitations, for example the impossibility to carry out a measurement of the pressure for a long continuous period. In addition, the instrument during the measurement causes a disturbance of the system: in fact, for example, during inflation, the cuff tightens the arm increasing the peripheral resistance to the blood flow.

Despite these limitations, there are currently devices capable of performing a continuous estimate of the pressure, thus overcoming these limitations: however, they are often used only in patients during surgical operations or in intensive care. In general in these situations, the measurement system is also composed of a monitor capable of recording and displaying data and a cap that is periodically inflated to carry out the measurement: therefore, this cuff must always be worn by the patient during the survey, despite not being comfortable. When the cuff starts to swell, the system warns the patient to stop any activity and wait for the end of the measurement. The main purpose of this thesis project is aimed at the realization of an automated algorithm with the aim of acquiring and performing the phase of analysis of the plethysmographic signal PPG and cardiographic signal PCG I in real time directly on board of a microcontroller associated with the system that performs this measurement (PPG and PCG), without requiring post-processing with external software such as Matlab®. Once this analysis is finished, the results are sent via a Bluetooth device to a computer and displayed with an application created specifically with Processing®.

There are different technologies for analyzing PPG and PCG signals and for extracting blood pressure information.

The most used method of pressure measurement, without using the cuff and using the PPG signal, is based on the theoretical principle of Pulse Transit Time (PPT) which consists in estimating the delay of propagation of the blood impulse wave between a first and a second more peripheral site of circulation. Usually the PCG type signal used to estimate the  $s_1$  systolic sound and the heart rate is used in parallel with the PPG signal.

In this thesis project a PCG signal and a PPG signal were used with the final aim of evaluating the systolic pressure value.

According to the present thesis, the signals obtained via Bluetooth are used to automate the detection of peaks, in particular the maximum cardiographic sound which corresponds to the sound  $s_1$  and the minimum of the plethysmographic signal corresponding to the so-called PPG foot, from which it is possible to obtain a later estimation of the heart rate (HR), of the vascular transit time (VTT), information used in the most recent studies as surrogate of the PPT, and of the systolic pressure in real time directly on board the microcontroller that carries out this analysis, without requiring the use of external software for processing, thus minimizing noise sensitivity and signal analysis time.

More specifically, the data to be analyzed is chosen by the user through the specially designed Processing® interface and then sent via Bluetooth to the microcontroller that receives the PCG and PPG data: via an interrupt service routine, once these signals are received, these are saved directly in two different arrays of 1000 samples, thus allowing not to lose any value during the subsequent processing phase, carried out on the two arrays at separate times.

This phase consists of a digital filtering with an IIR filter (4th order butterworth) implemented directly in the program loaded on board the microcontroller and then a function created specifically to evaluate the signal peaks, in particular to identify the PCG maxima and minima of the PPG. Once this processing is complete, the signal obtained is transmitted to an operator or to a healthcare

facility remotely through the use of a Bluetooth device with which the microprocessor cooperates. To conclude, this work aims to create an algorithm able to analyze the PPG and PCG signals directly on board the microcontroller without requiring any external device for processing. A suitable development of this algorithm could be suggested for a more complex device capable of recording the signal by means of sensors placed in communication with the microcontroller, thus allowing the monitoring to be prolonged over time, especially in the case of hypertensive and pre-hypertensive subjects.

The algorithm has been implemented in such a way as to respect the physiological requirements, without losing potentially essential data for the life of the patient, thus providing potentially continuous monitoring over time and immediate processing without requiring the use of specific software for the purpose of processing.

Chapter 1 presents a brief description of the context of the thesis, the objective pursued and the expected results.

In chapter 2, on the other hand, the state of the art regarding the pathophysiology of the cardiovascular system is described, highlighting the mechanisms of generation of the action potential that determines the contraction of the heart, the mechanisms of pressure control and finally focusing on the theoretical principles on which our thesis is based.

In chapter 3 we focus on the implemented algorithm. In the first part, the developed firmware is presented, paying attention to the code that allows real-time processing of the signal directly in the device; finally the communication interface realized through Processing is shown.

Chapter 4 shows the results obtained, while in Chapter 5 the final results are commented upon, underlining the limitations and problems encountered during the course of such work. Finally, future developments are presented.

# SOMMARIO

Le malattie cardiovascolari, quali ad esempio ictus ed infarto, sono una delle principali cause di morte in tutto il mondo.

In particolare, la causa primaria che può portare ad una malattia di questo tipo è l'ipertensione, che avviene quando i valori di pressione sistolica, ovvero la pressione durante la contrazione cardiaca, e quelli di pressione diastolica, ovvero la pressione durante il rilassamento cardiaco tra due battiti, assumono dei valori troppo elevati.

In modo particolare, valori di pressione molto superiori ai 140/90 mmHg (sistolica/diastolica) sono considerati elevati. Una soglia di 130/80 mmHg è preferibilmente definita per i pazienti che soffrono di problemi renali cronici o di diabete. La presenza di ipertensione aumenta con l'avanzare dell'età: circa metà delle persone dai 60 ai 69 anni ne sono afflitte, e approssimativamente i 3/4 delle persone dai 70 anni in su ne è soggetta. Inoltre, in presenza di gravidanza, la giovane età e condizioni quali diabete, ictus e malattie renali croniche, l'ipertensione può essere una condizione pericolosa. Difatti, l'ipertensione nel caso di paziente diabetico può velocizzare la neuropatia, arto sclerosi, retinopatia, infarto e malattie cardiovascolari: ad esempio, i pazienti diabetici ipertesi hanno una maggiore possibilità di infarto e attacchi di ischemia rispetto ad un soggetto diabetico non iperteso. Infine, studi hanno evidenziato una forte correlazione tra ipertensione e diabete.

Dal momento che non ha sintomi rilevanti, l'ipertensione è una condizione pericolosa che può condurre a malfunzionamento cardiocircolatorio (CHD, coronary heart disease) e infine alla morte. Pertanto è necessario sia nella fase di diagnosi, che in quella di trattamento dell'ipertensione, avere una misura accurata della pressione sanguigna (BP).

Attualmente sono stati sviluppati diversi dispositivi per la misurazione della BP: la maggior parte usa un approccio non invasivo (ad esempio cuffia che viene gonfiata e posta sull'avambraccio o sul polso), in modo particolare sfruttano le cosiddette tecniche ascoltorie o oscillometriche. Tuttavia questi approcci hanno alcuni limiti, per esempio l'impossibilità di effettuare una misura della pressione prolungata nel tempo. In aggiunta lo strumento durante la misurazione provoca una perturbazione del sistema: infatti, ad esempio, durante l'inflazione, la cuffia stringe il braccio aumentando la resistenza periferica al flusso sanguigno.

Nonostante queste limitazioni, attualmente esistono dispositivi in grado di effettuare una stima continuativa della pressione superando pertanto tali limitazioni: tuttavia, sono spesso utilizzati solamente in pazienti durante le operazioni chirurgiche o in condizioni di terapia intensiva. In generale in queste situazioni, il sistema di misura è composto anche da un monitor in grado di registrare e mostrare i dati e una cuffia che viene gonfiata periodicamente per effettuare la misurazione: pertanto, tale cuffia deve essere sempre indossata dal paziente durante il rilevamento, nonostante non sia confortevole. Quando la cuffia si inizia a gonfiare, il sistema avverte il paziente di interrompere qualsiasi attività e di attendere la fine della misura.



Per migliorare questa tecnologia e risolverne parte dei problemi sopradetti, sono stati studiati metodi alternativi, basati sull'analisi di segnali luminosi (PPG) o sonori(PCG) correlati al flusso sanguigno.

Il principale fine di questo progetto di tesi è volto alla realizzazione di un algoritmo automatizzato con l'obiettivo di acquisire ed eseguire la fase di analisi del segnale foto pletismografico PPG e fono cardiografico PCG in tempo reale direttamente a bordo di un microcontrollore associato al sistema che esegue tale misura(PPG e PCG) , senza richiedere una elaborazione a posteriori con software esterni quale ad esempio Matlab®. Una volta finita questa fase di analisi, i risultati vengono inviati in modalità wireless (attraverso un dispositivo Bluetooth ) ad un computer e visualizzata con un'applicazione creata appositamente con Processing®.

Esistono diverse tecnologie di analisi del segnale PPG e PCG e per l'estrazione dell'informazione pressoria.

Il metodo più utilizzato di misurazione della pressione , senza far uso della cuffia e usando il segnale PPG, si basa sul principio teorico del Pulse Transit Time(PPT) che consiste nella stima del ritardo di propagazione dell'onda dell'impulso sanguigno tra un primo ed un secondo sito più periferico della circolazione. Solitamente in parallelo al segnale PPG è utilizzato il segnale di tipo PCG, usato per stimare il suono sistolico  $s_1$  e la frequenza cardiaca.

Nel suddetto progetto di tesi sono stati utilizzati un segnale PCG e uno di tipo PPG con lo scopo finale di valutare il valore di pressione sistolica.

Secondo la presente tesi, i segnali ottenuti via Bluetooth vengono utilizzati per effettuare in modo automatizzato il rilevamento dei picchi , in particolare il massimo fono cardiografico che corrisponde al suono  $s_1$  e il minimo del segnale foto pletismografico corrispondente al cosiddetto piede del PPG, da cui è possibile ricavare a posteriori una stima del battito cardiaco (HR), del vascular transit time(VTT), informazione usata negli studi più recenti in sostituzione del PPT, e della pressione sistolica in tempo reale direttamente a bordo del microcontrollore che effettua tale analisi , senza richiedere l'utilizzo di software esterni per l'elaborazione minimizzando dunque la sensibilità al rumore e il tempo di analisi del segnale.

Entrando più nello specifico, i dati da analizzare sono scelti dall'utente tramite l'interfaccia Processing® appositamente realizzata e poi sono inviati tramite Bluetooth al microcontrollore che riceve i dati PCG e PPG: tramite una interrupt service routine, una volta ricevuti tali segnali, questi sono salvati direttamente in due diversi array di 1000 campioni permettendo così di non perdere alcun valore durante la successiva fase di elaborazione, effettuata sui due array in momenti separati. Questa fase consiste in un filtraggio digitale con un filtro IIR (butterworth del IV ordine )implementato direttamente nel programma caricato a bordo del microcontrollore e poi una funzione creata appositamente per valutare i picchi del segnale, in modo particolare per identificare i massimi del PCG e i minimi del PPG. Una volta terminata questa elaborazione, il segnale ottenuto viene trasmesso a un operatore o a una struttura sanitaria da remoto tramite l'utilizzo di un dispositivo Bluetooth con cui il microprocessore coopera.

Per concludere, questo lavoro ha come obiettivo realizzare un algoritmo in grado di analizzare i segnali PPG e PCG direttamente a bordo del microcontrollore senza richiedere alcun dispositivo esterno per l'elaborazione. Un opportuno sviluppo di tale algoritmo potrebbe essere suggerito per un dispositivo più complesso atto alla registrazione del segnale mediante sensori posti in comunicazione con il microcontrollore, permettendo così il monitoraggio prolungato nel tempo soprattutto nel caso di soggetti ipertesi e pre-ipertesi.

L'algoritmo è stato implementato in modo tale da rispettare i requisiti fisiologici, senza perdere dati potenzialmente essenziali per la vita del paziente, fornendo dunque un monitoraggio potenzialmente continuo nel tempo ed una elaborazione immediata senza richiedere l'utilizzo di un software specifico adibito all'elaborazione.

Nel capitolo 1 viene presentata una breve descrizione del contesto della tesi, dell'obiettivo perseguito e dei risultati attesi.

Nel capitolo 2 invece viene descritto lo stato dell'arte circa la patofisiologia del sistema cardiovascolare, evidenziando i meccanismi di generazione del potenziale d'azione che determina la contrazione del cuore, i meccanismi di controllo della pressione e infine focalizzandosi sui principi teorici su cui si basa la nostra tesi.

Nel capitolo 3 ci si focalizza sull'algoritmo implementato. Nella prima parte, viene presentato il firmware sviluppato, ponendo l'attenzione sul codice che permette di effettuare l'elaborazione in tempo reale del segnale direttamente nel dispositivo; infine viene mostrata l'interfaccia di comunicazione realizzata tramite Processing.

Il capitolo 4 mostra i risultati ottenuti, mentre nel capitolo 5 vengono commentati i risultati finali, sottolineando le limitazioni e i problemi riscontrati durante lo svolgimento di tale lavoro.

Infine sono presentati eventuali sviluppi futuri.

# CONTENUTI

RINGRAZIAMENTI.....	iii
Abstract .....	v
Sommario.....	viii
LISTA DELLE FIGURE .....	5
LISTA DELLE tABELLE .....	6
Capitolo 1 .....	8
Introduzione.....	8
1.1Contesto .....	8
1.2Scopo della tesi.....	9
1.3 Come viene analizzato il segnale fono cardiografico?.....	10
1.4 Come viene analizzato il segnale foto pletismografico?.....	10
1.3Risultati attesi.....	10
Capitolo 2 .....	12
Stato dell'arte .....	12
2.1 Anatomia, patologia e fisiologia del sistema cardiovascolare.....	12
2.2 Relazione tra flusso sanguigno, pressione e resistenza .....	14
2.3 I vasi sanguigni.....	16
2.4 Il cuore.....	17
2.4.1 Eventi ionici che stanno alla base della generazione del.....	19
potenziale d'azione auto ritmico nelle cellule pacemaker.....	19
2.4.2 Eventi meccanici del ciclo cardiaco partendo dal riempimento atriale destro.....	21
2.5 Meccanismi di controllo della pressione arteriosa .....	24
2.5.1 Fattori che determinano i valori sistolici e diastolici .....	28
2.5.2 Relazione tra pressione ed ipertensione.....	29
2.6 Metodi di misurazione della pressione .....	32
2.6.1 Metodi invasivi.....	32
2.6.2 Metodi non invasivi.....	32
2.7 Metodi di misurazione / stima della pressione arteriosa attraverso tecniche di elaborazione del segnale .....	35
2.7.1 PPG.....	35
2.7.2 PCG.....	48
Capitolo 3.....	55
Materiali e metodi .....	55
3.1 MICROCONTROLLORE .....	55

3.2 BLUETOOTH .....	56
3.3 FIRMWARE .....	57
3.3.1 PSOC TOP DESIGN-Primo Progetto .....	58
3.3.2 Codice-Primo progetto .....	60
3.3.3 TOP DESIGN-Versione finale .....	63
3.3.4 CODICE-Versione Finale.....	63
3.4 Comunicazione .....	65
3.4.1 INTERFACCIA DI COMUNICAZIONE .....	66
3.5 DATA PROCESSING .....	68
3.5.1 FILTRAGGIO.....	68
3.5.2 TROVA PICCHI.....	71
Capitolo 4.....	75
<b>Test e risultati</b> .....	75
4.1 Test utilizzando un segnale della durata di sei secondi generato con Matlab® .....	76
4.2 TEST USANDO IL SEGNALE GENERATO CON IL WAVEDAC .....	79
4.3 TEST UTILIZZANDO SEGNALI ESTRATTI DAL DATABASE .....	86
4.4 TEST FINALE .....	95
<b>CAPITOLO 5</b> .....	98
<b>Discussioni e conclusioni</b> .....	98
5.1 RISULTATI OTTENUTI .....	99
5.2 CONFRONTO CON L'ARTE NOTA E POSSIBILE UTILIZZO NEL CONTESTO CLINICO.....	99
5.3 VANTAGGI E SVANTAGGI DELL'ALGORITMO PROPOSTO.....	101
5.4 MIGLIORAMENTI FUTURI .....	102
Bibliografia.....	103
Appendice A.....	108
FUNZIONI IMPLEMENTATE in c .....	108
A.1 FUNZIONE DI FILTRAGGIO.....	108
A.2 FUNZIONE TROVA MASSIMI .....	109
A3 FUNZIONE TROVA MINIMI.....	110
A4 STIMA DEL VALORE DI FREQUENZA CARDIACA E TEMPO DI TRANSITO VASCOLARE(VTT)....	110
A5 FUNZIONE BYTE PARSING.....	111
APPENDICE B .....	112
B.1 REALIZZAZIONE DELL'INTERFACCIA.....	112

# LISTA DELLE FIGURE

FIGURA 1 .....	13
FIGURA 2 .....	19
FIGURA 3 .....	20
FIGURA 4 .....	21
FIGURA 5 .....	22
FIGURA 6 .....	23
FIGURA 7 .....	25
FIGURA 8 .....	27
FIGURA 9 .....	29
FIGURA 10 .....	33
FIGURA 11 .....	36
FIGURA 12 .....	37
FIGURA 13 .....	39
FIGURA 14 .....	40
FIGURA 15 .....	41
FIGURA 16 .....	44
FIGURA 17 .....	45
FIGURA 18 .....	47
FIGURA 19 .....	48
FIGURA 20 .....	50
FIGURA 21 .....	51
FIGURA 22 .....	53
FIGURA 23 .....	56
FIGURA 24 .....	57
FIGURA 25 .....	59
FIGURA 26 .....	61
FIGURA 27 .....	63
FIGURA 28 .....	64
FIGURA 29 .....	66
FIGURA 30 .....	67
FIGURA 31 .....	68
FIGURA 32 .....	70
FIGURA 33 .....	72
FIGURA 34 .....	73
FIGURA 35 .....	76
FIGURA 36 .....	<b>ERRORE. IL SEGNALIBRO NON È DEFINITO.</b>
FIGURA 37 .....	78
FIGURA 38 .....	79
FIGURA 39 .....	81
FIGURA 40 .....	83
FIGURA 41 .....	84
FIGURA 42 .....	87
FIGURA 43 .....	89
FIGURA 44 .....	90
FIGURA 45 .....	92
FIGURA 46 .....	93

FIGURA 47 .....	96
FIGURA 48 .....	96
FIGURA 49 .....	97
FIGURA 50 .....	101
FIGURA 51 .....	108
FIGURA 52 .....	109
FIGURA 53 .....	110

## LISTA DELLE TABELLE

TABELLA 1 .....	30
TABELLA 2 .....	31
TABELLA 3 CONFRONTO MASSIMI DEL SEGNALE A 4 HZ.....	80
TABELLA 4 CONFRONTO DEI MINIMI DEL SEGNALE A 4 HZ .....	80
TABELLA 5 CONFRONTO MASSIMI DEL SEGNALE A 3 HZ.....	81
TABELLA 6 MINIMI IDENTIFICATI SUL SEGNALE A 3 HZ.....	82
TABELLA 7 CONFRONTO MASSIMI DEL SEGNALE A 2HZ .....	83
TABELLA 8 CONFRONTO DEI MINIMI DEL SEGNALE A 2 HZ .....	84
TABELLA 9 CONFRONTO DEI MASSIMI PER IL SEGNALE A 1 HZ .....	85
TABELLA 10 CONFRONTO DEI MINIMI DEL SEGNALE A 1 HZ .....	85
TABELLA 11 VALORI DI ACCURATEZZA NEL RILEVAMENTO DEI MASSIMI OTTENUTI ALLE DIVERSE FREQUENZE.....	86
TABELLA 12 VALORI DI ACCURATEZZA NEL RILEVAMENTO DEI MINIMI OTTENUTI ALLE DIVERSE FREQUENZE.....	86
TABELLA 13 CONFRONTO MASSIMI SU SEGNALE DEL SOGGETTO 9 ESTRATTO DAL DATABASE.....	88
TABELLA 14 CONFRONTO MINIMI SU SEGNALE DEL SOGGETTO 9 ESTRATTO DAL DATABASE.....	88
TABELLA 15 CONFRONTO MASSIMI SU SEGNALE DEL SOGGETTO 15 ESTRATTO DAL DATABASE.....	89
TABELLA 16 CONFRONTO MINIMI SU SEGNALE DEL SOGGETTO 15 ESTRATTO DAL DATABASE.....	90
TABELLA 17 CONFRONTO MASSIMI SU SEGNALE DEL SOGGETTO 16 ESTRATTO DAL DATABASE.....	91
TABELLA 18 CONFRONTO MINIMI SU SEGNALE DEL SOGGETTO 16 ESTRATTO DAL DATABASE.....	91
TABELLA 19 CONFRONTO MASSIMI SU SEGNALE DEL SOGGETTO 18 ESTRATTO DAL DATABASE.....	92
TABELLA 20 CONFRONTO MINIMI SU SEGNALE DEL SOGGETTO 18 ESTRATTO DAL DATABASE.....	93
TABELLA 21 CONFRONTO MASSIMI SU SEGNALE DEL SOGGETTO 23 ESTRATTO DAL DATABASE.....	94
TABELLA 22CONFRONTO MINIMI SU SEGNALE DEL SOGGETTO 23 ESTRATTO DAL DATABASE.....	94



# CAPITOLO 1

## INTRODUZIONE

### 1.1Contesto

Al giorno d'oggi, le malattie cardiovascolari, come per esempio ictus ed infarto, sono molto diffuse e di conseguenza costituiscono una delle principali cause di morte in tutto il mondo.

La causa primaria che le determina è l'ipertensione, che avviene quando i valori di pressione sistolica, ovvero la pressione durante la contrazione cardiaca, e quelli di pressione diastolica, ovvero la pressione durante il rilassamento cardiaco tra due battiti, assumono dei valori troppo elevati. In modo particolare, sono considerati soggetti ipertesi coloro che hanno valori di pressione molto superiori ai 140/90 mmHg(sistolica/diastolica).

Nel caso di pazienti che soffrono di problemi renali cronici o di diabete, la soglia di riferimento è di 130/80 mmHg .[1]

Al giorno d'oggi si stima che circa 1 miliardo di persone ne soffre e circa 7 milioni di persone muoiono a causa di ipertensione.[2]

L'ipertensione è correlata all'aumento dell'età: infatti, circa metà delle persone tra i 60 e i 69 anni ne è afflitta, e circa i 3/4 delle persone con età superiore ai 70 anni soffrono di ipertensione. Inoltre, altri studi hanno messo in evidenza alcune condizioni pericolose in presenza di ipertensione, come la gravidanza , la giovane età, ed altre quali diabete, ictus e malattie renali croniche. [3]

Per esempio, nel caso di paziente diabetico l'ipertensione può velocizzare la neuropatia, arto sclerosi, retinopatia, infarto e malattie cardiovascolari: di conseguenza, i pazienti diabetici ipertesi hanno una maggiore possibilità di infarto e attacchi di ischemia rispetto ad un soggetto diabetico normale.

Dal momento che non ha sintomi rilevanti, l'ipertensione è una condizione pericolosa che può condurre ad un malfunzionamento del sistema cardiocircolatorio (CHD, coronary heart disease) e infine alla morte.

Pertanto, è necessario sia nella fase di diagnosi, che in quella di trattamento dell'ipertensione, avere una misura accurata della pressione sanguigna (BP), valutando la pressione Sistolica SBP, quella diastolica DBP, and quella media (MAP).

Da un punto di vista clinico, la modalità più completa di misurazione della pressione sanguigna viene considerata quella svolta in ambulatorio (ABPM) [4], [5], [6]: questa, generalmente chiamata holter, è una misura di pressione automatica ogni 15/30 minuti per un periodo di 24 ore. Tuttavia, questa modalità reca molto disturbo al paziente dal momento che ne limita lo svolgimento delle attività quotidiane.



Attualmente sono stati sviluppati diversi dispositivi per la misurazione della BP [7],[8]: la maggior parte di essi usa un approccio non invasivo, sfruttando le cosiddette tecniche ascoltorie [9]o oscillometriche [10],[11].

Tuttavia, questi metodi hanno alcuni limiti, per esempio l'impossibilità di effettuare una misura della pressione prolungata nel tempo. In aggiunta, lo strumento durante la misurazione provoca una perturbazione del sistema: infatti, durante l'inflazione, la cuffia stringe il braccio riducendone la resistenza periferica.

Nonostante queste limitazioni, attualmente esistono dispositivi in grado di effettuare una stima continuativa della pressione superando pertanto tali limitazioni: tuttavia, questi strumenti sono spesso utilizzati solamente in pazienti durante le operazioni o in condizioni di terapia intensiva [12]. In queste situazioni, il sistema di misura è composto anche da un monitor in grado di registrare e mostrare i dati e una cuffia che viene gonfiata periodicamente per effettuare la misurazione e pertanto deve essere sempre indossata dal paziente durante la giornata, nonostante questa non sia confortevole: infatti, quando la cuffia si inizia a gonfiare, il sistema avverte il paziente di interrompere qualsiasi attività e di attendere la fine della misura.[13]

Quindi, per migliorare questa tecnologia e risolvendone parte dei problemi sopradetti, sono stati studiati metodi alternativi, testandone l'efficienza e la validità.

## 1.2Scopo della tesi

Questo progetto di tesi è volto alla realizzazione di un dispositivo di con l'obiettivo di eseguire la fase di analisi dei segnali foto pletismografico PPG e fono cardiografico PCG in tempo reale direttamente a bordo dello stesso, senza richiedere l'utilizzo di software esterni quale Matlab®.

Una volta finita questa fase di analisi, i risultati vengono inviati in modalità wireless (attraverso un dispositivo Bluetooth) al computer e visualizzata con un'applicazione creata appositamente con Processing®.

Esistono diverse tecnologie di analisi del segnale PPG e di estrazione dell'informazione pressoria

Il metodo più utilizzato di misurazione della BP, senza far uso della cuffia e a partire da un segnale foto pletismografico, si basa sul principio teorico del Pulse Transit Time (PPT) [14]: viene effettuata una stima del ritardo della propagazione dell'onda pulsatile sanguigna tra un primo ed un secondo sito più periferico della circolazione. Solitamente in parallelo è utilizzato anche un segnale PPG, per valutare il tempo di generazione dell'impulso pressorio, mentre un sistema ottico composto da un sistema di led e da un fotodiodo è utilizzato per verificare l'arrivo dell'onda nel sito periferico.

Nel lavoro qui presentato viene eseguita la stima della frequenza cardiaca, Pulse transit time (PTT) e della pressione sistolica a partire di un segnale PPG registrato e analizzato in parallelo con un segnale fonocardiogramma PCG.

Nella pratica esistono diverse tecniche e possono essere impiegati diversi sistemi di misura e sensori.

### 1.3 Come viene analizzato il segnale fono cardiografico?

Come sopra detto, nel presente lavoro di tesi è stato utilizzato un segnale di tipo PCG che viene analizzato con l'obiettivo di stimare la frequenza cardiaca (HR) a partire dal rilevamento dei picchi (massimi) corrispondenti al suono  $s_1$  (suono relativo alla sistole del cuore): la frequenza cardiaca è stimata a partire dal periodo del segnale, calcolato come la distanza temporale tra due picchi  $s_1$ .

### 1.4 Come viene analizzato il segnale foto pletismografico?

Una volta analizzato il segnale PCG ed individuato il primo massimo corrispondente al suono  $s_1$  del cuore, l'elaborazione implementata nella suddetta tesi è concentrata sull'analisi del segnale di tipo PCG.

Per essere più precisi, il segnale foto pletismografico viene utilizzato per effettuare in modo automatizzato un'analisi volta a trovare i Minimi nel mio segnale, corrispondenti al cosiddetto piede del PPG e a posteriori effettuare stima del vascular transit time (VTT), utilizzato negli studi più recenti come surrogato del PTT, e della pressione sistolica e in tempo reale direttamente a bordo del dispositivo, senza richiedere l'utilizzo di software esterni per l'elaborazione minimizzando dunque la sensibilità al rumore e il tempo di analisi del segnale.

Nel progetto realizzato in questa tesi entrambi i segnali ricevuti tramite Bluetooth al microcontrollore, vengono salvati direttamente in due diversi array di 1000 campioni (rispettivamente uno per segnale PPG e l'altro per il segnale PCG) permettendo così di non perdere alcun valore durante la successiva fase di elaborazione, effettuata sui due array in momenti separati, che consiste in un filtro IIR passa banda (butterworth del IV ordine) implementato direttamente nel programma caricato a bordo del microcontrollore e poi una funzione creata appositamente per valutare i picchi del segnale, in particolare per l'individuazione dei massimi del segnale PCG e dei minimi del segnale PPG. Una volta terminata questa elaborazione, i dati ottenuti sono trasmessi a un operatore o a una struttura sanitaria da remoto tramite l'utilizzo di un dispositivo Bluetooth per permetterne la corretta visualizzazione.

### 1.3 Risultati attesi

Questo lavoro ha come obiettivo realizzare un algoritmo in grado di effettuare l'elaborazione di segnali PPG e PCG direttamente a bordo di un microcontrollore senza richiedere l'utilizzo di software appositi esterni, effettuando una stima dei picchi registrati del segnale da cui ricavare a posteriori il battito cardiaco e il segnale pressorio. Ci si aspetta che l'accuratezza nella prima fase del

filtraggio e nella stima dei picchi sia dello stesso ordine di quella ottenuta effettuando l'elaborazione a posteriori utilizzando le funzioni "Filter" e "Findpeaks" di Matlab®.

Un opportuno sviluppo di tale algoritmo potrebbe essere suggerito per un monitoraggio prolungato nel tempo soprattutto nel caso di soggetti ipertesi e pre-ipertesi.

# CAPITOLO 2

## STATO DELL'ARTE

Nella seconda sezione si riporta lo stato dell'arte del settore, un inquadramento dell'area di ricerca orientato a portare il lettore all'interno della problematica affrontata. Si focalizzerà l'attenzione sul sistema cardiocircolatorio, evidenziando il meccanismo di generazione della pressione e le diverse tecnologie che sono state sviluppate per misurarla. La fisiologia sarà approfondita concentrando l'attenzione sulle diverse patologie del sistema cardiocircolatorio che determinano valori pressori anormali, spiegando quindi il motivo per cui è fondamentale monitorarne i valori per un periodo prolungato. Infine è presentato lo sviluppo della tecnologia e degli algoritmi utilizzati per rilevare parametri relativi a tale sistema cardiocircolatorio in modo da fornire al lettore una conoscenza di base del contesto in cui è collocato il dispositivo operante secondo quanto oggetto della presente tesi.

### 2.1 Anatomia, patologia e fisiologia del sistema cardiovascolare

L'apparato cardiovascolare è un sistema idraulico composto da una pompa, dal cuore, e da conduttori, i vasi sanguigni; tale sistema ha come funzione principale il trasporto di ossigeno, nutrienti e ormoni in tutto l'organismo.

Vi sono due differenti tipologie di vasi sanguigni: le arterie, sono i vasi che ricevono il sangue dal cuore e trasportano soprattutto sangue ossigenato ai tessuti corporei, ad eccezione dell'arteria polmonare; le vene invece ricevono il sangue deossigenato dalla cosiddetta circolazione sistemica e la riconducono nel cuore.

I vasi sanguigni permettono al sangue di scorrere velocemente lungo una sola direzione imposta da un sistema di valvole presenti sia nel cuore sia nelle vene.

Tali vasi hanno uno spessore che varia a seconda della funzione: le arterie sono caratterizzate da spesse pareti, con un grande raggio e soprattutto alta elasticità e pertanto sono una via di trasporto sanguigna molto veloce; le vene invece sono caratterizzate da pareti sottili, bassa resistenza.

Entrando nel particolare, il cuore è l'organo di pompaggio muscolare ed è localizzato nella regione toracica. La parte superiore del cuore, nota come base del cuore, si collega ai grandi vasi sanguigni del corpo: l'aorta, la vena cava, il tronco polmonare e le vene polmonari. Il cuore è diviso in due parti, quella destra e quella sinistra che sono separate da una parete centrale detta setto del cuore e che funzionano come due pompe indipendenti: il lato destro del cuore riceve sangue privo di ossigeno

dalle vene sistemiche e lo pompa ai polmoni per l'ossigenazione, quello sinistro invece riceve sangue ossigenato dai polmoni e lo pompa attraverso le "arterie sistemiche" ai tessuti del corpo. Ogni battito cardiaco provoca il pompaggio simultaneo di entrambi i lati del cuore. Ambo le parti sono costituite da un atrio, una pompa che riceve il sangue direttamente dai vasi sanguigni, e da un ventricolo, una pompa che conduce il sangue nei vasi sanguigni.

La circolazione del sangue viene definita doppia o completa e può essere di due tipi: polmonare e sistemica. Nel cosiddetto "circolo polmonare", il sangue privo di ossigeno e carico di anidride carbonica, parte dal ventricolo destro, percorre l'arteria polmonare e i capillari alveolari ossigenandosi. Torna poi nell'atrio sinistro del cuore. Nel cosiddetto circolo sistemico, il sangue parte dal ventricolo sinistro, imbocca l'aorta e si distribuisce a tutti gli organi, cedendo ossigeno e arricchendosi di anidride carbonica per poi tornare nell'atrio destro.

Pertanto, l'atrio destro e il ventricolo destro sono le camere di pompaggio responsabili del ciclo di circolazione polmonare; viceversa, l'atrio sinistro e il ventricolo sinistro del cuore sono le camere di pompaggio responsabili del ciclo di circolazione sistemica. (figura 1)

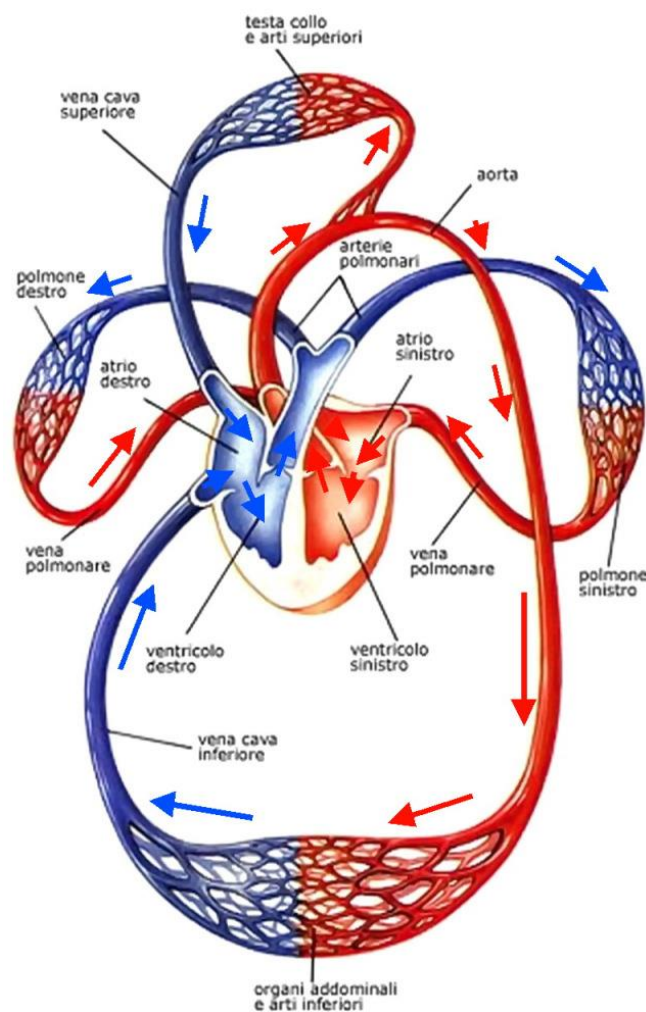


Figura 1 Sistema CardioVascolare

## 2.2 Relazione tra flusso sanguigno, pressione e resistenza

Il sangue trasporta quindi liquidi(plasma) e gas (ossigeno ed anidride carbonica) grazie ad un gradiente di pressione da regioni a pressione maggiore verso quelle a pressione minore. Il sangue può quindi scorrere nel sistema cardiovascolare solo se in una regione si sviluppa una pressione maggiore rispetto ad un'altra. Negli esseri umani, l'aumento della pressione è generato a livello delle camere cardiache quando queste si contraggono. Di conseguenza, il sangue scorre dal cuore (regione ad alta pressione) verso il circuito chiuso dei vasi sanguigni (regione a bassa pressione). Quando il sangue scorre attraverso il sistema, la pressione diminuisce a causa dell'attrito tra il liquido e la parete dei vasi sanguigni. Pertanto la pressione diminuisce continuamente man mano che il sangue si allontana dal cuore.

La pressione più elevata nei vasi del sistema circolatorio si trova a livello dell'aorta, immediatamente dopo la contrazione ed il rilascio del ventricolo sinistro; la pressione più bassa è invece riscontrabile a livello delle vene cave proprio nel punto in cui queste si svuotano nell'atrio di destra.

In generale, la pressione di un liquido corrisponde alla forza esercitata dal liquido stesso sulle pareti del contenitore ed in fisiologia viene misurata in Torricelli (1 torr = 1mmHg) o in cmH<sub>2</sub>O (1cmH<sub>2</sub>O = 0.74 mmHg).

Se il liquido non è in movimento, la pressione è definita pressione idrostatica. A livello cardiaco, la pressione generata dalla contrazione muscolare è trasferita direttamente al sangue. Questo liquido ad alta pressione presente nel ventricolo fluisce poi verso le arterie, spostando il liquido che esse già contengono. Pertanto, la pressione generata all'interno dei ventricoli viene definita pressione di spinta poiché corrisponde alla forza che spinge il sangue nei vasi sanguigni. Inoltre, quando il cuore si rilascia e si espande, la pressione presente nelle camere ripiene di sangue diminuisce.

Variazioni di pressione possono verificarsi anche a livello dei vasi sanguigni: se i vasi si dilatano, la pressione al loro interno diminuisce, se invece, i vasi si contraggono, la pressione del sangue aumenta.

Come abbiamo visto in precedenza, affinché il sangue possa scorrere attraverso il sistema circolatorio deve essere presente un gradiente di pressione; questo gradiente di pressione è analogo alla differenza di pressione presente tra due estremità di un tubo attraverso il quale scorre il liquido. Di conseguenza, il flusso attraverso il tubo è direttamente proporzionale al gradiente di pressione(equazione 1):

$$flusso \propto \Delta P$$

*Equazione 1*

Tanto più è elevato il gradiente di pressione tanto maggiore sarà il flusso.

In un sistema ideale, un oggetto o del materiale in movimento dovrebbero restare in movimento. Non esiste tuttavia un sistema ideale poiché tutti i movimenti generano attrito. Anche il sangue che scorre nei vasi incontra attrito: questo è dovuto allo scorrimento del sangue sulle pareti dei vasi e alle cellule del sangue stesso che scorrono le une sulle altre durante il movimento. La tendenza del sistema cardiovascolare a opporsi allo scorrimento del sangue viene detta resistenza del sistema al flusso. Il flusso sanguigno è inversamente proporzionale alla Resistenza (equazione 2):

$$flusso \propto 1/r$$

*Equazione 2*

Un aumento della resistenza di un vaso sanguigno determina una diminuzione del flusso attraverso quel vaso.

Di solito, per un liquido che scorre in un tubo, la resistenza è influenzata da tre parametri: (1) il raggio del tubo  $r$ , (2) la sua lunghezza  $L$ , e (3) la viscosità (densità) del liquido  $\eta$ . La seguente equazione, descritta dal medico francese Jean Leonard Poiseuille e nota come legge di Poiseuille, mostra la relazione tra questi fattori:

$$R = \frac{8L\eta}{\pi r^4}$$

*Equazione 3*

Questa equazione afferma che: (1) la resistenza al flusso aumenta se la lunghezza del tubo aumenta; (2) la resistenza al flusso aumenta se la viscosità del liquido aumenta; ma (3) la resistenza al flusso diminuisce se aumenta il raggio del tubo. Tuttavia, nel caso del sistema cardiocircolatorio la lunghezza della circolazione sistemica è determinata dall'anatomia del sistema ed è essenzialmente costante; inoltre, la viscosità del sangue è determinata dal rapporto tra globuli rossi e plasma e dalla concentrazione delle proteine plasmatiche. Anche in questo caso, in condizioni non patologiche, tale viscosità si mantiene costante. Di conseguenza il principale fattore che influenza la resistenza nel sistema circolatorio sono i cambiamenti del raggio dei vasi. Pertanto se consideriamo solo la resistenza ( $R$ ) e il raggio ( $r$ ) nell'ultima equazione, la relazione tra raggio e resistenza può essere espressa come segue:

$$R \propto \frac{1}{r^4}$$

*Equazione 4*

Quindi, un piccolo cambiamento del raggio del tubo ha un grande effetto sul flusso del liquido che scorre in quel tubo. Ne consegue che una piccola variazione del raggio di un vaso sanguigno ha un notevole effetto sulla resistenza al flusso offerta da quel vaso. Una diminuzione del diametro dei vasi sanguigni è definita vasocostrizione, mentre un aumento del diametro dei vasi è detto vasodilatazione. La vasocostrizione diminuisce il flusso del sangue attraverso il vaso, mentre la

vasodilatazione lo aumenta. In conclusione, dalla combinazione delle equazioni (1), (2), possiamo ricavare (equazione 5);

$$\text{Flusso} \propto \Delta P/R$$

*Equazione 5*

Quindi, possiamo dedurre, che il flusso del sangue all'interno del sistema circolatorio è direttamente proporzionale al gradiente di pressione nel sistema e inversamente proporzionale alla resistenza del sistema al flusso.

## 2.3 I vasi sanguigni

I vasi sanguigni hanno come funzione principale il trasporto di nutrienti in tutto l'organismo. I conduttori del sistema circolatorio sono di diverso tipo:

1) Arterie: sono alcune centinaia, caratterizzate come detto da spesse pareti, con un grande raggio e soprattutto alta elasticità. Sono la via di trasporto sanguigna molto veloce grazie alla bassa resistenza e al grande raggio. Inoltre la loro elasticità permette di costituire un serbatoio di pressione evitando che la pressione passi da 120mmHg a 0mmHg durante la fase di sistole e diastole cardiaca. Durante la sistole ventricolare le pareti dell'arteria si espandono immagazzinando energia e sangue e durante la diastole ventricolare le pareti liberano l'energia raccolta spingendo il sangue con una pressione lievemente minore. Questo è il motivo per cui la pressione oscilla tra 120mmHg e 80mmHg;

2) Arteriole: sono mezzo milione, sono caratterizzate da pareti ricche di muscoli, ben innervate e a raggio piccolo. Sono le vie di trasporto a resistenza variabile che permettono di gestire il flusso sanguigno e di distribuirlo secondo le necessità in quantità diverse a diversi organi. Sono messe in parallelo e aumentando o diminuendo il raggio di una singola arteriola possiamo variare la quantità di sangue che affluisce all'organo collegato;

3) Capillari: sono dieci miliardi e sono caratterizzati da pareti molto sottili. Sono il sito di scambio tra cellule e sangue. Esistono i capillari continui, quelli che hanno giunzioni permeabili che permettono all'acqua e piccoli soluti in essa disciolti di passare, e i capillari fenestrati che presentano pori ampi sulla membrana cosiddetta basale.

4) Vene: sono alcune centinaia e come detto in precedenza sono caratterizzate da pareti sottili, altamente distendibili. Sono superficiali, caratterizzate da bassa resistenza e quindi alta velocità di



flusso. Contengono circa il 60% del volume di sangue circolante e di conseguenza sono il principale bersaglio di modifiche in caso di variazioni di volume o di pressione.

## 2.4 Il cuore

Il cuore è un organo impari, suddivisibile in quattro cavità dette l'atrio destro, l'atrio sinistro, il ventricolo destro e il ventricolo sinistro. (figura 2)

E' composto da un tessuto molto particolare, il miocardio, capace di generare e condurre da solo gli impulsi nervosi per la contrazione degli atri e dei ventricoli. La sorgente di questi impulsi, che sono equiparabili a dei segnali di tipo elettrico, risiede a livello dell'atrio destro e prende il nome di nodo seno atriale. Il nodo seno atriale ha il compito di scandire la giusta frequenza di contrazione dell'organo cardiaco (la cosiddetta frequenza cardiaca), in maniera tale da garantire un ritmo cardiaco normale, detto comunemente ritmo sinusale.

La parte sinistra e destra del cuore sono separate da un setto centrale che evita che il sangue ossigenato si possa mischiare con quello deossigenato. Inoltre una serie di valvole separa l'atrio dai ventricoli, dette valvole atrioventricolari (AV), e i ventricoli dalle arterie circostanti, dette valvole semilunari (SV): la funzione di tutte le valvole è quella di prevenire il flusso retrogrado di sangue durante la contrazione ed il rilascio delle camere cardiache (ciclo cardiaco).

Le valvole sono costituite da membrane sottili ma molto resistenti, che si aprono e chiudono ad ogni battito cardiaco in maniera coordinata, consentendo normalmente che il flusso di sangue si muova in una sola direzione attraverso il cuore, quella imposta dal gradiente pressorio.

Le valvole atrioventricolari separano gli atri dai ventricoli, consentendo al sangue di fluire unidirezionalmente dall'atrio al ventricolo. Queste si aprono quando la pressione nell'atrio è più elevata di quella del ventricolo, mentre si chiudono se la pressione ventricolare è superiore a quella atriale. La chiusura della valvola corrisponde al primo tono cardiaco e corrisponde all'inizio della fase sistolica.

Le valvole AV sono di due diverse tipologie, mitrale e tricuspide, costituite da una componente muscolare e da una fibrosa. La valvola mitrale (o bicuspidale), localizzata tra atrio e ventricolo sinistro, è costituita da due cuspidi e da un anello valvolare che congiunge le cuspidi alla parete del cuore. Le corde tendinee connettono i margini liberi dei lembi valvolari al muscolo cardiaco, in particolare ai muscoli papillari, che conferiscono stabilità alle corde tendinee; la valvola tricuspide è dotata di tre cuspidi e separa l'atrio destro dal ventricolo destro. Come per la valvola bicuspidale, il corretto funzionamento della tricuspide prevede l'interazione fra anello valvolare, corde tendinee, muscoli papillari e ventricolo destro.

Le valvole semilunari invece sono situate nel punto di passaggio tra i ventricoli e le grosse arterie.

La loro funzione è la medesima di quella delle valvole AV.

Le valvole semilunari, ognuna formate da tre cuspidi, si aprono quando la pressione ventricolare supera quella arteriosa a valle: il sangue può così lasciare i ventricoli ed entrare nelle arterie. Le

valvole si chiudono quando i ventricoli si rilasciano e la pressione ventricolare diviene più bassa della pressione arteriosa; in simili circostanze il sangue, tentando di fluire all'indietro, riempie i lembi valvolari chiudendole di scatto. Queste valvole possiedono una caratteristica struttura a nido di rondine.

Le valvole semilunari sono di due diverse tipologie: la valvola aortica e la valvola polmonare. Entrambe hanno tre cuspidi, non sono provviste di corde tendinee e la loro posizione sfalsata assicura la chiusura del vaso impedendo il reflusso del sangue nel ventricolo. La valvola semilunare aortica, localizzata tra il ventricolo sinistro e l'aorta, si apre quando la pressione nel ventricolo sinistro supera la pressione in aorta, permettendo la fuoriuscita del sangue nell'aorta. Quando termina la sistole ventricolare, la pressione nel ventricolo sinistro diminuisce rapidamente forzando la chiusura della valvola aortica: la chiusura della valvola aortica corrisponde al secondo tono cardiaco; viceversa, la valvola semilunare polmonare si trova tra il ventricolo destro e l'arteria polmonare, la quale conduce sangue povero di ossigeno al polmone.

La fondamentale caratteristica del cuore è quella di contrarsi spontaneamente infatti, il segnale che permette la contrazione cardiaca è dato da un potenziale detto auto ritmico, cioè un potenziale che non ha bisogno di stimolazioni esterne per essere generato. Questo parte principalmente da due punti del cuore: il nodo senoatriale SA e il nodo atrioventricolare AV, e viene trasmesso a tutte le altre cellule contrattili del cuore attraverso delle sinapsi elettriche che abbattano il ritardo sinaptico e permettono alle collegate di contrarsi contemporaneamente come se fossero una sola cellula.

Il collegamento tra le sinapsi elettriche avviene attraverso le giunzioni comunicanti dette "gap Junction": queste sono legami serrati tra due cellule e permettono il passaggio di citoplasma da una all'altra cellula trasportando così anche il segnale elettrico ricevuto. Le cellule cardiache sono inoltre legate dalla presenza di desmosomi, particolari proteine che permettono la propagazione meccanica della contrazione.

L'impulso elettrico generato dal nodo SA (situato nell'atrio destro, sotto lo sbocco della vena cava superiore) è trasmesso dal tessuto miocardico sotto forma di un'onda elettrica depolarizzante che invade tutta la muscolatura cardiaca seguendo un tragitto ben preciso: quando viene generato dal SA, l'impulso inizia a propagarsi alla muscolatura atriale espandendosi a macchia d'olio grazie alla presenza di giunzioni comunicanti tra le membrane cellulari che facilitano la trasmissione elettrica. Tuttavia, dal momento che la maggior parte delle cellule segna-passi(pacemaker) sono localizzate sul lato destro, esistono catene di cellule di conduzione che hanno la funzione di accelerare la diffusione dell'onda di depolarizzazione verso l'atrio sinistro in modo tale da consentire la contrazione simultanea di tutti e due gli atri. Queste vie sono dette interatriali.

Tra gli atri e i ventricoli è presente uno scheletro fibroso che funge da isolante arrestando la propagazione del segnale. Durante la sua propagazione, lo stesso segnale raggiunge un altro centro di trasmissione, il nodo AV, che stimola la propagazione del segnale dall'atrio verso il ventricolo passando attraverso il fascio di cellule miocardiche specifiche (chiamato fascio di HIS) che

conducono rapidamente il segnale alla muscolatura ventricolare. Il fascio di HIS si divide a sua volta in branca destra e branca sinistra che decorrono lungo le due facce del setto interventricolare fino all'apice del cuore. All'apice vi sono le fibre di purine che propagano l'onda di depolarizzazione alle pareti ventricoli e ai muscoli papillari. Il ventricolo quindi al contrario dell'atrio comincia a contrarsi dal basso verso l'alto. Questo processo è molto veloce e una completa contrazione delle cellule si ha in 200 ms.

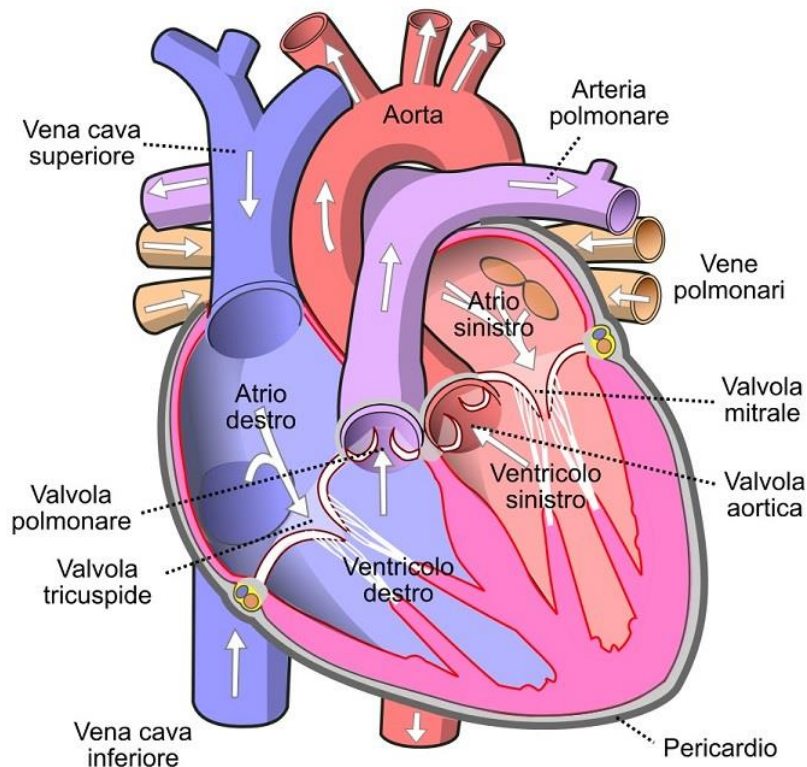


Figura 2 Conformazione interna del cuore

#### 2.4.1 Eventi ionici che stanno alla base della generazione del potenziale d'azione auto ritmico nelle cellule pacemaker

Come noto dalla fisiologia, nel caso del tessuto cardiaco di conduzione (miocardio specifico), le cellule pacemaker si differenziano in 3 tipi: nodo SA, nodo AV e fibre di purine. Queste cellule possiedono la capacità di generare potenziali d'azione (PDA) spontaneamente anche in assenza di stimoli provenienti dal sistema nervoso.

La loro particolarità è che non hanno un potenziale di riposo stabile (si parla di potenziale di membrana instabile).

Infatti, subiscono una depolarizzazione auto indotta verso la soglia dovuta alla presenza sulla membrana cellulare di canali di sodio e potassio detti Funny. Questi canali misti si attivano ad un potenziale di circa  $-65\text{mV}$  permettendo l'entrata del sodio doppia rispetto alla fuoriuscita del potassio, provocando una lenta depolarizzazione della membrana.

Man mano che aumenta la depolarizzazione, si verifica la chiusura dei canali per il sodio e l'apertura dei canali del calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) di tipi L o di tipo T. Quindi, il successivo ingresso di calcio, continua la depolarizzazione cellulare e il potenziale di membrana si muove gradualmente verso il valore soglia. Raggiunta la soglia si aprono numerosi canali per il calcio voltaggio dipendenti, determinando la fase di rapida ascesa del potenziale d'azione di queste cellule.

Quando i canali del calcio al picco del potenziale d'azione si chiudono, sulla membrana vengono aperti i canali lenti del potassio ( $\text{K}^+$ ) responsabili della fase di ripolarizzazione, dovuta alla fuoriuscita di  $\text{K}^+$ .(figura 3)

La frequenza dei PDA autoritmici può essere modificata dal sistema nervoso.

Ad esempio l'acetilcolina riduce la frequenza di scarica, mentre l'epinefrina e la norepinefrina aumentano la frequenza di scarica.

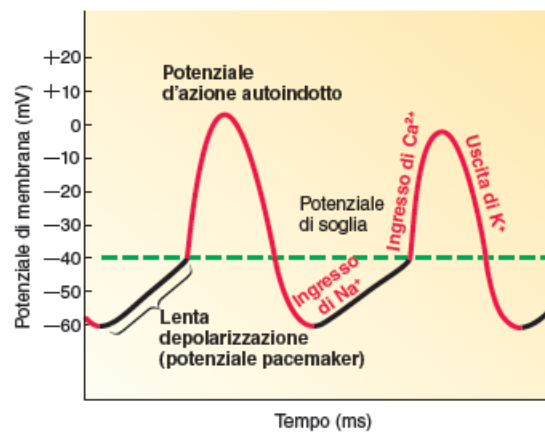


Figura 3 Eventi ionici nella generazione del PDA nelle cellule pacemaker

Invece, le cellule contrattili miocardiche possiedono un potenziale a riposo stabile di circa  $-90\text{mV}$ . A differenza delle cellule pacemaker presenti nel cuore, tale potenziale di riposo è stabile. Quando arriva lo stimolo, il potenziale di membrana varia generando un PDA che ha una durata di circa  $300\text{ms}$  e che può essere suddiviso in cinque fasi(figura 4) :

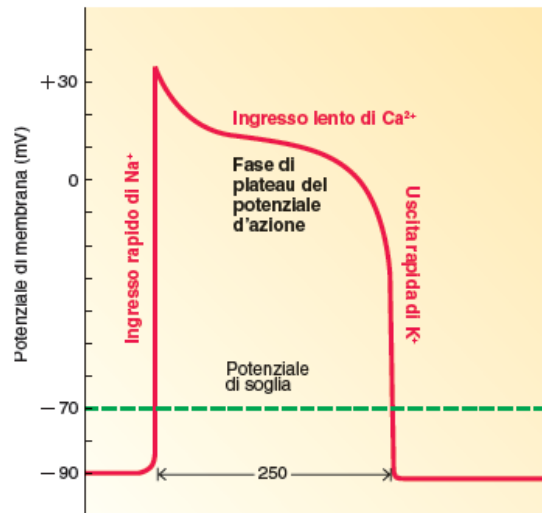


Figura 4 Eventi ionici nella generazione del PDA nelle cellule del miocardio.

0: Depolarizzazione rapida dovuta all'apertura improvvisa dei canali di membrana voltaggio dipendenti per il sodio ( $\text{Na}^+$ ) spinto da un doppio gradiente. La membrana quindi si depolarizza, raggiunge il valore soglia del potenziale e di conseguenza si genera il potenziale d'azione. Grazie all'entrata del sodio, il potenziale arriva fino a un valore di  $+30\text{mV}$ , ma non aumenta ulteriormente a causa del cosiddetto ciclo di Hodgkin che i canali per il sodio seguono, portando quindi i canali ad inattivarsi a tale valore.

1: Ripolarizzazione parziale: il potassio, dopo la chiusura dei canali di  $\text{Na}^+$ , non viene più trattenuto dal gradiente elettrochimico e quindi inizia ad uscire dalla cellula iperpolarizzandola. Questa fase è molto breve e non riesce a riportare la cellula al potenziale di riposo.

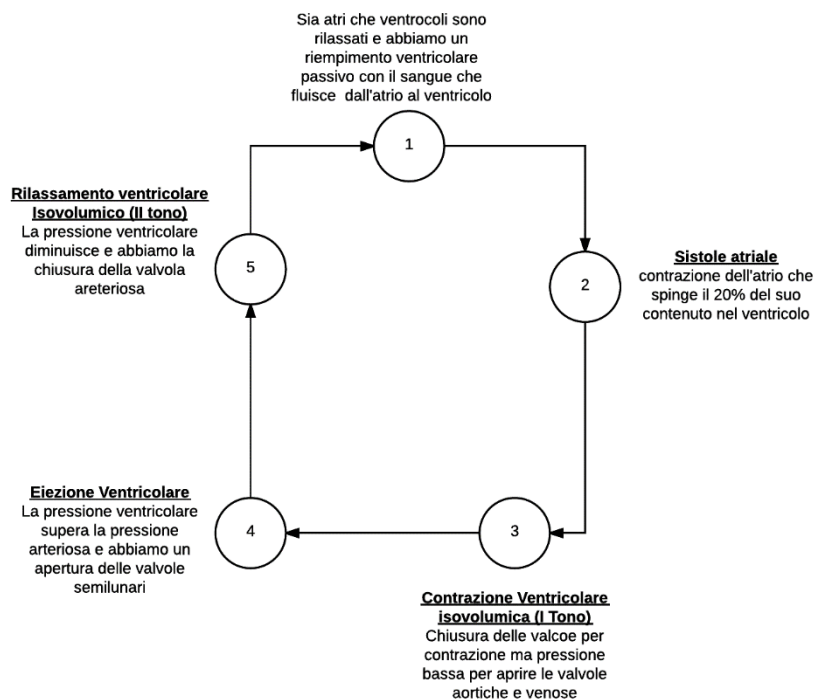
2: Plateau: si aprono i canali di calcio voltaggio dipendenti di tipo L (long listing, lenti) e si aprono anche i canali per l'uscita del potassio. Queste due correnti in entrata e in uscita creano un equilibrio temporaneo chiamato plateau che dura per circa 250ms.

3: Ripolarizzazione completa: i canali per il calcio si chiudono mentre il potassio continua a uscire e riporta il potenziale di membrana a valori a riposo. Questa fase si conclude con un brevissimo periodo in cui la cellula è in grado di rispondere a stimoli lievi (periodo supernormale).

4: Riposo : il potenziale di membrana è a  $-90\text{mV}$  fino all' arrivo di uno stimolo.

#### 2.4.2 Eventi meccanici del ciclo cardiaco partendo dal riempimento atriale destro

Il ciclo cardiaco è composto dalla contrazione (sistole) e rilasciamento (diastole) degli atri e dei ventricoli; esso può essere scomposto in diverse fasi, mostrate nella seguente figura 5:



*Figura 5 Eventi meccanici del ciclo cardiaco*

1) Atri e Ventricoli sono entrambi rilassati: si verifica un riempimento ventricolare passivo in cui il flusso ematico passa dall'atrio al ventricolo grazie al gradiente pressorio; circa l' 80% del sangue nell'atrio passa al ventricolo in questa fase.

2) Sistole atriale: si verifica una contrazione degli atri e il sangue rimasto dalla fase precedente (20%) viene spinto verso i ventricoli. Le valvole atrioventricolari sono aperte durante questa fase grazie alla dilatazione del ventricolo che tende a tendere i tendini cordinei impedendo la chiusura della valvola.

3) Contrazione ventricolare ISOvolumica (I tono): la contrazione passa dagli atri ai ventricoli che si contraggono facendo aumentare la pressione ventricolare e facendo chiudere le valvole AV (per questo sentiamo il primo tono cardiaco). La pressione all'interno del ventricolo resta più bassa di quella delle arterie/vene collegate al ventricolo e non permette la fuoriuscita di sangue lasciando quindi il suo volume costante.

4) Si verifica l'eiezione ventricolare quando la pressione ventricolare aumenta sufficientemente da superare quella aortica/venosa (in seguito alla contrazione).

In questo momento si verifica l'apertura delle valvole semilunari che permettono la fuoriuscita del sangue e fanno abbassare la pressione nei ventricoli.

5) Rilasciamento ventricolare ISO volumico (II tono): i ventricoli sono in diastole e la pressione ventricolare scende sotto quella delle arterie/vene. Questo evento determina la chiusura delle valvole semilunari provocando il II tono. Abbiamo così un drastico abbassamento della pressione con un mantenimento del volume. Si osserva che durante l'eiezione ventricolare non tutto il sangue

contenuto nel ventricolo viene spinto fuori attraverso le valvole, creando così un volume minimo del cuore.

Nella successiva figura 6 viene illustrato il grafico volume/pressione classico che rappresenta le variazioni di volume e pressione del ventricolo sinistro:

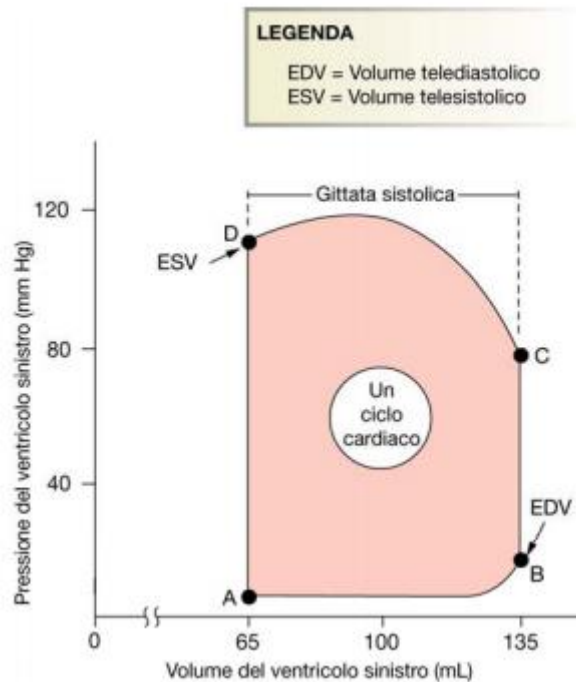


Figura 6 Grafico pressione/volume del ventricolo sinistro

**A**-Indica lo stato di apertura della valvola atrio-ventricolare (mitrale o bicuspidale): il ventricolo è rilasciato e c'è un riempimento passivo => volume aumenta fino a che la pressione ventricolare non raggiunge quella atriale (il segmento A\_B corrisponde al punto 1 del ciclo)

**B**-Indica il punto finale della diastole ventricolare. La pressione è più alta della pressione atriale, e la sistole atriale spinge circa il 20% del sangue nell'atrio verso il ventricolo (pressione ancora inferiore a quella aortica). Corrisponde al punto 2 del ciclo.

Il **segmento B\_C** è il punto 3 del ciclo (si sente il primo suono per chiusura valvola), il volume non aumenta (ISO volumetrica), ma la pressione cresce grazie alla contrazione ventricolare.

**C**- La sistole ventricolare fa aumentare la pressione ventricolare facendole superare la pressione arteriosa, la valvola semilunare si apre lasciando scorrere il flusso sanguigno nell'arteria. Corrisponde al punto 4 del ciclo.

**D**-La fine della sistole ventricolare porta ad un calo netto di pressione che comporta la chiusura della valvola semilunare, anche in questo caso abbiamo un suono. Corrisponde al punto 5 del ciclo.

## 2.5 Meccanismi di controllo della pressione arteriosa

La pressione arteriosa è la pressione esercitata dal sangue sulle pareti delle arterie.

La pressione arteriosa viene determinata da tre fattori principali:

- 1) la quantità di sangue che viene immessa in circolo durante la sistole e la sua viscosità (ematocrito)
- 2) la forza di contrazione del cuore
- 3) le resistenze offerte dai vasi (arterie e vene) al passaggio del flusso sanguigno.

Questi tre fattori subiscono un controllo esterno mediato soprattutto da stimoli ormonali e nervosi. Il nostro corpo è infatti in grado di regolare autonomamente la pressione cardiaca in base alle esigenze metaboliche dei vari organi.

A causa dei ritmi circadiani la pressione arteriosa varia durante la giornata, raggiungendo i valori massimi durante la prima mattinata e nel tardo pomeriggio.

Durante il ciclo cardiaco la pressione arteriosa più alta è rilevata nell'aorta quando la valvola è aperta e il sangue viene rilasciato dal ventricolo durante la sistole; pertanto tale valore più alto viene chiamato pressione sistolica. Viceversa, il valore minimo viene comunemente chiamato pressione diastolica in quanto è rilevato durante la diastole ventricolare.

La pressione del sangue deve rimanere entro un intervallo di valori prestabiliti per assicurare ossigeno e nutrienti a tutti i tessuti. Tale intervallo varia dai 75 agli 80 mmHg per la pressione minima e dai 115 ai 130 mmHg per la pressione massima.

La pressione differenziale è una misura di ampiezza dell'onda pressoria, definita dalla differenza tra valori di pressione sistolica e diastolica. Generalmente si definisce un valore medio chiamato MAP, definito come (equazione 6):

$$MAP = P_{diastolic} + 1/3(P_{systolic} - P_{diastolic}).$$

*Equazione 6*

Pertanto il valore di MAP è molto simile a quello di pressione diastolica.

Una funzione cruciale del sistema cardiovascolare (CVS) è quella di eseguire il controllo omeostatico della pressione sanguigna (BP) al fine di assicurare la perfusione sanguigna ottimale degli organi critici: attività quotidiane comuni come alzarsi in piedi o fare jogging sono possibili grazie a questo meccanismo di controllo molto sofisticato che regola la BP entro un intervallo molto stretto in alcune frazioni di secondi. La Figura 7 fornisce un riepilogo dei due meccanismi di controllo della BP disponibili, organizzati in base al loro tempo di risposta:

- Il baroriflesso è responsabile della regolazione istantanea e rapida della BP: un insieme di meccano sensori a pressione invia messaggi al sistema nervoso centrale (CNS) informando sullo stato emodinamico corrente. Tramite impulsi elettrici inviati attraverso il sistema nervoso autonomo (ANS) il baroriflesso modifica istantaneamente la funzionalità del cuore e dei vasi al fine di raggiungere valori di BP target, variando rispettivamente la portata cardiaca e la resistenza vascolare.



• Il controllo del volume extracellulare del fluido eseguito dai reni è responsabile del mantenimento della BP normale a lungo termine. Quando l'efficienza del baroriflesso inizia a diminuire, ad esempio dopo alcune ore di attività o in ipertensione cronica, questo meccanismo più lento ma più duraturo prende il sopravvento sul controllo omeostatico della BP. In particolare, l'escrezione renale di sale e acqua regola il volume circolante del sangue e modifica quindi la quantità di riempimento cardiaco e di ritorno venoso.

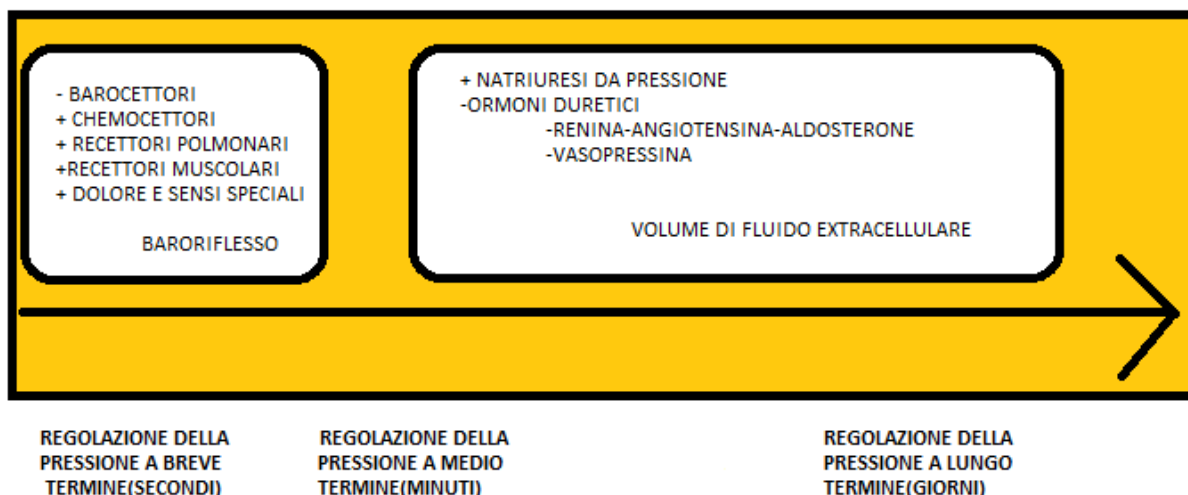


Figura 7 Meccanismi di controllo della pressione, in relazione al loro tempo di risposta

Dal punto di vista del controllo della pressione arteriosa, le due variabili cruciali che determinano la pressione sanguigna arteriosa sistemica sono la gittata cardiaca (CO, il flusso di sangue espulso dal cuore nell'aorta, in l / min) e la resistenza vascolare sistemica (SVR, la resistenza fluidica opposta da il sistema arterioso al flusso di sangue, in mmHg.min / l), attraverso la seguente relazione:

$$BP = CO \cdot SVR$$

Equazione 7

Il raggiungimento di una determinata CO dipende anche da due variabili, frequenza cardiaca (FC, la quantità di contrazioni cardiache per unità di tempo, in battiti / min) e volume di sangue rilasciato dal cuore ad ogni contrazione(SV), cioè

$$CO = HR \cdot SV$$

Equazione 8

Nel CVS di un soggetto, la determinazione della frequenza cardiaca viene eseguita dalla frequenza di attivazione del nodo del seno atriale (il pacemaker naturale del cuore), che risponde allo stimolo del nervo para-simpatico. Il raggiungimento di un determinato volume di ictus dipende da un lato della

contrattilità cardiaca influenzato dal ramo cardiaco del sistema nervoso simpatico e dall'altra parte dal ritorno venoso.

Inteso come la quantità di riempimento cardiaco, il ritorno venoso dipende da quattro variabili principali: dall'innervazione del tono simpatico (inducendo la vasocostrizione venosa delle vene splancniche e cutanee), dal volume del fluido extracellulare (come controllato dai reni), dalla posizione del corpo (modificando il ritorno venoso tramite i cambiamenti di pressione ortostatica) e dall'attività muscolare (aumento del ritorno venoso pompando il sangue dalle vene dei muscoli scheletrici).

Un elemento cruciale della regolazione della pressione sanguigna è il sistema nervoso autonomo (ANS). Attivandosi attraverso due rami opposti (i sistemi simpatico e para-simpatico), l'ANS è in grado di ottenere rapidi aumenti della Pressione arteriosa PA (innervazione della contrattilità del muscolo cardiaco, innervazione del tono del vaso di resistenza e innervazione del tono venoso) o esecuzione di riduzioni molto veloci di BP (innervazione del nodo del seno e, quindi, riduzione della frequenza cardiaca). La quantità di attività elettrica del sistema nervoso autonomo è controllata dalla corteccia cerebrale: confrontando l'equilibrio tra i riflessi del pressore e del depressore con un set-point centrale, i comandi elettrici vengono continuamente inviati al CVS attraverso i diversi percorsi ANS.

I recettori del baro riflesso sono recettori di stiramento situati nelle principali arterie elastiche che segnalano la pressione del polso e i livelli di pressione media della corteccia cerebrale attraverso un riflesso depressore (feedback negativo).

I riflessi pressori, o i riflessi che aumentano la pressione, sono un insieme di meccanismi che interferiscono con il sistema del baroriflesso inducendo un aumento della pressione sanguigna. Sono i recettori chemioterapici (stimolati dall'ipossiemia del sangue arterioso, dall'ipercapnia, dall'acidosi), i recettori di stiramento polmonare (meccanorecettori localizzati al polmone stimolati ad ogni respiro e parzialmente responsabili di aritmia sinusale, cioè l'aumento della frequenza cardiaca a ogni inspirazione), i recettori del lavoro muscolare situati nel muscolo (meccanorecettori che contribuiscono al rapido aumento della frequenza cardiaca nei primi secondi di esercizio, o metaborecettori attivati da sostanze chimiche rilasciate in particolare durante l'esercizio isometrico) e ai recettori del dolore e dei sensi speciali (attivati da dolore somatico o viscerale, freddo, situazioni di allerta e stimolazione sessuale).

La Figura 8 mira ad essere un modello semplificato dei meccanismi di controllo della pressione, facilitando la comprensione della fisiologia alla base dei lavori della tesi corrente.

Un modello completo di controllo CVS è stato proposto da Guyton nel 1972.

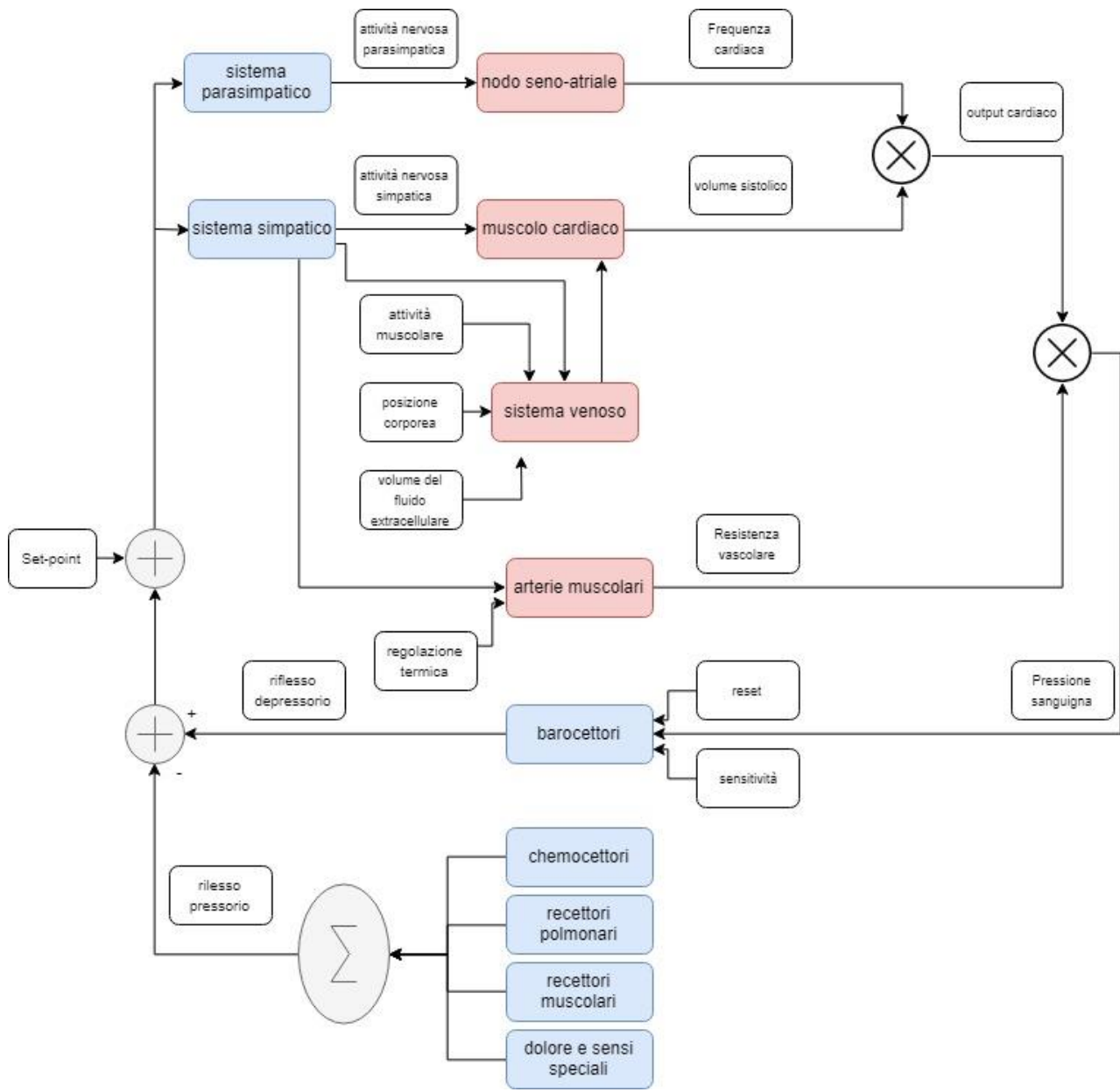


Figura 8 meccanismi di controllo della pressione arteriosa

### 2.5.1 Fattori che determinano i valori sistolici e diastolici

La pressione Sistolica è direttamente proporzionale al volume sistolico, ovvero al volume di sangue pompato dal ventricolo sinistro ad ogni battito, al tasso di eiezione cardiaca e alla distensibilità delle arterie. In particolare, dal momento che la distensibilità arteriale diminuisce con l'età come conseguenza di arteriosclerosi, la crescita della pressione è direttamente correlata con l'età.

Viceversa, la pressione diastolica è determinata dalla resistenza periferica, dalla frequenza cardiaca e dal rinculo elastico arterioso, che in particolare diminuisce con l'età causando una diminuzione della pressione diastolica.

Pertanto, la MAP dipende dal bilancio tra output cardiaco(CO), definito come

$$CO = HR \cdot SV,$$

*Equazione 9*

Considerando  $HR = \text{heart rate}$  e  $SV = \text{stroke volume}$ , e la resistenza periferica ( $R_p$ ), ma anche dal volume totale di sangue e dalla sua distribuzione nella circolazione sistemica.

I benefici nel mantenere dei valori normali la pressione sono numerosi: per esempio, una diminuzione della pressione sanguigna porta alla riduzione del flusso sanguigno e dell'ossigeno che viene portato ai tessuti periferici, causando quindi una disfunzione del sistema cellulare. Viceversa, un aumento della pressione può causare un danno irreparabile agli organi. Di conseguenza per mantenere la pressione nei valori normali, bisogna agire direttamente sui seguenti parametri:

- 1) L'output cardiaco può essere modificato variando il volume sistolico o la frequenza cardiaca;
- 2) La resistenza dei vasi sanguigni può essere variata cambiando il diametro dei vasi, tramite vasodilatazione e vasocostrizione. Inoltre cambiamenti nella viscosità sanguigna o nella lunghezza dei vasi possono alterare la resistenza al flusso sanguigno.

Nel nostro organismo ci sono diversi meccanismi di controllo di questi parametri:

- il centro cardiaco può regolare la pressione sanguigna variando l'output cardiaco (agendo su frequenza cardiaca e contrattilità)

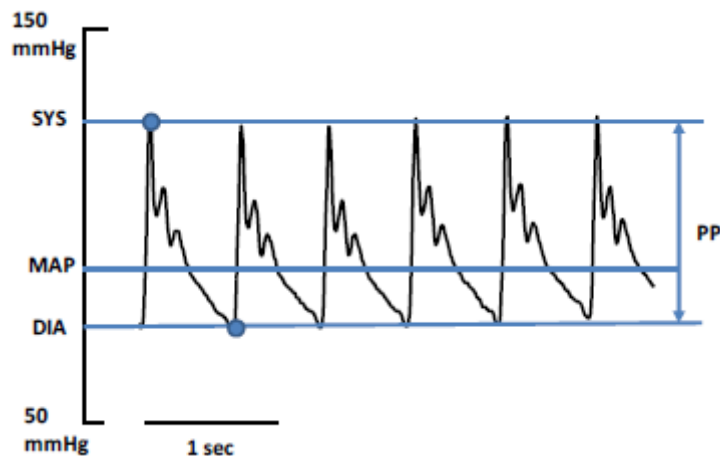
-il centro vasomotorio regola il diametro dei vasi sanguigni, inviando impulsi nervosi ai neuroni motori simpatici (chiamati nervi vasomotori) che innervano i muscoli lisci delle arteriole in tutto il corpo per mantenere il tono vasomotorio, uno stato stazionario di vasocostrizione.

Il sistema cardiovascolare utilizza un sistema sensoriale per controllare lo stato del corpo, ad esempio i barocettori che sono sensori localizzati nel seno carotideo, arco aortico e atrio destro e i chemiocettori, sensori che monitorano i livelli di  $CO_2$  e  $O_2$ . In particolare, quando aumenta la pressione sanguigna, aumenta la frequenza di scarico dei barocettori inducendo il riflesso chiamato baroriflesso che varia sia l'output cardiaco che la resistenza periferica, modificando l'attività del sistema simpatico. Di conseguenza, agendo direttamente su CO e la resistenza periferica si può influenzare la MAP.

## 2.5.2 Relazione tra pressione ed ipertensione

Come è stato descritto sopra, l'intero sistema cardiovascolare (CVS) è dedicato alla regolazione della BP entro un certo range anche durante forti situazioni fisiologiche.

Tuttavia a causa del meccanismo dei battiti del cuore, la pressione arteriosa (PA) non è un singolo valore, ma una serie continua di valori. Nella pratica clinica sono generalmente forniti quattro indicatori rappresentativi dello stato di BP (cfr. figura 9) [15]:



*Figura 9 sei battiti di segnale pressorio, evidenziando i valori di pressione sistolica (sys), diastolica (dia), media (map) e quello dell'impulso (PP)*

- Pressione sistolica (SyS): definita come il valore massimo di un tracciato della pressione arteriosa.
- Pressione diastolica (DIA): definita come il valore minimo di un tracciamento della pressione arteriosa.
- Pressione arteriosa media (MAP): definita come il valore medio di un tracciato della pressione arteriosa, è comunemente approssimata come:

$$MAP = SYS + 2 DIA3$$

*Equazione 10*

- Impulso di pressione (PP): definito come differenza tra SYS e DIA.

La necessità di prognosi e diagnosi della BP è oggi incontestabile [16] e da diversi decenni le misurazioni della Pressione arteriosa sono un compito di routine di qualsiasi esame medico. Come strumento di screening diagnostico, la BP è per definizione il mezzo ottimale per identificare

l'ipertensione. Influenzando circa il 26% della popolazione mondiale [17], l'ipertensione è una malattia umana specifica che aumenta cronicamente la pressione arteriosa oltre i valori normali. L'interesse a rilevare, trattare e controllare l'ipertensione si basa sul fatto che l'aumento della pressione sanguigna è considerato uno dei principali fattori di rischio per la malattia cardiovascolare (CVD): la causa più comune di morte nei paesi sviluppati [18].

L'ipertensione è quindi definita come i livelli di BP al di sopra della normalità. Di fatto, la definizione di soglie ipertensive BP si evolve continuamente secondo nuovi dati empirici registrati in tutto il mondo. Attualmente, le linee guida [14] della European Society of Hypertension (ESH) propongono di classificare i livelli di pressione arteriosa in base a gruppi ottimali, normali, elevati normali e ipertesi utilizzando come valori soglia i valori forniti dalla Tabella 1.

Tabella 1

<b>CATEGORIA</b>	<b>SISTOLICA</b>		<b>DIASTOLICA</b>
<b>OTTIMALE</b>	<120	E	<80
<b>NORMALE</b>	120-129	E/O	80-84
<b>NORMALE-ALTA</b>	130-139	E/O	85-89
<b>IPERTENSIONE GRADO 1</b>	140-159	E/O	90-99
<b>IPERTENSIONE GRADO 2</b>	160-179	E/O	100-109
<b>IPERTENSIONE GRADO 3</b>	≥180	E/O	≥110

I livelli di pressione considerati sono quelli misurati in clinica durante un esame fisico. Tuttavia, come descritto sopra, la pressione sanguigna di un sistema cardiovascolare vivente è un parametro vitale in continua evoluzione. Per questo motivo le singole misurazioni sporadiche della PA da clinica forniscono, nel migliore dei casi, solo una visione parziale della natura dell'ipertensione. Un quadro clinico completo deve essere raggiunto solo misurando la PA durante un'intera giornata di eventi cardiovascolari. Di conseguenza, la misurazione della PA ambulatoria è definita come la misurazione della PA fuori dalla clinica mentre i soggetti svolgono le loro attività quotidiane. Nello stato dell'arte, le misurazioni ambulatoriali forniscono tipicamente valori di PA ogni 20-30 minuti utilizzando dei bracciali oscillometrici brachiali. Sebbene la precisione di tali letture automatiche ambulatoriali possa essere in qualche modo inferiore alle misurazioni svolte in clinica, è stato recentemente accettato che "sebbene la PA misurata in clinica debba essere utilizzata come riferimento, la PA ambulatoriale può migliorare la previsione del rischio cardiovascolare nei pazienti non trattati e trattati" [19]. Come esempio dell'importanza di eseguire misurazioni della PA in un setup di 24 ore, la Figura 10 riproduce alcuni tipici pattern ipertensivi che possono essere facilmente identificati dal monitoraggio ambulatorio, ma che gli esami svolti in clinica potrebbero omettere [20]. Secondo i principi del monitoraggio ambulatoriale, sono state definite anche le linee guida per la stratificazione dell'ipertensione ambulatoriale (vedi Tabella 2).

Le linee guida includono una categoria di ipertensione domestica, che descrive quelle auto-misurazioni isolate eseguite dai pazienti a casa.

Tabella 2

<b>CATEGORIE DI IPERTENSIONE</b>	<b>SISTOLICA</b>	<b>DIASTOLICA</b>
AMBULATORIALE	>140	>90
24-ORE	125-130	>80
DIURNA	130-135	>80
NOTTURNA	>120	>70
CASALINGA	130-135	>85

Secondo i dati e le evidenze fornite da questa sezione, la misurazione ambulatoriale di BP sembra essere un elemento chiave per l'identificazione e la diagnosi di un ampio spettro di casi di ipertensione. Sfortunatamente, l'unico mezzo di misurazione reso oggi giorno disponibile ai medici per eseguire tali misurazioni è la cosiddetta tecnica oscillometrica.

Sebbene non sia sorvegliata, cioè la PA viene misurata automaticamente senza la supervisione del medico, le misurazioni oscillometriche soffrono di due limitazioni principali:

- A causa della sua natura intermittente, le misurazioni della PA oscillometrica sono ottenute solo ogni 20-30 minuti fornendo una visione discontinua dei meccanismi di regolazione della BP.
- A causa della sua natura occlusiva, i dispositivi oscillometrici interferiscono con lo stile di vita dei pazienti creando disagio durante le misurazioni e la polarizzazione dei valori misurati della PA, specialmente durante la notte.

Pertanto, la necessità di una nuova tecnica che consenta la misurazione non controllata, continua e non occlusiva della PA è giustificata, essendo l'obiettivo principale della tesi corrente.

## 2.6 Metodi di misurazione della pressione

Esistono due categorie principali di tecniche di misurazione della pressione: quelli invasive e non invasive.

### 2.6.1 Metodi invasivi

La misurazione invasiva della pressione sanguigna è uno standard che permette una lettura più accurata della pressione sanguigna da battito a battito. È spesso usata quando si verificano rapidi cambiamenti della pressione sanguigna o quando è necessaria la registrazione a lungo termine della pressione arteriosa.

Questo metodo invasivo utilizza il catetere su un ago per inserirsi nell'arteria del paziente per misurare la pressione sanguigna direttamente. Il sistema di trasduzione della pressione si collega al catetere [8].

Le componenti di base del sistema sono cannule intra-arteriose, tubi (che incorporano un sistema di infusione), trasduttore, microprocessore e schermo di visualizzazione. È previsto inoltre un meccanismo per azzeramento e calibrazione .

Sebbene questo metodo sia continuo e accurato, reca disagio nei pazienti. Infatti è necessaria una supervisione continuativa in quanto potrebbe causare gravi emorragie quando il sistema di misurazione è collegato.

Inoltre, è difficile da attuare e c'è la possibilità di infezione e dolore.

Pertanto, è auspicabile sviluppare un metodo non invasivo.

### 2.6.2 Metodi non invasivi

L'analisi dello stato dell'arte sulla misurazione della pressione sanguigna non invasiva inizia con lo studio delle tecniche attualmente esistenti, vale a dire l'ascoltatorio e quella oscillometrica.

#### 2.6.2.1 Metodo ascoltatorio

La tecnica ascoltatoria consiste in:

- Occlusione dell'arteria brachiale con un polsino o bracciale situato nella parte superiore del braccio, a livello sovra-sistolico;
- impedire qualsiasi passaggio del flusso sanguigno attraverso l'arteria brachiale; possono essere usati anche gli arti come la parte superiore della gamba.

Pertanto inizialmente bisogna :

- Posizionare uno stetoscopio sull'arteria appena sotto al bracciale.



- Gonfiare gradualmente il bracciale o la cuffia brachiale, fino a quando non si sente un primo suono allo stetoscopio. La pressione della cuffia brachiale viene quindi associata alla pressione sistolica

- Sgonfiare gradualmente la cuffia brachiale, fino a quando qualsiasi suono scompare completamente.

La pressione del bracciale brachiale corrisponde è infine associata alla pressione diastolica (Figura 10).

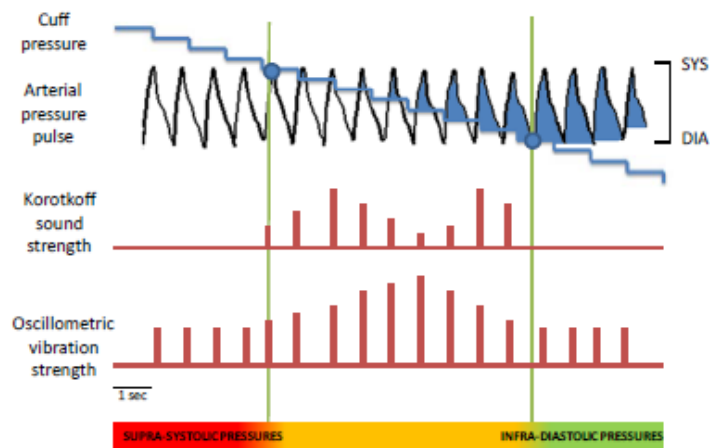


Figura 10 Forza dei suoni di Korotkoff e vibrazioni oscillometriche

La discussione sulla genesi dei suoni di Korotkoff ha motivato una grande quantità di lavori di ricerca teorici e sperimentali [21]. Attualmente, un ruolo cardine in questo ambito è dato dalla miscela di due contributi: da un lato il flusso del sangue a valle del bracciale occluso; dall'altro il movimento delle pareti dei vasi all'arrivo di un impulso di pressione al di sotto del bracciale.

La misura della pressione applicata realmente ad un bracciale brachiale viene eseguita utilizzando una colonna di mercurio (sfigmomanometro a mercurio), una trasmissione meccanica della pressione ad una scala circolare (sfigmomanometro), o manometri elettronici (sfigmomanometro ibrido).

Tuttavia, in seguito a diversi studi clinici, si è giunti alla conclusione che la migliore tecnica di auscultazione standard rimane quella che utilizza lo sfigmomanometro di mercurio [8].

La principale limitazione è che serve un addestramento regolare dell'operatore con lo scopo di ottenere la massima precisione nella misurazione della pressione.

Inoltre il tasso di deflazione della cuffia o bracciale, le dimensioni e il posizionamento del bracciale stesso svolgono un ruolo importante nella precisione della misura [9].

Una versione rivisitata della tecnica ascoltoria è stata recentemente proposta sostituendo la decodifica dei suoni di Korotkoff con l'analisi dei segnali foto-pletismografici rilevati al dito.

Tale approccio ha l'obiettivo di fornire una nuova famiglia di dispositivi che sfruttano la tecnologia ascoltoria, riducendo la quantità di know-how umano richiesto

### *2. 6. 2.2. Misura oscillometrica*

Mirando a superare la natura dipendente dall'operatore delle misurazioni ascoltorie, una rivoluzionaria famiglia di dispositivi automatizzati per misurare la pressione sanguigna fu rilasciata nei primi anni '70 si tratta dei cosiddetti dispositivi oscillometrici.

Questi dispositivi hanno sostituito l'auscultazione dei suoni di Korotkoff mediante l'elaborazione digitale delle oscillazioni di pressione trasmessa dalle arterie al bracciale.

La tecnica consiste quindi in [22]:

1. Posizionare un manicotto di gonfiaggio nella parte superiore del braccio, analogamente al metodo ascoltorio, occludendo l'arteria brachiale a pressioni sovra-sistolica.
2. Sgonfiare gradualmente la cuffia brachiale fino alla pressione infra-diastolica e registrare gli impulsi di pressione trasmessi dalla arteria brachiale al bracciale.
3. Elaborare congiuntamente le serie temporali di impulsi di pressione registrati al bracciale e della serie temporale della pressione di occlusione applicata al bracciale, al fine di determinare la pressione sistolica, una media e un valore di pressione diastolica.

Il fenomeno di misura oscillometrica fu già descritta nel 1876 [22]:le oscillazioni misurate in un manicotto gonfiabile raggiungono la loro massima ampiezza quando la pressione applicata si avvicina alla pressione arteriosa media (Figura 11).

Aumentando o diminuendo la pressione del bracciale diminuirà l'ampiezza delle oscillazioni, che rimarranno anche a sovra-pressione sistolica e diastolica [23].

Quindi, in contrasto con il metodo ascoltorio, questo metodo non è in grado di fornire un'accurata misurazione delle pressioni arteriose né sistolica né diastolica: al fine di superare tale limitazione sono state sviluppate strategie di elaborazione del segnale da parte dei produttori dei dispositivi oscillometrici .

Tuttavia i dettagli e la precisione di questi algoritmi rimangono sconosciuti [23].

Sono stati commercializzati diversi dispositivi oscillometrici posti in posizioni del corpo alternative come il polso: purtroppo, errori di misurazione indotti dalla pressione ortostatica ne limitano l'uso.

Pertanto, anche se i dispositivi da polso sono meno ingombranti rispetto polsini tradizionali brachiali, il loro utilizzo nella routine clinica è piuttosto ridotto.

## 2.7 Metodi di misurazione / stima della pressione arteriosa attraverso tecniche di elaborazione del segnale

La misurazione continua, senza cuffia e non invasiva della pressione arteriosa è più desiderabile per le persone che hanno necessità monitorare regolarmente la pressione del sangue. Negli ultimi anni la ricerca si è focalizzata sulla stima della pressione sanguigna usando altri parametri fisiologici. In questa sezione, sono mostrati metodi quali PTT, segnale PPG foto pletismografico e segnale PCG fono cardiografico.

### 2.7.1 PPG

La foto pletismografia (PPG) è una tecnica ottica non invasiva utilizzata per misurare i cambiamenti di volume sanguigno e costituisce la base dell'ossimetria degli impulsi [24]. PPG sfrutta le proprietà di assorbimento della luce da parte della pelle, quando la luce viene trasmessa in un tessuto[43][24]. La luce emessa viene assorbita dalle strutture all'interno del tessuto e la luce riflessa e assorbita viene rilevata da un sensore (foto rilevatore).

Le strutture mobili all'interno del tessuto generano un assorbimento intermittente, mentre le componenti fisse causeranno un assorbimento relativamente costante.

Di conseguenza La luce rilevata con la foto pletismografia è quindi composta da una componente alternata (AC) e da una componente costante (DC): la componente AC rappresenta il sangue arterioso, che cambia il volume in modo sincrono con il ciclo cardiaco (composto da sistole e diastole) ; quella DC invece è il risultato del assorbimento della luce costante da parte delle strutture fisse quali il sangue venoso e il tessuto circostante.

Un esempio di questo segnale è illustrato nella Figura 11 sottostante:

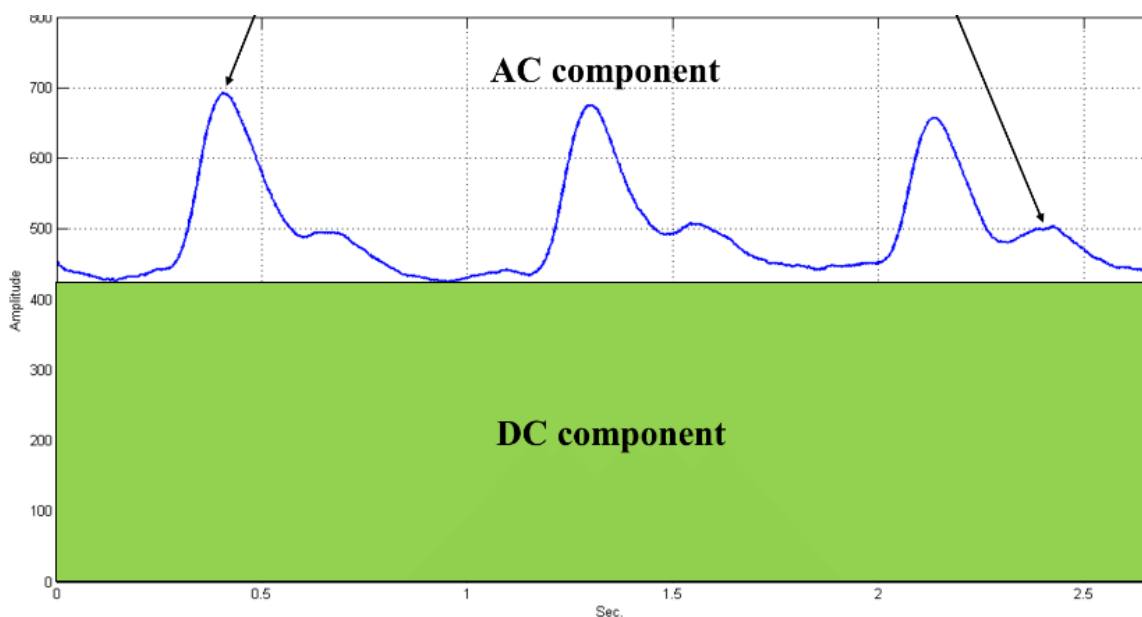


Figura 11 Esempio di segnale PPG in cui sono evidenziate le componenti AC e DC

### 2.7.1.1 Principi della foto pletismografia

La foto pletismografia (PPG) è una tecnica ottica che sfrutta l'assorbimento ottico dei tessuti per esprimere variazioni nel volume del sangue.

Come sopra indicato, l'azione del cuore può essere divisa in due periodi noti come sistole e diastole: la sistole è il periodo in cui il sangue è stato appena espulso dal ventricolo sinistro del cuore. In questa fase le arterie si estendono a causa dell'alta pressione esercitata dal sangue arterioso. Questa pressione aumenta fino a raggiungere un massimo e diminuisce prima dell'impulso successivo. Quando la pressione inizia a diminuire, inizia la fase diastolica: la pressione diminuisce fino a raggiungere un minimo, corrispondente alla minima distensione delle arterie.

La foto pletismografia sfrutta i cambiamenti nell'assorbimento della luce durante il ciclo cardiaco tra sistole e diastole.

La parola pletismografo è una combinazione di due parole greche antiche 'pletismos', che significa aumento, e 'grafico', che significa scrivere.

Hertzman e Spielman sono stati i primi ad usare il termine "foto pletismografia" e hanno suggerito che il risultante "pletismogramma" rappresentasse cambiamenti volumetrici nei vasi sanguigni, osservando che la luce che passa attraverso il tessuto biologico subisce cambiamenti ciclici di intensità [25][42]. Un esempio simile e più pragmatico di questo fenomeno può essere osservato posizionando un dito su una fonte di luce bianca fredda.

L'intensità della luce passante attraverso il dito oscilla a causa dei cambiamenti nel sangue arterioso (cioè la sistole-diastole).

Negli ultimi venti anni, sono stati pubblicati numerosi articoli riguardanti il PPG: la popolarità di questo argomento è dovuto al fatto che la foto pletismografia ha importanti implicazioni per un gran numero di applicazioni nello studio del sistema cardiovascolare, nel monitoraggio dei parametri vitali e nel rilevamento della saturazione dell'ossigeno.

Per esempio negli ultimi anni 90, la quantità di ossigeno nel sangue è diventata un parametro vitale da misurare durante l'anestesia [44].

Dal momento che si tratta di una tecnica ottica, la foto pletismografia richiede un fascio di luce che viene emesso per mezzo di diodi laser o diodi LED.

Quando la luce interagisce con i tessuti, si verificano meccanismi complessi come la riflessione, la dispersione e l'assorbimento[46]: quest'ultimo ha il più forte impatto sulle misurazioni PPG, mentre la riflessione e la dispersione sono meno evidenti.

Il principio fondamentale del PPG consiste nella differenza di sensitività del sangue e dei tessuti ad onde luminose a diverse lunghezze d'onda[45].

Un foto rilevatore sensibile come un fotodiodo o fototransistore viene utilizzato per rilevare la luce eccitante il tessuto permettendo di misurare un segnale fisiologico.

Questo segnale è noto come fotopletismogramma e la sua caratteristica principale è l'intensità alternata, che riflette il ciclo cardiaco. Durante la sistole, l'aumento del sangue arterioso viene misurato nel fotopletismogramma come una diminuzione dell'intensità della luce dovuta a un maggiore assorbimento (cioè maggiore quantità di sangue sotto il sensore); viceversa, durante la diastole, il sangue nelle arterie raggiunge la sua presenza minima e questo corrisponde a una diminuzione dell'assorbimento misurato dal foto rivelatore. Un fotopletismogramma grezzo acquisito da un dito è raffigurato nella Figura 12, insieme alle caratteristiche principali del segnale. La figura mostra anche la versione capovolta del segnale, che viene eseguita per far assomigliare il fotopletismogramma alla forma d'onda della pressione arteriosa (ABP).

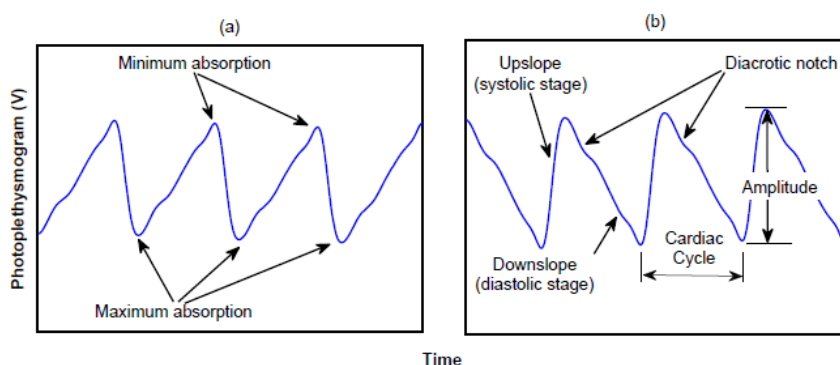


Figura 12 (a) PPG originale (b) PPG rovesciato

Il fotopletismogramma può essere diviso approssimativamente in due fasi. Lo stadio iniziale è la salita coincidente con la fase sistole del ciclo cardiaco. In questa fase, il segnale aumenta fino a raggiungere un massimo. Il secondo stadio corrisponde alla fase diastolica e appare come una

diminuzione del segnale (discesa). In questa fase, nel caso di soggetti sani, si può osservare un'inflessione, nota come tacca dicrotica (dicrotic notch).

Da un punto di vista più fisico, la generazione del fotopleletismogramma può essere attribuita alla legge Lambert-Beer, che afferma che l'intensità della luce rilevata  $I$  è proporzionale alla concentrazione della sostanza  $c$  e alla distanza percorsa dal fascio di luce  $d$ .

$$I = I_0 e^{-\varepsilon c D}$$

*Equazione 11*

dove  $I_0$  è l'intensità della luce emessa ed  $\varepsilon$  è il coefficiente di estinzione specifico (o assorbimento molare) della sostanza, esprimendo le proprietà di assorbimento della sostanza.

Durante il ciclo cardiaco, la quantità (concentrazione) di sangue nell'area di misurazione cambia nel tempo e la distanza percorsa dalla luce varia a causa della distensione delle arterie. Il ciclo continuo di sistole e diastole, causando sia variazioni nel volume sanguigno che nei diametri delle arterie, genera il cambiamento nell'intensità luminosa rilevata espressa dal segnale PPG. Inoltre, la diversa direzione delle cellule rosse del sangue durante la sistole e la diastole possono causare cambiamenti nella riflessione della luce, contribuendo così al segnale complessivo.

#### *2.7.1.2 Componenti del fotopleletismogramma*

Sebbene il fotopleletismogramma sia noto per la misurazione dei cambiamenti del volume del sangue arterioso, il segnale non è composto esclusivamente dal contributo del sangue arterioso. La luce interagisce con diverse strutture tissutali e queste interazioni sono rappresentate nel fotopleletismogramma. Una rappresentazione schematica del contributo di diverse strutture tissutali è illustrata nella figura 13. Da tale figura si può osservare come il segnale possa essere diviso in due componenti: alternata (AC) e continua (DC).[24]

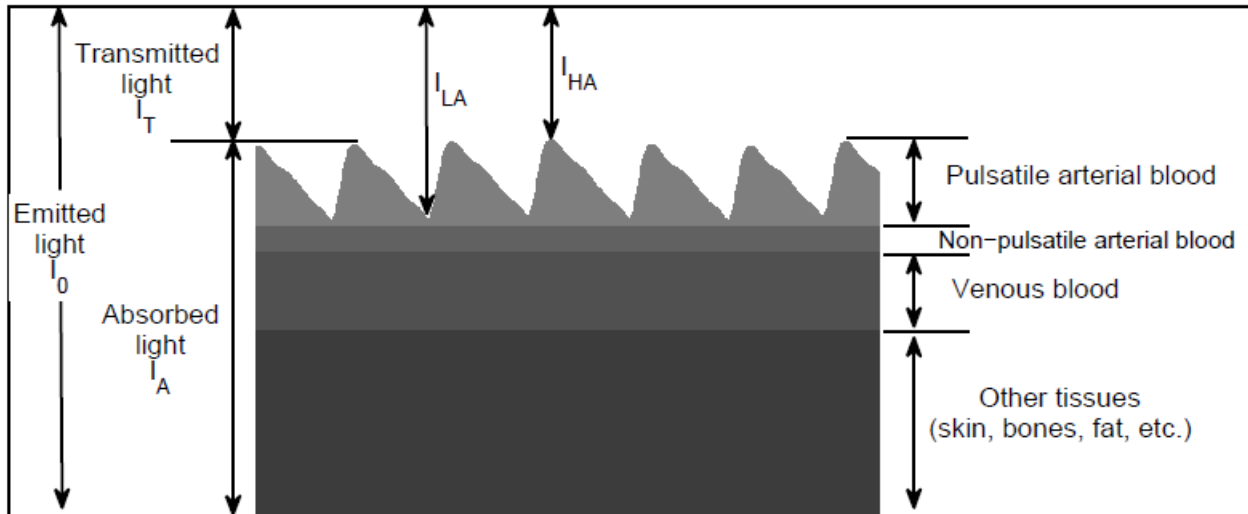


Figura 13 Distribuzione dell'assorbimento della luce e dell'attenuazione nella foto pletismografia

La luce trasmessa subisce cicli di massima (I<sub>HA</sub>) e basso assorbimento (I<sub>LA</sub>) a causa della pulsazione del sangue arterioso. L'alternanza di assorbimento costituisce il componente alternativo del segnale PPG

### Componente alternata(AC)

La componente AC alternata (da questo punto, AC PPG) rappresenta le variazioni di volume del sangue a causa della pulsazione delle arterie e assomiglia alla forma d'onda della pressione arteriosa sangue [24]. Un esempio di AC PPG è illustrato nella figura 14.

Questa componente è caratterizzata dalle continue oscillazioni che rappresentano le fasi sistoliche e diastoliche, ed è quindi sincrona con il ciclo cardiaco. L'AC PPG ha caratteristiche distinte per ogni soggetto e quando viene misurato da posizioni diverse (ad esempio dito, fronte, orecchio).[47]

L'AC PPG viene spesso erroneamente considerato come l'unica componente del segnale PPG e può essere utilizzato per diverse applicazioni. L'utilizzo primario del PPG AC è la stima della saturazione arteriosa dell'ossigeno da pulsossimetria.

Rappresentando le pulsazioni arteriose durante il ciclo cardiaco, questa componente è anche ampiamente utilizzata per la stima della frequenza cardiaca o può essere utilizzata per valutare le aritmie. L'ampiezza della componente alternata varia in base allo stato vascolare delle arterie; per esempio, diminuisce durante vasocostrizione o aumenta durante la vasodilatazione [25].

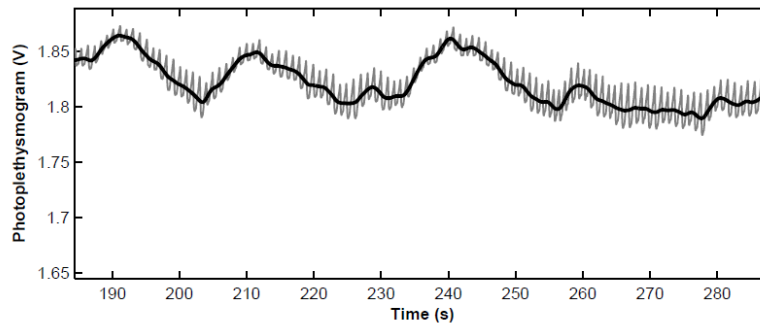


Figura 14 Segnale PPG grezzo in cui la piccola componente pulsatile AC (grigia) si sovrappone a quella continua DC (nera)

### Componente continua DC

La componente AC PPG costituisce solo l'1-2 % della luce totale rilevata. Come si può vedere dalla Figura 14, la maggiore percentuale di assorbimento della luce deriva dall'interazione della luce con altri tessuti.

Infatti le strutture relativamente statiche come la pelle e le ossa hanno un ruolo centrale nell'assorbimento, creando così un offset del fotoplethysmogramma, noto come componente DC [24].

La figura 15 mostra un esempio di PPG non elaborato (AC - DC) acquisito dal dito di un soggetto sano. La componente AC prevale sulla componente continua DC lentamente variabile, che riflette l'assorbimento (relativamente costante) di strutture diverse.

Sebbene la PPG DC sia solitamente filtrata ed utilizzata per la normalizzazione nei sistemi di elaborazione PPG convenzionali, questa contiene preziose informazioni fisiologiche.

Difatti questa componente rappresenta la quantità di volume di sangue sotto il sensore, quindi può fornire informazioni sull'accumulo del sangue (o che scorre) sotto il sensore

Il PPG DC oscilla alle basse frequenze, in modo sincrono con la respirazione. Questo effetto è creato da variazioni nella resistenza del flusso sanguigno venoso, causate dai cambiamenti nella pressione intra toracica durante la ventilazione.

Le variazioni indotte dalla respirazione rappresentano il movimento venoso del sangue. Dal componente DC PPG inoltre possono essere estratte anche altre oscillazioni spontanee a frequenze più basse rispetto alla respirazione. Queste piccole oscillazioni di frequenza si verificano nell'intervallo 0,01-0,5 Hz e sono state correlate a meccanismi di regolazione mediati dal sistema nervoso simpatico come le onde Mayer, regolazione della pressione sanguigna, o termoregolazione.



### 2.7.1.3 Modalità di misurazione della PPG

#### Strumenti

La maggior parte degli strumenti PPG sono costituiti da un sensore optoelettronico che viene applicato al paziente e da un sistema basato su microprocessore (MBS) che elabora e visualizza la misurazione. Il sensore optoelettronico di solito contiene diodi a bassa tensione e ad alta intensità a emissione di luce (LED) come fonti di luce per illuminare un'area di tessuto e un fotodiodo come ricevitore di luce per convertire un segnale ottico in un segnale elettrico. La luce del LED viene trasmessa attraverso il tessuto sul sito del sensore. Una porzione di luce viene assorbita dalla pelle, dal tessuto, dall'osso e dal sangue. Il fotodiodo, in risposta al segnale ottico del LED, misura la luce trasmessa. Il segnale elettrico al fotodiodo viene amplificato e quindi filtrato per rimuovere il rumore elettrico e ambientale, e quindi digitalizzato da un convertitore analogico-digitale (ADC). Il segnale digitale viene elaborato dal microprocessore per identificare ogni impulso.

A seconda della configurazione del sistema composto da emettitore (LED) e foto rivelatore, ci sono due modalità con cui le misurazioni PPG possono essere eseguite, note come modalità di trasmissione e riflessione[26], presentate in figura 15: (a) *Riflessione* e (b) *trasmissione*

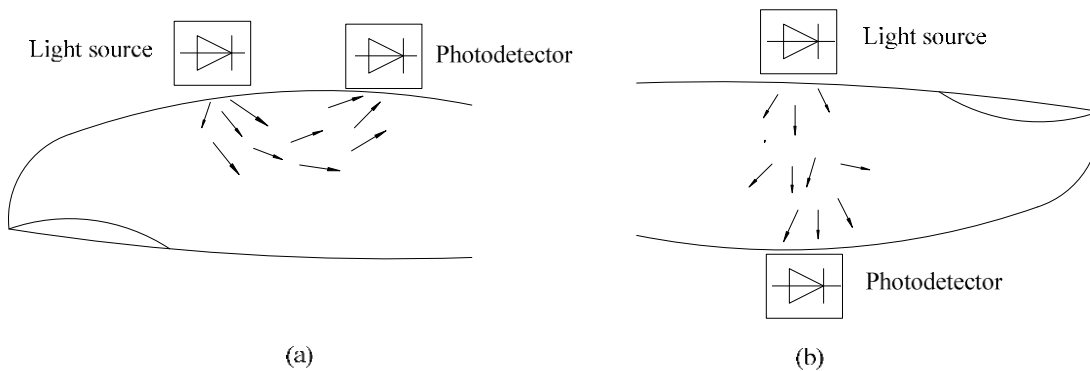


Figura 15 Modalità di rilevamento del segnale PPG

#### **Modalità di trasmissione**

#### **Principi**

Nella modalità di trasmissione, il tessuto viene irradiato dalla luce e l'intensità della luce viene misurata da un foto rivelatore sull'altro lato del tessuto. Un impulso di sangue aumenta sia la densità

ottica che la lunghezza del percorso attraverso il tessuto illuminato, diminuendo l'intensità della luce rilevata dal sensore. Normalmente, le sonde di trasmissione sono posizionate sul dito, sull'orecchio o sul naso del soggetto. [45]

### ***Posizionamento del sensore***

Il posizionamento del sensore nelle modalità di trasmissione è stato discusso nella letteratura [26][43][59][60][61]. L'autore ha indicato che il sensore deve essere posizionato in linea con la fonte di luce per rilevare la massima quantità della luce trasmessa, in quanto il fotodiodo deve rilevare la luce trasmessa attraverso il tessuto.

Inoltre, il fotodiodo deve essere posizionato il più vicino possibile alla pelle senza esercitare forza sul tessuto. L'autore ha evidenziato diversi fattori che influenzano la forza di contatto: in primo luogo, la quantità di forza applicata dalle sonde riutilizzabili è molto maggiore della quantità di forza applicata dalle sonde usa e getta; in secondo luogo, la forza applicata dipende anche dai materiali utilizzati per produrre una particolare sonda e anche dall'azienda che produce le sonde. Se la forza esercitata dalla sonda è significativa, il sangue sotto il tessuto dove viene posizionata la sonda può coagulare a causa della pressione esterna applicata. Inoltre se la distanza tra la sorgente luminosa e il fotodiodo aumenta, la quantità di luce rilevata diminuirà a causa dell'aumento della lunghezza del percorso ottico ( legge di Beer-Lambert) .

### ***Modalità di riflessione***

#### ***Principi***

Nella modalità di riflessione PPG, la sorgente luminosa e il foto rilevatore sono posizionati sulla superficie della pelle in modo adiacente.

L'illuminazione ricevuta dal foto rilevatore è il risultato della luce riflessa proveniente dall'interno del tessuto ad alta dispersione. Inoltre è utilizzato anche uno scudo opaco posizionato tra la strumentazione ottica per evitare qualsiasi illuminazione diretta dalla sorgente luminosa al foto rilevatore senza prima passare attraverso il tessuto. Questa configurazione consente la misurazione in più posizioni sul corpo che non è accessibile utilizzando la modalità di trasmissione PPG. Per una misurazione accurata, la sonda deve essere fissata saldamente sulla pelle, e quindi i siti di misurazione devono avere una superficie piana e ampia, ad esempio il torace, la fronte e gli arti. [45]

### ***Posizionamento del sensore***

Uno dei requisiti nella progettazione di un sensore PPG di riflessione è quello di determinare la distanza ottimale tra la sorgente luminosa e il foto rilevatore. Ovviamente, questa distanza dovrebbe essere tale da rilevare i fotopletismogramma con componenti pulsatili massimi e minimi. Questi componenti pulsatili dipendono non solo dall'impulso di sangue sistolico nel letto vascolare periferico, ma anche dalla quantità di sangue arterioso nel tessuto illuminato.

Per tali motivi il posizionamento del sensore fu approfondito in letteratura [26][43][59][60][61].

Ci sono due tecniche che possono migliorare la qualità del pletismogramma [26]. Un modo è quello di utilizzare una sorgente luminosa pilotata in corrente, che determina la profondità di penetrazione efficace della luce incidente e aumentare l'intensità della luce. Per una determinata separazione sorgente luminosa/foto rilevatore, un letto vascolare pulsatile più grande sarà illuminato utilizzando livelli più elevati di luce incidente. Di conseguenza i segnali PPG riflessi conterranno un componente AC più grande. Tuttavia la massima dissipazione di potenza è un limite di tale soluzione.

L'altro modo è quello di posizionare il foto rilevatore vicino alla fonte luminosa. Questo metodo alternativo però può saturare il fotosensore, principalmente a causa della grande componente DC ottenuta dalla dispersione multipla dei fotoni dell'onda luminosa incidente da parte dello strato senza sangue e dagli strati epidermici nella pelle.

Pertanto, la scelta di una particolare distanza di separazione comporta un compromesso.

In sintesi, è possibile ottenere un pletismogramma più grande posizionando il fotodiodo più distante dalla sorgente luminosa, mentre una sorgente luminosa pilotata in corrente è necessaria per superare l'assorbimento dovuto all'aumento della lunghezza del percorso ottico.

### **PPG registrati in diverse condizioni**

Diversi studi hanno messo in evidenza che i segnali PPG provenienti da diversi siti del corpo hanno diverse qualità del segnale [48] e forma d'onda[49]: pertanto si è giunti alla conclusione che la suddetta forma d'onda sia influenzata dal sito di misurazione di PPG.

La differenza tra forme d'onda del segnale PPG registrati in siti del corpo diversi (dito della mano, dito del piede, fronte e lobo dell'orecchio) è stata studiata nell'ambito della diagnosi clinica e del trattamento [50][51][52].

Il sistema PPG multisito, in cui i segnali PPG vengono misurati simultaneamente sulle dita della mano, dita dei piedi e lobi dell'orecchio, è stato sviluppato per studiare la malattia dell'arteria periferica[53], il fenomeno di Raynaud e la sclerosi sistemica [54] e la sclerosi di Takayasu arterite [55].

Inoltre, la forma d'onda PPG è influenzata anche dall'artefatto respiratorio: l'ampiezza, la frequenza e la linea di base della forma d'onda PPG sono modulate dalla respirazione [56].

Infatti, rispetto alla situazione di respirazione normale, nel caso di respirazione lenta e profonda è stato riscontrato come le fluttuazioni di ampiezza del segnale PPG fossero amplificate[57].

Recentemente sono stati condotti studi volti a evidenziare gli effetti del sito di misurazione e del sistema respiratorio (nel caso di respiro normale e profondo) sulle caratteristiche della forma d'onda PPG. [27]

Gli esperimenti sono stati eseguiti in una tranquilla sala di misurazione presso la Anglia Ruskin University. Dopo un rilassamento di 10 minuti dove i pazienti sono rimasti seduti, sono stati misurati i valori sistolici e diastolici BP (SBP e DBP) .

Successivamente, è stata effettuata la registrazione del segnale PPG con i soggetti sdraiati.

I risultati così ottenuti sono riportati in figura 16.

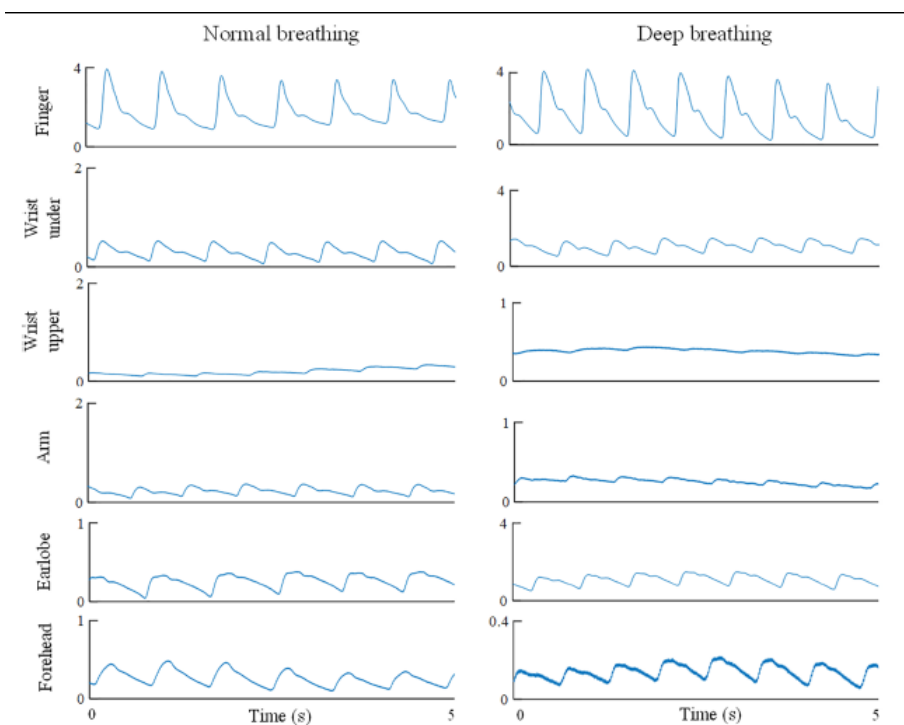


Figura 16 PPG registrato in siti diversi e in condizione di respiro normale e profondo

Questi studi in primo luogo hanno evidenziato come le caratteristiche della forma d'onda PPG erano più analizzabili nel caso della respirazione normale che in respirazione profonda.

Inoltre si è scoperto che, in entrambe le condizioni respiratorie, i siti di misura di dito e lobi dell'orecchio hanno prodotto segnali PPG migliori: pertanto Il dito e il lobo dell'orecchio sono

raccomandati come siti di misurazione relativamente migliori per la derivazione delle caratteristiche di forma d'onda identificabili.

### **Applicazioni cliniche del segnale PPG**

La foto pletismografia è una tecnica utilizzata in ambiti clinici differenti, tra cui il monitoraggio di parametri vitali, come saturazione del sangue, frequenza cardiaca, pressione sanguigna, frequenza respiratoria.

Questa sezione si focalizza soprattutto sull'estrazione dei parametri riguardanti la frequenza cardiaca, la pressione sanguigna e la saturazione dell'ossigeno nel sangue, che rivestono un ruolo fondamentale nella suddetta tesi.

### **Frequenza cardiaca**

La componente pulsatile del segnale PPG è sincrona con il ciclo cardiaco e di conseguenza è possibile ricavare informazioni sulla frequenza cardiaca a partire dalla componente AC[24][58][61].

Esistono due metodologie per estrarre la frequenza cardiaca dal pletismogramma, uno nel dominio del tempo e l'altro in frequenza[24].

Nella figura 17 vengono illustrati entrambi i metodi di stima della frequenza cardiaca.

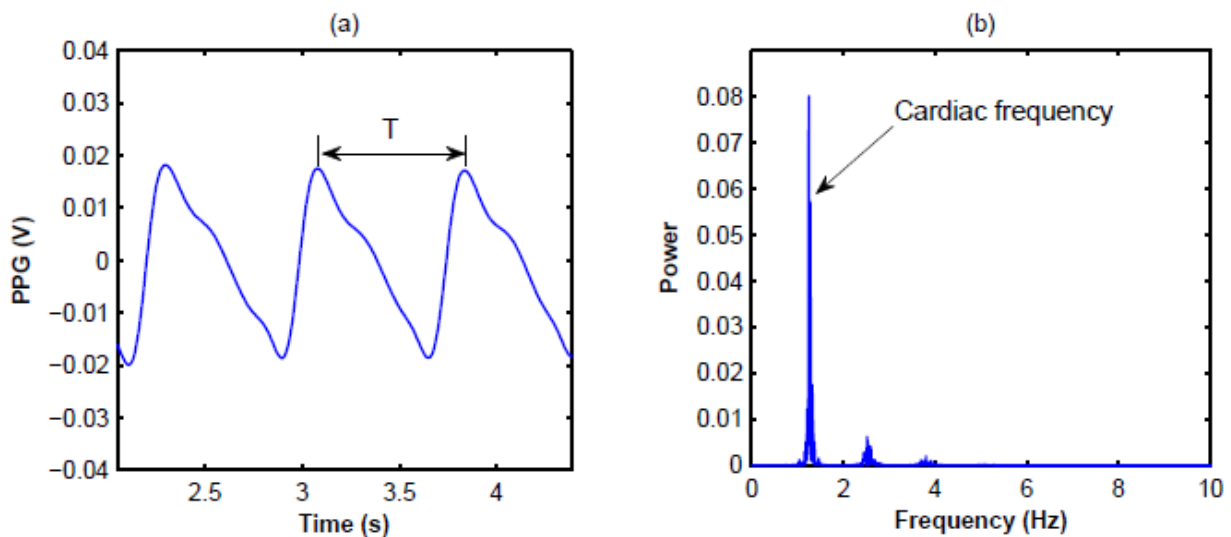


Figura 17 Metodi di stima della frequenza cardiaca: (a), il periodo beat-to-beat  $T$  viene calcolato dalle posizioni temporali del segnale PPG, mentre nel dominio della frequenza (b), il picco della frequenza cardiaca viene estratto dagli spettri di potenza del segnale

Nel dominio temporale (a), il periodo beat-to-beat T viene calcolato dalle posizioni temporali del segnale PPG, mentre nel dominio della frequenza (b), il picco della frequenza cardiaca viene estratto dagli spettri di potenza del segnale.

La frequenza cardiaca può essere stimata in generale a partire di segnali PPG acquisiti in diverse posizioni; tuttavia il dito, l'avambraccio e il polso sono considerati i punti migliori per rilevare il segnale in quanto il segnale PPG è meno influenzato dall'artefatto respiratorio.

Inoltre il segnale PPG può essere utilizzato in parallelo con quello ECG per poter controllare la presenza di possibili aritmie[62], mentre la variabilità tra due battiti successivi di un segnale PPG può essere utilizzato per ricavare informazioni sulla variazione della frequenza cardiaca[28][61].

Il principale problema sta nella accuratezza della misura di tale frequenza nel caso di un significativo artefatto di movimento o aritmia cardiaca.[24]

### **Stima della pressione sanguigna arteriosa**

La foto pletismografia può essere utilizzata anche per misurare la pressione sanguigna arteriosa tra due battiti (ABP) [29][63].

Il metodo è basato sulla occlusione della parete dell'arteria del dito, combinando sia principi ottici(foto pletismografia) che meccanici(occlusione). In questa situazione le componenti ottiche che misurano i segnali PPG ad infrarossi sono racchiuse in una cuffia sul dito.

All'inizio della misura viene gonfiata questa cuffia, correlando la pressione di gonfiaggio con i segnali AC and DC PPG rilevati dal sensore ottico.

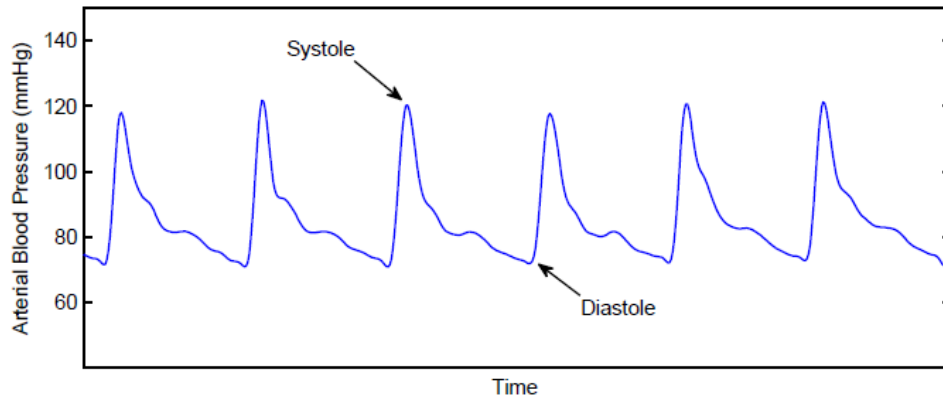
Questa fase di calibrazione permette di misurare la pressione della cuffia dalla quale è possibile misurare la pressione arteriosa sul dito e sono apportati piccoli aggiustamenti ad intervalli regolari durante le misure. [63]

In altri strumenti questa fase di calibrazione iniziale è realizzata ponendo la cuffia sulla avambraccio[64].

Per determinare l'accuratezza della misura, il metodo è comparato con le misure sperimentali invasive (mediante l'uso di cateteri sull'arteria,) e non invasive (metodo ascoltatorio) della pressione sanguigna, mostrando ottimi livelli di accuratezza [63] ,[64], [65].

Tuttavia, il principale vantaggio del metodo è la possibilità di tracciare, in maniera non invasiva e prolungata nel tempo, le variazioni della pressione sanguigna tra due battiti successivi.

La Figura 18 mostra un esempio di misurazione continua di pressione arteriosa tra due battiti.



*Figura 18 Esempio di misura della pressione a partire dal segnale PPG*

### **Saturazione dell'ossigeno nel sangue**

La pulsossimetria rappresenta uno dei progressi tecnologici nel monitoraggio clinico dei pazienti negli ultimi decenni [26].

Il principio su cui è basata è l'uso delle misurazioni PPG per ottenere informazioni sulla saturazione dell'ossigeno nel sangue (SpO<sub>2</sub>) e frequenza cardiaca [66].

Al giorno d'oggi, viene utilizzata in molti ambienti clinici diversi, tra cui ospedali, ambulatori, nella medicina dello sport e nelle cliniche veterinarie.

Kyriacou [67] ha descritto il principio di base del funzionamento, la tecnologia di misurazione e le sue applicazioni cliniche. Altre recensioni precedenti di pulsossimetria sono state scritte [68], [69]. SpO<sub>2</sub> può essere determinato utilizzando un led a luce rossa che emette luce visibile e poi analizzando la luce infrarossa emessa attraverso il tessuto vascolare, con un rapido passaggio tra le lunghezze d'onda.

Le ampiezze dei segnali AC sono sensibili ai cambiamenti in SpO<sub>2</sub> a causa delle differenze nell'assorbimento della luce di ossiemoglobina HbO<sub>2</sub> ed emoglobina Hb a queste due lunghezze d'onda (rosso e infrarosso).

A partire dal loro rapporto di ampiezza, e dalle componenti DC del segnale PPG, può essere stimata la SpO<sub>2</sub>.

Questa tecnica è basata sull'assunto che la componente pulsatile del segnale PPG sia influenzata dai cambiamenti di volume sanguigno nell'arteria in corrispondenza di ogni battito cardiaco.

Tuttavia la pulseossimetria presenta alcuni limiti: infatti la tecnica si basa sulla presenza di un impulso periferico, inoltre le misure di saturazione dell'ossigeno possono essere influenzate da desossiemoglobina, e la sua accuratezza è notevolmente ridotta a bassi livelli di saturazione.[24]

## ***Limitazioni della PPG***

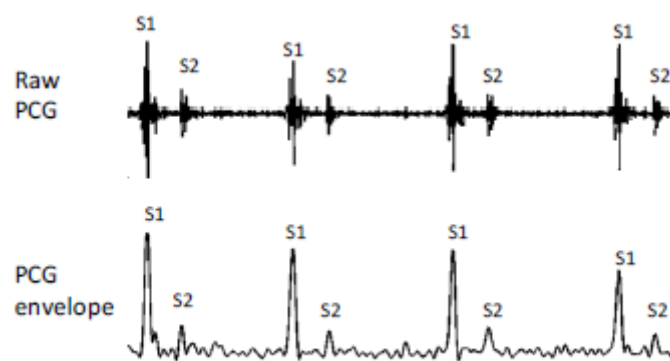
Sebbene la fotopleletismografia abbia assunto un ruolo fondamentale nell'ambito clinico, questa presenta alcune limitazioni[24]:

- artefatti di movimento e posizionamento del sensore: il segnale PPG è influenzato dagli artefatti di movimento che devono essere ridotti durante la misura. Inoltre i sensori del segnale PPG a riflessione devono essere incollati sulla pelle e ogni rilevazione può essere influenzata dall'influenza della luce dell'ambiente.
- Perfusionazione periferica: i segnali PPG acquisiti in siti periferici quali dita possono essere influenzati dalla vasocostrizione causata dalla perfusione: durante questo stato di perfusione infatti la qualità del segnale è molto ridotta.

## 2.7.2 PCG

La fonocardiografia (PCG) è una tecnologia elettroacustica che consente la misurazione e l'analisi dei suoni cardiaci. I suoni del cuore erano già conosciuti da Ippocrate, che descriveva una serie di suoni quando applicava l'orecchio direttamente sul torace del paziente. PCG mira a migliorare questa semplice tecnica fornendo misure quantitative e ripetibili di suoni e soffi cardiaci [31].

Nel contesto della tesi presentata, il segnale PCG è una tecnologia chiave per fornire stime sul tempo di apertura della valvola aortica. Nella figura 19 un esempio di segnale PCG.



*Figura 19 Esempio di segnale PCG*



## ***Genesi dei suoni del cuore***

La genesi dei suoni del cuore è legata alla propagazione delle vibrazioni originate dall'attività meccanica del cuore verso la superficie del torace. In particolare, la chiusura delle valvole cardiache è considerata la principale fonte di suoni cardiaci [32]: la vibrazione simultanea della valvola, delle strutture cardiache adiacenti e del sangue circostante che si verificano durante l'evento di chiusura si propaga rapidamente attraverso il torace come un suono acustico, cioè vibrazione, onda (teoria cardiogenica). Tradizionalmente sono stati documentati due suoni cardiaci: i cosiddetti suoni cardiaci S1 e S2 (vedi Figura 20). A causa della loro alta intensità, questi suoni cardiaci possono essere identificati mediante semplice auscultazione del torace. Gli effettivi eventi meccanici cardiaci che generano i suoni cardiaci S1 e S2 sono qui descritti:

- Il suono del cuore S1 è originato durante la contrazione ventricolare ed è il composto di quattro eventi [33]:
  - Innanzitutto, l'accelerazione del sangue dai ventricoli verso gli atri.
  - la chiusura delle valvole atrioventricolari e il successivo ritorno del sangue al ventricolo.
  - le oscillazioni generate nell'aorta e nell'arteria polmonare generata durante l'apertura delle valvole aortiche e polmonari.
  - la rapida espulsione turbolenta del sangue nell'aorta.
- Il suono cardiaco S2 è originato alla fine della sistole cardiaca ed è il composto di due eventi: la chiusura della valvola aortica e la chiusura della valvola polmonare e il ritardo temporale tra questi due eventi che varia durante il ciclo respiratorio [32].

Una descrizione dei suoni del cuore, dei soffi e dei modelli matematici è fornita in [32].

## ***Acquisizione di segnali fono-cardiografici***

L'esame medico dell'attività cardiaca è attualmente eseguito con uno stetoscopio, un puro sensore meccanico che trasduce le vibrazioni sulla superficie del torace in onde acustiche che possono essere ascoltate da un medico. Lo stetoscopio consiste quindi di una superficie a contatto con il corpo (trasduttore) e di un tubo che propaga onde acustiche verso un auricolare(vedi figura 21). Sfortunatamente, gli stetoscopi richiedono una esperienza non trascurabile e formazione per la corretta valutazione del suono e hanno lo svantaggio di distorcere il suono cardiaco originale mentre si propaga dalla superficie a contatto con il corpo verso gli auricolari, ad esempio tramite un trasferimento dipendente dal dispositivo.

La fonocardiografia (PCG) mira a superare i limiti dei metodi di auscultazione misurando i suoni del cuore direttamente sulla superficie del torace e convertendoli in segnali elettrici(vedi figura 20). Sono state proposte due tecnologie per acquisire suoni cardiaci, in particolare accelerometri piezoelettrici e microfoni. Parametri come la risposta in frequenza e la frequenza di risonanza determinano le caratteristiche di ciascun sensore. La digitalizzazione dei segnali elettrici generati dai

cosiddetti fonocardiografi viene effettuata tramite moduli elettronici di acquisizione del segnale standard [32].

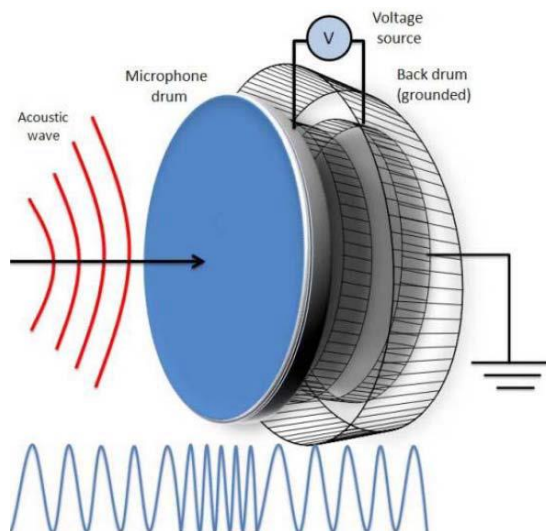


Figura 20 Principi di misurazione del segnale PCG

### 2.6.5.3 PPT: PULSE TRANSIT TIME

L'utilizzo della foto pletismografia PPG permette, idealmente, di rilevare quando un impulso sanguigno arriva in un certo punto del corpo. Così, negli ultimi anni ci si è focalizzati sullo studio di questo segnale nel tempo, utilizzando anche più segnali diversi.

Il Pulse Transit Time (PTT) è il parametro più utilizzato per studiare il tempo di ritardo tra due segnali.

In relazione all'analisi da effettuare, il PPT viene definito in diversi modi; in generale è definito come il periodo temporale necessario per un singolo impulso che parte da un punto per raggiungere un sito più periferico.

Per misurarlo, vengono utilizzati due sistemi ottici collocati in un sito periferico, a distanza fissa, e si calcola lo shift temporale dell'onda pressoria; inoltre è anche possibile calcolare la velocità dell'onda di impulso (PWT).

In aggiunta è utile calcolare il tempo necessario per un singolo impulso che parte dal cuore, per raggiungere un sito distale: questo ritardo è chiamato pulse arrival time (PAT), come si può notare nella **Errore. L'origine riferimento non è stata trovata.** 22 [24]. Di solito, un segnale ECG viene utilizzato per rilevare il punto di partenza (l'onda R in particolare), mentre un sistema ottico (come quello utilizzato per PPG) rileva l'arrivo dell'impulso alla periferia; in generale, il piede del segnale PPG viene utilizzato per indicare il momento di arrivo [35]. Nella tesi corrente invece viene utilizzato un segnale PCG con il medesimo obiettivo.

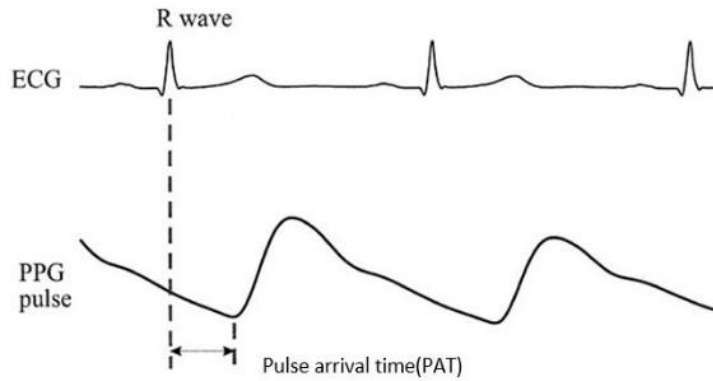


Figura 21 Definizione del PulseArrivalTime(PAT)

Considerando così due diversi segnali , è possibile stimare il PTT utilizzando la seguente equazione:

$$PWV = \frac{D}{PTT}$$

Equazione 12

dove D è la distanza tra due siti, PPT come il tempo necessario all'impulso per raggiungere il sito periferico e la PWV come la Pulse Wave Velocity [36].

In aggiunta, è importante evidenziare la relazione tra la PWV e le caratteristiche Meccaniche del vaso sanguigno:

$$PWV = \sqrt{\frac{E \cdot h}{2 \cdot r \cdot \rho}}$$

Equazione 13

dove E è il modulo di Young del vaso sanguigno, h and r sono rispettivamente lo spessore e il raggio interno del vaso sanguigno e  $\rho$  è la densità del vaso [37].

Il modulo di Young è correlato alla pressione tramite la seguente equazione:

$$E = E_0 \cdot e^{\alpha \cdot P}$$

Equazione 14

definito  $E_0$  come il modulo di Young del vaso alla pressione zero,  $\alpha$  una costante and P la pressione sanguigna.

Combinando queste due equazioni, è possibile determinare una relazione logaritmica tra la pressione sanguigna e il PTT:

$$BP = -\frac{1}{\alpha} \left( \ln PTT + \ln \frac{2 \cdot r \cdot \rho \cdot D^2}{h \cdot E_0} \right)$$

*Equazione 15*

Considerando l'argomento del secondo logaritmo come costante, in letteratura molti lo utilizzano al fine di ricavare una stima della pressione tra due battiti conoscendo solo il parametro PTT [38]. Altri gruppi di ricercatori hanno tentato di scoprire nuove relazioni tra cui Wang et al [37].

Infatti, la pressione della BP è una combinazione di molteplici fattori: in un modello semplice ma più accurato rispetto al precedente, la BP è il prodotto dell'output cardiaco e della resistenza periferica; così può essere scritta la relazione seguente[37]:

$$BP_n = a \cdot \ln PTT + b \cdot HR + c \cdot BP_{n-1} + d$$

*Equazione 16*

dove  $BP_n$  è la pressione sanguigna a n-esimo battito, PTT è tempo di transito dell' impulso e  $BP_{n-1}$  è il valore della pressione sanguigna al battito precedente; utilizzando il metodo dei minimi quadrati è possibile stimare i valori costanti a, b, c, d nella fase di calibrazione.

In altri studi, una grandezza chiamata PAT è utilizzata erroneamente al posto del PTT, sebbene queste grandezze non siano equivalenti tra loro; di fatto, può essere scritto l'equazione 17:

$$PAT = PTT + PEP$$

*Equazione 17*

dove PEP è il periodo di pre-espulsione del sangue. Di conseguenza è stato dimostrato che l'utilizzo del PAT al posto del del PTT, riduce l'accuratezza della stima della pressione sanguigna [39], [40]. Mentre alcuni ricercatori [35], [37] hanno tentato di misurare questo valore PEP [41], altri hanno scoperto che è possibile sostituire il PTT con un nuovo parametro, chiamato tempo di transito vascolare (VTT) che è il tempo di ritardo tra il suono del cuore  $s_1$  e l'arrivo di un impulso rilevato tramite la foto pletismografia[24]. In figura 22  $sys$  rappresenta il picco sistolico dell'impulso,  $S_1$  e  $S_2$  sono rispettivamente il primo e il secondo suono del cuore, mentre il VTT è identificato per differenza di tempo tra le linee tratteggiate.

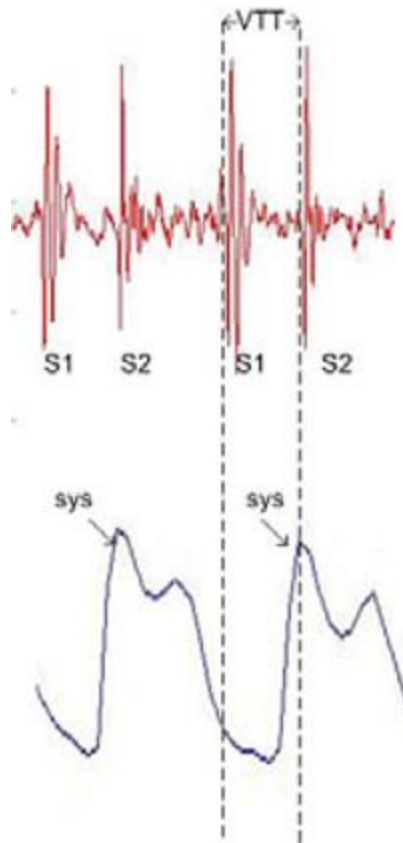


Figura 22 Identificazione del VascularTransitTime(VTT) come differenza tra il suono S1 e il picco sistolico(sys)

Il tempo di transito vascolare (VTT) è definito come il tempo impiegato dal sangue per muoversi dal cuore a un'estremità periferica del corpo dove è posizionato il sensore, in seguito ad un battito cardiaco. [9]

Come mostrato nell'equazione 18, è possibile identificare una relazione tra la variazione di pressione sistolica ( $\Delta P_s$ ) e il VTT:

$$\Delta P_s = -0.425 \cdot \Delta VTT.$$

Equazione 18

A partire da questa relazione è possibile identificare, utilizzando il metodo di regressione lineare, l'equazione che lega la pressione sistolica al VTT (equazione 19):

$$P_s = -0.425 \cdot VTT + 214.$$

Equazione 19

La costante 214 precedente viene ottenuta dalla relazione di regressione lineare.

A partire da questo valore è possibile calcolare anche il valore di pressione diastolica:

$$P_d = P_s - P_p$$

Equazione 20

una volta definita PP come PULSE PRESSURE:

$$PP = \frac{SV}{(0.013 \cdot Wt - 0.007 \cdot age - 0.004 \cdot HR) + 1.307.}$$

*Equazione 21*

In questa relazione , Wt=numero di campioni nella finestra del segnale presa in considerazione, HR=frequenza cardiaca, age= età del soggetto e SV= Stroke volume, definito a sua volta come:

$$SV(mL) = -6.6 + 0.25 \cdot (ET - 35) - 0.62 \cdot HR + 40.4 \cdot BSA - 0.5 \cdot Age$$

*Equazione 22*

Come si vede dall'equazione 22, il volume SV dipende da HR=frequenza cardiaca, age=età del soggetto, ET=ejection time(definito come il tempo di espulsione del sangue dal ventricolo sinistro, inizia con l'apertura della valvola aortica e termina con la chiusura della valvola aortica) e da BSA=BODY SURFACE AREA, a sua volta definita come:

$$BSA = 0.007184 \cdot Weight^{0.425} \cdot Height^{0.725}$$

*Equazione 23*

dove Weight è il peso del soggetto ed Height è l'altezza di tale soggetto.

# CAPITOLO 3

## MATERIALI E METODI

Questo capitolo tratta gli aspetti di progettazione del software del progetto. Nelle prime due sezioni Vengono descritti rispettivamente il microcontrollore PSOC® utilizzato per elaborare i segnali e infine inviare i dati così ottenuti via Bluetooth ad un computer e il Bluetooth stesso.

La sezione 3.3 fornisce la descrizione del firmware implementato tramite PSOC Creator , in modo particolare una descrizione del file “ main.c “ e l’analisi dei segnali è descritta in dettaglio.

Nella sezione 3.4 è descritta l’interfaccia utente grafica utilizzata nel PC per gestire i segnali inviati tramite Bluetooth e per agevolare la comunicazione tra l’utente e il dispositivo).

Nella sezione 3.5 viene descritta l’elaborazione del segnale eseguita direttamente a bordo del dispositivo.

### 3.1 MICROCONTROLLORE

Nella attenuazione pratica del progetto oggetto della presente tesi è stato utilizzato il kit di sviluppo CY8CKIT-050 PSoC® 5LP, le cui caratteristiche sono quelle di consentire di valutare, sviluppare e prototipare applicazioni analogiche, di bassa tensione ad alta precisione alimentate dalla famiglia di dispositivi analogici di alta precisione CY8C58LP di Cypress.

Le caratteristiche della famiglia CY8C58LP che corrisponde alle specifiche del progetto comprendono le seguenti:

- un dispositivo configurabile digitalmente in grado di offrire alte prestazioni e supportare diverse interfacce e protocolli di comunicazione quali USB, I2C, UART e SPI;
- un sistema analogico ad alta precisione e ad alte prestazioni con ADC, DAC, OpAmps e blocchi programmabili fino a 20 bit per la creazione di PGA e TIA; questi elementi sono necessari per campionare ed eseguire l’analisi dei segnali direttamente a bordo dello stesso PSOC.
- un processore core ARM Cortex-M3 a 32 bit ad alte prestazioni, per garantire la dell’elaborazione completa del segnale in tempo reale su chip;





Esso permette di trasformare una porta UART\USART, più comunemente conosciuta come seriale, in una porta Bluetooth; presenta un'antenna a 2.4GHz, ha tensioni operative comprese tra 3.1V e 4.2V ed implementa il protocollo Full Speed USB1.1.

Il suo utilizzo è molto semplice e si basa su 4 pin, di cui due per l'alimentazione (VCC, GND) e due per la comunicazione (TX, RX). Nella figura 24 è raffigurato il Bluetooth utilizzato e i relativi Pin di connessione.

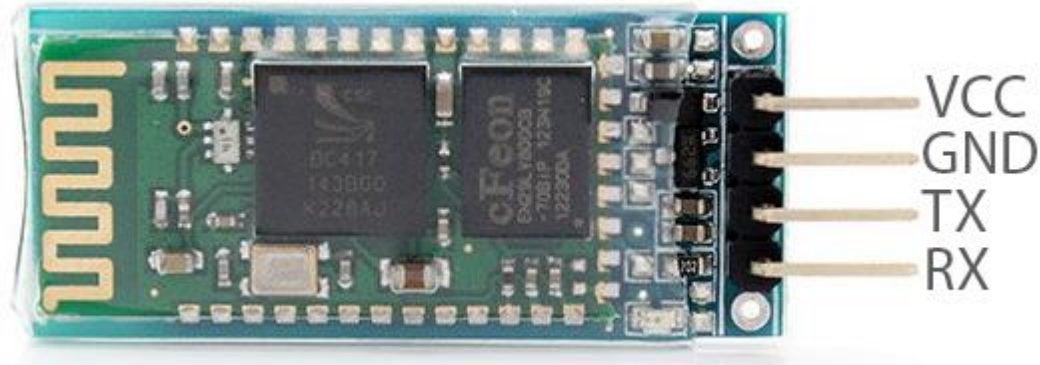


Figura 24 Bluetooth utilizzato e i relativi Pin di connessione.

Il suo utilizzo si rende necessario nel progetto oggetto di tesi per permettere la comunicazione sia da PC a microcontrollore, permettendo di inviare alcuni segnali di esempio selezionati dall'utente mediante l'interfaccia utente implementata, sia dal microcontrollore al PC, consentendo di inviare i dati rilevati ed elaborati direttamente a bordo del microcontrollore.

### 3.3 FIRMWARE

Il firmware implementato sul microcontrollore è stato creato utilizzando il software PSoC Creator®. Si tratta di un ambiente di progettazione integrata (IDE) che consente l'editing simultaneo di hardware e firmware e di compilare e eseguire il debug di PSoC e altri sistemi Cypress®. In generale, le applicazioni vengono create utilizzando la cattura schematica e componenti periferici. Questi componenti sono la periferia analogica e digitale rappresentata da un simbolo che l'utente trascina e rilascia nei progetti e configura per soddisfare un'ampia gamma di requisiti applicativi. Ogni componente è configurato con una finestra di dialogo personalizzata e include un set completo di librerie API. Dopo aver configurato tutte le periferiche, il firmware può essere scritto, compilato ed esso può essere sottoposto a debug all'interno di PSoC Creator®.

Tra i componenti disponibili, possono essere trovati:

- libreria completa di comunicazione tra cui I2C, USB, UART, SPI, CAN, LIN e Bluetooth® Low Energy;
- periferiche digitali;

- ampio supporto della catena di acquisizione del segnale analogico con amplificatori, filtri, ADC e DAC.

Seguendo la procedura di programmazione appena illustrata, viene ora descritto il firmware sviluppato per PSoC, partendo dal progetto Top (acquisizione schematica e componenti periferiche) e procedendo con tutti i file del firmware C. In modo particolare si focalizzerà l'attenzione sulle funzioni implementate per eseguire l'analisi completa del segnale in tempo reale.

Inizialmente è stato implementato un firmware per elaborare i segnali generati direttamente all'interno del microcontrollore. In questa prima fase del progetto le specifiche erano le seguenti:

- Generare i segnali alla frequenza e con l'ampiezza desiderata;
- Salvare i dati generati in array evitando di perdere parte del segnale;
- Svolgere l'analisi del segnale direttamente a bordo del dispositivo
- Inviare i dati elaborati tramite Bluetooth

Una volta verificato il funzionamento delle varie funzioni di analisi del segnale in questa situazione simulatoria, si è sviluppata una seconda fase del progetto con l'obiettivo di elaborare i dati ricevuti tramite Bluetooth(simulando così la ricezione dei dati in tempo reale). In questo secondo caso le specifiche per il firmware erano le seguenti:

- implementare un protocollo di comunicazione tra il PsoC e il Bluetooth, sfruttando la componente UART;
- gestire tutte le comunicazioni con gli altri componenti e il mondo esterno;
- garantire che i dati ricevuti fossero salvati correttamente in array
- gestire la parte relativa all'analisi completa del segnale
- gestire l'invio dei dati tramite Bluetooth una volta terminata l'elaborazione, senza perdite;

### 3.3.1 PSOC TOP DESIGN-Primo Progetto

In primo luogo viene descritto il top design utilizzato nel primo progetto realizzato. In figura 25 ne è riportato il "*TopDesign*".

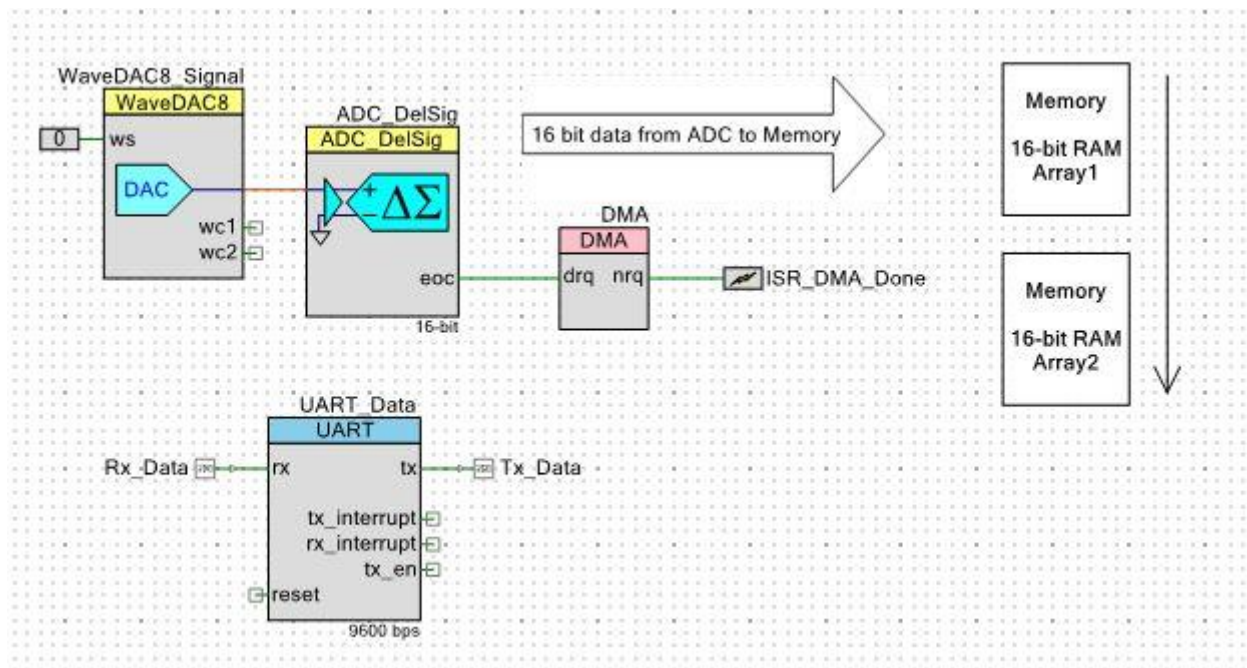


Figura 25 PsoC Top Design del primo progetto sviluppato

Come si può vedere in figura, vi sono quattro componenti principali:

- WaveDAC8 : è la componente utilizzata per generare il segnale con la forma d'onda e l'ampiezza desiderata. Una interfaccia disponibile ad alto livello facilita la scelta di una specifica forma d'onda predefinita o arbitraria; inoltre può essere anche impostato il clock interno/esterno per cambiare la frequenza di campionamento e per modulare l'uscita. In particolare è stata disegnata una forma arbitraria che simulasse quella di un segnale PPG, ad una ampiezza del VDAC variabile da 0 a 4.080 V e a diverse frequenze (da 1 Hz a 3 Hz con l'obiettivo di simulare il caso reale) aggiustando di conseguenza il sample rate.
- ADC\_DelSig : è stato impostato un clock a 128 kHz ed è stato configurato in questo modo:
  - modalità di conversione continua in configurazione Single end;
  - 16 bit di risoluzione per consentire un tasso di conversione effettivo di circa 2000 campioni al secondo;
  - riferimento interno a 1.024 V;
  - guadagno del buffer pari a 1.
- DMA: Questa componente permette di trasferire i dati campionati con ADC direttamente alla memoria permettendo così un trasferimento più sicuro ed immediato , alleggerendo così la CPU dal compito di trasferire i dati . In particolare i campioni provenienti dall'ADC sono salvati in due array consecutivi , in modo tale da non perdere alcun dato durante la successiva fase di elaborazione che avviene quindi in due momenti separati e sui due array separatamente.

- UART: questa componente serve per implementare la connessione con il Bluetooth. È usata in configurazione FULL, ovvero consente sia di ricevere(RX) che inviare(TX) i dati. I pin TX e RX sono impostati direttamente nel Design Wide Resource in relazione ai pin fisici di connessione.

### 3.3.2 Codice-Primo progetto

Il linguaggio di programmazione utilizzato in PSoC Creator® è molto simile a C. Tutte le API dei vari componenti collocati nel Top Design sono disponibili una volta che è stato creato il progetto.

Ora, verrà spiegato il funzionamento generale del firmware, con un successivo approfondimento delle funzioni implementate.

#### **Funzionamento generale**

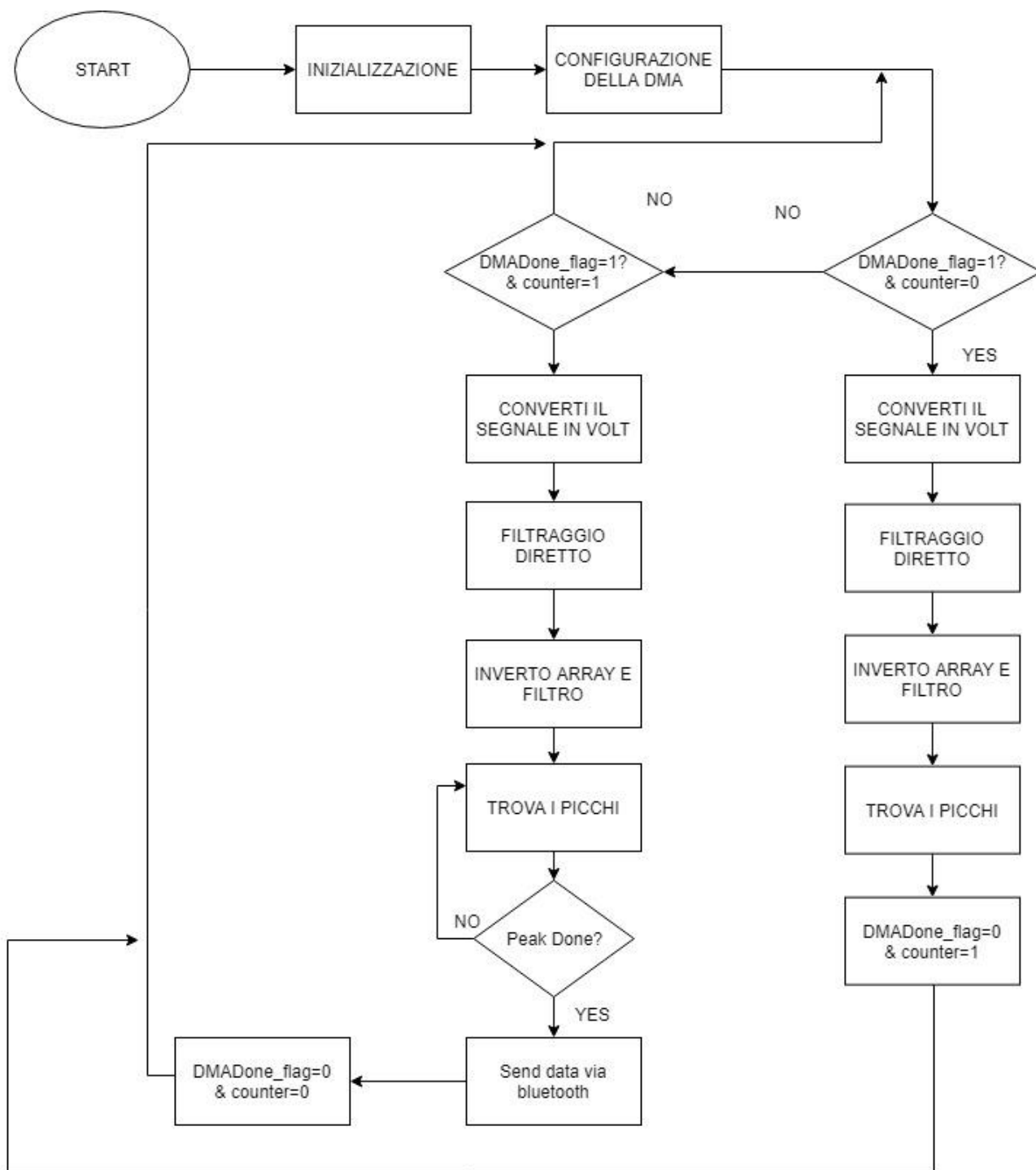


Figura 26 Diagramma di flusso del primo progetto sviluppato

Nella Figura 26, il diagramma di flusso riportato descrive il funzionamento ad alto livello del firmware PSoC. Una volta acceso il dispositivo, le variabili vengono inizializzate e tutte le periferiche necessarie posizionate nel Top Design vengono avviate o abilitate.

Nel for(;; ) viene controllato se si è ricevuto il flag di fine trasferimento dei dati dalla DMA che vengono. Un contatore, inizialmente impostato a 0, viene utilizzato per diversificare i due array di salvataggio(chiamati nel progetto adc\_sampleArray1 e adc\_sampleArray2 rispettivamente). Pertanto una volta verificato il riempimento del vettore corrispondente, in primo luogo il valore letto

viene convertito in volt, mediante una moltiplicazione per una costante e salvato poi rispettivamente in Dato1 o Dato 2.

Una volta che tali vettori sono effettivamente riempiti e quindi che tutti i valori letti siano effettivamente convertiti, inizia la fase di analisi ed elaborazione dello stesso segnale che comprende filtraggio e ricerca dei picchi, come sarà approfondita nella sezione 3.5 “Data processing “. Solamente quando entrambi i vettori di salvataggio sono stati effettivamente analizzati, i dati vengono inviati tramite Bluetooth al computer in modo da visualizzarli correttamente.

### **Configurazione della DMA**

La funzione di configurazione della DMA è di fondamentale importanza per il salvataggio corretto dei dati e può essere suddivisa in 6 step principali:

1. Inizializzazione del canale DMA: sono impostati i 2 byte trasferiti dall’ADC alla memoria ad ogni colpo di clock, i byte di richiesta dell’interruzione, l’indirizzo della periferica sorgente e destinatario;
2. Allocazione dei due array utilizzati per salvare tutti i dati trasferiti
3. Configurazione dei due canali usati nel trasferimento: viene impostato il canale della DMA sorgente, quello destinatario, il numero di dati da trasferire ed infine viene abilitata la richiesta di interrupt una volta terminato il salvataggio;
4. Configurazione degli indirizzi : viene impostato l’indirizzo sorgente (nel caso di tale progetto il registro dell’ADC contenente i sedici bits minori ) e quello dell’array destinatario (chiamati `adc_sampleArray1` e `adc_sampleArray2` rispettivamente)
5. Impostazione del canale della DMA iniziale
6. Abilitare il trasferimento con la DMA.

### **Analisi del segnale**

In questo primo progetto l’analisi del segnale è avvenuta in modo indipendente e separatamente utilizzando in ingresso i due array di salvataggio. Questo progetto iniziale aveva come obiettivo testare il funzionamento del filtro e della funzione per trovare i picchi.

Pertanto, il segnale convertito in VOLTS (vedi sopra) è stato filtrato mediante il filtro IIR implementato in C, i cui coefficienti sono stati calcolati utilizzando il software Matlab® impostando una frequenza di campionamento pari a 2000 e una frequenza di taglio pari a otto Hertz. Dal momento che inizialmente si è verificato che il filtro introduceva un ritardo non indifferente (almeno 2 MS) e nel caso reale questo non è ammissibile, il filtro è stato applicato in modo diretto e anche sul segnale invertito, simulando così uno zero phase filtering.

Infine è stata utilizzata la funzione chiamata “peaks” per trovare i picchi del segnale ottenuto. Nei dettagli l’analisi del segnale sarà spiegata nel paragrafo 3.5, mentre le funzioni implementate nel linguaggio C sono riportate in Appendice A.

### 3.3.3 TOP DESIGN-Versione finale

Una volta verificato il funzionamento della funzione di filtraggio e di rilevamento delle singolarità del segnale simulando una situazione reale, è stato realizzato un secondo progetto che è anche quello definitivo.

In figura 27 è riportato il top design.

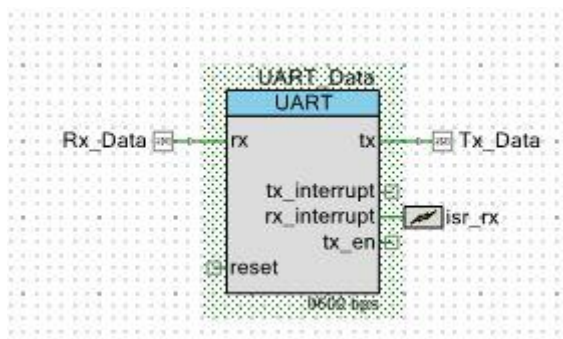


Figura 27 Psoc Top Design del progetto finale

In questa versione notevole importanza la ricopre il Bluetooth. Anche in questo caso abbiamo scelto la componente UART, usata in configurazione FULL, in modo da permettere sia di ricevere(RX) che inviare(TX)i dati. I pin TX e RX sono impostati direttamente nel Design Wide Resource in relazione ai pin fisici di connessione.

L’UART è impostata con un solo bit di stop, 8 bit dei dati e in modo da trasferire 9600 bits al secondo.

### 3.3.4 CODICE-Versione Finale

Nel progetto finale come già detto assume notevole importanza il Bluetooth per consentire la comunicazione tra il microcontrollore e il computer.

A differenza del primo progetto PSOC precedente, in questo caso infatti il segnale non viene generato direttamente all’interno del Psoc mediante il Wavedac, ma è ricevuto via Bluetooth.

## **FUNZIONAMENTO GENERALE**

In figura 28 viene riportato lo schema di funzionamento del progetto in esame.

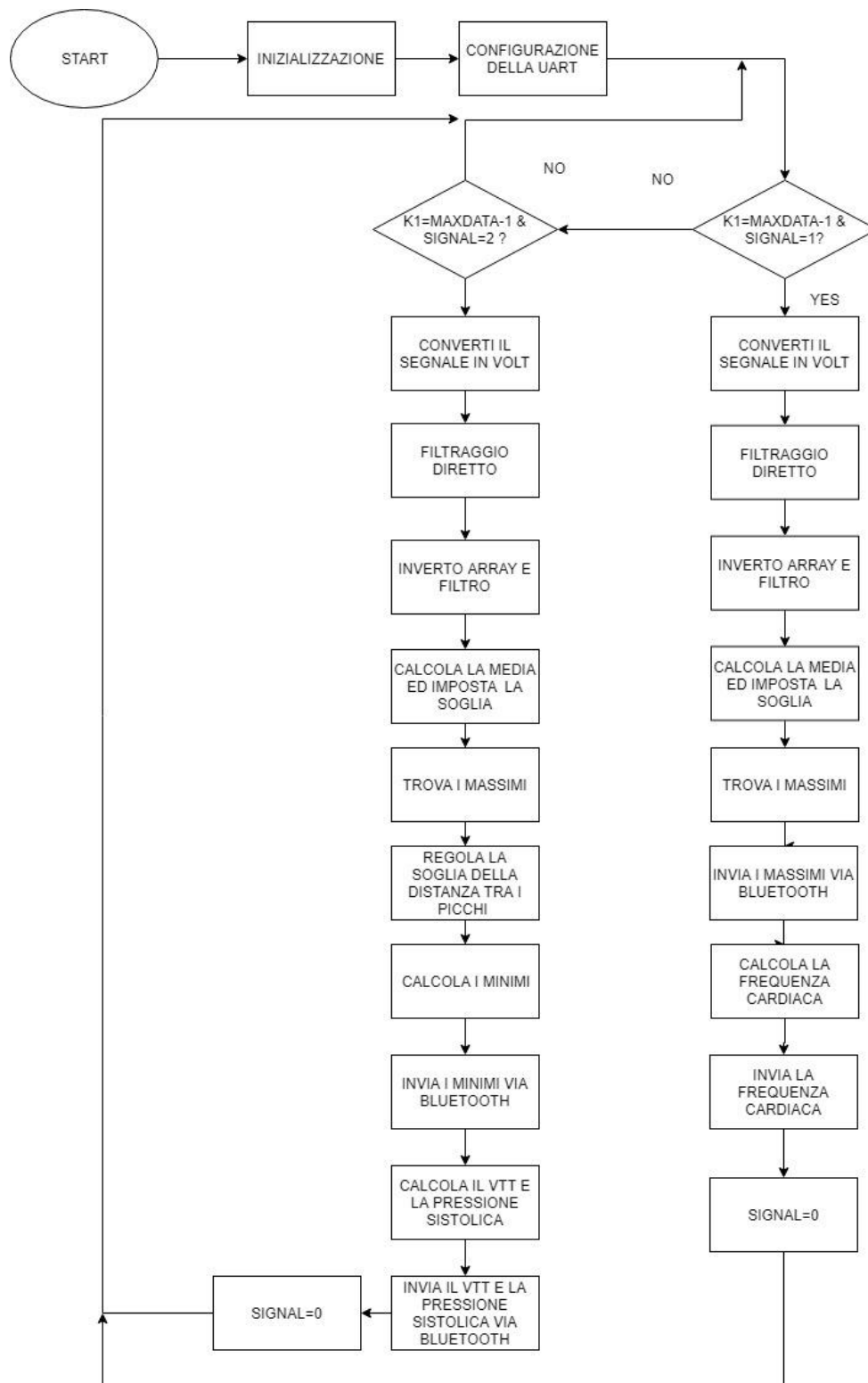


Figura 28 Diagramma di flusso del progetto finale

Il diagramma di flusso riportato descrive il funzionamento ad alto livello del firmware PSoC. Una volta acceso il dispositivo, le variabili vengono inizializzate e tutte le periferiche necessarie posizionate nel Top Design vengono avviate o abilitate.



Nel for(;;) viene controllato se si è ricevuto il flag di completamento dei vettori in cui vengono salvati i dati ricevuti via Bluetooth. Un contatore, inizialmente impostato a 0, viene utilizzato per diversificare i due array di salvataggio(chiamati nel progetto PSOC GetB e Getb1 rispettivamente) corrispondenti ai segnali PCG e PPG ricevuti. Quando il vettore corrispondente viene completato correttamente, avviene l'analisi del segnale sui due array in momenti separati, evitando di perdere alcuni dati.

Infatti, in seguito una prima fase di filtraggio del singolo segnale, vengono individuati i picchi(rispettivamente i massimi e minimi) e infine è calcolata la frequenza cardiaca, il VTT e il valore di pressione sistolica. I dati quindi vengono inviati via Bluetooth al computer.

La fase di elaborazione del segnale sarà approfondita in tutti i suoi aspetti nel paragrafo 3.5.

## **ISR**

L'interrupt service routine presente nel progetto è chiamata UartRX ed è l'ISR con la massima priorità. Viene abilitata nel main ed è attivata ogni qualvolta che il Bluetooth riceve un nuovo valore. Dal momento che i dati PCG E PPG inviati via Bluetooth hanno caratteristiche diverse, a seconda del primo byte ricevuto i dati verranno salvati nei diversi array e viene attivata una funzione flag chiamata segnale impostata ad 1 nel caso di un segnale PCG e a 2 nel caso di segnale PPG.

In aggiunta a questi due segnali, è stata implementata la possibilità di ricezione dei valori anagrafici del paziente, e quindi età, peso e altezza, utili per un futuro calcolo della pressione diastolica che è un possibile sviluppo del dispositivo.

Per ogni coppia di byte ricevuti avviene la ricostruzione del valore intero corrispondente (byte parsing) tramite la funzione chiamata "btrec", che viene riportata in Appendice A.

## 3.4 Comunicazione

Nel progetto di tesi sviluppato è necessaria una comunicazione bidirezionale tra computer e il microcontrollore PSOC®. Difatti, nella versione finale, da un lato l'utente attraverso l'interfaccia processing sviluppata in parallelo seleziona la coppia di segnali esempi di PCG E PPG da inviare al microcontrollore mediante il Bluetooth; dall'altro invece i dati filtrati ed elaborati vengono inviati al termine dell'analisi dal PSOC al PC per permettere la corretta visualizzazione degli stessi.

### 3.4.1 INTERFACCIA DI COMUNICAZIONE

L'interfaccia di comunicazione è stata realizzata con Processing.

Processing è un linguaggio di comunicazione orientato agli oggetti ma che permette una programmazione in un contesto visivo. La sua semplicità di utilizzo e la sua chiarezza fanno sì che esso sia lo strumento ideale per realizzare velocemente applicazioni in cui è richiesta una interfaccia grafica (GUI) per gestire la comunicazione seriale con i microprocessori.

Per il progetto si aveva la necessità di:

- Sfruttare la comunicazione seriale via Bluetooth tra Processing e il Psoc
- Creare un'interfaccia grafica per gestire la selezione dei segnali da inviare
- Creare un'interfaccia grafica per la visualizzazione dei dati ricevuti in tempo reale.
- Permettere il salvataggio dei file ricevuti in un file testo

In figura 29 viene mostrato il diagramma di flusso di funzionamento dell'interfaccia di comunicazione.

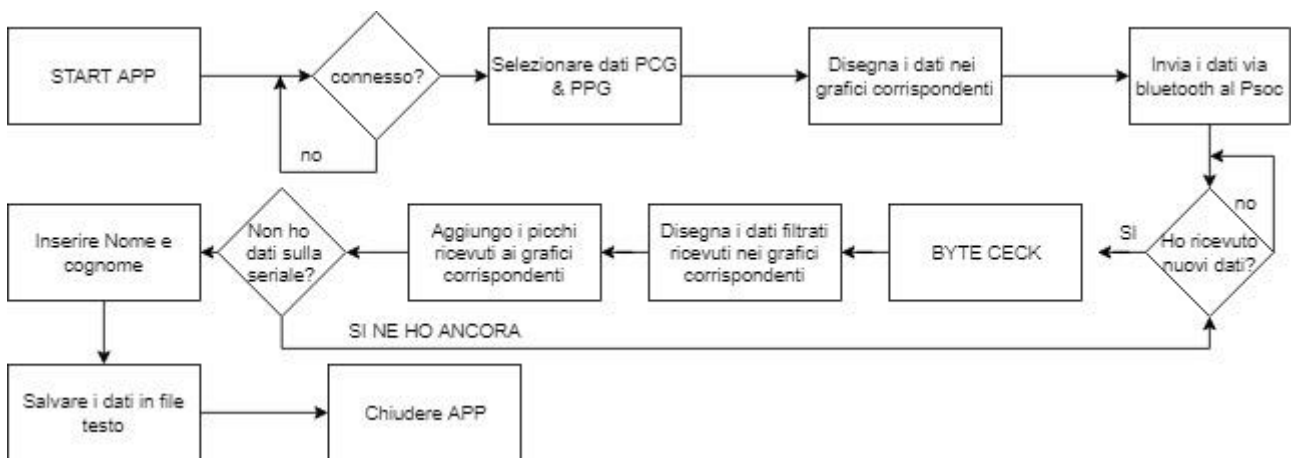


Figura 29 diagramma di flusso di funzionamento dell'interfaccia di comunicazione.

L'interfaccia è semplice e diretta come appare nella Figura 30, poiché lo scopo era quello di creare un'applicazione user friendly che non necessitasse di particolari abilità per usarla.

La caratteristiche e funzionalità della grafica sono qui riportate:

- Le due liste di tipo dropdown in alto a sinistra consentono all'utente di scegliere i dati di PCG e PPG rispettivamente da visualizzare e successivamente da inviare al microcontrollore

- i due grafici in alto a destra mostrano l'andamento nel tempo dei suoni del cuore (segnale grezzo del fonocardiogramma) e dell'onda della pressione sanguigna (segnale grezzo del fotopletiagramma). Sull'asse Y viene riportata l'ampiezza del segnale, in mV, mentre l'asse X rappresenta il tempo, in secondi. L'interfaccia visualizza automaticamente i dati selezionati dall'utente;
- il pulsante "Disegna" consente all'utente di visualizzare i dati selezionati tramite dropdown nei due grafici chiamati PCGraw E PPGraw;
- il pulsante "Connetti" consente all'utente di connettersi al microcontrollore mediante il Bluetooth;
- i pulsanti "inviaPCG" e "inviaPPG" consentono di inviare i segnali selezionati al dispositivo PSOC®. In dettaglio l'invio dei dati sarà mostrato successivamente;
- i grafici PCGfiltered e PPGfiltered consentono di visualizzare i dati filtrati e i picchi (massimi e minimi rispettivamente) ricevuti dal Psoc;
- il pulsante "salva" consente di salvare in un file .txt i dati ricevuti direttamente dal Bluetooth;
- il pulsante "close" chiude l'interfaccia;
- i textfield "cognome" e "Nome" consentono all'utente di inserire i propri dati anagrafici. In aggiunta, ci sono tre numberbox che permettono di indicare l'età, altezza e peso. Questi dati potranno essere inviati al dispositivo tramite Invia Dati

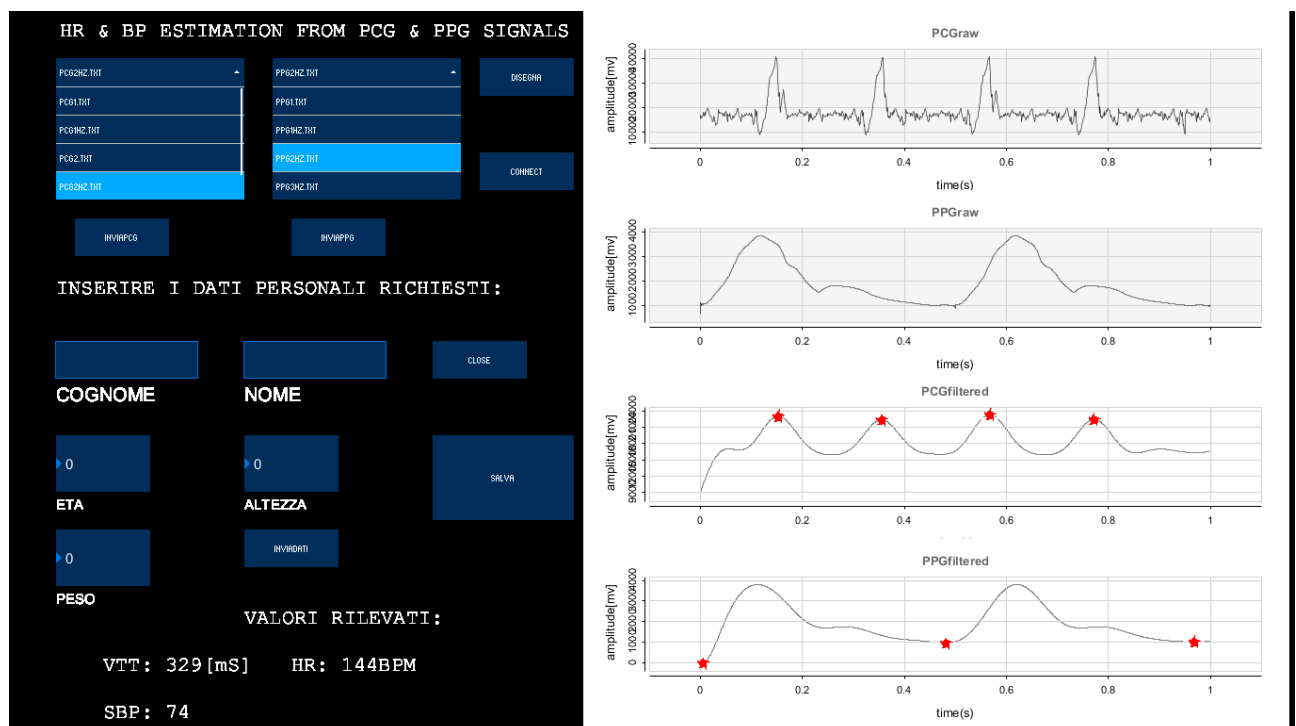


Figura 30 Interfaccia finale dell'applicazione Processing sviluppata

In Appendice B vengono spiegate tutte le funzioni implementate in Processing necessarie per realizzare tale interfaccia.

### 3.5 DATA PROCESSING

In questa sezione verrà spiegata la fase di elaborazione dei dati. Come mostrato nella Figura 31, l'elaborazione è composta da diversi passaggi: prima di tutto, i dati vengono filtrati; quindi gli eventi temporali vengono estratti dal PCG e dal PPG e da questi vengono stimati la frequenza cardiaca e il tempo di transito vascolare; infine, se sono disponibili dati validi, è possibile rilevare anche la pressione sistolica.

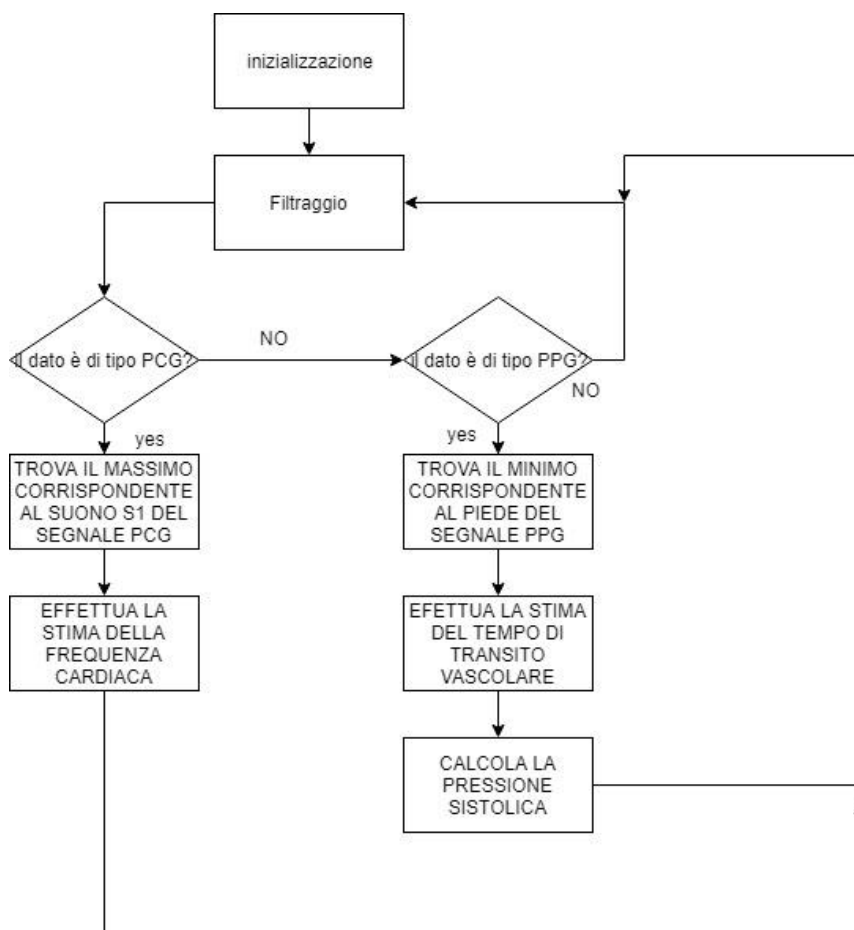


Figura 31 Diagramma di flusso dell' algoritmo sviluppato

#### 3.5.1 FILTRAGGIO

Una volta ricevuti i dati in modo corretto, i due array di salvataggio vengono elaborati separatamente in parallelo, evitando così la possibile perdita di dati.

La caratteristica del progetto qui riportato consiste proprio nella modalità di elaborazione: infatti, a differenza di altri precedenti lavori presi come riferimento, nel presente caso tutta l'analisi viene eseguita in tempo reale direttamente a bordo del dispositivo, senza richiedere pertanto l'utilizzo di sotto esterni quali Matlab. Pertanto una volta ricevuto il segnale e completato l'array di riferimento,

questo stesso viene filtrato mediante una funzione implementata nel linguaggio C in modo da poter essere programmata sul dispositivo che sarà descritta in Appendice A .

Nel dettaglio ora vengono riportate Le caratteristiche più importanti della funzione realizzata.

## **TIPOLOGIA DI FILTRO**

In primo luogo è stata necessaria la scelta del tipo di filtro da utilizzare per svolgere l'analisi.

Esistono due famiglie di filtri disponibili per l'elaborazione del segnale:

### **1.FILTRI FIR(FINITE IMPULSE RESPONSE):**

Essi hanno le seguenti caratteristiche:

- » una risposta all'impulso finita (cioè composta da un numero finito di termini) e simmetrica rispetto a un qualche istante di tempo  $t_0$ ;
- » permettono di realizzare filtri con risposta di fase lineare, requisito che può essere necessario in alcune tipologie di applicazioni, ad esempio nei sistemi di trasmissione vocale;
- » richiedono un maggior numero di coefficienti rispetto ai filtri IIR.
- » sono del tipo ad anello aperto. Le loro uscite sono esclusivamente in funzione di un numero finito di segnali d'ingresso e non hanno alcun elemento di reazione.

## 2. FILTRI IIR (INFINITE IMPULSE RESPONSE):

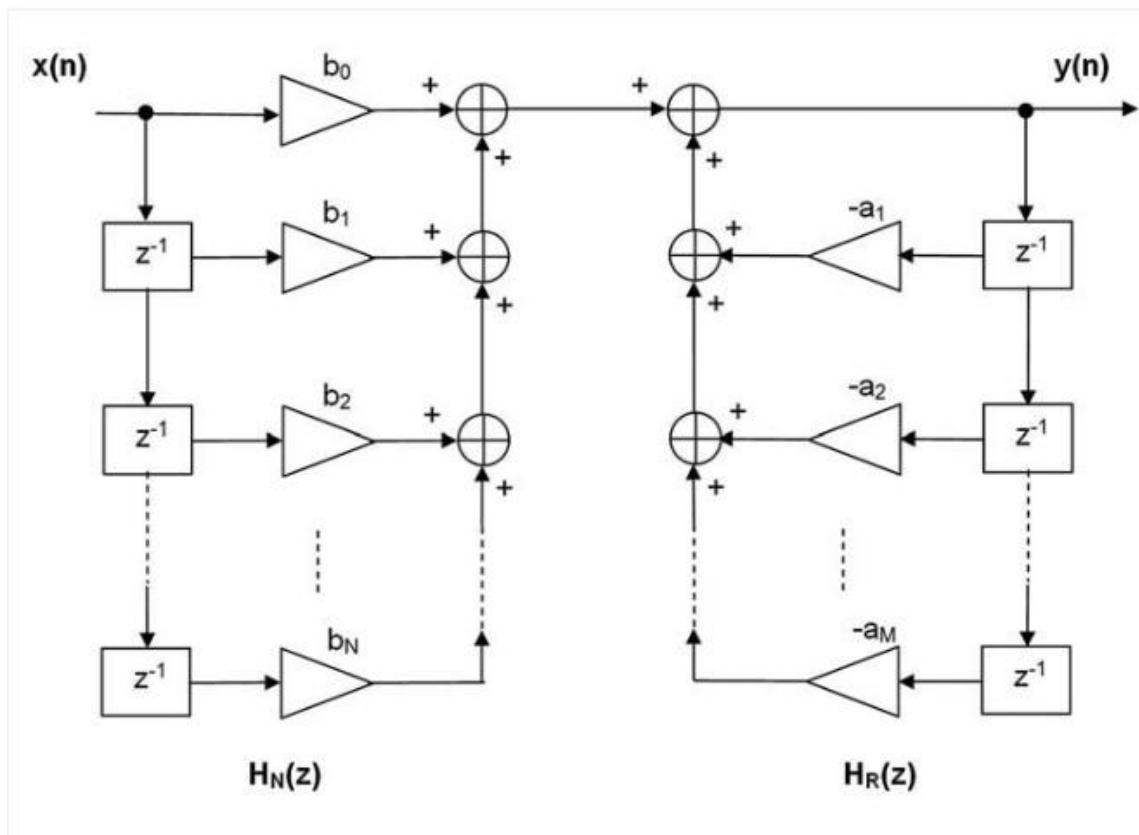


Figura 32 Schema di un filtro IIR

Essi hanno le seguenti caratteristiche:

- » presentano un risposta all'impulso infinita;
- » la risposta di fase non è lineare, danno quindi luogo a una distorsione di fase;
- » hanno dei corrispettivi diretti nei filtri analogici quindi la progettazione può essere più semplice per chi è già esperto nell'utilizzo dei filtri analogici;
- » richiedono un minor numero di coefficienti e quindi un minore peso computazionale rispetto ai filtri FIR.
- » Un filtro IIR può essere visto come una cascata di due blocchi, come si può vedere nella figura che precede. Un primo blocco è la classica struttura di un filtro FIR con  $N$  ritardi e il secondo blocco dove il segnale d'uscita  $y(t)$  è prelevato, ritardato, pesato e riportato all'ingresso (reazione). Pertanto, l'uscita  $y(t)$  è definita non solo dal risultato del filtro FIR  $v(t)$  ma anche dai valori d'uscita reazionati nel circuito. La retroazione è negativa in quanto, in caso contrario, una reazione positiva con guadagno maggiore di uno trasformerebbe il filtro in un oscillatore.

Proprio la caratteristica di essere dotato di un elemento di feedback ci ha fatto scegliere di implementare un filtro IIR.

Dapprima si era scelto di utilizzare la componente filter disponibile nel Top Design di Psoc creator. Tuttavia questa selezione ha una grossa limitazione, che consiste nella tipologia di filtraggio perché con quella componente era possibile realizzare solamente dei filtri FIR e non IIR.

Pertanto si è resa necessaria l'implementazione di una funzione C che filtrasse il segnale in modo IIR.

### **CARATTERISTICHE DEL FILTRO**

I coefficienti del filtro sono stati ottenuti impostando la frequenza di taglio e quella di campionamento desiderate, utilizzando la funzione *butter* di Matlab. I coefficienti ottenuti sono stati utilizzati per definire i vettori a e b del programma .

Per il segnale del suono cardiaco, sono stati scelti rispettivamente 1,5 Hz e 40 Hz per la frequenza di taglio bassa e alta, mentre 0,5 e 20 Hz per il segnale PPG; Sono tutti filtri del 4 ° ordine.

### 3.5.2 TROVA PICCHI

Una volta filtrato, il segnale viene analizzato con lo scopo di trovare le singolarità, ovvero nel caso di segnale PCG per trovare il primo massimo corrispondente al suono S1, mentre nel caso di PPG il minimo corrispondente al piede del segnale.

#### IDENTIFICAZIONE DEL SUONO S1

L'analisi del segnale PCG ha come obiettivo trovare I massimi. Al fine di raggiungere questo obiettivo, è stata implementata una funzione chiamata "peaks" direttamente nel linguaggio C, descritta nel dettaglio nell'Appendice A.

Questa funzione riceve in ingresso il vettore da analizzare, la sua lunghezza e la soglia da applicare; in uscita invece genera il numero dei massimi, la location dei picchi e la loro magnitudine .

In figura 33 è riportato il diagramma di flusso della funzione:

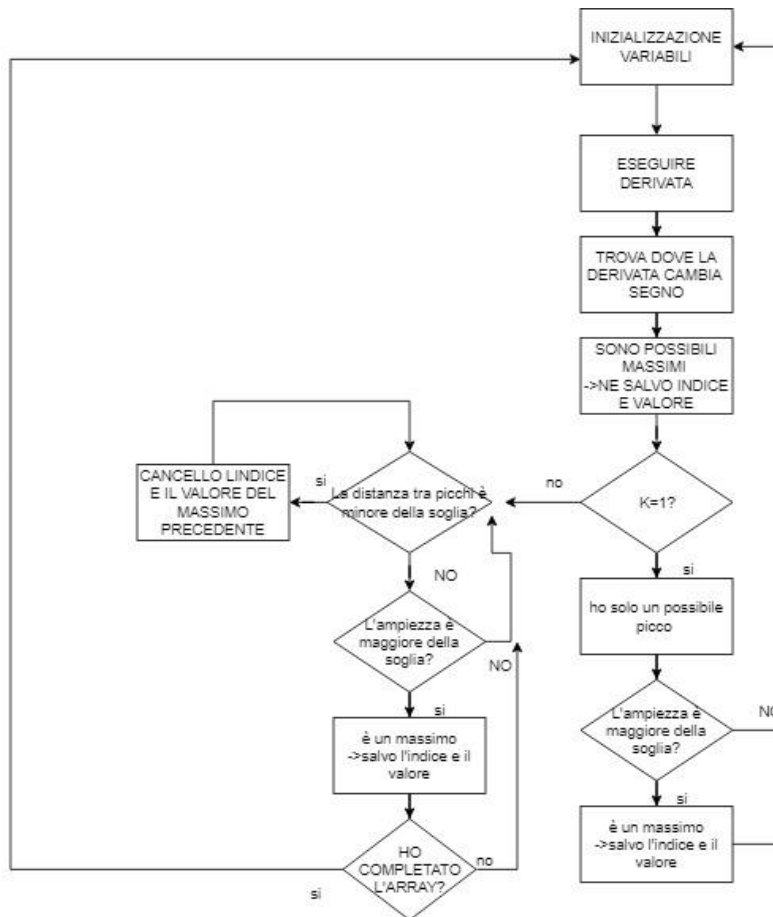


Figura 33 Diagramma di flusso della funzione per trovare i massimi sviluppata

La fase preliminare dell'analisi del segnale è stata quella di eseguire la sua derivata di primo ordine, poiché in questo modo è stato evidenziato il particolare segnale bifasico del suono S1. Poi, per discriminare questo impulso bifasico, è stato utilizzato un sistema di doppia soglia: uno per la distanza tra i picchi ed una per l'ampiezza dello stesso.

All'inizio, ogni picco del segnale è stato identificato: poi a tali picchi sono state applicate le soglie.

Una prima soglia della distanza tra i picchi è stata definita pari a 245 campioni, corrispondente ad una distanza temporale di 245 MS tra i picchi ;

Una seconda soglia di ampiezza è stata fissata in modo adattativo eseguendo la media dell' ampiezza del segnale e moltiplicandola per 1,13; quest'ultimo fattore di moltiplicazione, stimato empiricamente sulla base di prove ed errori, ha portato ad una buona discriminazione.

Pertanto, una prima selezione è stata possibile confrontando gli indici dei possibili picchi: solamente quelli ad una distanza reciproca maggiore di 245 campioni sono stati tenuti, gli altri sono stati cancellati; una seconda selezione invece è stata possibile confrontando l'ampiezza dei possibili massimi con la soglia: solamente i valori al di sopra di tale soglia sono stati considerati.

In questo modo è stato possibile identificare solo i massimi desiderati, in particolare consentendo di identificare il suono S1.



## IDENTIFICAZIONE DEL PIEDE DEL SEGNALE PPG

Il segnale PPG è stato analizzato con l'obiettivo di identificare il cosiddetto "PIEDE" del segnale.

Per tale scopo è stata implementata una funzione C chiamata "peaksmin" con l'obiettivo di identificare i minimi del segnale che è illustrata in Appendice A.

Questa funzione in ingresso riceve il vettore da analizzare, la sua lunghezza e la soglia da applicare; in uscita invece ritorna il numero di minimi, la loro posizione e la loro ampiezza.

In figura è riportato il diagramma di flusso di tale funzione:

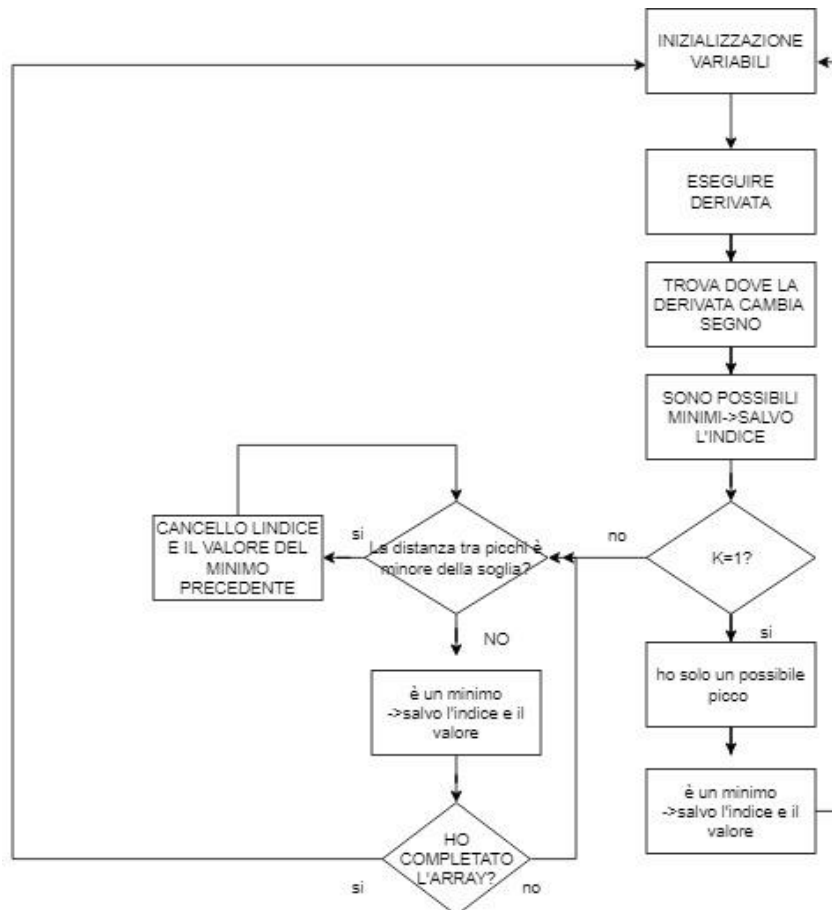


Figura 34 Diagramma di flusso della funzione per trovare i minimi sviluppata

Come si può vedere in figura, dopo aver svolto la derivata del segnale come nell'identificazione dei massimi, viene trovato il punto di minimo ovvero quello in cui la derivata da negativa diventa positiva.

Anche in questo caso, una volta identificati tutti i possibili minimi del segnale, solamente quelli ad una distanza maggiore rispetto alla soglia sono tenuti in considerazione.

Per definire questa soglia adattativa, dapprima viene calcolato il numero dei massimi: se tale numero è pari ad uno allora la soglia viene impostata a 500 campioni; altrimenti viene impostata a 240.

Pertanto anche in questo caso solamente i minimi posti ad una distanza maggiore della soglia sono stati presi in considerazione.

## **STIMA DEL VALORE DI FREQUENZA CARDIACA E TEMPO DI TRANSITO VASCOLARE(VTT)**

Il passaggio successivo del programma è stato quello di stimare la frequenza cardiaca (HR) e il tempo di transito vascolare (VTT).

HR è stata stimata dalla differenza di tempo tra due eventi consecutivi di tempo S1, mentre il VTT è stato stimato come la differenza di tempo tra un evento S1 e il piede dell'onda PPG consecutiva.

In particolare la frequenza cardiaca è stata stimata direttamente in seguito al rilevamento dei massimi del segnale PCG.

Alla base di tale stima è stata fatta l'ipotesi che nel segnale PCG vengano identificati correttamente il primo massimo (S1) e il secondo massimo (S2). In questo modo è stata identificata la distanza, ovvero il numero di campioni, tra il primo suono s1 e il successivo suono s1, che corrispondeva al terzo massimo rilevato.

Pertanto se il numero di picchi trovati dalla funzione "peaks" è due, vuol dire che è stato identificato solamente un suono S1 nella finestra considerata di un secondo: quindi, facendo un'ulteriore ipotesi della ripetibilità del segnale, viene impostato un HR di 60 battiti al minuto.

In caso contrario, se il numero di massimi è maggiore di due, viene valutata la distanza in termini di campioni tra il terzo massimo e il primo e di conseguenza è stimata la frequenza cardiaca.

Una volta calcolata la frequenza cardiaca, viene stimato il tempo di transito vascolare(VTT): questo valore è calcolato come la distanza tra il primo piede del segnale PPG e il suono S1 del PCG.

Infine, a partire da questi due parametri è possibile determinare il valore di pressione sistolica.

# CAPITOLO 4

## Test e risultati

In questo quarto capitolo verrà presentato al lettore in protocollo di test eseguiti e di conseguenza i risultati ottenuti, con l'obiettivo di testare il funzionamento dell'algoritmo implementato in tutti i suoi aspetti e in tutte le sue funzioni.

Dapprima è stato verificato il funzionamento del filtraggio e della funzione di rilevamento dei picchi. In un primo momento, non è stato simulato il funzionamento in tempo reale del dispositivo su un segnale continuo che variava nel tempo, ma è stato inizializzato in modo statico il vettore da filtrare generando con Matlab® un segnale della durata di sei secondi, con l'obiettivo di simulare il segnale registrato da un soggetto che, una volta partito da fermo, inizia a correre e quindi la sua frequenza cardiaca passa da 60 battiti (1hz) a 150 o 180 battiti (3hz).

Una volta terminata questa prima fase di test, si è provato a generare i segnali direttamente a bordo del microcontrollore utilizzando il componente Wavedac presente nella sezione *Top Design* del software Psoc Creator.

In questo caso quindi è stato utilizzato il primo progetto presentato nel Capitolo 3, creato appositamente per svolgere tale test.

Una volta verificato il funzionamento dell'algoritmo di rilevamento picchi su un segnale simulatorio generato direttamente a bordo del dispositivo, è stata sviluppata una nuova versione del progetto di Psoc® che prevedeva la ricezione dei dati da analizzare via Bluetooth.

Dapprima sono stati utilizzati dei segnali di tipo pletismografici (PPG) reali, estratti da "IEEE TBME Respiratory Rate Benchmark data set".

Il set di dati contiene registrazioni di segnale PPG non elaborato per 42 casi di durata 8 min.

Infine, verificato il funzionamento dell'algoritmo di filtraggio e rilevamento dei picchi sviluppato in questo lavoro di tesi, è stato effettuato un test finale in cui è stato testato l'intero algoritmo presentato nel capitolo precedente, utilizzando in parallelo un segnale PPG ed uno di tipo PCG scelti dall'utente attraverso l'applicazione realizzata appositamente con Processing®.

## 4.1 Test utilizzando un segnale della durata di sei secondi generato con Matlab®

In un primo momento non è stato simulato il funzionamento in tempo reale del dispositivo su un segnale continuo che variava nel tempo, ma è stato inizializzato in modo statico il vettore da filtrare generando con Matlab segnale della durata di sei secondi con l'obiettivo di simulare il segnale registrato sul soggetto che, una volta partito da fermo, inizia a correre e quindi la sua frequenza cardiaca passa da 60 battiti (1hz) a 150 o 180 battiti (3hz).

Per tale prova, è stata impostata la finestra pari a 1000 campioni, corrispondente a 0.5 sec (infatti i dati sono stati generati ad una frequenza di 2kHz), al fine di valutare il segnale filtrato e i picchi rilevati facendo un confronto con quello che si otteneva in Matlab.

In figura 35 sono mostrati i grafici ottenuti con i dati di Matlab e con quelli della elaborazione oggetto di tale progetto.

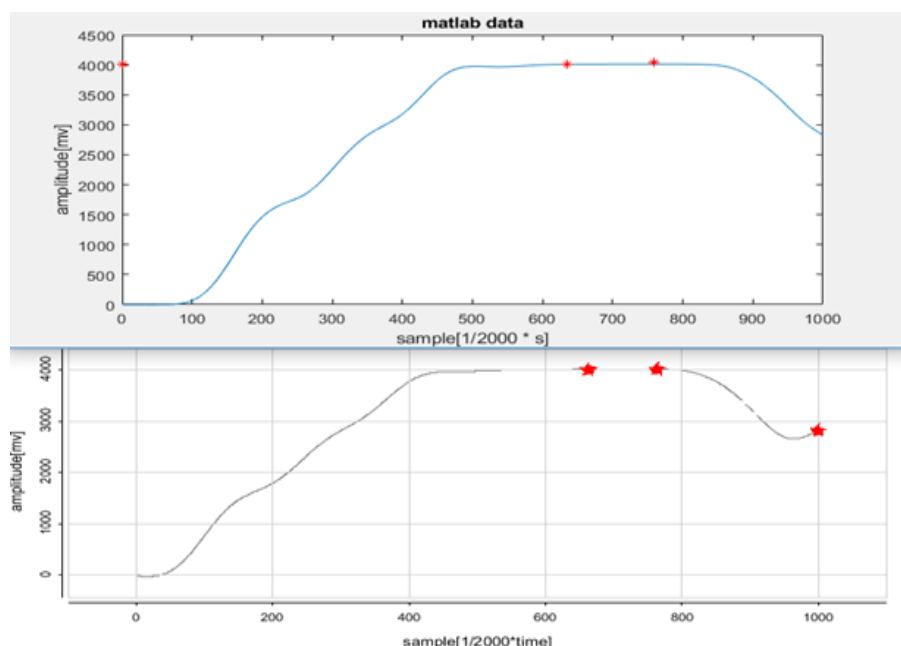
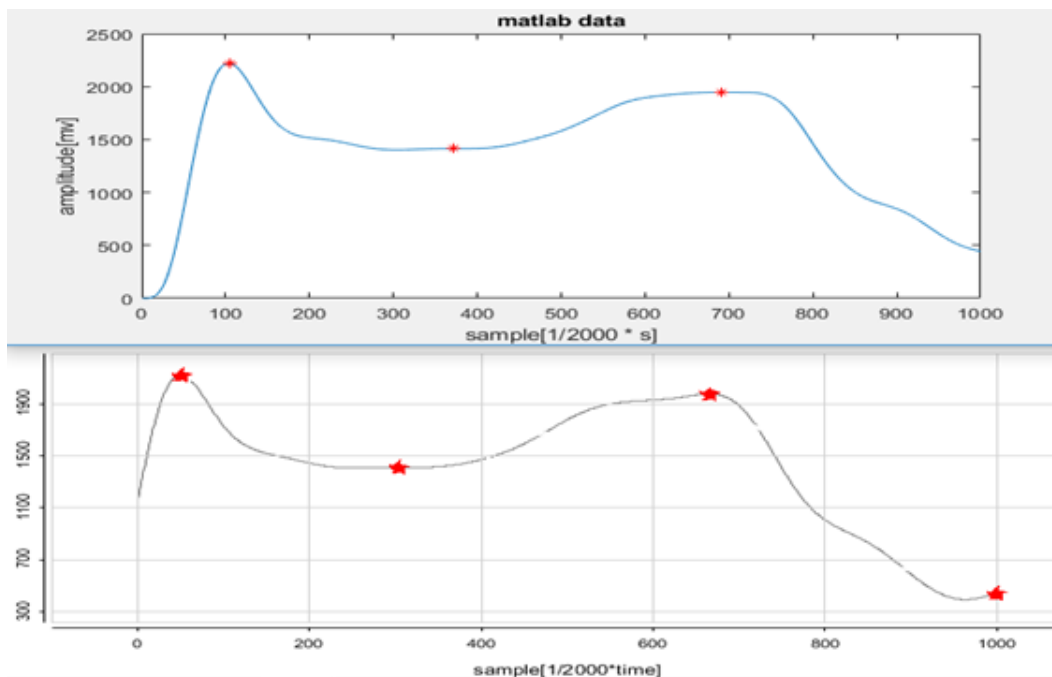


figura 35 Confronto dati ottenuti con Matlab (sopra) e con quelli della elaborazione sviluppata(sotto) per l'intervallo(0-0.5 sec)

Come si può osservare dalla figura, in seguito all'elaborazione con la funzione sviluppata, il segnale filtrato era il medesimo; inoltre c'è totale corrispondenza tra i picchi (indice e

magnitudine) identificati con la funzione di elaborazione e quelli identificati utilizzando la funzione PeakFinder di Matlab ,ad eccezione del picco dell'ultimo campione che viene correttamente identificato con l'algorithmo sviluppato in questa tesi. Questa differenza nel numero di picchi è legata alle impostazioni della funzione di Matlab che esclude a priori di picchi nell'ultimo campione : questa impostazione non è stata inserita nella funzione sviluppata dal momento che in un caso reale non si può sapere se il picco si trova proprio nella nell'ultimo campione della finestra analizzata.

Dopo questa prima analisi, è stato inviato il secondo pacchetto di 1000 campioni, corrispondenti all'intervallo 0.5:1sec, ottenendo i risultati visibili nella seguente figura.



*Figura 36 Confronto dati ottenuti con Matlab (sopra) e con quelli della elaborazione sviluppata(sotto) per l'intervallo(0.5-1 sec)*

Anche in questo caso il grafico ottenuto è il medesimo, mentre il numero dei picchi trovati con la funzione di elaborazione sviluppata differisce nell'ultimo campione.

Con la stessa tecnica, è stato analizzato anche il resto del segnale(ovvero i restanti 7 sec).

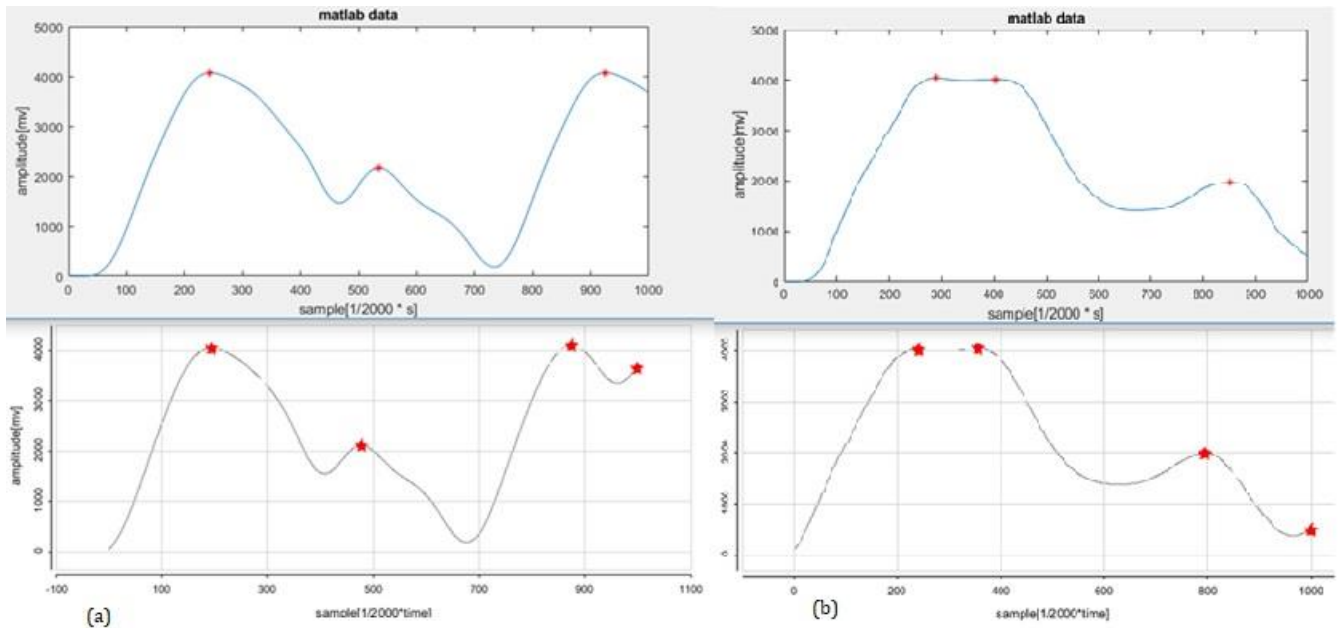


Figura 37 (a) Confronto dati ottenuti con Matlab (sopra) e con quelli della elaborazione sviluppata(sotto) per l'intervallo(4-4.5 sec); (b) Confronto dati ottenuti con Matlab (sopra) e con quelli della elaborazione sviluppata(sotto) per l'intervallo(6.5-7 sec)

Come si può vedere dalla figura precedente, anche in questo caso il numero dei picchi identificato dall'algoritmo sviluppato per tale progetto di tesi, coincide con quello ottenuto con l'elaborazione di Matlab, ad eccezione del picco nell'ultimo campione[vedi sopra].

La principale limitazione di questo test consiste nel fatto che i vettori sono stati inizializzati in modo statico ed elaborati a pacchetti, non permettendo quindi di simulare in tempo reale il comportamento del mio dispositivo.

## 4.2 TEST USANDO IL SEGNALE GENERATO CON IL WAVEDAC

Come già detto, la principale limitazione del primo test svolto consiste nel fatto che tutta l'analisi è svolta su un array statico, mentre nel caso reale questo varia nel tempo.

Per tali motivi, si è provato a generare i segnali direttamente a bordo del microcontrollore utilizzando il componente Wave DAC presente nella sezione *TopDesign* del software Psoc Creator®.

In questo caso è stato utilizzato un progetto creato appositamente per svolgere tale test, come presentato nel capitolo 3.

Al fine di simulare in modo completo il funzionamento della funzione di rilevamenti picchi creata in questo lavoro di tesi, sono stati simulati segnali a frequenza diversa di tipo PCG.

Infatti, l'intervallo di frequenza cardiaca per un soggetto sano varia da 60 a 240 battiti al minuto. Pertanto la frequenza per il segnale PCG reale varia da circa 1 Hz ad un massimo di 4Hz.

In seguito sono presentati i risultati ottenuti generando il segnale alle varie frequenze Differenti.

- SEGNALE A 4 Hz:

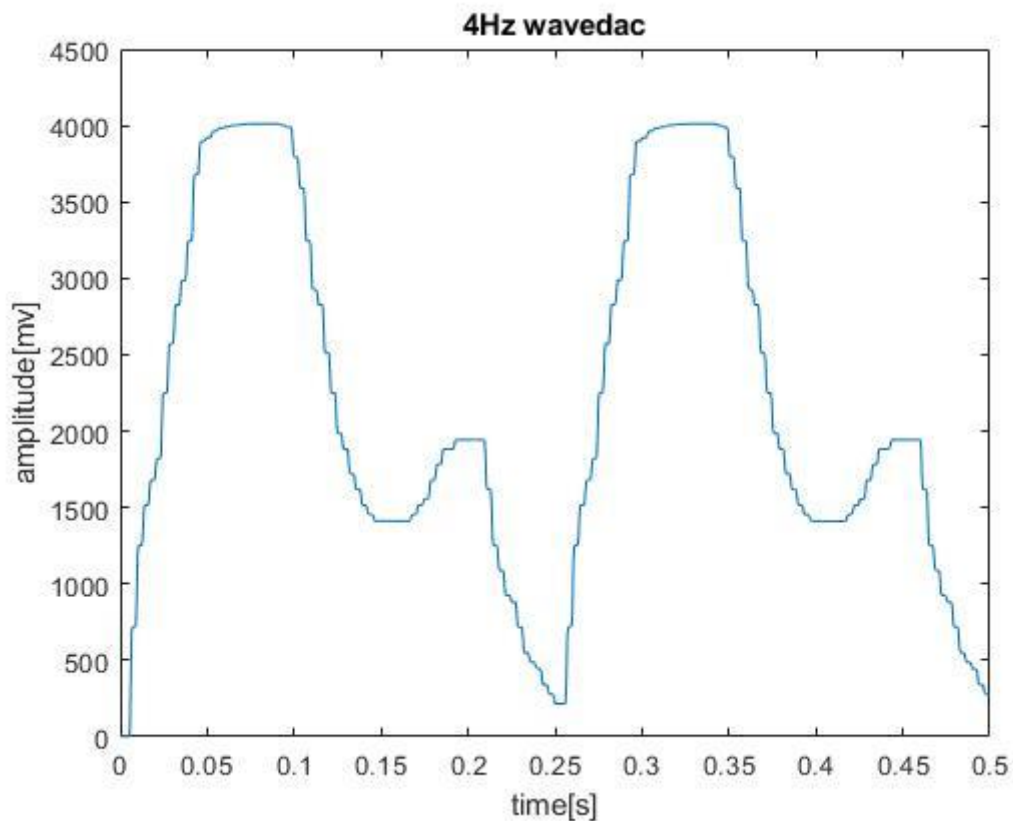


Figura 38 Segnale generato con il WaveDac a 4 Hz

In tabella sono riportati i risultati del confronto sui massimi individuati con la funzione sviluppata e quella di Matlab®.

*Tabella 3 Confronto Massimi del segnale a 4 Hz*

PICCHI	MATLAB(LOC)	MATLAB(AMPIEZZA)	FUNZ.MIA (LOC)	FUNZ. TESI (AMP)
<b>N° DI MASSIMI</b>	<b>5</b>		<b>5</b>	
<b>1</b>	<b>146</b>	<b>4131</b>	<b>148</b>	<b>4131</b>
<b>2</b>	<b>389</b>	<b>1914</b>	<b>389</b>	<b>1914</b>
<b>3</b>	<b>646</b>	<b>4124</b>	<b>647</b>	<b>4124</b>
<b>4</b>	<b>883</b>	<b>1911</b>	<b>883</b>	<b>1911</b>
<b>5</b>	<b>997</b>	<b>997</b>	<b>997</b>	<b>997</b>

Come si può osservare dalla tabella 3, il numero dei massimi individuati è lo stesso, così come la posizione ed ampiezza del picco.

Una volta confrontati i massimi, sono stati analizzati i minimi individuati.

*Tabella 4 Confronto dei minimi del segnale a 4 Hz*

PICCHI	MATLAB(LOC)	MATLAB(AMP)	FUNZ. TESI(LOC)	FUNZ. TESI (AMP)
<b>N° DI MINIMI</b>	<b>4</b>		<b>4</b>	
<b>1</b>	<b>307</b>	<b>1327</b>	<b>309</b>	<b>1328</b>
<b>2</b>	<b>501</b>	<b>315</b>	<b>501</b>	<b>315</b>
<b>3</b>	<b>807</b>	<b>1319</b>	<b>807</b>	<b>1319</b>
<b>4</b>	<b>968</b>	<b>918</b>	<b>968</b>	<b>919</b>

Per quanto riguarda i minimi, il numero di tali singolarità è il medesimo, mentre per quanto riguarda la posizione e magnitudine del picco si ha un'accuratezza del 75 % (  $\frac{3}{4}$  dei picchi sono i medesimi).



- SEGNALE A 3 HZ:

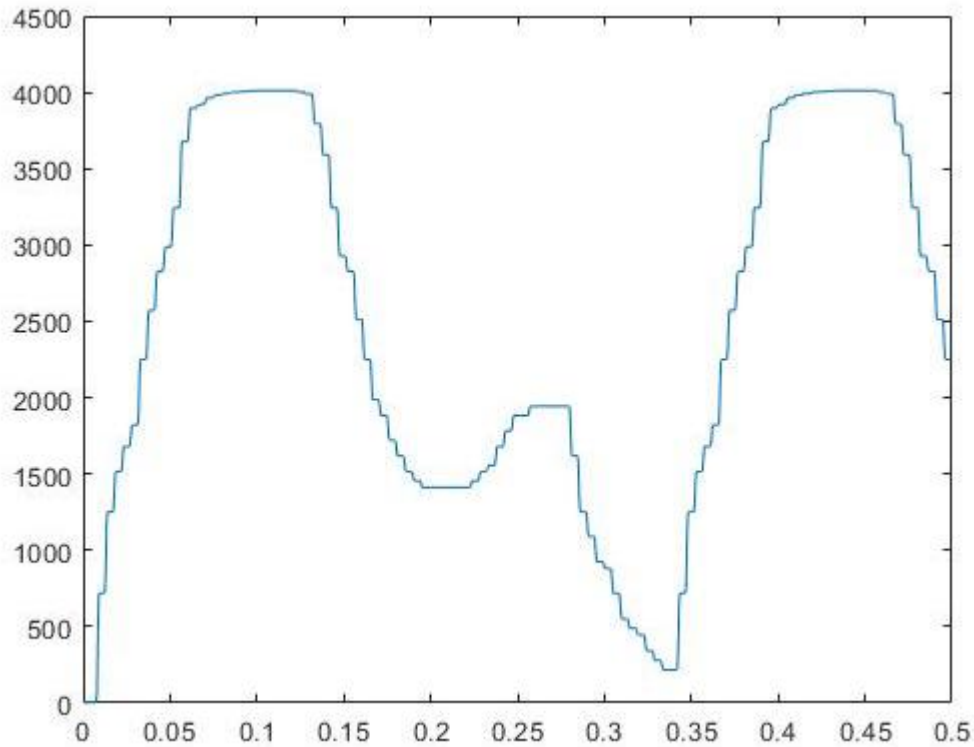


Figura 39 Segnale generato con il WaveDac a 3 Hz

Anche in questo caso è stato svolto un confronto prima tra i massimi e poi tra i minimi.

Tabella 5 Confronto Massimi del segnale a 3 Hz

PICCHI	MATLAB(LOC)	MATLAB(AMP)	FUNZ. TESI(LOC)	FUNZ. TESI(AMP)
<b>N° DI MASSIMI</b>	<b>5</b>		<b>5</b>	
1	220	4060	220	4060
2	522	1966	522	1966
3	888	4061	891	4061
4	1194	1995	1194	1995
5	1358	1170	1358	1170

In questo caso il numero dei picchi e la loro ampiezza sono stati identificati correttamente(100% di accuratezza), mentre l'accuratezza nel rilevamento della loro posizione è pari all'80%, dal momento che i 4/5 dei picchi sono stati localizzati correttamente.

Tabella 6 Minimi identificati sul segnale a 3 Hz

PICCHI	MATLAB(LOC)	MATLAB(AMP)	FUNZ. TESI(LOC)	FUNZ. TESI(AMP)
<b>N° DI MINIMI</b>	<b>4</b>		<b>4</b>	
1	413	1371	413	1371
2	687	304	689	304
3	1083	1375	1083	1375
4	1298	455	1298	456

Per quanto riguarda i minimi, il numero dei picchi è il medesimo(100% di accuratezza), mentre l'accuratezza nel rilevamento della loro ampiezza e posizione è pari all'80%, dal momento che i 4/5 dei picchi sono stati caratterizzati correttamente.

- SEGNALE A 2 HZ:

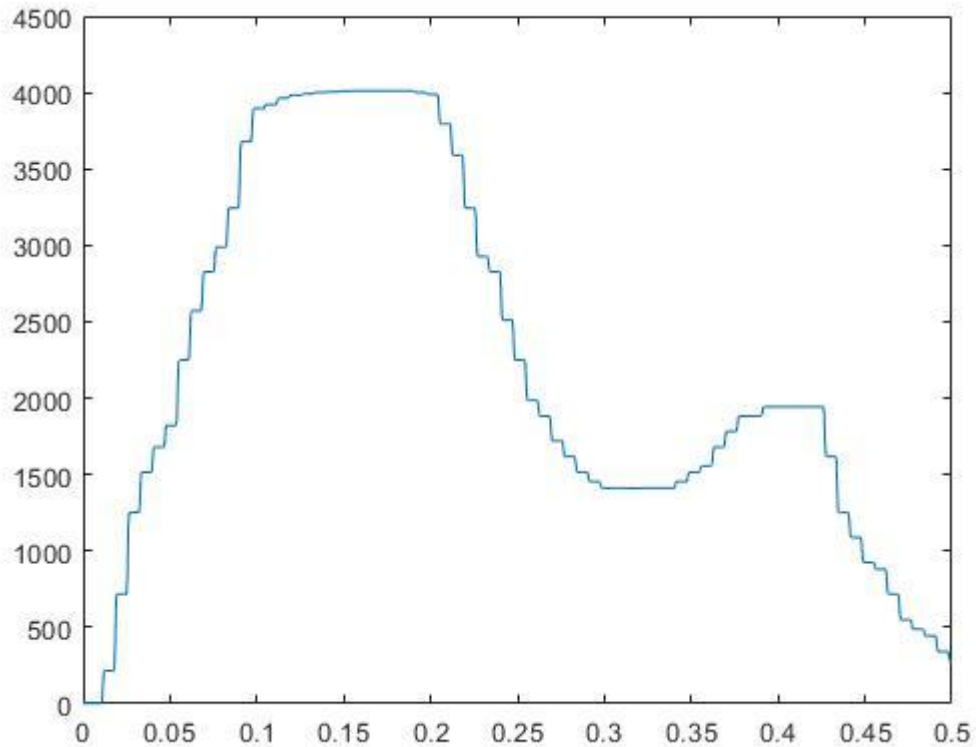


Figura 40 Segnale generato con il WaveDac a 2 Hz

Come per i precedenti segnali, anche in questo caso è stato svolto un confronto tra le singolarità del segnale rilevate utilizzando l'algoritmo sviluppato in questa tesi e quelle ottenute con Matlab.

Tabella 7 Confronto massimi del segnale a 2Hz

PICCHI	MATLAB(LOC)	MATLAB(AMP)	FUNZ. TESI(LOC)	FUNZ. TESI(AMP)
<b>N° DI MASSIMI</b>	<b>5</b>		<b>5</b>	
1	249	4026	253	4026
2	378	4082	378	4082
3	525	2786	525	2786
4	574	1654	574	1654
5	805	1995	807	1995

In questo caso, il numero dei picchi è il medesimo (100% di accuratezza), mentre l'accuratezza nel rilevamento della loro ampiezza e posizione è pari all'80%, dal momento che i 4/5 dei picchi sono stati caratterizzati correttamente.

Tabella 8 Confronto dei minimi del segnale a 2 Hz

PICCHI	MATLAB(LOC)	MATLAB(AMP)	FUNZ. TESI(LOC)	FUNZ. TESI(AMP)
N° DI MINIMI	3		3	
1	310	3977	310	3977
2	489	2338	489	2338
3	645	1354	645	1354

Per quanto riguarda I minimi, si ha un'assoluta corrispondenza tra quelli identificati con la funzione sviluppata in questa tesi e quelli ottenuti con Matlab.

- SEGNALE A 1 HZ:

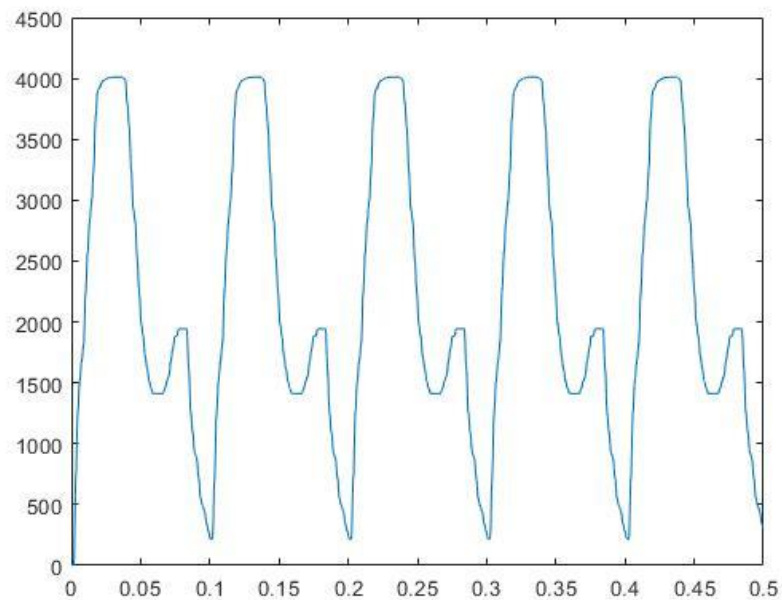


Figura 41 Segnale generato con il WaveDac a 1 Hz

Tabella 9 Confronto dei massimi per il segnale a 1 Hz

PICCHI	MATLAB(LOC)	MATLAB(AMP)	FUNZ. TESI(LOC)	FUNZ. TESI(AMP)
<b>N° DI MASSIMI</b>	<b>8</b>		<b>8</b>	
1	63	3786	63	3786
2	264	3704	264	3704
3	464	3699	464	3699
4	675	3983	675	3983
5	740	1535	740	1535
6	867	3707	867	3707
7	1066	3706	1066	3706
8	1265	3715	1265	3715

In questo caso, si ha un'assoluta corrispondenza tra i massimi identificati con la funzione sviluppata in questa tesi e quelli ottenuti con Matlab.

Tabella 10 Confronto dei Minimi del segnale a 1 Hz

PICCHI	MATLAB(LOC)	MATLAB(AMP)	FUNZ. TESI(LOC)	FUNZ. TESI(AMP)
<b>N° DI MINIMI</b>	<b>7</b>		<b>7</b>	
1	171	911	171	911
2	372	907	372	907
3	575	935	577	935
4	784	1127	784	1127
5	974	901	974	901
6	1174	899	1174	900
7	1367	1191	1367	1191

Per quanto riguarda i minimi, il numero dei picchi è il medesimo (100% di accuratezza), mentre l'accuratezza nel rilevamento della loro ampiezza e posizione è pari all'86%, dal momento che 6/7 dei picchi sono stati caratterizzati correttamente.

Quindi alla luce dei test effettuati utilizzando segnali di simulazione generati a frequenze differenti direttamente a bordo del microcontrollore, si può concludere che la funzione di filtro e rilevamento dei picchi funziona correttamente anche nel caso di funzionamento su segnale continuo.

Nella tabella seguente sono riportati i valori di accuratezza registrati alle diverse frequenze.

*Tabella 11 Valori di accuratezza nel rilevamento dei massimi ottenuti alle diverse frequenze*

Frequenza [Hz]	Numero dei massimi	Posizione dei massimi	Ampiezza dei massimi
4	100%	100%	100%
3	100%	80%	100%
2	100%	80%	80%
1	100%	100%	100%

*Tabella 12 Valori di accuratezza nel rilevamento dei minimi ottenuti alle diverse frequenze*

Frequenza [Hz]	Numero dei minimi	Posizione dei minimi	Ampiezza dei minimi
4	100%	75%	75%
3	100%	80%	80%
2	100%	100%	100%
1	100%	86%	86%

Una volta verificato il funzionamento dell'algoritmo di rilevamento picchi su un segnale simulatorio generato direttamente a bordo del dispositivo, è stata sviluppata una nuova versione del progetto di Psoc® che prevedeva la ricezione dei dati da analizzare via Bluetooth.

### 4.3 TEST UTILIZZANDO SEGNALI ESTRATTI DAL DATABASE

Per svolgere tale test, sono stati utilizzati dei segnali di tipo pletismografici (PPG) reali, estratti da "IEEE TBME Respiratory Rate Benchmark data set", presentato in [70].

Il set di dati contiene registrazioni di segnale PPG non elaborato per 42 casi di durata 8 min.

In questo caso il test ha avuto come obiettivo quello di cercare di trovare i minimi e massimi dei segnali in modo corretto. Pertanto è stato eseguito un confronto con i picchi rilevati utilizzando Matlab®.

➤ SOGGETTO 9

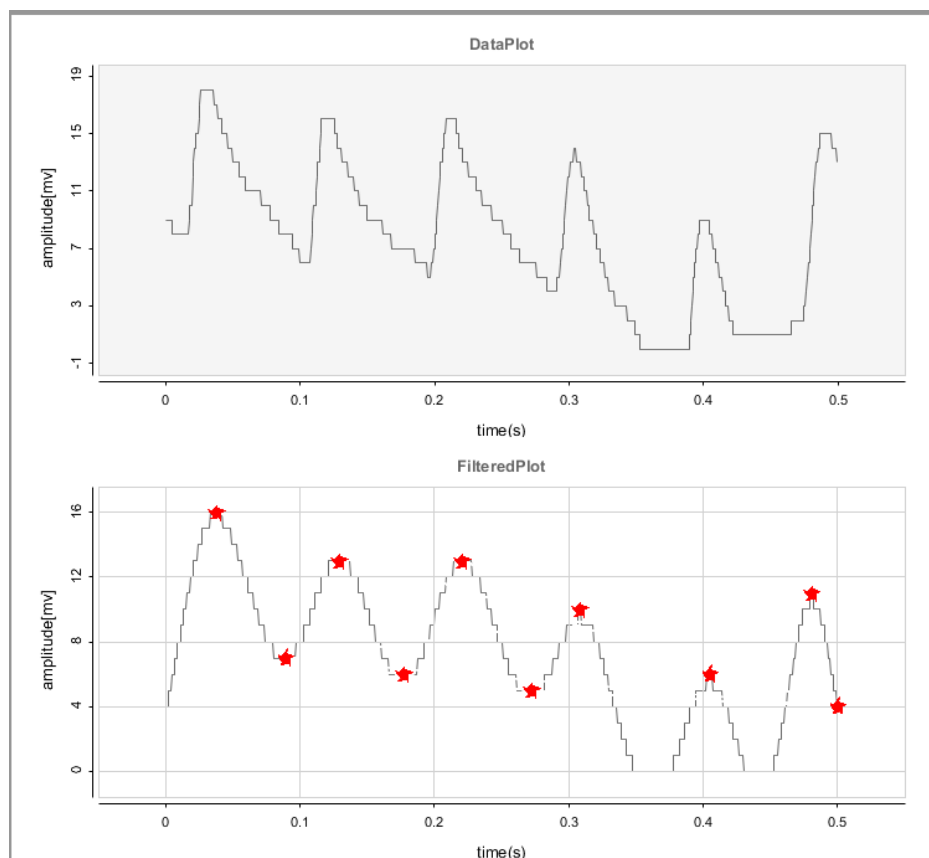


Figura 42 segnale ottenuto elaborando quello del Soggetto 9 del database

Nelle tabelle seguenti sono presentati i valori ottenuti confrontandoli con quelli della funzione “Peakfinder” di Matlab.

*Tabella 13 Confronto massimi su segnale del soggetto 9 estratto dal database.*

PICCHI	MATLAB(LOC)	MATLAB(AMP)	FUNZ.MIA (LOC)	FUNZ. TESI (AMP)
<b>N° DI MASSIMI</b>	<b>6</b>		<b>6</b>	
1	76	16.5	76	16
2	259	13.5	259	13
3	442	13.5	442	13
4	618	10.5	617	10
5	810	6	810	6
6	925	1.74	962	11

Come si può osservare, si ha una accuratezza del 100% nel rilevamento del numero dei massimi, mentre nella loro caratterizzazione l'accuratezza è 83.3%, avendo identificato correttamente 5/6 picchi

*Tabella 14 Confronto minimi su segnale del soggetto 9 estratto dal database.*

PICCHI	MATLAB(LOC)	MATLAB(AMP)	FUNZ. TESI(LOC)	FUNZ. TESI(AMP)
<b>N° DI MINIMI</b>	<b>5</b>		<b>6</b>	
1	178	7.99	178	8
2	355	6.5	355	6
3	544	5.65	544	5
4	727	1	727	1
5	888	1.25	888	1

In questo caso l'accuratezza nel rilevamento dei picchi, della loro ampiezza e posizione è pari all'83%, dal momento che la funzione sviluppata rileva un picco nell'ultimo campione, a differenza di quella di Matlab®.



➤ SOGGETTO 15

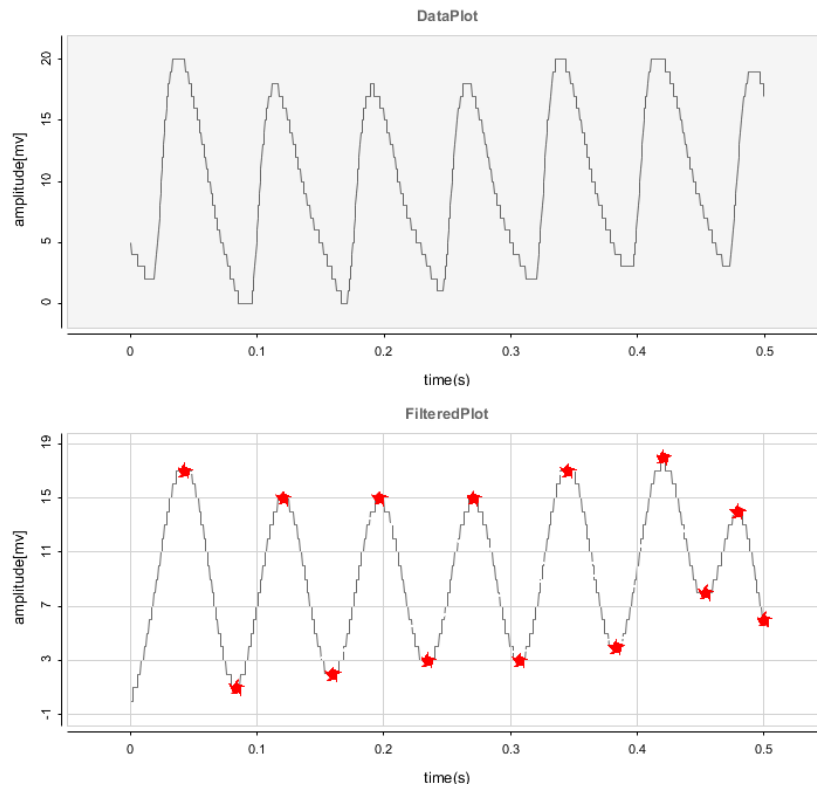


Figura 43 segnale ottenuto elaborando quello del Soggetto 15 del database

Tabella 15 Confronto massimi su segnale del soggetto 15 estratto dal database.

PICCHI	MATLAB(LOC)	MATLAB(AMP)	FUNZ. TESI (LOC)	FUNZ. TESI (AMP)
<b>N° DI MASSIMI</b>	<b>6</b>		<b>7</b>	
1	86	18	86	17
2	242	15	242	15
3	395	15	394	15
4	542	15	542	15
5	691	17	691	17
6	841	18	841	18

In questo caso la funzione sviluppata rileva anche un massimo nell'ultimo campione, a differenza di quella di Matlab®. L'accuratezza pertanto è del 86%.

Tabella 16 Confronto minimi su segnale del soggetto 15 estratto dal database.

PICCHI	MATLAB(LOC)	MATLAB(AMP)	FUNZ. TESI (LOC)	FUNZ. TESI (AMP)
<b>N° DEI MINIMI</b>	<b>5</b>		<b>6</b>	
1	168	2.14	168	2
2	319	2.79	319	2
3	469	3.66	469	3
4	615	3.93	615	3
5	768	4.87	767	4

Anche per i minimi si verifica la stessa situazione, ovvero la funzione in oggetto rileva un picco sull'ultimo campione. Pertanto l'accuratezza è del 83%.

➤ SOGGETTO 16

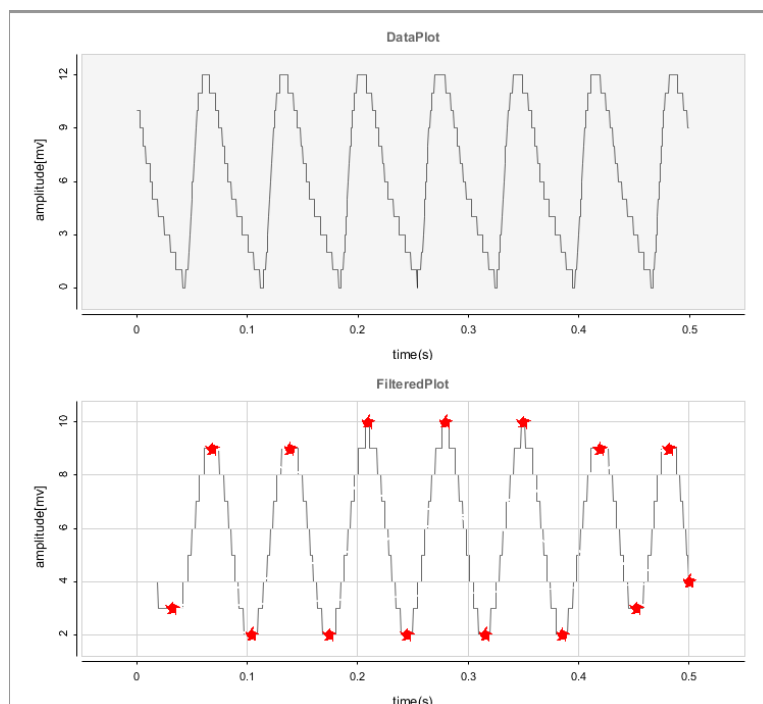


Figura 44 segnale ottenuto elaborando quello del Soggetto 16 del database

Tabella 17 Confronto massimi su segnale del soggetto 16 estratto dal database.

PICCHI	MATLAB(LOC)	MATLAB(AMP)	FUNZ. TESI(LOC)	FUNZ. TESI (AMP)
<b>N° DEI MASSIMI</b>	<b>7</b>		<b>7</b>	
1	137	9	137	9
2	278	10	278	9
3	419	10	419	10
4	560	10.60	559	10
5	701	10.47	701	10
6	839	9	839	9
7	964	9	964	9

In questo caso il numero di picchi è il medesimo(100% di accuratezza), mentre 5 picchi su 6 sono caratterizzati correttamente(83.3%).

Tabella 18 Confronto minimi su segnale del soggetto 16 estratto dal database.

PICCHI	MATLAB(LOC)	MATLAB(AMP)	FUNZ. TESI(LOC)	FUNZ. TESI (AMP)
<b>N° DEI MINIMI</b>	<b>5</b>		<b>6</b>	
1	149	6.52	149	6
2	319	5.68	319	5
3	494	4.41	494	4
4	656	3.49	656	3
5	810	5.72	810	5

In questo caso la funzione sviluppata in tale tesi rileva un picco sull'ultimo campione a differenza di Peakfinder. Pertanto l'accuratezza è del 83%.

➤ SOGGETTO 18

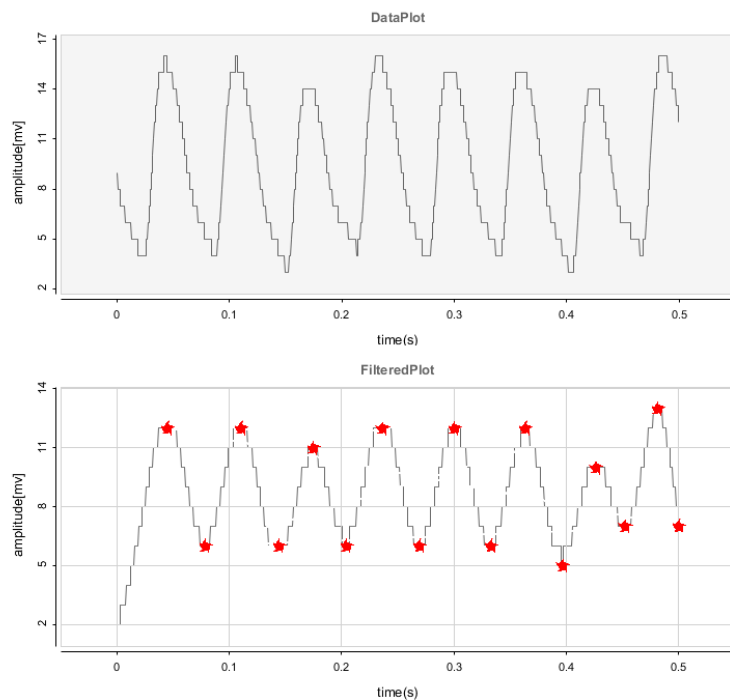


Figura 45 segnale ottenuto elaborando quello del Soggetto 9 del database

Tabella 19 Confronto massimi su segnale del soggetto 18 estratto dal database.

PICCHI	MATLAB(LOC)	MATLAB(AMP)	FUNZ. TESI(LOC)	FUNZ. TESI(AMP)
<b>N° DEI MASSIMI</b>	<b>7</b>		<b>8</b>	
1	90	13.3	90	13
2	221	13.05	221	13
3	350	11.7	350	11
4	474	13.3	474	13
5	602	12.9	602	12
6	728	12.8	728	12
7	864	12.0	863	12

Anche in tale test la funzione sviluppata rileva un picco nell'ultimo campione. Quindi l'accuratezza è del 88%.

Tabella 20 Confronto minimi su segnale del soggetto 18 estratto dal database.

PICCHI	MATLAB(LOC)	MATLAB(AMP)	FUNZ. TESI(LOC)	FUNZ. TESI(AMP)
<b>N° DEI MINIMI</b>	<b>6</b>		<b>8</b>	
1	157	7.258	157	7
2	288	6.47	288	6
3	409	7.35	409	7
4	539	7.10	539	7
5	665	7.144	665	7
6	796	6.23	796	6

In questo caso gli ultimi due minimi non sono identificati da Matlab. Pertanto l'accuratezza è del 75%.

➤ SOGGETTO 23

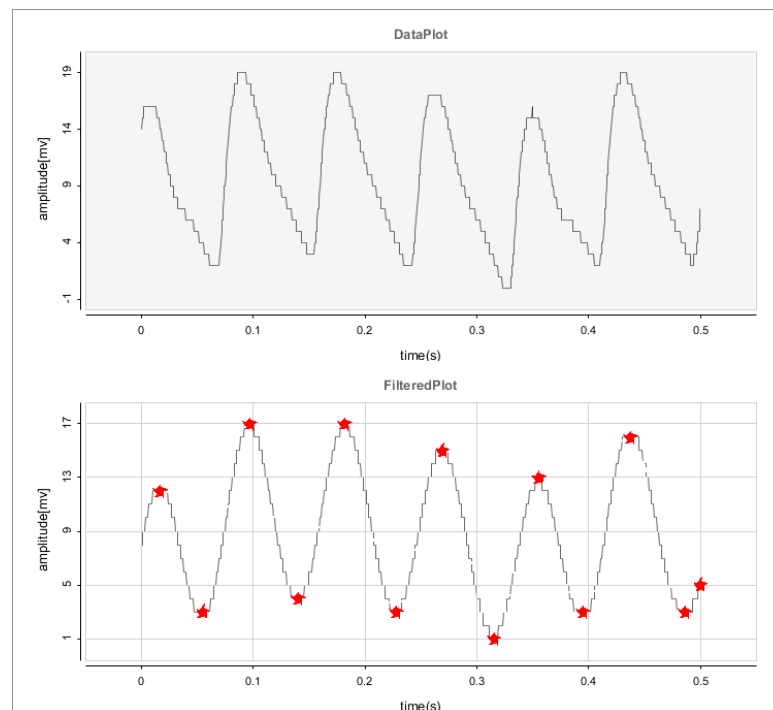


Figura 46 segnale ottenuto elaborando quello del Soggetto 23 del database

Tabella 21 Confronto massimi su segnale del soggetto 23 estratto dal database.

PICCHI	MATLAB(LOC)	MATLAB(AMP)	FUNZ. TESI(LOC)	FUNZ. TESI(AMP)
<b>N° DEI MASSIMI</b>	<b>6</b>		<b>7</b>	
1	35	13.38	34	13
2	194	17.79	194	17
3	365	17.76	365	17
4	538	16.07	538	16
5	711	13.70	711	13
6	876	17.65	876	17

Per quanto riguarda I massimi, la funzione sviluppata rileva il picco sull'ultimo campione a differenza di quella Peakfinder. L'accuratezza è pari all'86%.

Tabella 22 Confronto minimi su segnale del soggetto 23 estratto dal database.

PICCHI	MATLAB(LOC)	MATLAB(AMP)	FUNZ. TESI(LOC)	FUNZ. TESI(AMP)
<b>N° DEI MINIMI</b>	<b>5</b>		<b>6</b>	
1	110	3.47	110	3
2	281	4.87	281	4
3	456	4.00	456	4
4	631	2.19	631	2
5	790	3.43	790	3

Anche in quest'ultimo caso, la funzione individua il minimo sull'ultimo campione a differenza di quella di Matlab®.

Pertanto, in seguito anche a questi 5 test svolti su un segnale reale estratto da database, la funzione implementata oggetto di questo lavoro di tesi permette di ottenere un'elevata accuratezza nel rilevamento dei picchi, sia massimo che minimo. La costante differenza tra i risultati è legata al rilevamento del picco nell'ultimo campione, laddove esso sia un candidato punto di massimo o minimo, che come detto in precedenza è legata ad una diversa impostazione della funzione Peakfinder.

#### 4.4 TEST FINALE

Infine, dopo aver verificato su un singolo segnale il funzionamento dell'elaborazione sviluppata, è stato simulato un caso reale.

Infatti, supponendo di utilizzare due diversi sensori per rilevare contemporaneamente i segnali PCG e PPG da cui estrarre parametri quali frequenza cardiaca e pressione sistolica, è stato creato il progetto finale di PsocCreator® presentato al lettore nel capitolo 3.

Per svolgere questo test, è stata utilizzata l'applicazione creata appositamente con Processing per gestire la selezione dei dati da inviare al microcontrollore e per permettere la visualizzazioni dei segnali filtrati, mettendo in luce i massimi e minimi al fine di ricavare i parametri di frequenza cardiaca e pressione sistolica.

All'utente finale, è stata concessa la possibilità di selezionare i segnali PCG e PPG tramite due liste contenenti file testi di registrazioni reali.

Una volta che il microcontrollore ha completato l'elaborazione implementata a bordo dello stesso, i dati finali sono visualizzati nei grafici corrispondenti e vengono mostrati i valori di frequenza cardiaca e pressione sistolica rilevati.

In seguito vengono presentate le schermate dell'applicazione in funzionamento durante tale test.

In figura 54 è riportato il Test svolto su un segnale reale a 1 Hz; in figura 55 quello svolto su un segnale a 2 Hz; infine in figura 56 quello svolto su un segnale a 3Hz.

Sono stati utilizzati dei segnali a frequenze differenti, con l'obiettivo di provare il funzionamento dell'algoritmo nei diversi casi.

HR & BP ESTIMATION FROM PCG & PPG SIGNALS

PCG1.TXT  
PCG1.TXT  
PCG2.TXT  
PCG2.TXT  
PCG2.TXT

PPG1.TXT  
PPG1.TXT  
PPG2.TXT  
PPG2.TXT  
PPG2.TXT

DISCON

CONNECT

INVRPCG      INVRPPG

INSERIRE I DATI PERSONALI RICHIESTI:

COGNOME

ETA

PESO

NOME

ALTEZZA

VALORI RILEVATI:

CLOSE

SALVA

VTT: 775 [mS]      HR: 60BPM

SBP: -115

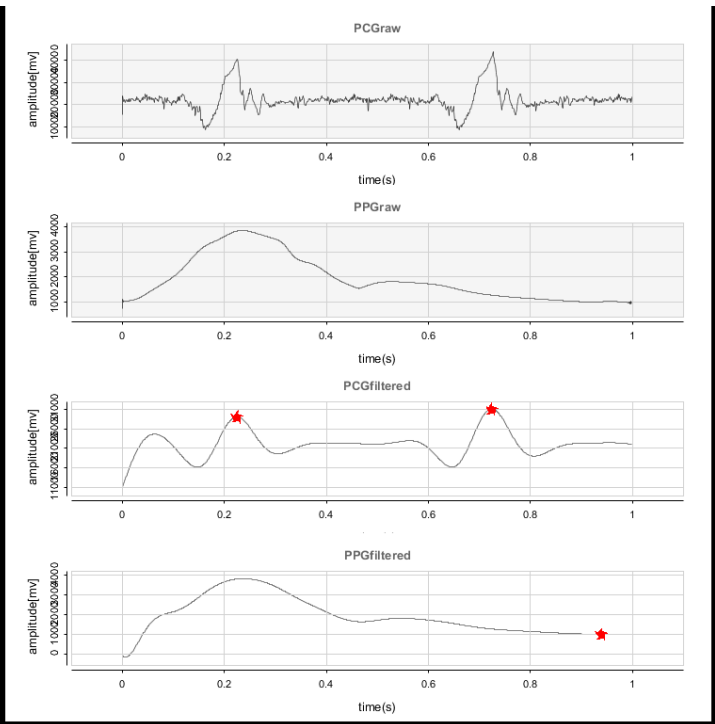


Figura 47 Test svolto su un segnale reale a 1 Hz

HR & BP ESTIMATION FROM PCG & PPG SIGNALS

PCG2HZ.TXT  
PCG1.TXT  
PCG2HZ.TXT  
PCG2.TXT  
PCG2HZ.TXT

PPG2HZ.TXT  
PPG1.TXT  
PPG2HZ.TXT  
PPG2HZ.TXT  
PPG2HZ.TXT

DISCON

CONNECT

INVRPCG      INVRPPG

INSERIRE I DATI PERSONALI RICHIESTI:

COGNOME

ETA

PESO

NOME

ALTEZZA

VALORI RILEVATI:

CLOSE

SALVA

VTT: 329 [mS]      HR: 144BPM

SBP: 74

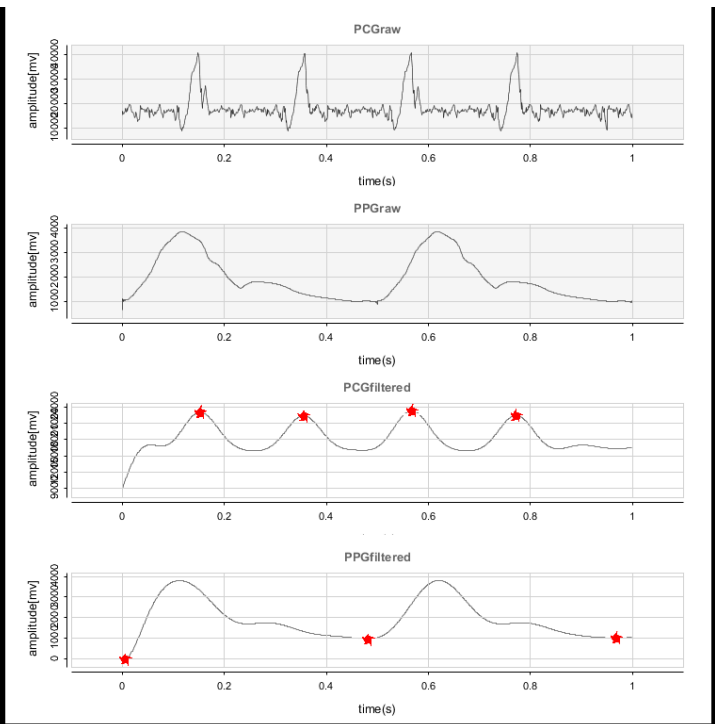


Figura 48 Test svolto su un segnale reale a 2 Hz



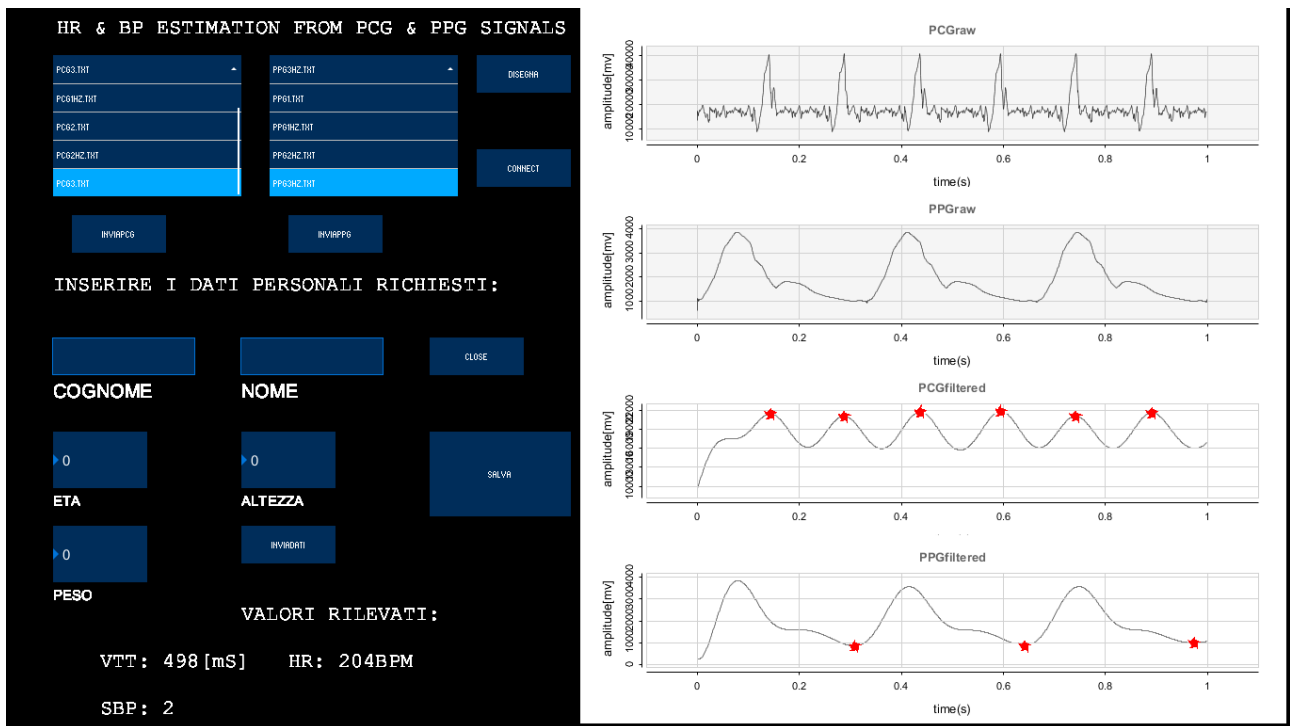


Figura 49 Test svolto su un segnale reale a 3 Hz

Come si può notare, la funzione di elaborazione completa avviene in modo corretto: A partire dal segnale PCG registrato, sono identificati i massimi corrispondenti ai suoni S1 ed S2; viceversa, sono stati rilevati i minimi del segnale PPG corrispondenti al piede dello stesso. A partire dai valori di massimo e minimo rilevato, è stato calcolato il VTT, la frequenza cardiaca e successivamente la pressione sistolica.

Tali valori rilevati sono visibili nell'interfaccia Processing® sviluppata.

# CAPITOLO 5

## Discussioni e conclusioni

Le malattie cardiovascolari e l'ipertensione costituiscono un problema mondiale per la salute di ogni individuo. In entrambe le fasi della diagnosi e del trattamento dell'ipertensione, il monitoraggio e la misurazione della pressione sanguigna (BP) è cruciale; Pertanto è fondamentale misurare correttamente la frequenza cardiaca e la pressione sistolica e diastolica.

Da un punto di vista clinico, misurazione ambulatoriale della pressione arteriosa (ABPM, la misura intermittente automatizzata di BP ogni 15-30 minuti per un periodo di circa 24 ore, chiamato anche holter pressorio) sembra essere il metodo più completo nella valutazione dei rischi cardiovascolari e anche nel valutare la natura e la gravità reale dell'ipertensione.

I dispositivi convenzionali usano la tecnica ascoltoria o oscillometrica per misurare la PA, ma hanno alcune limitazioni come l'impossibilità di avere una misurazione continua della BP, e il fatto che perturbano il sistema per eseguire la misurazione.

Al giorno d'oggi gli Holter per ABPM utilizzano i metodi oscillometrici classici, ma per evolvere questa tecnologia e risolvere alcuni degli attuali problemi di misurazione già menzionati, sono studiati altri metodi alternativi.

Per questi motivi, il presente lavoro di tesi mira a superare alcuni limiti tecnologici e funzionali presenti in letteratura creando un algoritmo automatizzato applicabile contemporaneamente su un segnale di tipo fono cardiografico PCG e foto pletismografico PPG con l'obiettivo di effettuare una misurazione della frequenza cardiaca, del tempo di transito vascolare(VTT) e di conseguenza della pressione sistolica.

## 5.1 RISULTATI OTTENUTI

Parlando di risultati, è stato realizzato un algoritmo da utilizzare per svolgere l'elaborazione e completa di 2 due segnali in parallelo, nel caso specifico segnale foto pletismografico PPG e fono cardiografico PCG, direttamente a bordo dello stesso microcontrollore, senza pertanto richiedere l'utilizzo di software esterni per l'elaborazione.

Come mostrato nel capitolo 4, i test svolti hanno evidenziato come la funzione di rilevamento dei picchi funzioni in modo corretto e del tutto analogo rispetto alla corrispettiva di Matlab, ottenendo dei risultati di accuratezza molto elevati nel rilevamento dei picchi, sia massimi che minimi e nella loro caratterizzazione (posizione e ampiezza).

Anche l'implementazione del filtraggio, impostato in maniera tale da ottenere un filtro che non introducesse alcuna distorsione in termini temporali del segnale originario, è stata realizzata in modo da ottenere gli stessi risultati della funzione Filter di Matlab da cui la funzione sviluppata nel linguaggio C prende spunto.

Inoltre, grazie all'ultimo test realizzato utilizzando l'applicazione processing creata appositamente, è stato possibile simulare completamente l'elaborazione su 2 segnali diversi che sono salvati ed analizzati separatamente.

In particolare, è possibile evidenziare che l'algoritmo sviluppato in questo lavoro di tesi permette di individuare correttamente i minimi del segnale PPG ed i massimi del segnale PCG, ricavando i valori di frequenza cardiaca e vascular Transit time VTT da cui è possibile ottenere il valore di pressione sistolica.

Per quanto riguarda la frequenza cardiaca, l'algoritmo proposto permette di ottenere dei valori di frequenza cardiaca reali, mentre i valori di vascular Transit time ottenuti nella simulazione svolta non sono del tutto plausibili.

È possibile spiegare questi risultati considerando che si tratta di segnali registrati in momenti diversi ed estratti da database differenti. Pertanto questi non sono sincroni e di conseguenza i risultati di VTT e pressione sistolica ottenuti sono dovuti a questo sfasamento temporale.

## 5.2 CONFRONTO CON L'ARTE NOTA E POSSIBILE UTILIZZO NEL CONTESTO CLINICO

In questa sezione, si vuole fare alcune considerazioni sui possibili impatti che l'attuale algoritmo sviluppato, caratterizzato dalle specifiche descritte sopra, può avere in relazione al campo clinico, alle altre tecnologie attualmente disponibili sul mercato e agli studi presenti in letteratura.

L'algoritmo sviluppato può essere utilizzato nei dispositivi convenzionali di misurazione della pressione sanguigna, per un'analisi dei segnali in tempo reale direttamente a bordo degli stessi dispositivi.

Grazie alle caratteristiche già evidenziate nell'accuratezza della elaborazione ottenibile mediante l'algoritmo sviluppato in questo lavoro di tesi, questo firmware può essere ulteriormente migliorato in modo da analizzare i segnali provenienti dai soggetti pre-ipertesi e ipertesi, per un periodo prolungato, permettendo quindi di controllarne meglio l'evoluzione della malattia.

Infatti, tramite l'algoritmo è possibile misurare ed analizzare i segnali di tipo PCG e PPG senza recare alcun disturbo al soggetto, che pertanto è libero nel compiere le sue attività quotidiane.

In aggiunta, un'analisi più approfondita dei segnali registrati di notte, che è utile per studiare i possibili rischi cardiovascolari, potrebbe essere effettuata in modo continuato senza svegliare il paziente.

Inoltre, potrebbe essere studiata l'efficacia dei farmaci a breve termine e dei trattamenti anti-ipertensivi in modo più approfondito, eliminando la necessità di misurazioni con il bracciale a intervalli più ravvicinati, che potrebbero portare alla perturbazione del sistema in termini di resistenza periferica.

Per quanto riguarda il confronto con le altre tecnologie esistenti che sono in grado di eseguire misurazioni di pressione per un periodo prolungato, il chiaro vantaggio è la portabilità del dispositivo su cui viene caricato l'algoritmo e l'analisi dei dati avviene in tempo reale, senza dover interrompere la misura; invece la maggior parte dei dispositivi disponibili sul mercato, non è totalmente portatile, cattura i dati da un dito e potrebbe essere influenzata dalla posizione del dito rispetto al cuore.

Come riportato anche nel capitolo due, esistono attualmente pochi dispositivi che utilizzano VTT per il calcolo della pressione sanguigna e un sensore di pressione per rilevare il tono cardiaco S1.

Questo lavoro di tesi, invece, ha anche sviluppato non solo la possibilità di implementare l'acquisizione di dati in un dispositivo indossabile, ma anche di elaborarli direttamente a bordo dello stesso dispositivo, evitando così l'interruzione del rilevamento dei segnali PCG e PPG e di conseguenza la possibile perdita di dati importanti per la salute del paziente.

Questo lavoro infatti, differisce dalla maggior parte degli studi di letteratura e da dispositivi precedentemente disponibili sul mercato per quanto riguarda l'elaborazione del segnale e l'estrazione dei parametri cardiaci controllati, che in tale progetto avviene direttamente a bordo del dispositivo di misura, mentre negli altri lavori precedenti avveniva principalmente su software per PC, su cui i dati rilevati dovevano essere necessariamente scaricati.

Parlando di accuratezza, come evidenziato nel capitolo 4, l'algoritmo oggetto di questa tesi permette di ottenere un'accuratezza molto elevata nel rilevamento dei massimi e minimi del segnale, rispetto ad un software di analisi dei segnali come matlab.

Pertanto l'algoritmo sviluppato in questo lavoro di tesi è un miglioramento rispetto alla tecnologia esistente.

## 5.3 VANTAGGI E SVANTAGGI DELL'ALGORITMO PROPOSTO

L'algoritmo oggetto di questa tesi pertanto presenta i seguenti vantaggi:

- a. È possibile registrare ed elaborare i dati direttamente internamente al microcontrollore su cui è caricato, permettendo di estrarne i tratti rilevanti, senza richiedere alcun software esterno per l'elaborazione quale ad esempio Matlab.
- b. È possibile inviare i valori così ottenuti attraverso un Bluetooth ad un computer permettendo di visualizzarli correttamente.

Al contrario, come aspetto negativo, il riconoscimento del suono S<sub>1</sub> implementato lavora su due soglie per l'identificazione del massimo del segnale PCG. Tuttavia, le caratteristiche di questo segnale (per esempio forma ed ampiezza dello stesso) in generale variano inter-soggetti e intra-soggetto (a seconda della posizione del sensore di rilevazione sulla superficie corporea), sebbene la forma bifasica sia abbastanza comune per tutti. Di conseguenza, si sospetta che l'algoritmo non funzioni correttamente con soggetti con malattie valvolari cardiache, in particolare le malattie responsabili del tono S<sub>1</sub>, che alterano il segnale foto cardiografico.

In figura è riportato un esempio di segnale PCG per un soggetto con mormorio cardiaco.

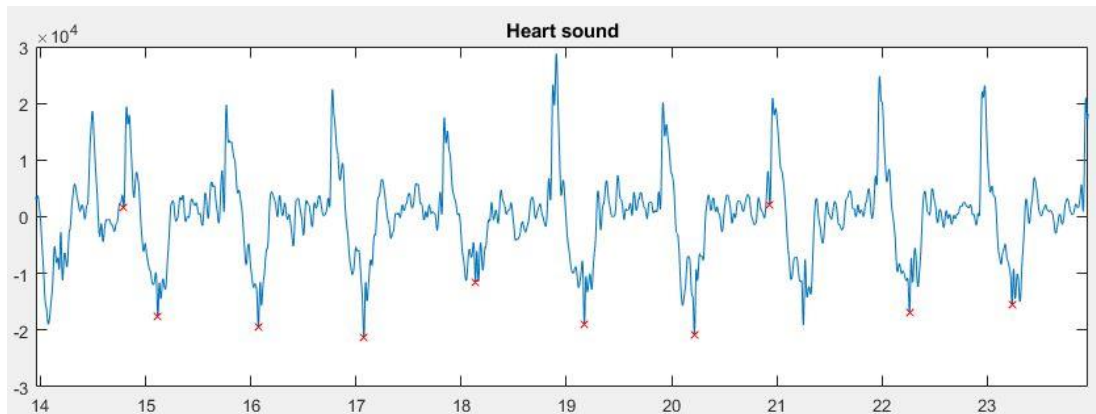


figura 50 Esempio di segnale PCG per un soggetto con mormorio cardiaco.

Anche nel caso di segnale PPG, l'elaborazione implementata utilizza una soglia per l'identificazione del cosiddetto piede PPG, corrispondente al punto di minimo. Di conseguenza, come nel caso di segnale PCG, l'algoritmo proposto trova difficile applicazione nei soggetti con malattie cardiovascolari che alterino la forma del segnale PPG.

Inoltre come evidenziato nei test svolti, è necessario che i segnali PCG e PPG da analizzare siano perfettamente sincronizzati.

## 5.4 MIGLIORAMENTI FUTURI

Alla luce dei vantaggi e svantaggi riportati sopra, l'algoritmo sviluppato potrebbe essere migliorato ulteriormente.

Un possibile sviluppo di tale algoritmo consiste nella ricerca di relazioni algebriche implementabili nel linguaggio di programmazione specifico per il microcontrollore (nel caso della tesi in C) in modo da poterle utilizzare direttamente per il calcolo della pressione diastolica.

Inoltre, si potrebbe realizzare un dispositivo completamente portatile in cui sono presenti il microcontrollore che si occupa dell'elaborazione dei dati mediante un miglioramento dell'algoritmo sviluppato e due sensori per rilevare direttamente i segnali PCG e PPG nello stesso momento. In questo modo sarebbe possibile garantire un rilevamento continuo dei segnali di interesse lasciando il paziente libero di svolgere le sue attività quotidiane. Infatti, tale dispositivo potrebbe essere messo in comunicazione con un computer o un cellulare con cui visualizzare i dati rilevati ed elaborati, senza recare alcun disturbo al paziente.

Infine, si potrebbe migliorare l'algoritmo in modo da prevedere un dispositivo completamente portatile dotato di modulo Wi-fi, dando la possibilità al paziente di rimanere nella sua abitazione durante il rilevamento del segnale e mettendolo in comunicazione in tempo reale con la clinica in cui è in cura, permettendo al dottore di verificare istante per istante i valori rilevati in modo da controllare il progresso della malattia.

La stessa modalità di applicazione potrebbe essere utilizzata per il controllo dell'attività degli atleti durante gli allenamenti o le gare.

*Questo lavoro di tesi è stata un'occasione preziosa per appassionarmi al campo della programmazione di un microcontrollore. In particolare, ho conosciuto la bellezza e grande soddisfazione nel riuscire ad implementare l'elaborazione dei segnali in modo completo sviluppando un algoritmo eseguibile direttamente a bordo del microcontrollore PSOC® che avevo a disposizione. Tale lavoro mi ha permesso di apprendere come nasce un progetto di tesi scientifica e come condurlo. Mi sono scontrato con le difficoltà di selezionare le fonti correttamente in lettura, ricercare nei Database disponibili Online le registrazioni dei segnali da soggetti differenti e analizzare tali dati attraverso l'algoritmo sviluppato.*

*Infine ho potuto verificare il funzionamento di tale elaborazione, ottenendo risultati molto soddisfacenti.*

# BIBLIOGRAFIA

- [1]‘The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure’, U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, National Institutes of Health National Heart, Lung, and Blood Institute, National High Blood Pressure Education Program, U.S., Aug. 2004.
- [2]E. O’Brien *et al.*, ‘European Society of Hypertension Position Paper on Ambulatory Blood Pressure Monitoring’, *J. Hypertens.*, vol. 31, no. 9, pp. 1731–1768, Sep. 2013.
- [3]T. G. Pickering, G. D. James, C. Boddie, G. A. Harshfield, S. Blank, and J. H. Laragh, ‘How common is white coat hypertension?’, *Jama*, vol. 259, no. 2, pp. 225–228, 1988.
- [4]T. G. Pickering, K. Davidson, W. Gerin, and J. E. Schwartz, ‘Masked Hypertension’, *Hypertension*, vol. 40, no. 6, pp. 795–796, Dec. 2002.
- [5]E. O’Brien, ‘Twenty-four-hour ambulatory blood pressure measurement in clinical practice and research: a critical review of a technique in need of implementation: Review: ABPM in practice and research’, *J. Intern. Med.*, vol. 269, no. 5, pp. 478–495, May 2011.
- [6]G. A. Head *et al.*, ‘Definition of ambulatory blood pressure targets for diagnosis and treatment of hypertension in relation to clinic blood pressure: prospective cohort study’, *BMJ*, vol. 340, no. april, p. c1104, Apr. 2010.
- [7]P. Owens, S. Lyons, and E. O’Brien, ‘Ambulatory blood pressure in the hypertensive population: patterns and prevalence of hypertensive subforms’, *J. Hypertens.*, vol. 16, no. 12, pp. 1735–1743, 1998.
- [8]B. Saugel, R. Dueck, and J. Y. Wagner, ‘Measurement of blood pressure’, *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.*, vol. 28, no. 4, pp. 309–322, Dec. 2014.
- [9]T. G. Pickering, ‘Principles and techniques of blood pressure measurement’, *Cardiol. Clin.*, vol. 20, no. 2, pp. 207–223, 2002.
- [10]J. Landgraf, S. H. Wishner, and R. A. Kloner, ‘Comparison of Automated Oscillometric Versus Auscultatory Blood Pressure Measurement’, *Am. J. Cardiol.*, vol. 106, no. 3, pp. 386–388, Aug. 2010.
- [11]G. Drzewiecki, R. Hood, and H. Apple, ‘Theory of the oscillometric maximum and the systolic and diastolic detection ratios’, *Ann. Biomed. Eng.*, vol. 22, no. 1, pp. 88–96, 1994.
- [12]G. A. Van Montfrans, ‘Oscillometric blood pressure measurement: progress and problems’, *Blood Press. Monit.*, vol. 6, no. 6, pp. 287–290, 2001.
- [13]B. Silke and D. McAuley, ‘Accuracy and precision of blood pressure determination with the Finapres: an overview using re-sampling statistics.’, *J. Hum. Hypertens.*, vol. 12, no. 6, 1998.

- [14] E. O'Brien *et al.*, 'European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement', *J. Hypertens.*, vol. 21, no. 5, pp. 821–848, 2003.
- [15] R. Asmar, *et al.*, "Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies," *Hypertension*, vol. 26, pp. 485-90, Sep 1995.
- [16] P. Segers, *et al.*, "Limitations and pitfalls of non-invasive measurement of arterial pressure wave reflections and pulse wave velocity," *Artery Research*, vol. 3, pp. 79-88, 2009.
- [17] M. W. Rajzer, *et al.*, "Comparison of aortic pulse wave velocity measured by three techniques: Complior, SphygmoCor and Arteriograph," *J Hypertens*, vol. 26, pp. 2001-7, Oct 2008.
- [18] B. Trachet, *et al.*, "Numerical validation of a new method to assess aortic pulse wave velocity from a single recording of a brachial artery waveform with an occluding cuff," *Ann Biomed Eng*, vol. 38, pp. 876-88, Mar 2010.
- [19] J. Solà, *et al.*, "Ambulatory monitoring of the cardiovascular system: the role of Pulse Wave Velocity," in *New Developments in Biomedical Engineering*, D. Campolo, Ed., ed Vienna:: I-Tech Education and Publishing, 2010.
- [20] S. Laurent and J. Cockcroft, *Central aortic blood pressure*: Elsevier, 2008.
- [21] C. C. Y. Poon and Y. T. Zhang, "Cuff-less and noninvasive measurement of arterial blood pressure by pulse transit time," in *Proceeding of the IEEE Engineering in Medicine and Biology 27th Annual Conference*, Shanghai, China, 2005, pp. 5877–5880.
- [22] C. Ahlstrom, A. Johansson, T. L. F. Uhlin, and P. Ask, "Noninvasive investigation of blood pressure changes using the pulse wave transit time: a novel approach in the monitoring of hemodialysis patients," *The Japanese Society for Artificial Organs*, vol. 8, pp. 192–197, 2005.
- [23] X. F. Teng and Y. T. Zhang, "An evaluation of a ptt-based method for noninvasive and cuffless estimation of arterial blood pressure," in *Proceeding of the 28th IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Annual International Conference*, New York City, USA, Aug. 2006, pp. 6049–6052.
- [24] J. Allen "Photoplethysmography and its application in clinical physiological measurement", *Physiological Measurement*, vol 28, no 3, pp R1-R29, 2007.
- [25] Hertzman A. "The blood supply of various skin areas as estimated by the photoelectric plethysmograph." *Amer J Physiol*. 1938;1924:329–40
- [26] Webster JG. "Design of pulse oximeters", Bristol, Institute of Physics Publishing, 1997
- [27] Vera Hartmann, Haipeng Liu, Fei Chen, Qian Qiu, Stephen Hughes, Dingchang Zheng, "Quantitative Comparison of Photoplethysmographic Waveform Characteristics: Effect of Measurement Site", faculty of Health, Education, Medicine and Social Care, Anglia Ruskin University, Chelmsford, United Kingdom, 2Department of Electrical and Electronic Engineering, Southern University of Science and Technology, Shenzhen, China



- [28] “Photoplethysmography-based heart rate monitoring in physical activities via joint sparse spectrum reconstruction,” *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 62, no. 8, pp. 1902–1910, 2015.
- [29] C. Z. Myint, K. H. Lim, K. I. Wong, A. A. Gopalai, and M. Z. Oo, ‘Blood pressure measurement from photo-plethysmography to pulse transit time’, in *Biomedical Engineering and Sciences (IECBES), 2014 IEEE Conference on*, 2014, pp. 496–501.
- [30] I. R. Hanna and M. E. Silverman, "A history of cardiac auscultation and some of its contributors," *Am J Cardiol*, vol. 90, pp. 259-67, Aug 1 2002.
- [31] A. K. Abbas and R. Bassam, *Phonocardiography Signal Processing*: Morgan & ClayPool Publishers, 2009.
- [32] C. Ahlström, "Nonlinear Phonocardiographic Signal Processing," Department of Biomedical Engineering, Linköping University, Linköping, 2008.
- [33] R. F. Rushmer, *Cardiovascular dynamics*. London: Saunders, 1976.
- [34] E. Park, *et al.*, "Continuous measurement of systolic blood pressure using the PTT and other parameters," *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, vol. 4, pp. 3555-8, 2005.
- [35] A. Sahoo, P. Manimegalai, and K. Thanushkodi, ‘Wavelet based pulse rate and Blood pressure estimation system from ECG and PPG signals’, in *Computer, Communication and Electrical Technology (ICCCET), 2011 International Conference on*, 2011, pp. 285–289.
- [36] J. C. Bramwell, ‘The Velocity of the Pulse Wave in Man.pdf’, 1922.
- [37] R. Wang, W. Jia, Z.-H. Mao, R. J. Sciabassi, and M. Sun, ‘Cuff-free blood pressure estimation using pulse transit time and heart rate’, 2014, pp. 115–118.
- [38] H. Jeong *et al.*, ‘Continuous non-invasive blood pressure during continuous repositioning by pulse transit time’, *Cogent Eng.*, vol. 3, no. 1, Aug. 2016.
- [39] S. M. Debbal, ‘Computerized heart sounds analysis’, in *Discrete Wavelet Transforms-Biomedical Applications*, InTech, 2011.
- [40] G. Zhang, M. Gao, D. Xu, N. B. Olivier, and R. Mukkamala, ‘Pulse arrival time is not an adequate surrogate for pulse transit time as a marker of blood pressure’, *J. Appl. Physiol.*, vol. 111, no. 6, pp. 1681–1686, Dec. 2011.
- [41] J. Solà, O. Chételat, C. Sartori, Y. Allemann, and S. F. Rimoldi, ‘Chest Pulse-Wave Velocity: A Novel Approach to Assess Arterial Stiffness’, *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 58, no. 1, pp. 215–223, Jan. 2011.
- [42] Hertzman AB, Spealman C. “Observations on the finger volume pulse recorded photoelectrically”, *Am. J. Physiol.* 1937; 119:3.
- [43] Kamal AA, Harness JB, Irving G, Mearns AJ. “Skin photoplethysmography—a review”, *Comput.Meth. Programs Biomed.* 1989; 28(4):257–269.
- [44] Tremper KK, Barker SJ. “Pulse oximetry.Anesthesiology”. 1989; 70(1):98–108. [PubMed: 2643368]
- [45] Ugnell H, Oberg PA. “The time-variable photoplethysmographic signal; dependence of the heart synchronous signal on wavelength and sample volume.”, *Med. Eng. Phys.* 1995; 17(8):571–578.[PubMed: 8564151]

- [46] Anderson RR, Parrish JA. The optics of human skin. *J. Invest. Dermatol.* 1981; 77(1):13–19.[PubMed: 7252245]
- [47] Tur E, Tur M, Maibach HI, Guy RH. “Basal perfusion of the cutaneous microcirculation: measurements as a function of anatomic position.”, *J. Invest. Dermatol.* 1983; 81(5):442–446.[PubMed: 6631055]
- [48] Hernando A, Pel´aez-Coca M D, Lozano M T, Aiger M, Gil E and Lazaro J 2017, “Finger and forehead PPG signal comparison for respiratory rate estimation based on pulse amplitude variability”, 25th European Signal Processing Conference (EUSIPCO) Kos (Greece) 2076–80
- [49] Nilsson L, Goscinski T, Kalman S, Lindberg L G and Johansson A 2007, “ Combined photoplethysmographic monitoring of respiration rate and pulse: a comparison between different measurement sites in spontaneously breathing subjects”, *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 51 1250–7
- [50] Sharkey, E. J., Di Maria, C., Klinge, A., Murray, A., Zheng, D., O’Sullivan, J., et al. (2018).” Innovative multi-site photoplethysmography measurement and analysis demonstrating increased arterial stiffness in paediatric heart transplant recipients.”, *Physiol. Meas.* 39:074007. doi: 10.1088/1361-6579/aac76a
- [51] Sun, S., Peeters, W. H., Bezemer, R., Long, X., Paulussen, I., Aarts, R. M., et al. (2018). “Finger and forehead photoplethysmography-derived pulse-pressure variation and the benefits of baseline correction.”, *J. Clin. Monit. Comput.* 33, 65–75. doi: 10.1007/s10877-018-0140-5
- [52] Sun, Y., and Thakor, N. (2016). “Photoplethysmography revisited: from contact to noncontact, from point to imaging”, *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 63, 463–477. doi: 10.1109/TBME.2015.2476337
- [53] Bentham, M., Stansby, G., and Allen, J. (2018).” Innovative multi-site photoplethysmography analysis for quantifying pulse amplitude and timing variability characteristics in peripheral arterial disease.”, *Diseases* 6:81. doi: 10.3390/diseases6030081
- [54] McKay, N. D., Griffiths, B., Di Maria, C., Hedley, S., Murray, A., and Allen, J. (2014). “Novel photoplethysmography cardiovascular assessments in patients with Raynaud’s phenomenon and systemic sclerosis: a pilot study.”, *Rheumatology* 53, 1855–1863. doi: 10.1093/rheumatology/keu196
- [55] Lakshmanan, S., Chatterjee, D., and Muniyandi, M. (2018). “Noninvasive assistive method to diagnose arterial disease-takayasu’s arteritis,” in *Computational Vision and Bio Inspired Computing*, eds D. J. Hemanth and S. Smys (Berlin: Springer), 384–398. doi: 10.1007/978-3-319-71767-8\_32
- [56] Pimentel, M. A., Charlton, P. H., and Clifton, D. A. (2015). “Probabilistic estimation of respiratory rate from wearable sensors,” in *Wearable Electronics Sensors*, (Berlin: Springer), 241–262. doi: 10.1007/978-3-319-18191-2\_10
- [57] Yuan, H., Memon, S. F., Neue, T., Lewis, E., and Leen, G. (2018).” Motion artefact minimization from photoplethysmography based non-invasive hemoglobin sensor based on an envelope filtering algorithm.”, *Measurement* 115, 288–298. doi:10.1016/measurement.2017.10.060
- [58] Zhao, D.; Sun, Y.; Wan, S.; Wang, F. SFST:” A robust framework for heart rate monitoring from photoplethysmography signals during physical activities.”, *Biomed. Signal Process. Control* 2017, 33, 316–324.
- [59] J. Dorlas and J. Nijboer, “Photo-electric plethysmography as a monitoring device in anaesthesia application and interpretation,” *British journal of anaesthesia*, vol. 57, no. 5, pp. 524–530, 1985.
- [60] A. Reisner, P. A. Shaltis, D. McCombie, and H. H. Asada, “Utility of photoplethysmography in circulatory monitoring,” *Anesthesiology*, vol. 108, no. 5, pp. 950–958, 2008.
- [61] A. A. Alian and K. H. Shelley, “Photoplethysmography: Analysis of the pulse oximeter waveform,” in *Monitoring technologies in acute care environments*. Springer, 2014, pp. 165–178.
- [62] K. Shelley, “Photoplethysmography: Beyond the calculation of arterial oxygen saturation and heart rate,” *Anaesthesia & Analgesia*, vol. 105, no. 6, pp. S31 –S36, 2007.
- [63] B. P. Imholz, W. Wieling, G. A. van Montfrans, and K. H. Wesseling, “Fifteen years experience with finger arterial pressure monitoring,” *Cardiovascular research*, vol. 38, no. 3, pp. 605–616, 1998.
- [64] C. Jeleazcov, L. Krajcinovic, T. Munster, T. Birkholz, R. Fried, J. Schuttler, and J. Fechner, “Precision and accuracy of a new device (cnap) for continuous non invasive arterial pressure

- monitoring: assessment during general anaesthesia,” *British journal of anaesthesia*, vol. 105, no. 3, pp. 264–272, 2010.
- [65] J. R. Martina, B. E. Westerhof, J. van Goudoever, E. M. H. de Beaumont, J. Truijten, Y.-S. Kim, R. V. Immink, D. A. J. J. J. obsis, M. W. Hollmann, J. R. Lahpor et al., “Noninvasive continuous arterial blood pressure monitoring with nexfin®,” *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, vol. 116, no. 5, pp. 1092–1103, 2012.
- [66] Takuo Aoyagi, Katsuyuki Miyasaka, “The theory and applications of pulse spectrophotometry.”, *Anesthesia and analgesia* 2002.
- [67] A Kyriacou, “Pulse oximetry in the esophagus-Literature Review,” *Physiological Measurement* 27(1):R1-35 · February 2006
- [68] Kelleher, “Pulse oximetry”, January 1989, Volume 5
- [69] Severinghaus JW<sup>1</sup>, Kelleher JF, “Recent developments in pulse oximetry”, *Anesthesiology*. 1992 Jun;76(6):1018-38.
- [70] Karlen W<sup>1</sup>, Raman S, Ansermino JM, Dumont GA, “Multiparameter respiratory rate estimation from the photoplethysmogram.”, *IEEE Transactions of Bio-Medical Engineering* (2013) 60(7):1946-53.

# APPENDICE A

## FUNZIONI IMPLEMENTATE IN C

Come mostrato nella capitolo 3, in tale progetto di tesi è stato realizzato un algoritmo di analisi ed elaborazione dei segnali PCG e PPG, con l'obiettivo di estrarre informazioni circa la frequenza cardiaca, il Vascular Transit Time (VTT) e la pressione sistolica.

In questa Appendice è messo in luce il codice implementato C al fine di raggiungere l'obiettivo di tale lavoro di tesi.

### A.1 FUNZIONE DI FILTRAGGIO

In primo luogo l'elaborazione realizzata nel linguaggio C, prevede una funzione di filtraggio chiamata "IIR", implementata direttamente a partire dalla funzione chiamata "Filter" di Matlab.

Questa funzione, oltre ai coefficienti del filtro che indicheremo con A e B, riceve in ingresso un vettore da filtrare chiamato "X", la lunghezza dello stesso e un vettore Z di coefficienti iniziali; in uscita darà sempre lo stesso vettore Z con i coefficienti finali e il vettore y dei dati filtrati.

Nella figura successiva è riportato il prototipo della funzione realizzata.

```
void iir(double *a, double *b, double *X, double *Y, double *Z, int lenght);
```

figura 51 Prototipo funzione filtraggio implementata

In base all'equazione generale di un filtro IIR,

$$y[n] = \frac{1}{a_0} \cdot (\sum_{i=0}^P b_i x[n-i] - \sum_{j=1}^q a_j y[n-j]) \quad \text{Equazione 24}$$

Tale funzione filtra il segnale tenendo conto anche dei valori di uscita agli istanti precedenti.

Come evidenziato nel capitolo 3, tale filtro introduceva un ritardo sul segnale non trascurabile. Pertanto si è reso necessario implementare un cosiddetto "Zero Phase Filter" per tale ragione, il vettore di salvataggio del segnale dapprima invertito, tramite la funzione chiamata "reverse", che in ingresso riceve il vettore da elaborare e il numero degli elementi di tale array.

Poi, è applicato il filtro in modo da minimizzare il ritardo introdotto e infine il vettore filtrato viene invertito di nuovo.

## A.2 FUNZIONE TROVA MASSIMI

Come descritto nel Capitolo 3, il rilevamento dei massimi del segnale PCG permette di identificare il suono S1.

Per tale obiettivo, è stata implementata una funzione chiamata “peaks”: in figura è riportato il prototipo di tale funzione.

```
void peaks(double *x0,int *peakInds, double *peakMags,int *NumberOfPeaks,int lenght,int thresh );
```

*Figura 52 Prototipo funzione trova massimi implementata*

Questa riceve in ingresso il vettore “x0” da filtrare, la lunghezza di tale vettore e la soglia “thresh” in ampiezza da applicare. Tale soglia è stata fissata in modo adattativo eseguendo la media dell’ampiezza del segnale e moltiplicandola per 1,13; quest’ultimo fattore di moltiplicazione, stimato empiricamente sulla base di prove ed errori, ha portato ad una buona discriminazione.

La media del segnale invece è calcolata tramite la funzione “mean” che riceve in ingresso il vettore da analizzare e la sua lunghezza, mentre in uscita ritorna il valore corrispondente a tale media.

In output invece la funzione “peaks” genera un vettore contenente gli indici “peakInds”, uno con l’ampiezza dei massimi “peakMags” e il numero dei picchi “NumberOfPeaks”.

La funzione Peaks è caratterizzata dai seguenti passaggi:

- 1) Calcolo della derivata: tramite la funzione “ firstDerivative” viene derivato il vettore di ingresso xo e il risultato viene salvato nel vettore chiamato “diffXo”;
- 2) Calcolo dove il vettore diffxo cambia di segno: in tale circostanza, si è in presenza di un possibile punto di massimo, quindi ne salvo l’indice e il valore;
- 3) Se ho solo un possibile picco, il Numero dei picchi viene settato a 1 e l’ampiezza del massimo viene salvata nel vettore PeakMags; al contrario, a tali picchi sono state applicate le soglie. In primis è verificata una prima soglia della distanza tra i picchi , definita pari a 245 campioni, corrispondente ad una distanza temporale di 245 MS tra i picchi ; Poi viene applicata la seconda soglia di ampiezza fissata nella modalità riportata precedentemente.
- 4) solamente i valori al di sopra di tale soglia sono stati considerati come punti di Massimo e sono salvati nel vettore PeakMags di output.

## A3 FUNZIONE TROVA MINIMI

Una volta identificati i massimi del segnale PCG, come mostrato nel capitolo 3, sono identificati i minimi del segnale PPG.

Per tale obiettivo è stata implementata la funzione chiamata “Peaksmin” riportata nella figura sottostante.

```
void peaksmin(double *x0,int *peakInds, double *peakMags,int *NumberOfPeaks,int lenght,int dist );
```

*figura 53 Prototipo della funzione trova minimi implementata*

Tale funzione riceve in ingresso il vettore x0 da analizzare, la sua lunghezza “lenght “ e la soglia da applicare “dist” definita dapprima calcolando il numero dei massimi: se tale numero è pari ad uno allora la soglia viene impostata a 500 campioni ; altrimenti viene impostata a 240.

In output invece la funzione genera un vettore contenente gli indici “peakInds”, uno con l’ampiezza dei minimi “peakMags” e il numero dei picchi “NumberOfPeaks”.

Anche in questo caso, dopo aver svolto la derivata del segnale come nell’identificazione dei massimi, viene trovato il punto di minimo ovvero quello in cui la derivata da negativa diventa positiva.

Infine, una volta identificati tutti i possibili minimi del segnale, solamente quelli ad una distanza maggiore rispetto alla soglia sono tenuti in considerazione.

## A4 STIMA DEL VALORE DI FREQUENZA CARDIACA E TEMPO DI TRANSITO VASCOLARE(VTT)

Una volta identificati il massimo corrispondente al suono s1 del PCG e il minimo corrispondente al piede del segnale PPG, il passaggio successivo del programma è stato quello di stimare la frequenza cardiaca (HR) e il tempo di transito vascolare (VTT).

In primo luogo viene calcolata la frequenza cardiaca:

HR è stata stimata dalla differenza di tempo tra due eventi consecutivi di tempo S1 e quindi direttamente in seguito al rilevamento dei massimi del segnale PCG.

Alla base di tale stima è stata fatta l’ipotesi che nel segnale PCG vengano identificati correttamente il primo massimo (S1) e il secondo massimo (S2). In questo modo è stata identificata la distanza, ovvero il numero di campioni, tra il primo suono s1 e il successivo suono s1, che corrispondeva al terzo massimo rilevato.

Pertanto, se il numero di massimi trovati dalla funzione “peaks” è due , vuol dire che è stato identificato solamente un suono S1 nella finestra considerata di un secondo: quindi, facendo un’ulteriore ipotesi della ripetibilità del segnale , viene impostato una frequenza cardiaca di 60 battiti al minuto .

In caso contrario, se il numero di massimi è maggiore di due, viene valutata la distanza in termini di campioni tra il terzo massimo e il primo che corrisponde, come evidenziato nel Capitolo 2, al cosiddetto “ejectiontime”. Infine è stimata la frequenza cardiaca eseguendo il rapporto tra 60000 e “ejectiontime”.

Per quanto riguarda invece la stima del VTT, questo valore è calcolato come la distanza tra il primo piede del segnale PPG e il suono S1 del PCG.

A partire da questi due parametri è possibile determinare il valore di pressione sistolica applicando direttamente la relazione evidenziata nel capitolo 2 ( equazione ) ed implementata nel codice C.

## A5 FUNZIONE BYTE PARSING

Come riportato nel capitolo 3, nell’interrupt service routine, una volta ricevuti due bit, viene ricostruito il valore intero corrispondente attraverso la funzione chiamata “btrec”.

Questa riceve in ingresso i due bit e restituisce in uscita il valore ricostruito. Difatti dapprima viene settato il bit più significativo, questo poi viene shiftato a sinistra per far spazio al vettore contenente il bit meno significativo (LSB) che viene successivamente impostato.

# APPENDICE B

## B.1 REALIZZAZIONE DELL'INTERFACCIA

Come mostrato nel capitolo 3, per gestire la selezione dei dati da analizzare e per visualizzare correttamente i dati filtrati e i valori di interesse, è stata creata appositamente un'applicazione Processing.

E stata creata così un'interfaccia molto facile da utilizzare riportata nel paragrafo 3.4.

In seguito, verranno mostrate e spiegate le funzioni necessarie per realizzare tale grafica.

### **SETUP E DRAW**

Per spiegare come è stata implementata la grafica è necessario in primo luogo utilizzare librerie specifiche e dichiarare i plot per i grafici dei diversi segnali. Inoltre è inizializzata la porta seriale.

Oltre all'inizializzazione di tutte le variabili necessarie al progetto è opportuno notare la necessità di usare dei flag e contatori che servono sia per gestire la rappresentazione dei dati selezionati, sia per gestire l'invio e la ricezione dei dati.

Processing usa due funzioni principali:

1. **Setup:** questa parte di codice viene attivata una volta sola e serve per impostare le variabili, i grafici.

In questa sezione si imposta la gestione della comunicazione seriale e le impostazioni per i plot. Per quest'ultimo obiettivo è stata implementata una funzione chiamata `gui()` che si occupa della inizializzazione dei vari grafici e in generale di tutti gli elementi grafici introdotti.

In modo particolare si possono evidenziare queste funzioni:

- Inizializzazione dei grafici, ottenuta impostando la dimensione, la posizione, il colore e le labels. Inoltre, nel caso del plot dei dati filtrati, è impostato un layer addizionale che conterrà solamente i punti dei picchi che sono disegnati a forma di stella (anche questo è impostato in questa occasione).
- Aggiunta dei vari tasti, anche in questo caso sono impostate la posizione, la grandezza e il nome del pulsante ;
- Scrollablelist, sono le due liste che sono usate per scegliere il segnale PCG & PPG da disegnare e poi successivamente da inviare. Anche in questo caso sono impostate la posizione,



grandezza, altezza delle barre, il colore e gli oggetti da mostrare, che sono il contenuto rispettivamente della cartella chiamata PCG e di quella chiamata PPG;

2. **Draw:** questa parte del codice continua a essere eseguita quando il programma è in esecuzione.

In questa sezione richiamiamo la funzione drawplot e impostiamo le condizioni per mostrare i valori di VTT, HR, SBP solamente quando il valore è ricevuto correttamente.

### **EVENTO SERIALE**

Per leggere il dato proveniente dal Bluetooth sfruttiamo la funzione serialEvent che leggerà un dato ricevuto alla volta salvandolo nella variabile int chiamata indata2.

Se il valore ricevuto è diverso dal byte di tail Identifichiamo in questa funzioni alcuni stati del nostro sistema:

- **Stato 0 :** viene controllato il byte Head ricevuto che corrisponde ai diversi dati ricevuti
- **Stato 1 :** se il valore ricevuto è quello corrispondente al segnale PCG filtrato, vengono aggiunti i punti al grafico corrispondente;
- **Stato 2:** se il valore ricevuto è quello corrispondente al numero di massimi, questo viene salvato nella variabile npeak;
- **Stato 3 :** se il valore ricevuto è quello corrispondente alla location del massimo, viene salvato il valore ricevuto nel vettore peakloc;
- **Stato 4:** se il valore ricevuto è quello corrispondente all'ampiezza dei massimi, esso viene salvato nel vettore peakmag .Solamente quando sono stati ricevuti tutti i massimi, questi sono aggiunti al grafico PCGfiltrato;
- **Stato 5:** se il valore ricevuto è quello corrispondente al segnale PPG filtrato, viene aggiunto il punto al grafico corrispondente;
- **Stato 6:** se il valore ricevuto è quello corrispondente al numero di minimi, questo viene salvato nella variabile npeak1;
- **Stato 7:** se il valore ricevuto è quello corrispondente alla location dei minimi, viene salvato il valore ricevuto nel vettore peakloc1;
- **Stato 8:** se il valore ricevuto è quello corrispondente all'ampiezza dei minimi, questo viene salvato nel vettore peakmag1. Solamente quando sono stati ricevuti tutti i minimi questi sono aggiunti al grafico PPGfiltrato;
- **Stato 9:** Se viene ricevuto il valore di frequenza cardiaca, questo viene salvato nella variabile corrispondente hr;
- **Stato 10:** se viene ricevuto il valore di vtt, questo è salvato nella variabile corrispondente;
- **Stato 11:** se viene ricevuto il valore di pressione sistolica, questo è salvato in sdb e la variabile send è posta ad uno permettendo così di visualizzare i valori ricevuti;

### **SALVATAGGIO DEI DATI**

Alla pressione del tasto Salva, i dati di frequenza cardiaca, VTT e pressione sono salvati in un file di testo .txt chiamato giorno\_ mese \_ cognome \_ nome \_ ore.txt.

### **FUNZIONE DRAWPLOT O**

Con questa funzione si attivano le componenti da disegnare:

- Attivazione pannello
- Settare quale vettori di punti plottare
- Disegnare il background
- Disegnare i box
- Disegnare gli assi, i titoli e le linee
- Disegnare i punti e le griglie
- Terminare il disegno

### **FUNZIONE DISEGNAO**

Alla pressione del tasto , vengono disegnati i dati selezionati dall'utente nei grafici PCGraw e PPGraw. La funzione disegna è caratterizzata da:

- Loadstring: questa funzione carica il contenuto dell'oggetto selezionato dall'utente in una stringa;
- Ogni singolo valore della stringa è aggiunto al grafico corrispondente moltiplicando la posizione per una finestra(0.01 nel caso in esame) in modo da plottare i dati rispetto al tempo;
- Ogni singolo valore viene spaccettato nel suo bit meno significativo(LSB) e in quello più significativo(MSB);
- I bit MSB e LSB vengono salvati in due array separati pronti per essere inviati all'utente alla pressione dei tasti "InviaPCG" & "InviaPPG";

### **FUNZIONE INVIAO**

Nel progetto processing sviluppato l'invio dei dati è effettuato tramite la pressione dei tasti "InviaPCG" & "InviaPPG". Per distinguere i dati inviati, viene utilizzato un header byte diverso che sarà lo stesso riconosciuto dal firmware in PSOC Creator.

Il dato infatti viene inviato in un pacchetto così formato:

- Byte header, serve per distinguere i vari pacchetti;
- Bit più significativo MSB
- Bit meno significativo LSB
- Byte tail , uguale per tutti i pacchetti