



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II
DIPARTIMENTO DI SCIENZE BIOMEDICHE
AVANZATE**

XXXIV Ciclo

**Dottorato di Ricerca in Scienze
Biomorfologiche e Chirurgiche**

**STUDIO E VALIDAZIONE DI SISTEMI
PER IL MONITORAGGIO DI PARAMETRI
BIOMEDICI CARDIACI.**

DOTTORANDO

Dott Mario Scala

TUTOR

Ing. Mario Magliulo

INDICE

SOMMARIO

1 CAPITOLO 1 – INTRODUZIONE

1.1 Monitoraggio.

1.2 Sensori non invasivi , utilizzo della sensoristica a distanza.

1.3 Dispositivi wearable e tools decisionali.

1.4 Aspettative e scopo della ricerca proposta

2 CAPITOLO 2 – ANALISI E STUDIO DELL' ECG

2.1 Studio del segnale, curve e segmenti.

2.2 Rumore , pulizia del segnale e tecniche di filtraggio

2.3 Approssimazione e studio dell' onda , curva polinomiale.

2.4 Finger print per paziente

3 CAPITOLO 3 – ANALISI PREDITTIVA PER ALCUNE PATOLOGIE CARDIACHE.

3.1 Studio dell' onda

3.2 Caratterizzazione evidenze patologiche

3.3 Software per la rilevazione di anomalie ECG , ipotesi di strumenti

AI per l' analisi , possibili feedback.

4 CAPITOLO 4 – CURVA PPG

4.1 Sistemi di sensoristica non invasiva di PPG.

4.2 Studi tra possibili correlazioni tra PPG-PA

4.3 Ricerca di PA con l' utilizzo di due strumenti PPG .

4.4 Studio proposto

CONCLUSIONI

BIBLIOGRAFIA

SOMMARIO

È sempre più sentita l'esigenza di strumenti di monitoraggio a distanza che permettano di conoscere la qualità della vita e lo stato di benessere di un soggetto anziano o, più in generale "fragile".

La tecnologia già da tempo offre adeguati strumenti per il monitoraggio di parametri biomedici (smart band, smart watch, smart tag...)

Il trattamento sanitario e la ricerca di base si sono quindi orientati verso la prevenzione delle condizioni che predispongono i soggetti ai peggioramenti clinici e ai ricoveri ospedalieri, puntando sia su nuovi sistemi indossabili di monitoraggio per individuare precocemente i segni di peggioramento, sia su sistemi che possano "prevedere" l'efficacia di una terapia, prima che venga messa in atto.

Sulla base di queste premesse, l'attività di ricerca, che verrà presentata, si è incentrata sulla realizzazione di un sistema di monitoraggio a distanza dei principali parametri biomedici.

Particolare attenzione è stata data alle patologie cardiache.

Nel primo capitolo viene descritta l'architettura proposta per l'acquisizione dei parametri biomedici, la successiva trasmissione ad un server centralizzato e la realizzazione di software dedicato alla gestione degli Alert.

Nel secondo capitolo viene affrontato il tema di acquisizioni di segnali ECG in remoto, a tale scopo viene progettato e realizzato un algoritmo in grado di classificare il segnale per confrontarlo con quello di altre banche per assistere lo specialista nella identificazione delle patologie ed inoltre viene resa possibile l'individuazione di tracce con artefatti che rendono impossibile lo studio clinico del segnale.

Nel terzo capitolo si è passati alla caratterizzazione di particolari forme d'onda dell' ECG determinate da alcune patologie. La caratterizzazione dei segnali consente la realizzazione di un potente strumento di assistenza alla diagnosi clinica eseguita dallo specialista e permette la "classificazione" per alcune patologie individuate.

Il quarto capitolo è stato dedicato allo studio delle tecniche per l'acquisizione del segnale PPG; dopo una breve introduzione, viene illustrata una panoramica dello stato dell' arte delle attività mirate alla ricerca per ricavare informazioni per una stima della pressione arteriosa in continuo con queste tecnologie e della FA.

Lo studio sviluppato e descritto in questo lavoro, ha compreso lo sviluppo di un prototipo che, attraverso l'uso di una coppia di sensori fotopleletismografici (PPG) permette di misurare la pressione arteriosa con un sistema differente da quello oscillotometrico.

Tale sperimentazione , con la collaborazione di alcuni volontari, ha dato risultati promettenti e poco discostanti dalla aspettativa prevista.

Capitolo 1 - Introduzione

1.1 – Monitoraggio

Il monitoraggio di pazienti, o più in generale di soggetti fragili, presso la propria abitazione o presso strutture specializzate, è un argomento molto attuale. Esiste una vasta offerta di sistemi per il monitoraggio di parametri biomedici, basati su dispositivi certificati per uso medico, di alta precisione, ma, purtroppo, di altissimo costo. Proprio per quest'ultima caratteristica, questi sistemi di monitoraggio, pur essendo di grandissima utilità diagnostica, restano utilizzabili da un esiguo numero di persone, che entrano in protocolli particolari.

La grande domanda di monitoraggio esiste per quegli individui che non hanno patologie particolari, ma che necessitano di essere monitorati per permettere un più efficace controllo delle terapie.

Per poter ottenere questo obiettivo, però, sono assolutamente necessarie due caratteristiche del sistema: il bassissimo costo e le caratteristiche di assoluta non invasività dei devices, che devono funzionare senza alcuna collaborazione da parte del soggetto monitorato, troppo spesso avverso all'utilizzo delle nuove tecnologie

1.2 - Sensori non invasivi , utilizzo della sensoristica a distanza

La vita media nei paesi industrializzati è in continuo aumento, le condizioni di vita sono notevolmente migliorate e, di conseguenza, l'aspettativa di vita supera spesso i settantacinque anni; nello stesso tempo, però, le abitudini di vita, in termini di vita sociale e familiare, sono notevolmente cambiate. Alcune delle esigenze e delle difficoltà di tutti i giorni possono essere risolte applicando tecnologie (IoT, Smart Band, app...) ben assestate e a basso costo, tenute insieme da una serie di metodologie derivate dal pervasive computing e dall'intelligenza artificiale.

L'idea è partita dallo studio delle criticità delle attuali soluzioni di monitoraggio e dall'analisi delle cause della loro scarsissima diffusione nel mondo della terza età.

La precisione dei dispositivi di base è sufficiente per ottenere le informazioni che monitorano le attività del paziente e a suggerire, eventualmente, l'utilizzo di dispositivi più precisi, di fascia più alta, per completare il quadro del paziente qualora l'analisi dei dati ne ravvisi l'opportunità. A questo scopo, tutte le informazioni prelevate dal soggetto vengono sottoposte ad un post-processing con algoritmi, basati sulle tecniche di IA, che aumentano l'affidabilità delle misure. Correlando, poi, le informazioni provenienti da più sensori, si possono ricavare misure derivate e informazioni per rilevare e segnalare situazioni di potenziale criticità.

Il cuore fisico è un Android Box, simile ad un piccolo decoder

Ad esso sono collegati via Bluetooth una serie di sensori indossabili quali braccialetti, bilance, SpO2..., che misurano e registrano in modo automatico i

parametri biometrici (battito, passi, pressione, pulsazione, glicemia, ossigeno, ecc.).

Non essendo richiesta interazione da parte dell'assistito consente di monitorare 24/7 anche soggetti con lievi disabilità, come gli anziani, e di far avere al medico/parente un quadro dello stato di benessere complessivo dell'assistito.

Il sistema supporta la gestione degli allarmi, ad esempio, può ricordare di prendere le medicine, allertare in caso di desunta caduta, suggerire un'anomalia nei valori monitorati,

Il sistema consente la visualizzazione dei dati del singolo soggetto oppure di un'aggregazione statistica degli stessi

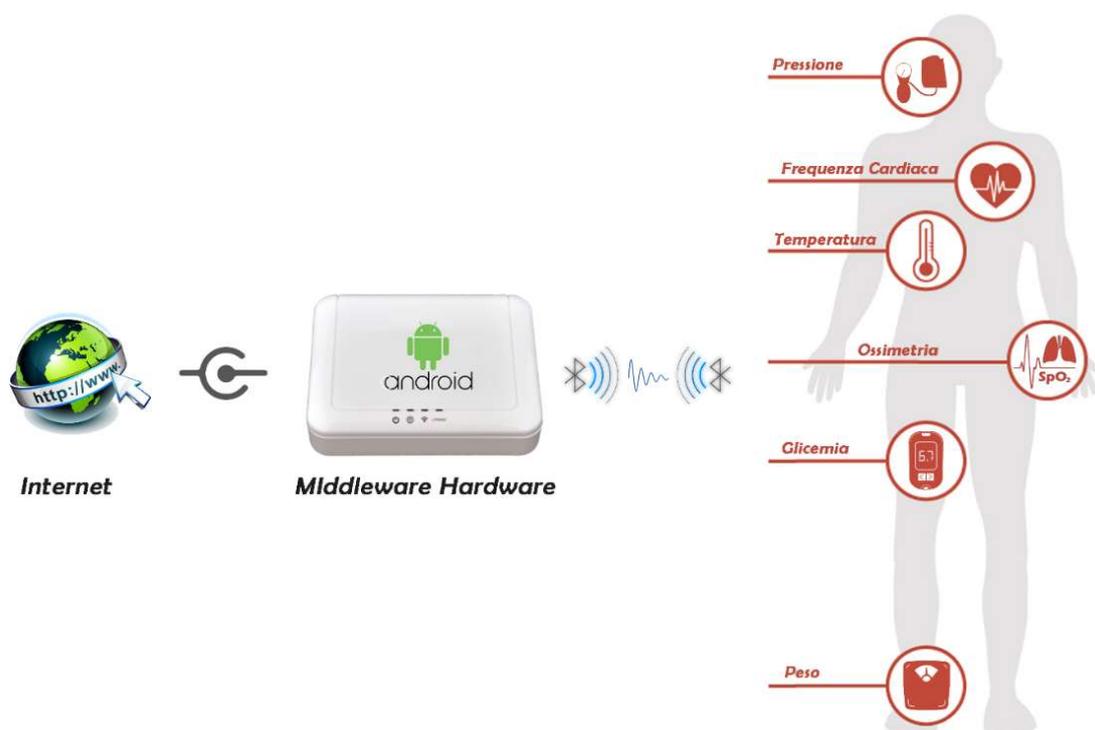


Figura 1 –Monitoring System

Il sistema acquisisce periodicamente le misurazioni, nel rispetto dei protocolli sanitari e li trasmette ad una centrale

Del soggetto monitorato si ha quindi una base di conoscenza per l'analisi oggettiva dello stato della qualità di vita, oltremodo utile per la gestione e la cura di coloro che vivono in situazioni di solitudine o in abitazioni in luoghi non raggiungibili facilmente.

I dati, registrati in un database, vengono sottoposti ad una fase di processing e dei reasoner analizzano eventuali situazioni di criticità richiedendo misure di assistenza o, comunque, coadiuvano il personale medico nella sua funzione di assistenza specialistica. Interfacce grafiche li rendono disponibili al personale sanitario su qualsiasi piattaforma, sia a domicilio che in remoto.

I parametri vitali che generalmente possono essere acquisiti sono (a titolo non esaustivo):

- BPM;
- SpO₂;
- 3D Accelerometer;
- Sleep tracking;
- Temperatura della pelle;
- ECG;
- EEG;
- Peso;
- Altro.

Particolari realizzazioni sono in grado di monitorare l'assistito senza una particolare collaborazione da parte di questo. Non essendo richiesta collaborazione da parte dell'assistito è possibile monitorare 24/7 anche soggetti con lievi disabilità come gli anziani e di far avere al medico/parente un quadro dello stato di benessere. Inoltre supporta la gestione degli allarmi, ad es. può: ricordare di prendere le medicine, allertare in caso di desunta caduta, suggerire un'anomalia nei valori monitorati.

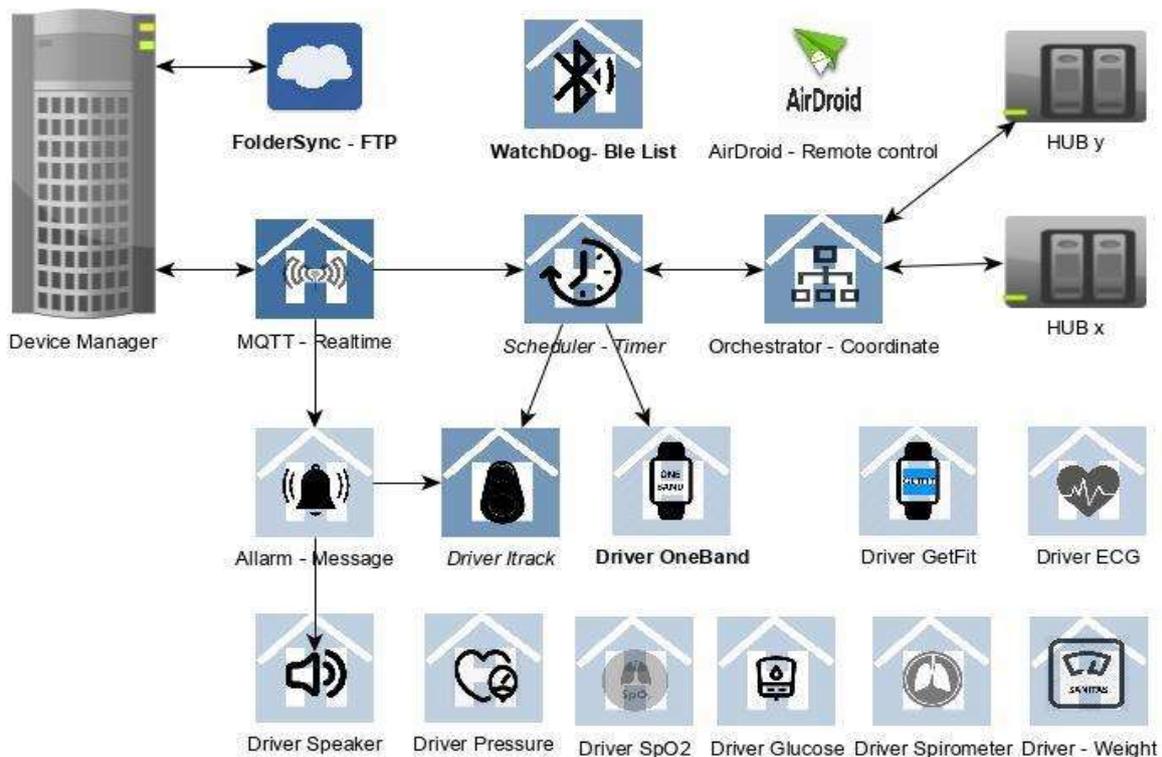
1.3 - Dispositivi wearable e tools decisionali

La struttura hw:

- a) uno o più sensori bluetooth indossabili/adoperabili da uno (ad es. un braccialetto) o più pazienti (ad es. una bilancia);
- b) uno o più dispositivi per la messaggistica / alert (speaker, smartphone, tv, tablet) per allertare il personale,.
- c) uno o più concentratori HUB.

Nel rispetto della normativa privacy tutte le misurazioni non consentono di risalire al paziente e nessun dato del paziente è memorizzato in locale in modo esplicito, ne' sull'HUB ne' sul device manager. Le misurazioni possono essere criptate già in fase di memorizzazione sul hub e sono decriptate solo dall'applicativo esterno di gestione clinica.

Architettura HUB



Attualmente la tecnologia dispone di una vasta gamma di device dedicati al monitoraggio: smart band, smart watch, sensori di posizione, ECG a 1 o più canali, spirometri, glucosimetri... Tuttavia, la maggior parte delle realizzazioni di mercato, non è facilmente gestibile da soggetti non avvezzi alla tecnologia e, soprattutto, non integrata in un sistema che, sulla base dell'insieme dei dati ottenuti, permetta di valutare una misura della qualità della vita del soggetto. E' necessario pertanto, realizzare nuove soluzioni che rendano questo tipo di tecnologie gestibili senza l'intervento del paziente e senza limitarlo nella vita di tutti i giorni

1.4 - La valutazione della qualità della vita

Il monitoraggio della qualità della vita è il nodo centrale del progetto. Dall'analisi delle esigenze del settore, infatti, sono state evidenziate le carenze di monitoraggio non tanto di parametri vitali con precisione e certificazione medica, ma di una serie di parametri che consentano di verificare, qualitativamente, lo stato del paziente, rispondendo così a domande diverse ma di assoluto rilievo.

Molto spesso, infatti, la valutazione dell'andamento dei parametri biometrici acquisiti da dispositivi semplici e disponibili sul mercato, consente di ottenere informazioni utili per lo specialista, anche se alcune di queste misure prese in modalità automatica e/o da personale non medico, contengono errori di acquisizione. La valutazione dell'andamento dei valori dei parametri monitorati può essere uno strumento prezioso per un medico nell'approfondimento dell'evolversi di determinate patologie e nella valutazione della variazione della qualità della vita dei pazienti monitorati.

L'idea per la realizzazione del sistema completo - pensato per calarsi su realtà e tecnologie preesistenti - punta ad evitare impatti "tecnologici" con soggetti che non sono avvezzi all'utilizzo delle tecnologie informatiche, rilevando automaticamente i dati biometrici utilizzando economici dispositivi commerciali indossabili.

Capitolo 2 - Analisi e studio di un segnale ECG

2.1 - Studio del segnale, curve e segmenti

La prima linea di ricerca affronta il problema di poter avere in remoto un segnale ECG quanto più affidabile, pulendolo dal rumore e gli eventuali artefatti, è bene ricordare che il sistema dovrà essere usato da personale non medico.

Schema del segnale ECG

L'elettrocardiogramma registra il risultato dell'interazione e della sommazione dell'attività elettrica di ogni singola fibrocellula muscolare del miocardio e del suo sistema di conduzione.

L'Ecg è composto da onde ed intervalli. Si definiscono positive le onde che stanno sopra la linea isoelettrica e, negative quelle che stanno sotto.

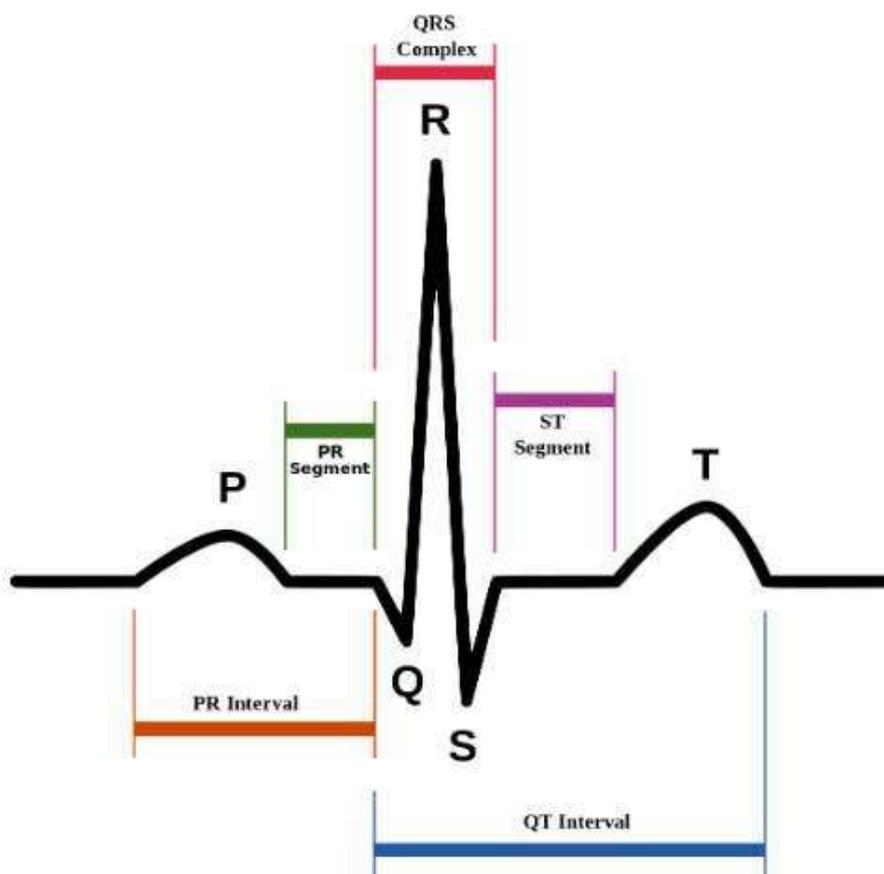


Figura 1.1 Schema onda ECG (Wikipedia)

Le onde dell'elettrocardiogramma

- **Onnda P:** piccola onda positiva, indica la depolarizzazione atriale (attivazione elettrica degli atri)
- **Intervallo PR:** distanza fra l'inizio dell'onda P e l'inizio del complesso QRS, rappresenta l'intervallo necessario perché la depolarizzazione atriale raggiunga i ventricoli
- **Complesso QRS:** rappresenta la depolarizzazione ventricolare
- **Onnda Q:** prima deflessione negativa
- **Onnda R:** prima deflessione positiva
- **Onnda S:** seconda deflessione negativa

- **Tratto ST:** distanza fra l'onda S e l'inizio dell'onda T, rappresenta l'intervallo fra la depolarizzazione ventricolare e l'inizio della ripolarizzazione ventricolare (ripristino delle condizioni elettriche di base)
- **Onda T:** prima onda positiva successiva al complesso QRS, rappresenta la ripolarizzazione ventricolare
- **Intervallo QT:** distanza fra l'inizio del QRS e la fine dell'onda T, rappresenta l'intera attività elettrica ventricolare
- **Onda U:** onda positiva successiva all'onda T, non sempre presente, rappresenta la ripolarizzazione delle fibre del Purkinje

2.2 - Rumore, pulizia del segnale e tecniche di filtraggio

L'esecuzione dell'elettrocardiogramma non prevede alcuna norma di preparazione e non ha controindicazioni; si tratta di un esame indolore che non richiede alcuna manovra invasiva né la somministrazione di alcun farmaco.

Il primo ostacolo riscontrato è dovuto a problemi di acquisizione dovuti a diversi fattori , alcuni di essi vengono qui elencati :

- Artefatti da movimento nei segnali ECG
- Intrinseca (caratteristiche Elettrocardiografo)
- Cavi
- Elettrodi
- Gel conduttivo
- Disturbi da sorgenti elettromagnetiche
- Disturbi di rete
- Disturbi e condizione paziente (tremori, respiro, ..)

Inoltre abbiamo riscontrato anche delle forti variabilità dovute a condizioni di acquisizione e di postelaborazione

Siccome la presentazione del segnale è funzione delle caratteristiche e della configurazione, il primo obiettivo è stato quello di creare un algoritmo scritto in Visual C#, in grado di risolvere questi problemi , cercando , di contro, di non modificare lo stesso segnale.

Abbiamo usato per il test un ECG della Cardioline e tramite un collegamento Bluetooth, siamo riusciti ad acquisire i dati , da cui ricavare il tracciato.



Figura 2.1 Strumento utilizzato Cardioline HD

Trade/Device Name: Cardioline HD+

Regulation Number: 21 CFR 870.2910

Regulation Name: Radiofrequency Physiological Signal Transmitter And Receiver

Regulatory Class: Class II

Product Code: DRG

TouchECG HD+ è un elettrocardiografo a 12 derivazioni di nuova concezione, garantisce prestazioni di alto livello e l'acquisizione di tracciati ECG diagnostici che rispettano, e talvolta superano, i più rigorosi standard per applicazioni cliniche e diagnostiche (AAMI, ANSI, AHA, ACC).

2.3 - Approssimazione e studio dell' onda , curva polinomiale

Un'onda ECG può essere scomposta in diverse sezioni

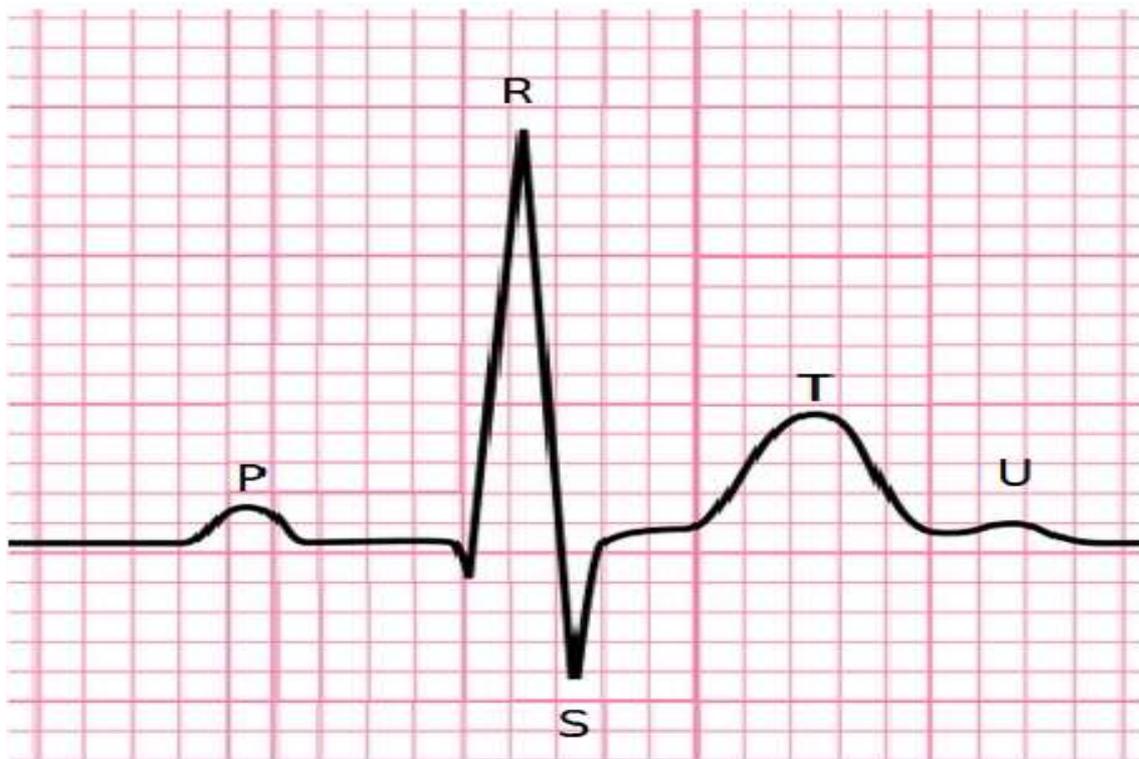


Figura 2.2 ECG su carta millimetrata

Durata di un ciclo cardiaco e numero relativo di punti acquisiti alla frequenza di campionamento di 200Hz

Onda Sec 0.8 Pt 200 Offset H. Offest H

Segment SU	0,05	14	0	14
Wave P	0,11	28	14	42
Segment PQ	0,07	17	43	60
Complex QRS	0,09	23	60	83
Segment ST	0,15	37	84	121
Wave T	0,19	48	121	170
Segment TU	0,05	12	170	182
Wave U	0.06	15	182	197
Segment SU	0.03	6	198	204

L'algoritmo è diviso in due fasi.

La prima è la fase di filtraggio e la seconda è il modello per il riconoscimento.

Per la fase di filtraggio, i dati grezzi provenienti dal dispositivo passano attraverso un filtro passa alto per eliminare le oscillazioni della linea di base, segue poi un filtro passa basso per rimuovere gli artefatti da movimento e del respiro .

L'algoritmo passa quindi alla fase due, il modello per la fase di riconoscimento.

Come prima cosa, prendiamo un modello di un ECG , una curva basata sulla letteratura e sul campionamento strumentale

L' onda ECG è stata suddivisa in tre differenti curve, P-wave , QRS-complex ed T-wave , come illustrato nella Figura 2.2

Queste tre onde sono state approssimate ad un polinomio di diverso ordine ottenuto con il metodo della regressione lineare.

$$y = a_0 + a_1 * x + a_2 * x^2 + \dots + a_n * x^n$$

La scelta di una decomposizione dell'onda ed una conseguente approssimazione polinomiale, proviene dalla volontà di mantenere un elevato rapporto tempo / qualità di lavorazione, mentre utilizzando un' unica funzione per l'approssimazione dell'intera curva ECG avrebbe portato alla necessità di un calcolo eccessivo ed un impiego di risorse per arrivare al risultato desiderato.

Con la scelta fatta è possibile ottenere un ottimo risultato in termini di approssimazione con un tempo di esecuzione relativamente veloce .

2.4 - Finger print per paziente

Altro grosso vantaggio di questo algoritmo è che per ogni acquisizione / paziente , è possibile memorizzare i soli coefficienti delle polinomiali. Queste caratteristiche possono essere facilmente confrontate con altre acquisizioni realizzando uno strumento molto potente per un semplice confronto tra differenti acquisizioni e per valutare l'andamento delle patologie con modalità automatiche. Pertanto la creazione di una finger print caratteristica dell' ECG del paziente, consente un' analisi comparativa del paziente nelle future acquisizioni e per comparazioni con altre acquisizioni di studi di altri pazienti.

L' algoritmo la sua realizzazione e dimostrazione sono stati pubblicati sulla rivista Soft Computing nel 2019 con il titolo "Wearable devices for health-related quality of life evaluation".

Capitolo 3 –

ANALISI PREDITTIVA PER ALCUNE PATOLOGIE CARDIACHE

3.1 - Studio dell' onda

La suddivisione dell' onda ECG in tre parti, trova la sua giusta collocazione, come presentato nel capitolo precedente, anche al fine di rilevare alcune patologie cardiache. Infatti le tre polinomiali che vengono ricavate , sono proprio legate all'onda P , al complesso QRS e all' onda T.

Il prototipo software, riesce ad identificare con una ottima approssimazione proprio l' esistenza ed il comportamento dell' onda P , con tutte le eventuali anomalie, le caratteristiche del complesso QRS e l' andamento dell' onda T.

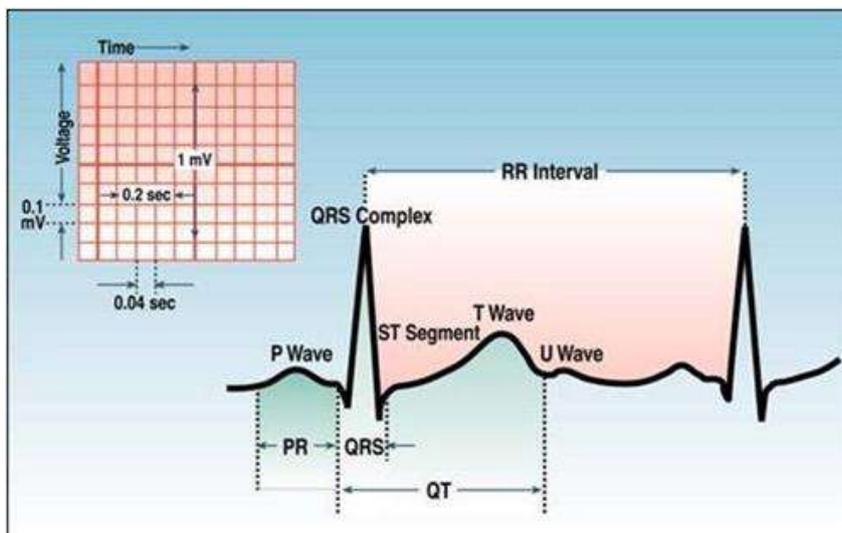


Figura 3.1 Onda ECG suddivisa per tratti ed onde

3.2 - Caratterizzazione di evidenze patologiche

Frequenza cardiaca

Si definisce come numero di battiti cardiaci per minuto (bpm) ed è riferita alla frequenza ventricolare.

Una frequenza normale va da 60 a 100 bpm. Le frequenze superiori si definiscono **tachicardie**, quelle inferiori **bradicardie**. La valutazione dell'esistenza della reale patologia e della sua entità, rimane di stretta competenza dello specialista, che le correla ad una serie di altre variabili cliniche.

Una prima valutazione, quantitativa, consiste nello stabilire se gli **intervalli fra le onde R** sono sempre uguali.

Può essere regolare o irregolare. Nella norma un **ritmo sinusale** ha una certa regolarità ritmica con variazioni uguali o inferiori al 10%. Lievi irregolarità, comuni in molti pazienti, sono generalmente indotte dal respiro.

In questo caso parliamo di **aritmia respiratoria sinusale** quando la frequenza accelera e decelera minimamente in corrispondenza dell'inspirazione e dell'espiazione.

Come individuare un ritmo sinusale e regolare all'ecg

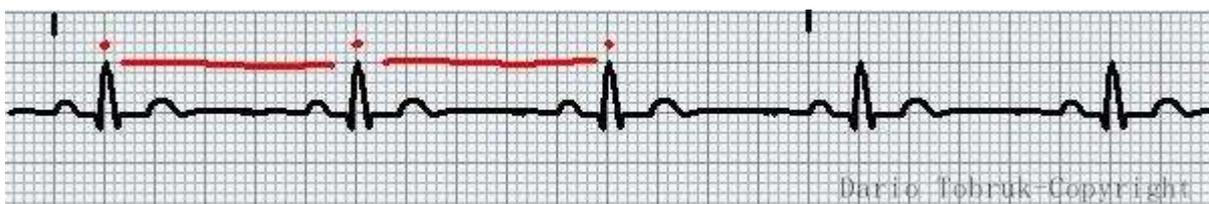


Figura 3.2 Esempio di ritmo sinusale. Dario Tobruk ®.

Come individuare un ritmo sinusale all'ecg.

La distanza (in rosso) negli **intervalli R-R** sono sempre equidistanti (inclusa una minima variazione respiratoria). Se l'**onda P** è **presente** e precede il complesso QRS, siamo di fronte a **un ritmo sinusale e regolare**.

Un ritmo irregolare all'ecg

Possiamo parlare di **ritmo irregolare** quando le distanze negli **intervalli R-R** non sono equidistanti (con sempre considerata la tolleranza del 10% in un ritmo sinusale). Cambiamenti repentini di frequenza, battiti prematuri seguiti da pause compensatorie, extrasistole, possono interrompere questa regolarità e indurci a pensare che il ritmo è disturbato nella sua regolarità.

Molte aritmie cardiache disturbano questa regolarità (FA, BAV, PVC, ecc...).

Onda P

La seconda valutazione è relativa alla presenza e alla **morfologia dell'onda P**:

La presenza di un'onda P negativa in DII, deve far pensare come prima cosa, ad una possibile inversione degli elettrodi periferici, secondariamente ad un'origine dell'impulso diverso dal normale (extrasistolia e/o tachicardia atriale -TA-).

La presenza di un **ritmo irregolare associato all'assenza di una chiara onda P**, deve far pensare all'aritmia di più frequente riscontro nella pratica quotidiana: la fibrillazione atriale (FA). Questa si definisce come attività elettrica caotica degli atri, che determina una inefficace contrazione delle pareti ed una conseguente alta probabilità di formazione di coaguli all'interno degli stessi.

Un'altra aritmia di frequente riscontro, caratterizzata da ritmo talora anche regolare e da tipiche onde con aspetto a dente di sega (onde F) è il Flutter Atriale (FLA). Il FLA è causato ad un corto circuito elettrico (aritmia da rientro) che interessa l'atrio. Si differenzia dalla FA per una maggiore regolarità del ciclo ventricolare.

Onda P presente

Se l'**onda P è presente** verificiamo che:

- Ogni P segue un QRS.
- Verifica la forma e la polarità.
- Frequenza: ci sono **tante onde P quanti QRS**? La frequenza delle onde P è uguale a quella dei complessi QRS?

Se **presente onda P ma la sua frequenza è francamente diversa** da quella dei **complessi QRS** è bene allertare un cardiologo per il sospetto di blocchi atrioventricolari, persino una dissociazione atrioventricolare.

Se **la forma o la polarità è ambigua o bizzarra** o varia continuamente e da far valutare ad un cardiologo.

Se l'**onda P è invertita**, valutare se retrocondotta e quindi possibile ritmo giunzionale. Alle volte è bifasica.

Onda P assente

Se **non è presente l'onda P**:

- L'assenza di onde P dovrebbe far sospettare **fibrillazione atriale**, o un **ritmo giunzionale di scappamento**.



Figura 3.3 Esempio di fibrillazione atriale. Dario Tobruk ®.

Morfologia del QRS

Normalmente deve essere positivo in DI, l'ampiezza dell'onda R deve aumentare da V1 a V6 mentre l'onda S deve ridursi, durata inferiore a 100-120 ms, l'onda Q deve avere durata inferiore a 0,04 sec e l'ampiezza deve essere inferiore ad $\frac{1}{4}$ dell'onda R successiva.

Sulla base della durata del complesso, si definiscono le **tachicardie o bradicardie a QRS largo o stretto**.

Quando è stretto (durata inferiore a 100 ms) indica una normale conduzione ventricolare.

Se è di durata superiore a 120 ms, si definisce largo e indica un rallentamento della conduzione, che può essere di una specifica porzione del sistema di conduzione (come nel caso dei **blocchi di branca**), oppure un'origine sotto-Hissiana del ritmo cardiaco (giunzionale o ventricolare).

La presenza di una tachicardia a QRS largo con ampiezza e morfologia variabile da un complesso all'altro, è tipica della fibrillazione ventricolare (FV).

Questa è l'aritmia che più frequentemente, associata alla TV, è causa di arresto cardio-circolatorio; è determinata da un'attività elettrica disorganizzata dei ventricoli, con conseguente arresto dell'attività meccanica.

Se subito prima di un QRS largo troviamo una rapida deflessione caratterizzata da una linea verticale (spike), ci troviamo di fronte ad una **stimolazione da Pace Maker (PM)**.

La durata del complesso è nei limiti (2 o 2,5 mm)?:

- **è stretto?** L'impulso è sinusale o comunque sopraventricolare.
- **Oppure è slargato?** Blocco di branca o focus ventricolare.

Morfologia dell'onda T

Quando presenta la stessa polarità del QRS indica una normale ripolarizzazione ventricolare.

In caso contrario è indice di ischemia o sofferenza miocardica (ipertrofia ventricolare, cardiopatie, ecc.).

Polarità:

- positiva nella maggior parte delle derivazioni
- Fisiologicamente negativa in alcune popolazioni e solo in alcune derivazioni. Se negativa in tutte le derivazioni, o solo in alcune quando in precedenza erano positive -> **segno di ischemia**.

Morfologia:

- Valutare se appuntita, negativa, gobba successiva ad una pausa, in questi casi segnalare.

Intervallo PR, relazione tra onde P e complessi QRS

L'**intervallo PR** esprime la conduzione dell'impulso attraverso il nodo atrio-ventricolare, il fascio di His, le branche destra e sinistra.

La distanza tra l'onda P e l'inizio del complesso QRS è nei limiti?

- **Si, la durata dell'intervallo PR è di 3-5 mm:**
 - **Com'è la morfologia della linea isoelettrica?** Un intervallo PR sottoslivellato deve essere valutato da un medico in quanto segno di possibile pericardite o infarto atriale.
- La durata dell'intervallo PR è:

- **> 5 mm:** Blocco atrioventricolare?

< 3 mm: nell'intervallo PQ è presente onda delta, possibile WPW. QRS slargato o tachicardia sinusale.

Deve avere una durata compresa fra 120 ms e 200 ms. Quando è più **corto** può essere una variante normale (che si presenta ad esempio nelle donne in gravidanza) o identificare la presenza di una via accessoria atrio-ventricolare (pre-eccitazione ventricolare, WPW).

Se è **lungo**, è indicativo di un rallentamento della conduzione ai ventricoli (blocchi atrio-ventricolari – BAV).

In condizioni normali il rapporto P:QRS è 1:1, cioè ad ogni onda P, dopo un intervallo PR costante, corrisponde un complesso QRS ed ogni complesso QRS deve essere preceduto da un'onda P.

Quando invece si trova un rapporto tra P e QRS di 1:2 o 1:molti, e un intervallo PR che ha una durata in progressivo aumento, siamo di fronte a Blocchi Atrio-Ventricolari (BAV):

- **BAV di 1° grado:** PR allungato
- **BAV di 2° grado tipo I:** allungamento progressivo dell'intervallo PR fino alla mancata conduzione in ventricolo (P bloccata cioè non seguita dal QRS)
- **BAV di 2° grado tipo II:** l'intervallo PR è normale ma la conduzione è di tipo 1:2, 1:3, 1:4, ecc.
- **BAV di 3° grado o blocco completo:** dissociazione atrio-ventricolare, senza relazione costante fra onde P e complessi QRS.

Nel BAV di 3° grado il numero di onde P è generalmente maggiore rispetto a quello dei QRS (stretti). Nel caso delle tachicardie ventricolari, invece, il numero di complessi QRS (larghi) è generalmente maggiore di quello delle onde P.

Intervallo QT

Esprime il **tempo totale di depolarizzazione e ripolarizzazione ventricolare** e varia con la frequenza cardiaca.

Il valore normale varia da 360 a 440 ms. È patologico sia quando è più corto (sindrome QT corto) che quando è più lungo (sindrome QT lungo) ed in entrambi i casi si associa ad una maggiore probabilità di sviluppare **aritmie ventricolari**.

Intervallo QT deve essere indicizzato in base alla frequenza, maggiore è la frequenza minore sarà l'intervallo QT.

Per una veloce individuazione di **un intervallo QT normale**, considerati i limiti del metodo, si può usare questo calcolo:

- Si conta la distanza tra due onde R-R, se l'intervallo QT è inferiore alla metà dell'intervallo RR siamo di fronte ad un QT accettabile.

Tratto ST

Esprime il termine della depolarizzazione ventricolare.

Quando è presente un sopralivellamento superiore alla norma, si parla di lesione miocardica ovvero di un quadro compatibile con [infarto miocardico acuto \(IMA\)](#).

Tratto ST



Figura 3.4 Tratto ST e Linea isoelettrica

Valuta la linea isoelettrica:

- **Normale:** il tratto ST è coincidente con la linea isoelettrica, non ci sono segni elettrici di IMA (*il che non esclude eventi patologici in corso, solo che non sono visibili all'ECG*).
- **Alterazione di >2 mm: Sopra ST:** possibile uno STEMI (infarto transmurale)
Sotto ST: possibile NSTEMI (SCA)

variazioni al di sopra dei due millimetri sia sopra che sotto devono far allertare la possibilità di Sindrome Coronarica Acuta (SCA). Se inferiori è bene monitorare e allertare il medico.

	Valori	Possibile anomalia
Frequenza cardiaca	→ 50-100 bpm	
	<50 bpm	→ Bradicardia
	>100 bpm	→ Tachicardia
Ritmo (onda P)	→ - in DII e - in aVR (Ritmo sinusale)	
	Assenza di onda P o negativa in DII	→ Inversione elettrodi → Ritmo non sinusale: giunzionale, TPSV (FA, FLA, TA), TV/FV
QRS	→ <120 ms	
	>120 ms	→ Blocco di branca sinistra o destra → Ritmo idioventricolare o ventricolare → Ritmo da PM (se presente uno spike)
Onda T	→ Contorce con il QRS nelle derivazioni periferiche, positiva nelle precordiali (può essere negativa da V1 a V3)	
	Assenza di concordanza nelle derivazioni periferiche, negativa nelle precordiali	→ Indice di ischemia (infarto) o di sofferenza miocardica (ipertrofia ventricolare, cardiopatie...)
Intervallo PR e relazione P:QRS	→ 120-200 ms	
	<120 ms	→ Variante normale o pre-eccitazione ventricolare (WPW)
	>200 ms	→ BAV I e BAV II tipo 1
	Rapporto P:QRS > 1	→ BAV II tipo 2, BAV III, TA, FLA
Intervallo QT	Rapporto P:QRS < 1	→ Ritmo ventricolare (con QRS largo → TV)
	→ 350-440 ms	
Tratto ST	>440 ms (QTc > 430 ms)	→ QT lungo (se > 500 ms maggiore probabilità di aritmie ventricolari)
	<360 ms	→ QT corto
	→ isoelettrico [piatto]	
	Sopra/sottolievato	→ Se >1 mm rispetto alla linea isoelettrica è indice di lesione miocardica (infarto miocardico) o di sovraccarico ventricolare (da ipertensione)

Figura 3.5 Onda ECG scomposta per durata e patologie

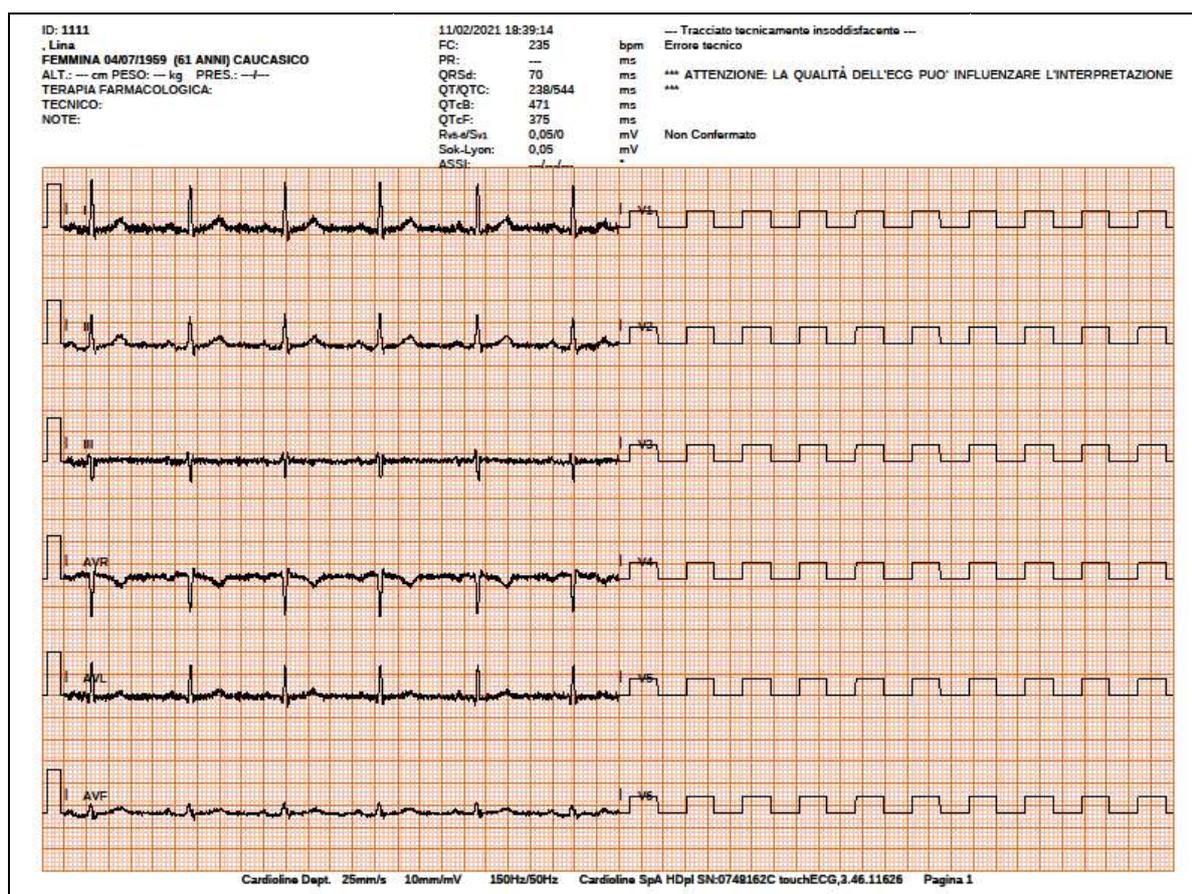
Se durante l'analisi del tracciato tutti i parametri valutati rientrano nella norma (colorazione verde) il tracciato è verosimilmente sprovvisto di anomalie.

3.3 - Software per la rilevazione di anomalie ECG , ipotesi di strumenti AI per l' analisi , possibili feedback

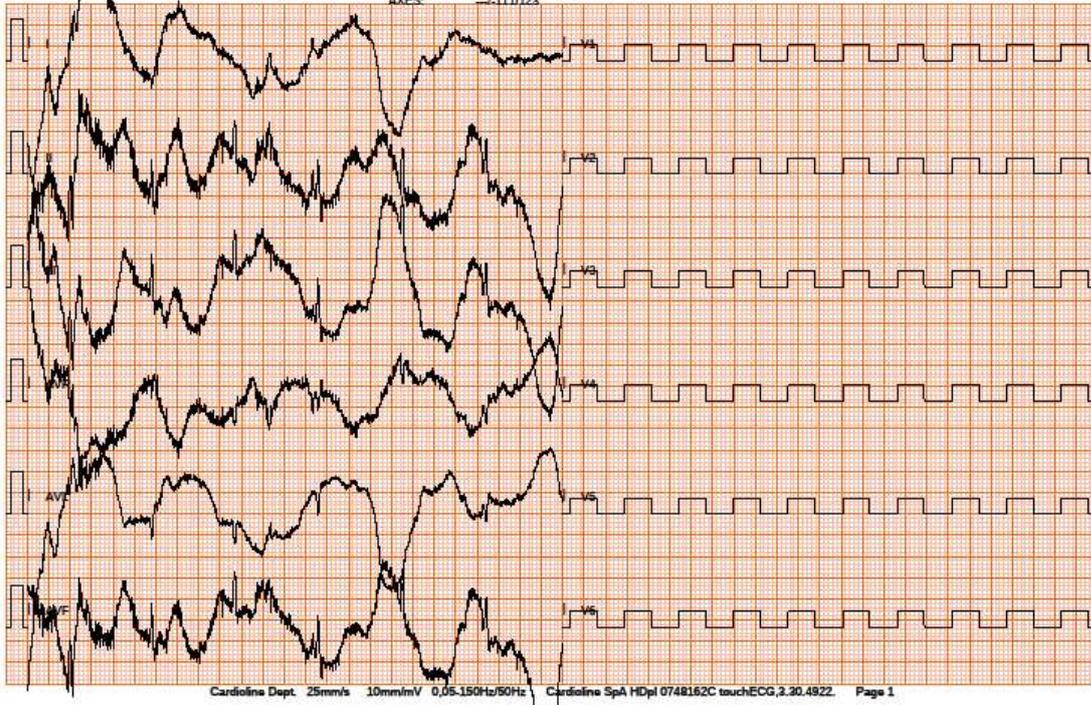
L' algoritmo sviluppato prevede l' identificazione delle caratteristiche patologiche evidenziate e riesce con buona approssimazione ad evidenziarne le anomalie.

E' bene ricordare che l' oggetto dello studio non mira a realizzare sistemi di diagnosi automatica, ma a monitorare in maniera semplice ed efficace ciò che potrebbe essere un' anomalia o una variazione inusuale del valore misurato.

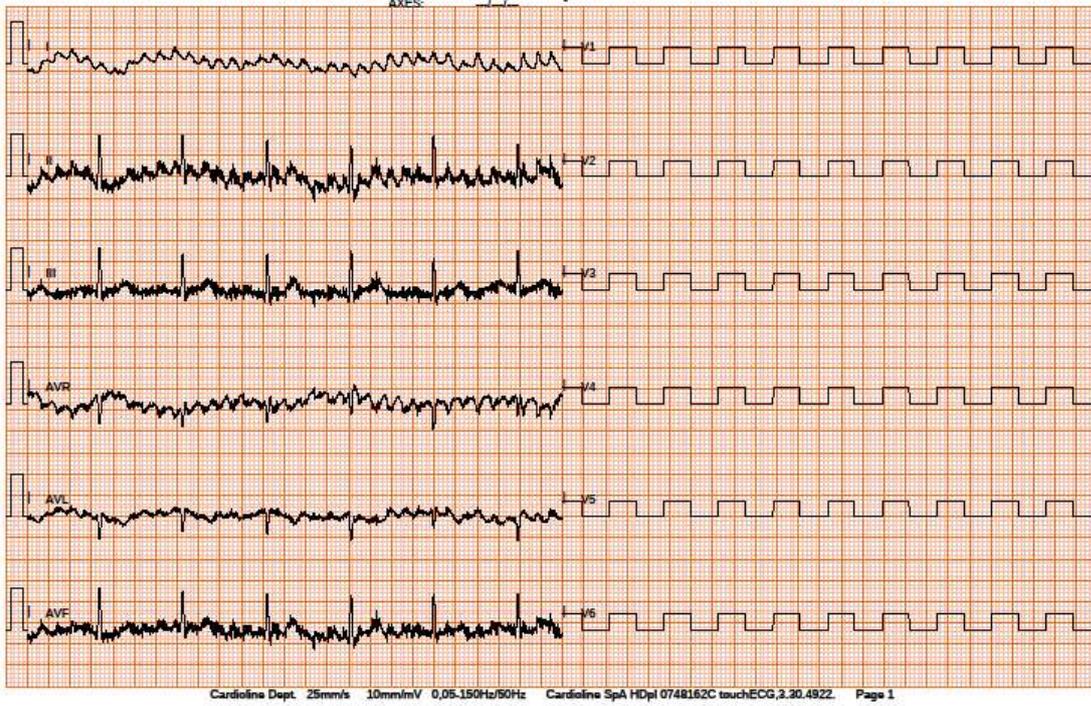
Seguono alcuni traccia ti eseguiti durante le prove e le misurazioni .



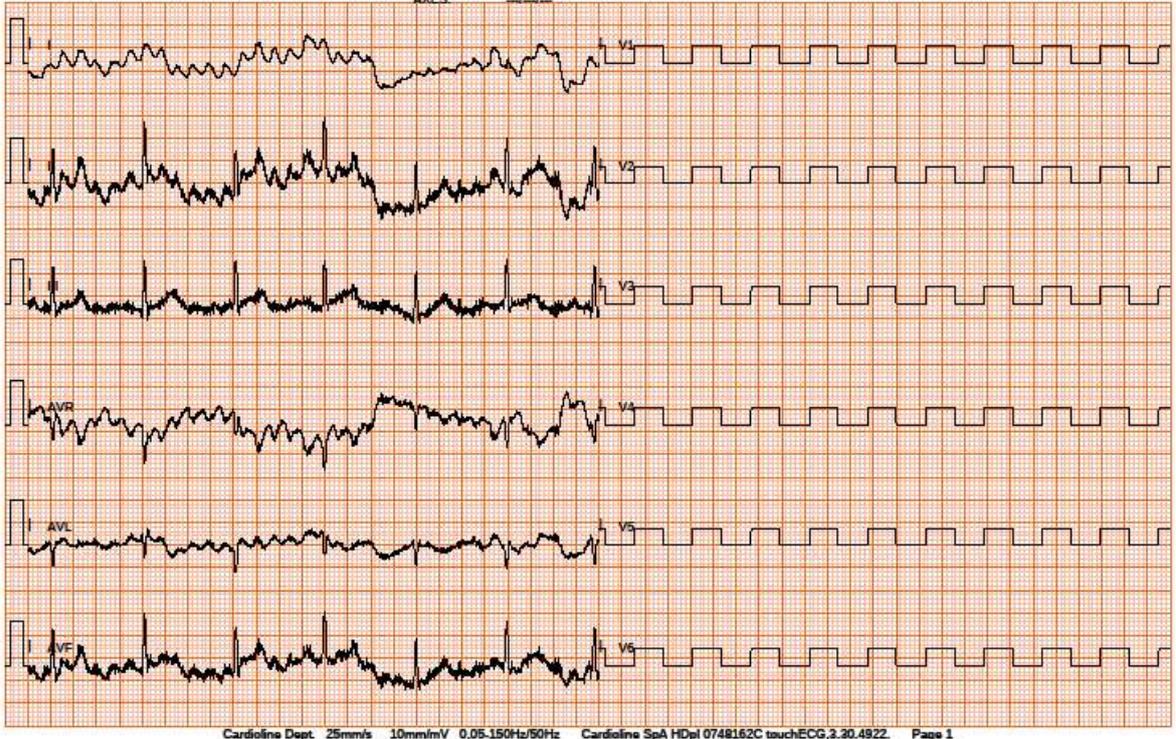
ID: 1	15/05/2018 13:20:04	— Technically unsatisfactory tracing —
Ciao, Adry	HR: 104	Technical error
MALE 05/05/1986 (32 YEARS) ORIENTAL	PR: —	
HEIGHT: 200 cm WEIGHT: 100 kg PRES.: 180/90 mmHg SpO2: 90%	QRSd: 104	ms
	QT/QTc:	374/451
PHARMACOLOGICAL THERAPY:	QTcB:	492
TECHNICIAN:	QTcF:	449
RESERVATION NO.:	Rv-a/Sv1:	—
NOTES:	Sok-Lyon:	—
	AXES:	—/1111/23



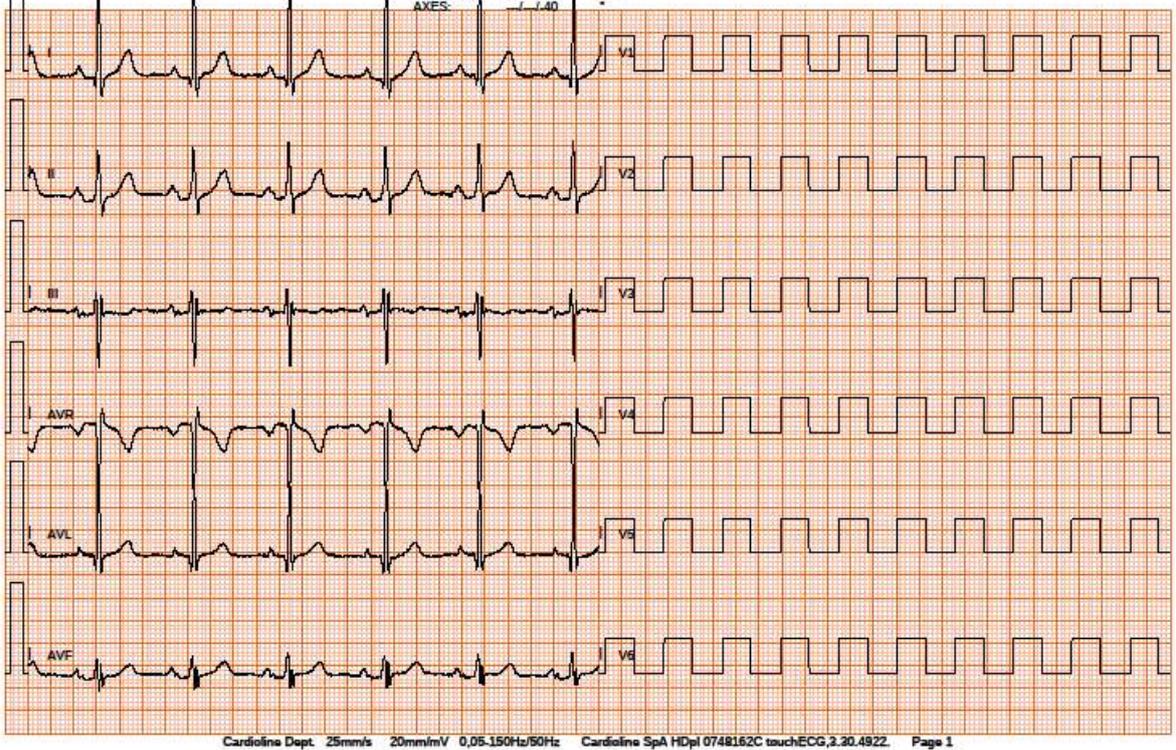
ID: *	15/05/2018 13:31:32	— Technically unsatisfactory tracing —
— NOT SPECIFIED	HR: 236	Technical error
HEIGHT: — cm WEIGHT: — kg PRES.: —/—	PR: —	
PHARMACOLOGICAL THERAPY:	QRSd: 50	ms
TECHNICIAN:	QT/QTc:	229/536
RESERVATION NO.:	QTcB:	452
NOTES:	QTcF:	359
	Rv-a/Sv1:	0/0
	Sok-Lyon:	0
	AXES:	—/—/—

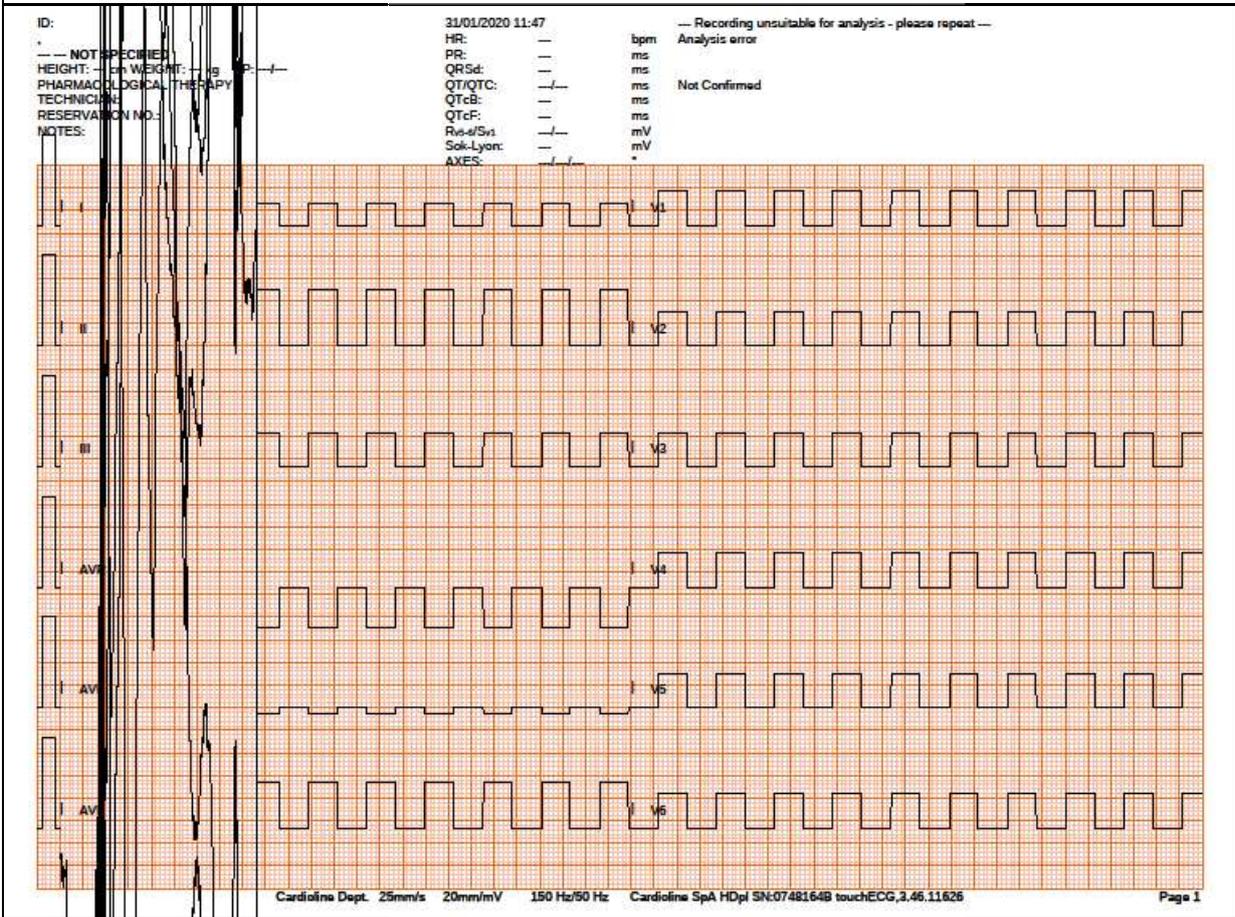
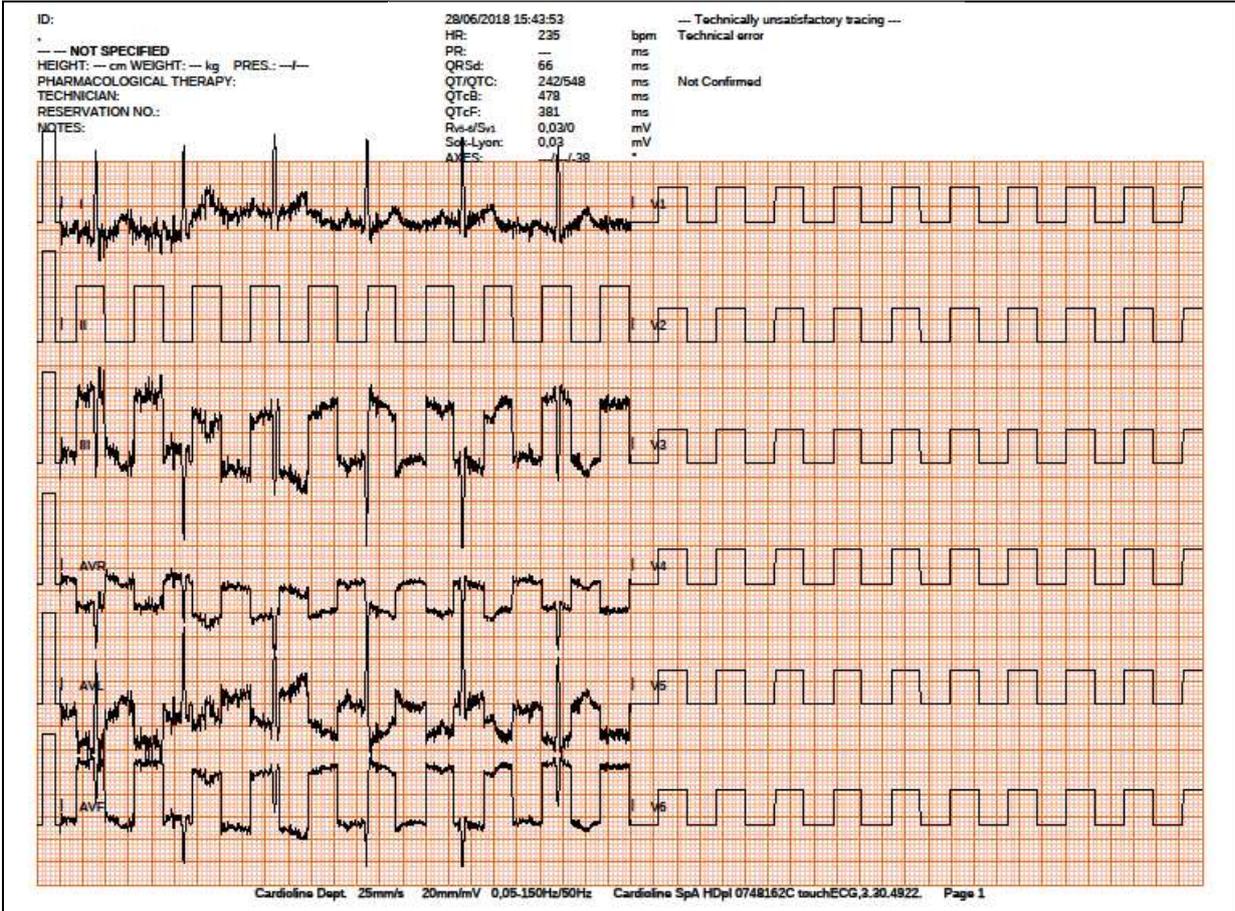


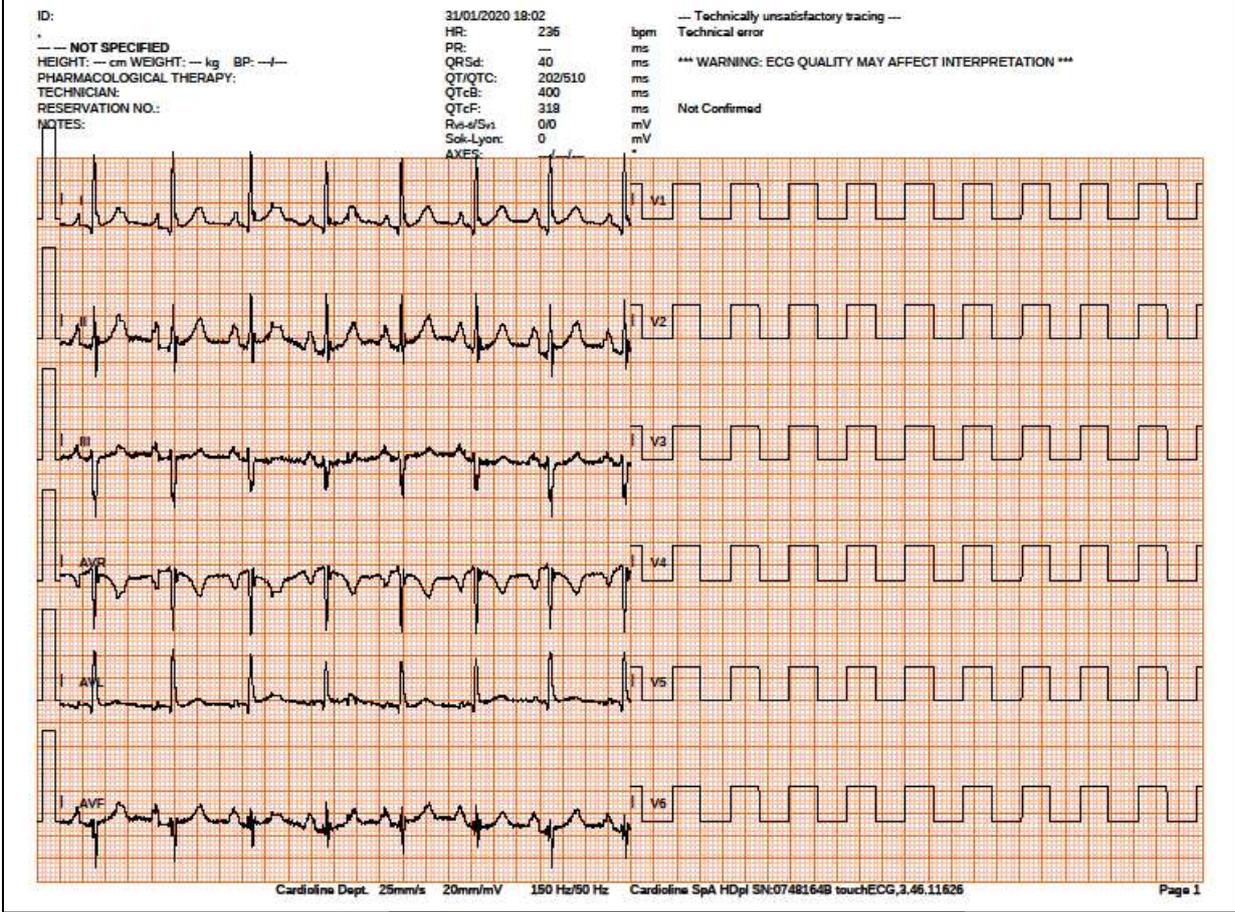
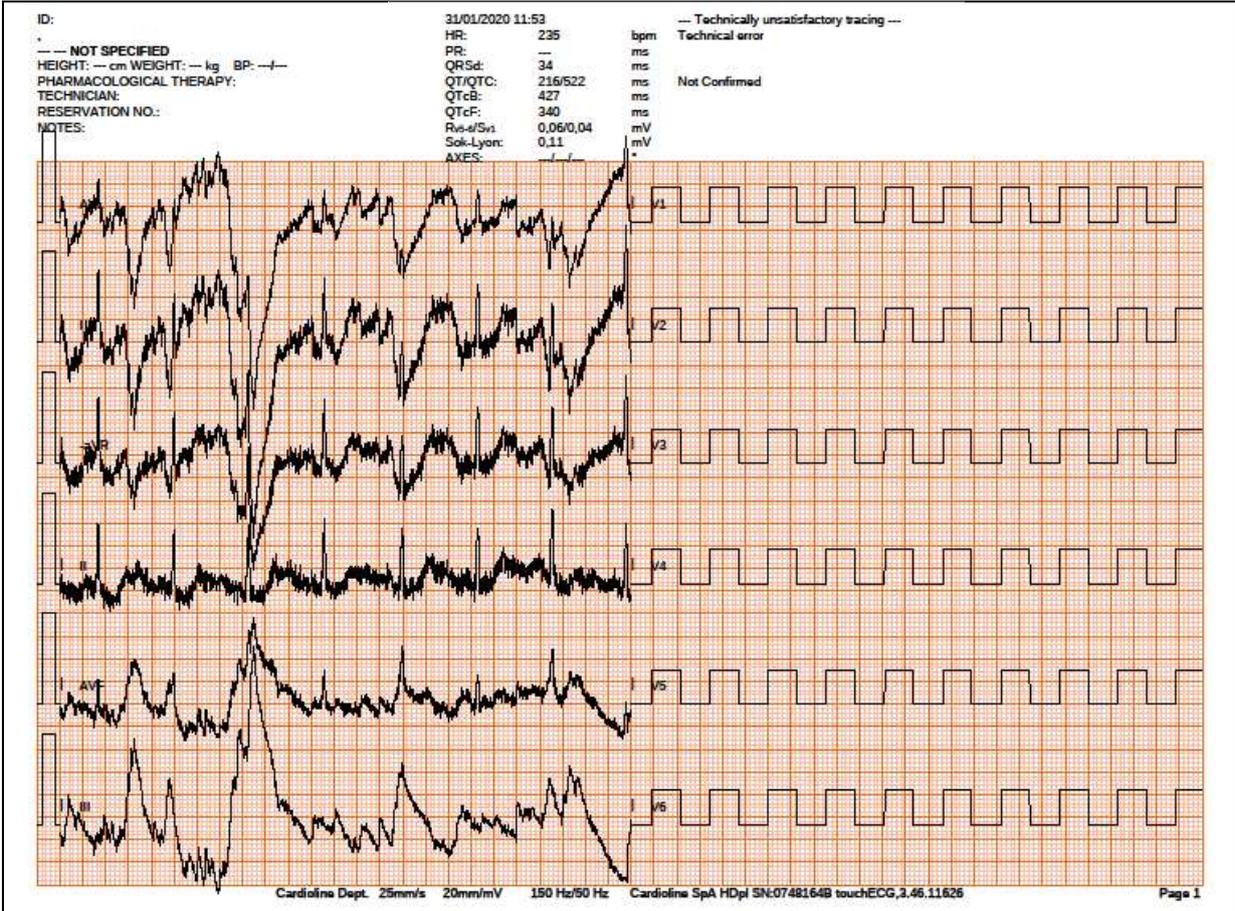
ID:	15/05/2018 13:22:27	HR: 235	bpm	--- Technically unsatisfactory tracing ---
---	---	PR: ---	ms	Technical error
--- NOT SPECIFIED		QRSd: 56	ms	*** WARNING: ECG QUALITY MAY AFFECT INTERPRETATION ***
HEIGHT: --- cm WEIGHT: --- kg PRES: ---		QT/QTc: 208/514	ms	
PHARMACOLOGICAL THERAPY:		QTcB: 411	ms	
TECHNICIAN:		QTcF: 327	ms	Not Confirmed
RESERVATION NO.:		Rv4/Sv1: 0/0	mV	
NOTES:		Sok-Lyon: 0	mV	
		AXES: ---	-	



ID: 100	11/06/2018 14:31:26	HR: 236	bpm	--- Technically unsatisfactory tracing ---
. mario		PR: ---	ms	Technical error
---		QRSd: 44	ms	*** WARNING: ECG QUALITY MAY AFFECT INTERPRETATION ***
HEIGHT: --- cm WEIGHT: --- kg PRES: ---		QT/QTc: 222/530	ms	
PHARMACOLOGICAL THERAPY:		QTcB: 440	ms	
TECHNICIAN:		QTcF: 350	ms	Not Confirmed
RESERVATION NO.:		Rv4/Sv1: ---	mV	
NOTES:		Sok-Lyon: ---	mV	
		AXES: --- / 40	-	







Capitolo 4 – Curva PPG

4.1 - Sistemi di sensoristica non invasiva con tecniche PPG

La PPG rileva la variazione del volume di sangue, mediante la quantità di luce che viene assorbita o riflessa dai vasi sanguigni, utilizzando una tecnica fotoelettrica.

Il segnale essendo correlato alla variazione del volume è quindi sincrono col battito cardiaco.

Sfruttando la capacità dell'assorbimento ottico dell'emoglobina, è possibile ricavare l'ossigenazione del sangue.

Esistono due tipi di sensori LED, a luce verde o rossa, essi vengono utilizzati a seconda dello scopo clinico; la luce infrarossa ha una capacità di penetrazione più profonda e quindi è possibile ricavare la pressione sanguigna, arteriosclerosi, glicemia ed altri parametri fisiologici.

Questa onda, PPG, viene generata durante un ciclo cardiaco e viene misurata di solito in un sito periferico, ha, quindi, componenti morfologiche corrispondenti ad eventi del ciclo cardiaco.

La pendenza positiva iniziale corrisponde alla contrazione del ventricolo sinistro, poi abbiamo il picco sistolico, il punto di massimo dell'onda, la diminuzione e discesa che coincide con la chiusura delle valvole aortiche che separano le fasi sistolica e

diastolica; in alcuni casi è possibile identificare un ulteriore picco , più basso, che corrisponde ad una componente riflessa dell' onda diretta.

L' applicazione primaria clinica è la stima della saturazione di ossigeno nel sangue arterioso tramite pulsossimetria, che è definita come rapporto tra la concentrazione di emoglobina ossigenata e emoglobina totale.

Essendo PPG sincrono col battito cardiaco , si può misurare la frequenza cardiaca.

Altri biomarcatori della rigidità arteriosa , causa di ipertensione e infarto miocardico, potrebbero essere derivati dall' onda PPG.

Inoltre alcuni studi affermano che potrebbe essere stimata anche la pressione arteriosa.

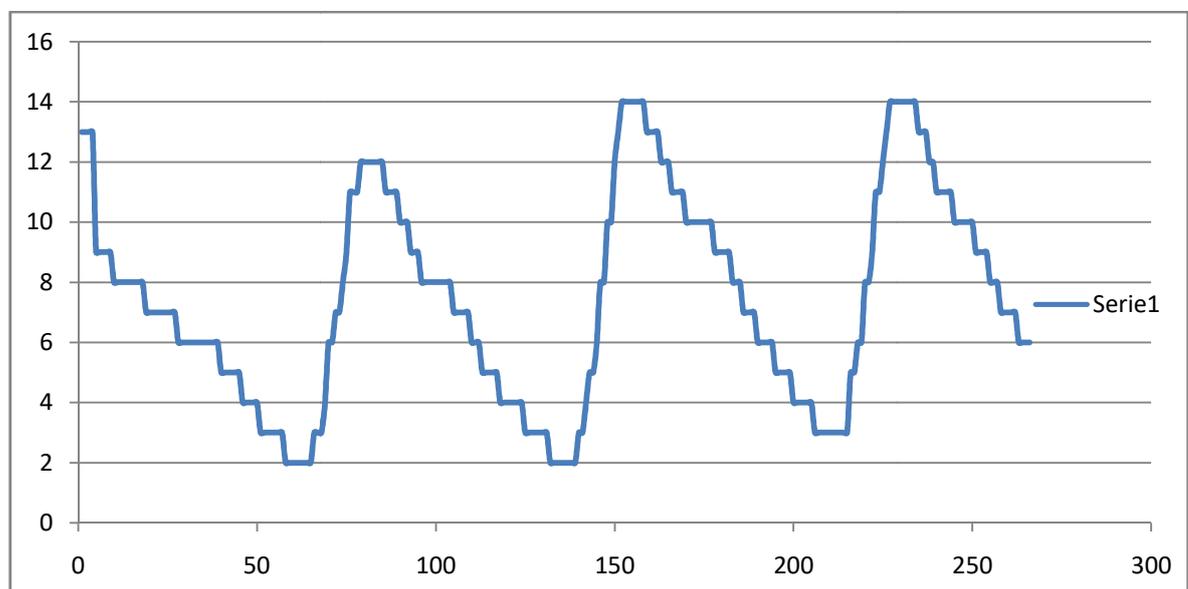


Figura 4.1 Onda PPG ricavata dal software sviluppato

Il grosso vantaggio di questa tecnologia è quella di essere in miniatura, economica ed indossabile , quindi la PPG può essere misurata continuamente.

4.2 - Studi tra possibili correlazioni tra PPG-PA

La stima della pressione arteriosa, ricavandola dall' onda PPG, è una sfida tecnologica e di calcolo.

Esistono diversi studi che presentano approcci diversi , per esempio la misura contemporanea dell' ECG e della PPG , con risultati promettenti , anche se , per ora si è ancora lontani dall' avere dati con rilevanza clinica.

Nella tabella seguente vengono riportati gli studi fatti negli ultimi anni con diversi dispositivi e delle loro funzioni.

Year	Author	Wearable type	Sensors	Transmission mode	# Subjects
2019	Redha et al. 56	Wristband	PPG	N/R	$n_1 = 106$
2017	Holz et al. 53	Eyeglass frame and finger probe	PPG	N/R	$n_1 = 4$
2017	Zhang et al. 43	Armband	ECG and PPG	USB cable	$n_1 = 10$
2016	Plante et al. 50	Mobile phone (camera + microphone)	Heart sound and PPG	N/R	$n_1 = 85$
2016	Seeberg et al. 44	Chest belt	ECG and PPG	Bluetooth	$n_1 = 16$
2016	Griggs et al. 42	Bicep- and wrist-worn device	ECG and PPG	Radio frequency	$n_1 = 8$
2016	Zheng et al. 17	Armband	ECG and PPG	Bluetooth	$n_1 = 9,$ $n_2 = 15$
2015	Munnoch and Jiang 79	Handheld	ECG and PPG	Bluetooth	$n_1 = 2$
2014	Jung et al. 39	Finger probe and chest pad	ECG and PPG	Bluetooth	N/R

2014	Thomas et al. ⁸⁰	Wrist watch	ECG and PPG	Bluetooth	N/R
2012	Miao et al. ⁸¹	Portable device	ECG and PPG	Bluetooth	N/R
2009	Guo et al. ⁴⁰	Wrist watch and finger probe	ECG and PPG	ZigBee	N/R
2008	Pandian et al. ⁴⁵	Vest-worn device	ECG and PPG	Radio frequency	$n_1 = 25$

Tabella 4.1 Pubblicazioni su studi PPG-PA.

npj Digital Medicine (2019) 2:60 ; <https://doi.org/10.1038/s41746-019-0136-7>

Occorre sottolineare che l' ampiezza del segnale PPG dipende dalla pressione esterna applicata e dalla pressione idrostatica che dipende dall' altezza relativa del sito di misura rispetto al cuore.

Altro fattore da tenere in considerazione è progettare un valido sistema di filtraggio, in quanto spesso , come evidenziato in diversi studi, tali algoritmi possono produrre spostamenti temporali nella posizione delle caratteristiche delle serie.

L' utilizzo di sistemi di apprendimento automatico sembra avere , allo stato attuale, una stima maggiore della misura della pressione arteriosa, utilizzando le caratteristiche del solo segnale PPG senza l' ausilio di sensori aggiuntivi.

Attualmente le ricerche per la stima della pressione arteriosa basata su PPG segue due vie, la morfologia e la propagazione della forma d'onda.

Gli studi sulla morfologia si basa su parametri estratti da una singola forma d'onda PPG, anche se presenta risultati eccellenti, ci sono ancora grossi problemi dovuti alla elaborazione di una grande quantità di dati e principalmente necessitano di un periodo di pre-allenamento e di calibrazione.

Gli studi sulla propagazione presentano anche essi dei risultati ottimi, ma anche qui ci sono ancora grossi problemi da risolvere , come l' acquisizione di più segnali, la sincronizzazione , la posizione dei sensori e fattori individuali.

4.3 Ricerca di PA con l' utilizzo di due sensori PPG

Obiettivo di questo studio sarà quello di trovare un metodo ,non invasivo, per poter misurare la pressione sanguigna, con una tecnologia differente dalla classica oscillometrica. L'ipotesi è quella di poter utilizzare un metodo misto , che utilizzando una cuffia e due sensori PPG permetta una misura con maggiore oggettività, maggiore resistenza alle sollecitazioni esterne e una maggiore velocità rispetto alle corrispondenti realizzazione con metodo oscillotonometrico.

Il valore della pressione sanguigna varia tra la pressione sistolica e diastolica, per ogni battito cardiaco.

La pressione sistolica (SBP) conosciuta come pressione alta, si ha quando il sangue attraversa la circolazione arteriosa dovuta alla contrazione del cuore.

La pressione diastolica (DBP) conosciuta come bassa pressione , si ha quando la pressione arteriosa scende al valore più basso dovuta alla fase di rilassamento del cuore.

Normalmente la pressione viene misurata con uno sfigmomanometro.

Un primo approccio è stato quello di misurare la pressione integrando un elettrocardiografo da polso con un pulsossimetro al dito della mano.

Prelevando contemporaneamente le misure dai due dispositivi, possiamo calcolare il PTT (Pulse Transit Time) che viene definito come il tempo trascorso tra il picco R dell' ECG e il picco del PPG.

Il PTT è strettamente legato alla pressione arteriosa, rappresenta il ritardo di tempo tra la sistole elettrica del cuore e l'onda di impulso periferica.

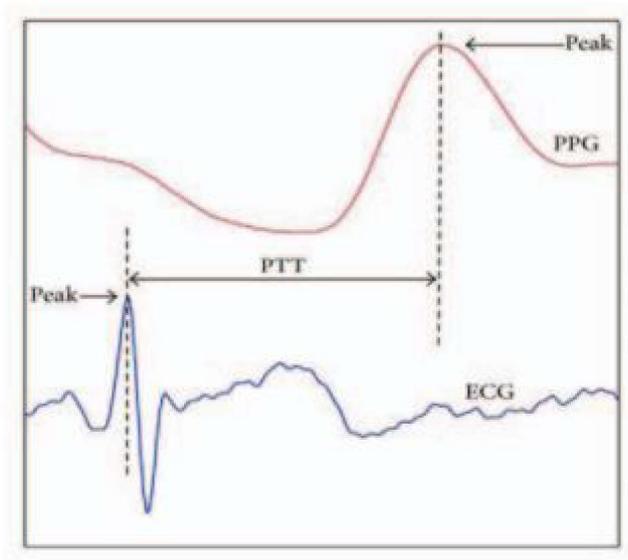


Figura 4.2 Esempio di PTT.

<http://ieeexplore.ieee.org/document/8116856/>

Studi effettuati hanno dimostrato una correlazione lineare tra la pressione arteriosa e il PTT.

$$BP = aPTT + b$$

Il problema, in questo caso, è dato dai fattori di calibrazione a e b , che dipendono dal soggetto e da numerosi altri fattori; poi ci sarebbe da sviluppare un algoritmo di calcolo in grado di poter sincronizzare i segnali, calcolare l'esatta posizione dei picchi, conoscendo la frequenza di campionamento.

Un'ulteriore linea di studi segue l'approccio di utilizzare due sensori PPG, uno al dito ed uno al polso, in questo caso il PTT viene definito diversamente, come il tempo di ritardo tra i due picchi PPG.

Il vantaggio di usare due PPG rappresenta una soluzione più semplice da realizzare , in quanto basterebbe aggiungere un altro sensore .

Ma anche in questo caso sarebbe necessaria un'attenta calibrazione e ottenere un buon segnale PPG dal polso , non è affatto semplice a causa della lontananza dei vasi sanguigni .

4.4 - Un prototipo di misuratore di PA basato su sensori PPG

La linea scelta per lo studio proposto, prevede l' utilizzo di due sensori PPG interposti da un bracciale capace di gonfiarsi e sgonfiarsi.

L' algoritmo studiato, confronta in maniera continua i due segnali PPG , quello a monte del braccialetto leggerà sempre la stessa onda , mentre quello a valle , sul dito, subirà una variazione che dipenderà dallo stringimento del bracciale. l'obiettivo è quello di ottenere un sistema che , seppur basato su dispositivi “a cuffia” consenta la valutazione oggettiva e precisa della PA rimanendo il piu' possibile immune a tutti i disturbi tipici cui è sottoposto un sistema di monitoraggio pressione basato sul metodo oscillometrico.

Il confronto del segnale dei due sensori consente una differente metodologia di misurazione, piu' immune al disturbo esterno grazie all'integrazione di due segnali PPG provenienti da zone a”a monte e a valle” del bracciale..

Dotando il bracciale di uno sfigmomanometro, il sistema rileva le due pressioni, sistolica e diastolica.

Durante la fase di restringimento del bracciale, prima del raggiungimento della pressione diastolica i due segnali saranno comparabili , quando il segnale del sensore al dito, comincerà a decrescere , vuol dire che avremo la pressione diastolica.

Continuando a restringersi il bracciale, il segnale PPG al dito continuerà a scendere , fino quasi ad azzerarsi , in questo momento, la pressione letta sul manometro sarà quella sistolica.

Il sistema proposto ha dato ottimi risultati, ma per ora la realizzazione prototipale è lontana dalla realizzazione di tipo ingegneristico che potrebbe essere adattato a parti anatomiche più piccole come ad esempio le dita della mano.

Seguono delle fotografie scattate durante la sperimentazione.



Figura 4.3 Posizionamento dei sensori PPG rispetto alla fascia



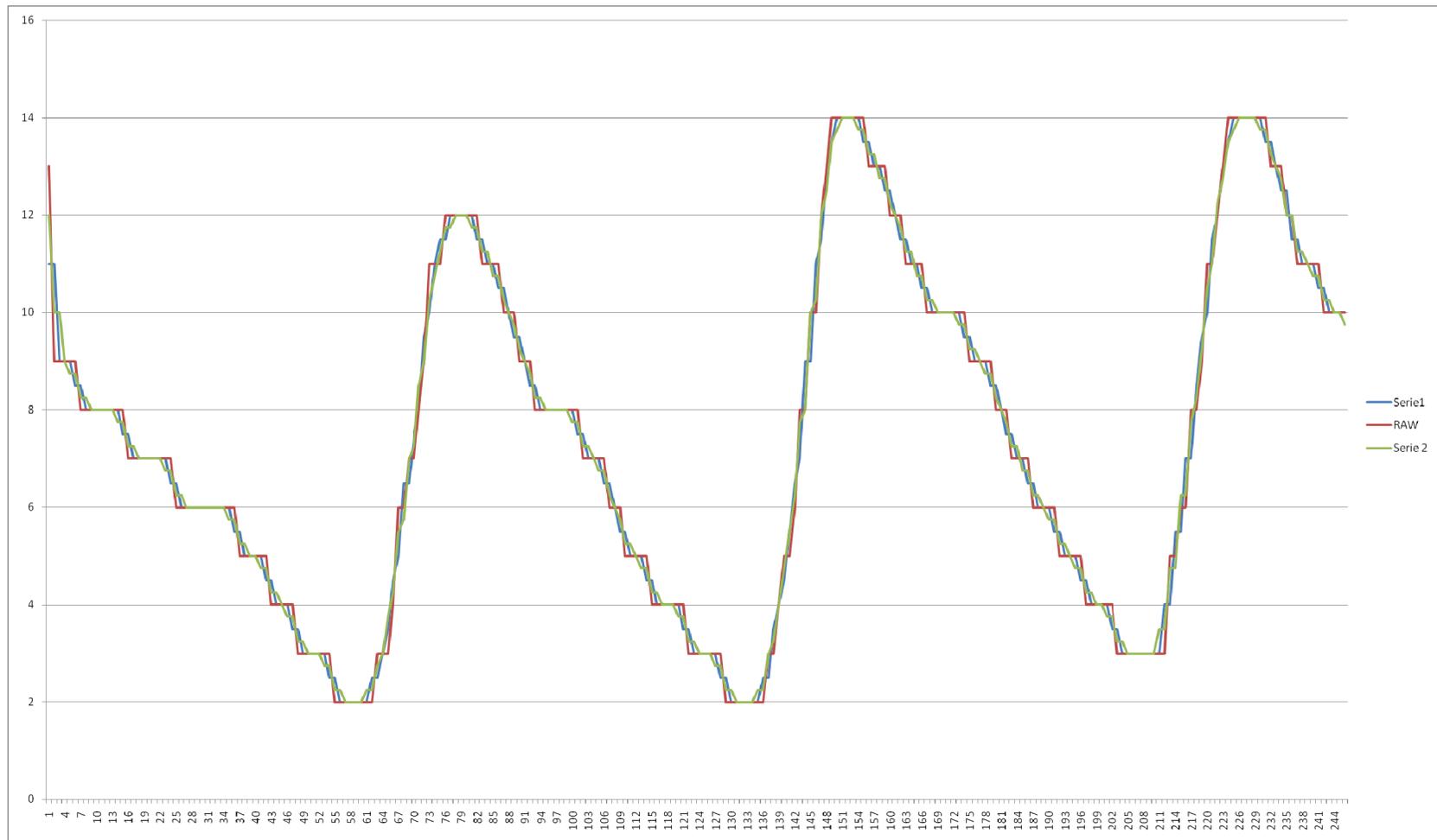


Grafico 4.1 Segnale delle PPG provenienti dai due sensori .

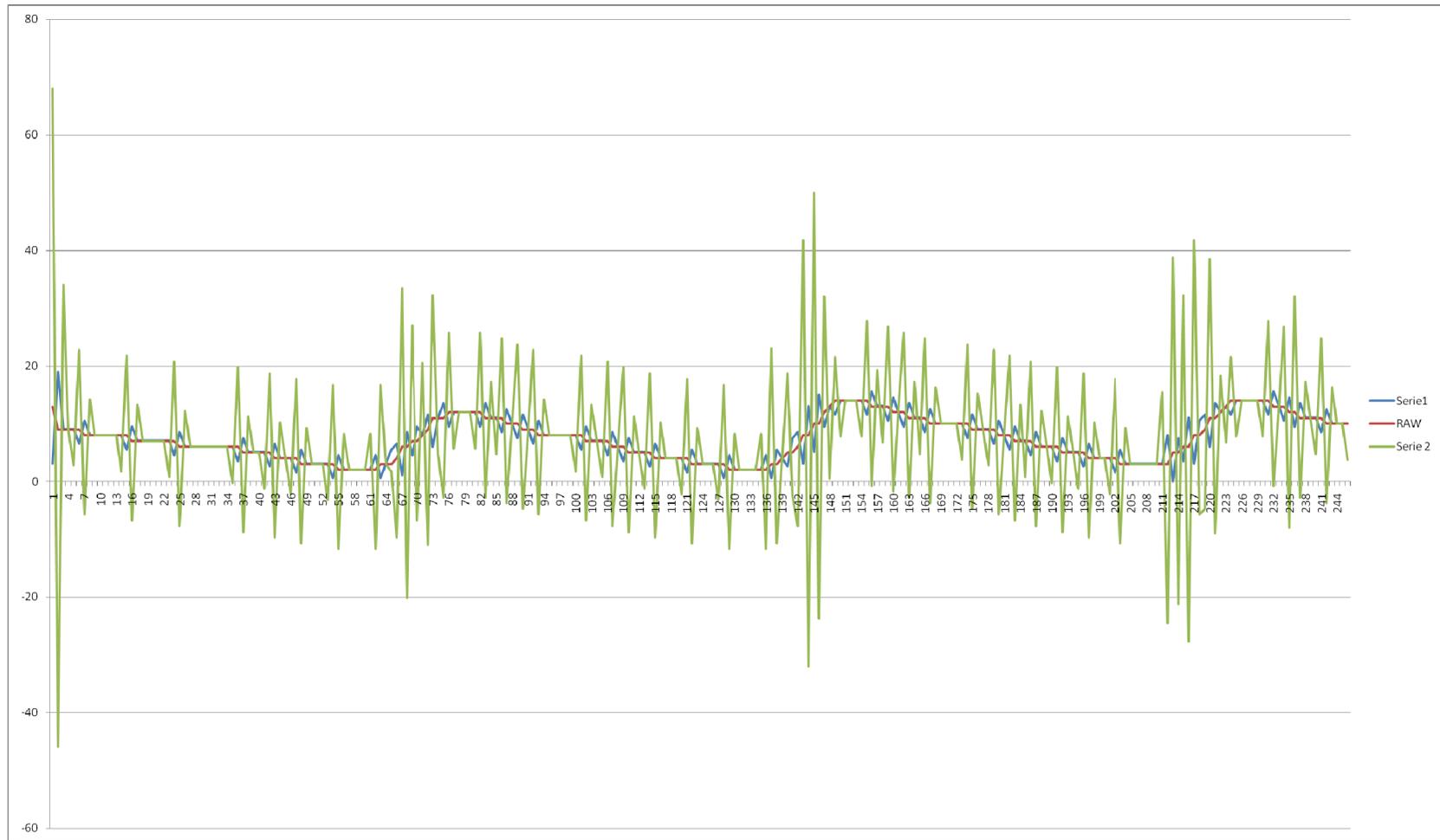


Grafico 4.2 Segnale delle PPG provenienti dai due sensori .

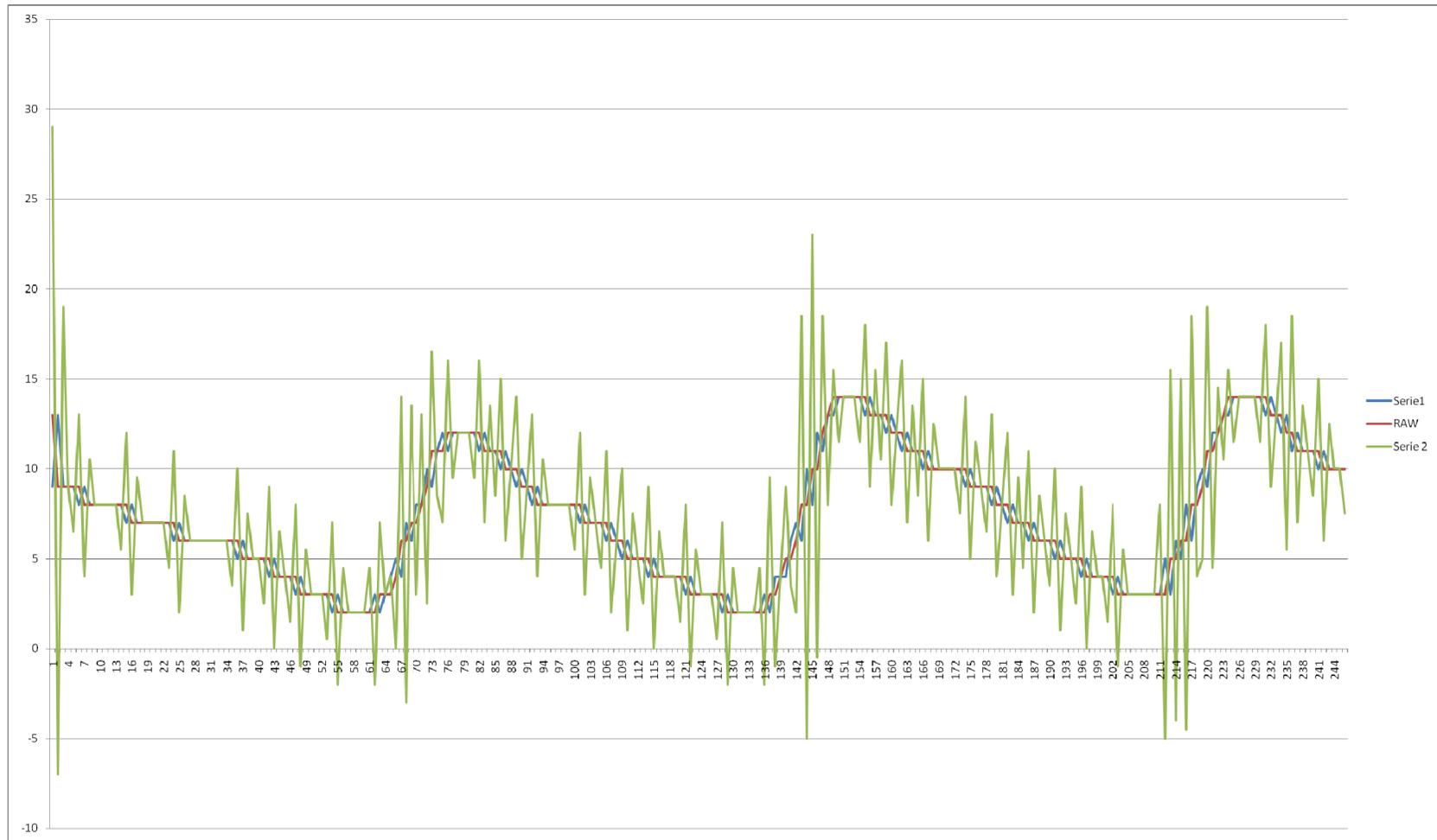


Grafico 4.3 Segnale delle PPG provenienti dai due sensori .

Conclusioni

Questo lavoro di ricerca è iniziato per un interesse a creare un sistema non invasivo, per anziani e persone fragili, per monitorare a distanza alcuni parametri vitali.

Ovviamente si è scelto di utilizzare dei devices poco costosi e di normale utilizzo.

Questa scelta ha comportato lo sviluppo di software specifici per ogni device, quindi la creazione di adeguati sistemi di interfaccia e la progettazione di un server che avesse la possibilità di “dialogare” con gli stessi sia in ricezione dei dati, ma anche di poter essere interrogati a richiesta. Dopo numerosi insuccessi, finalmente il sistema ha cominciato a dare i suoi risultati, in gran parte auspicati.

In base alle buone aspettative, ci si è spinti all'utilizzo di devices più complessi.

Si è, quindi, passati alla sperimentazione su un elettrocardiografo.

Qua sono nate le prime difficoltà, dovuti essenzialmente agli artefatti di diversa natura, quindi è nata la necessità di creare un algoritmo in grado di “capire” ed separare il segnale ECG dal rumore.

Il software sviluppato, oltre le aspettative, è stato riconosciuto utile e meritevole di essere pubblicato su una rivista di rilievo internazionale.

La ricerca si è spinta ancora in avanti.

Studiando i diversi comportamenti dell'onda ECG ed avendola scomposta in tre polinomiali, ognuna delle quali analizza dei tratti

specifici della stessa si è pensato di caratterizzarli, da qui l'analisi di alcune patologie cardiache.

Quindi è stato possibile creare delle evidenze specifiche che potrebbero essere di aiuto per prevedere e monitorare alcune anomalie della curva ECG.

Si è, quindi, passati allo studio dell'onda PPG che normalmente viene prodotta da un pulsossimetro, altro device di normale uso.

Anche questo device è stato utilizzato per incrementare il numero di parametri da monitorare.

Nasce quindi la seconda sfida: ricavare la misura della pressione del sangue dall'onda PPG. Dopo aver ricercato diversi studi per l'analisi dell'onda PPG ed avendo visto le linee di sviluppo che ad oggi si seguono, si è deciso di perseguire una di queste linee.

Dopo aver scritto un algoritmo per interpretare, pulire da rumori ed artefatti l'onda PPG, si è scelta la strada di analizzare due segnali PPG provenienti da due diverse sedi anatomiche.

La scelta ha prodotto degli ottimi risultati, come presentato in questo studio.

Questo percorso di ricerca ha prodotto degli ottimi spunti di ricerca sullo studio di device a basso costo, che però dovranno essere affiancati da opportuni software, riuscendo, così, a monitorare i pazienti anziani e fragili.

Non ci si aspetta di rilevare parametri di rilevanza clinica, ma semplicemente, nei limiti dei device, di suggerire tramite degli alert dei suggerimenti o condizioni di approfondimento, per medici, infermieri o semplicemente per i familiari.

Un particolare ringraziamento all Ing Mario Magliulo, per avermi seguito con tanta pazienza e al Prof Alberto Cuocolo per la fiducia riposta.

Grazie.

Bibliografia

Wearable devices for health-related quality of life evaluation - Adriano Tramontano, Mario Scala & Mario Magliulo

The use of photoplethysmography for assessing hypertension .
<https://www.nature.com/articles/s41746-019-0136-7>

Lee, H. et al. Toward all-day wearable health monitoring: an ultralow-power, reflective organic pulse oximetry sensing patch. *Sci. Adv.* 4, eaas9530, <https://doi.org/10.1126/sciadv.aas9530> (2018).

Chandrasekhar, A. et al. Smartphone-based blood pressure monitoring via the oscillometric finger-pressing method. *Sci. Transl. Med.* 10, <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aap8674> (2018).

Liang, Y., Chen, Z., Ward, R. & Elgendi, M. Hypertension assessment using photoplethysmography: a risk stratification approach. *J. Clin. Med.* 8, 12 (2019). [Article](#) [Google Scholar](#)

Liang, Y., Chen, Z., Ward, R. & Elgendi, M. Photoplethysmography and deep learning: enhancing hypertension risk stratification. *Biosensors* 8, 101 (2018). [Article](#) [Google Scholar](#)

Liang, Y., Elgendi, M., Chen, Z. & Ward, R. An optimal filter for short photoplethysmogram signals. *Sci Data* 5, 180076 (2018).

Waugh, W., Allen, J., Wightman, J., Sims, A. J. & Beale, T. A. Novel signal noise reduction method through cluster analysis, applied to photoplethysmography. *Comput. Math. Methods Med.* 2018, 1–8 (2018).

Allen, J. Photoplethysmography and its application in clinical physiological measurement. *Physiol. Meas.* 28, R1–R39 (2007).[Article](#) [Google Scholar](#)

Utami, N., Setiawan, A. W., Zakaria, H., Mengko, T. R. & Mengko, R. Extracting blood flow parameters from Photoplethysmograph signals: A review. In *The 3rd International Conference on Instrumentation, Communications, Information Technology, and Biomedical Engineering* 403–407 (IEEE, Bandung, Indonesia, 2013).

Cui, W., Ostrander, L. E. & Lee, B. Y. In vivo reflectance of blood and tissue as a function of light wavelength. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 37, 632–639 (1990).

Lindberg, L., Tamura, T. & Öberg, P. Photoplethysmography. *Med. Biol. Eng. Comput.* 29, 40–47 (1991).[CAS](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

Elgendi, M. On the analysis of fingertip photoplethysmogram signals. *Curr. Cardiol. Rev.* 8, 14–25 (2012).[Article](#) [Google Scholar](#)

Addison, P. S. Slope transit time (STT): a pulse transit time proxy requiring only a single signal fiducial point. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 63, 2441–2444 (2016).[Article](#) [Google Scholar](#)

Chen, Z., Ng, S. H., Teo, J. T. & Yang, X. Method and system for optical blood pressure monitoring. Google patent US20150018637A1 (2015).

Al-Qazzaz, N. K., Abdulazez, I. F. & Ridha, S. A. Simulation recording of an ECG, PCG, and PPG for feature extractions. *Al-Khwarizmi Eng. J.* 10, 81–91 (2014).[Google Scholar](#)

Unakafov, A. M. Pulse rate estimation using imaging photoplethysmography: generic framework and comparison of methods on a publicly available dataset. *Biomed. Phys. Eng. Express* 4, 045001 (2018).[Article](#) [Google Scholar](#)

Kachuee, M., Kiani, M. M., Mohammadzade, H. & Shabany, M. Cuff-less high-accuracy calibration-free blood pressure estimation using pulse transit time. In *2015 IEEE International Symposium on Circuits and Systems (ISCAS)* 1006–1009 (IEEE, Lisbon, Portugal, 2015) <https://doi.org/10.1109/ISCAS.2015.7168806>.

Elgendi, M., Liang, Y. & Ward, R. Toward generating more diagnostic features from photoplethysmogram waveforms. *Diseases* 6, 20 (2018).[Article](#) [Google Scholar](#)

Fujita, D., Suzuki, A. & Ryu, K. PPG-based systolic blood pressure estimation method using PLS and level- crossing feature. *Appl. Sci.* 9, 304 (2019).[Article](#)
[Google Scholar](#)

BCI Protocol (v1.3) - *For Bluetooth & USB Oximeter* - Android Classic
Bluetooth Demo: <https://github.com/zh2x/SpO2-Bluetooth-for-Android> *

Methods Inf Med. 1990 Sep;29(4):354-61.

Methodology of ECG interpretation in the Glasgow program.

Diagnostic electrocardiographic devices . ANSI/AAMI EC11:1991/(R)2001
(Revision of ANSI/AAMI EC11:1982 and) ANSI/AAMI EC11a:1984

Cardiac Arrhythmias Imprint Specific Signatures on Lorenz Plots

Visualization in the ECG QRS Detection Algorithms . A. Ristovski*, A.
Guseva*, M. Gusev**, S. Ristov**