



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'ENERGIA ELETTRICA E DELL'INFORMAZIONE "GUGLIELMO
MARCONI" – DEI

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

LA FOTOPLETISMOGRAFIA PER LA SALUTE CARDIOVASCOLARE: APPLICAZIONI NEL RILEVAMENTO DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE E NELLA STIMA DELLA PRESSIONE SANGUIGNA

Tesi di laurea in Ingegneria Clinica e Informatica Medica

Relatore

Prof.ssa Serena Moscato

Presentata da

Elisabetta Mari

Correlatore

Prof. Igor Diemberger

Sessione settembre 2025

Anno Accademico 2024/2025

Abstract

La fotopletiografia (PPG) è una tecnica ottica non invasiva che permette di misurare le variazioni del volume sanguigno nei tessuti attraverso l'analisi di luce riflessa o trasmessa. L'elaborazione del PPG consente di estrarre parametri utili alla valutazione della salute cardiovascolare, ambito di particolare rilevanza poiché le malattie cardiovascolari rappresentano oggi la principale causa di mortalità a livello globale. È, quindi, fondamentale sviluppare nuovi strumenti per la prevenzione, la diagnosi precoce e il monitoraggio di tali patologie. Il presente lavoro di tesi illustra tre casi di applicazione del PPG al rilevamento e monitoraggio di due tra le condizioni cardiovascolari più diffuse: fibrillazione atriale e ipertensione. Sono stati analizzati un dispositivo indossabile da polso per il rilevamento della fibrillazione atriale, un sistema hardware per la stima della pressione sanguigna, integrato a un metodo di classificazione dei livelli di ipertensione e, infine, un modello di deep learning per la ricostruzione della pressione sanguigna dal segnale PPG. L'approfondimento di questi casi d'uso ha incluso lo studio delle tecniche di intelligenza artificiale impiegate, tra cui Support Vector Machine, regressione lineare multipla e Convolutional Neural Network con architettura W-Net. I risultati ottenuti mostrano come il PPG abbia il potenziale per diventare un valido strumento di supporto alla pratica clinica. Un aspetto cruciale riguarda la qualità del segnale: la presenza di rumore e artefatti può compromettere l'estrazione dei parametri e le performance dei modelli di analisi. Per consolidare le prospettive emerse, sarà necessario condurre nuovi studi in contesti di vita quotidiana e su campioni più ampi e rappresentativi dell'eterogeneità della popolazione. Attraverso tali passi sarà possibile validare pienamente l'applicabilità del PPG e favorirne l'integrazione nella pratica clinica come tecnologia affidabile per il monitoraggio cardiovascolare.

Indice

Capitolo 1 La fotopletismografia	1
1.1 Definizione di fotopletismografia (PPG)	1
1.2 Principi di funzionamento	1
1.3 Caratteristiche del segnale PPG	4
1.4 Parametri fisiologici consolidati	6
1.5 Analisi del segnale PPG	7
Capitolo 2 Fibrillazione atriale e ipertensione	15
2.1 L'impatto delle malattie cardiovascolari sulla salute mondiale	15
2.2 Fibrillazione atriale: fisiopatologia ed epidemiologia	16
2.3 Ipertensione: fisiopatologia ed epidemiologia	19
Capitolo 3 Intelligenza artificiale	22
3.1 Intelligenza artificiale	22
3.2 Algoritmi di machine learning	25
3.2.1 Classificazione	26
3.2.2 Regressione	27
3.3 Deep learning e reti neurali	28
3.3.1 Convolutional Neural Network	29
Capitolo 4 Casi d'uso	31
4.1 Rilevamento della fibrillazione atriale tramite dispositivo indossabile	31
4.1.1 Introduzione	31
4.1.2 Materiali e metodi	31
4.1.3 Risultati	35
4.2 Sistema di classificazione dell'ipertensione	36
4.2.1 Introduzione	36
4.2.2 Materiali e metodi	36
4.2.3 Risultati	40
4.3 Ricostruzione della pressione arteriosa da segnale PPG	40
4.3.1 Introduzione	40

4.3.2	Materiali e metodi	41
4.3.3	Risultati.....	44
Capitolo 5 Discussioni e Conclusioni.....		46
Bibliografia		51

1 Capitolo 1

La fotopleletismografia

1.1 Definizione di fotopleletismografia (PPG)

La fotopleletismografia (PPG) è una tecnica ottica che permette di misurare in modo semplice e non invasivo le variazioni del volume sanguigno nel letto microvascolare dei tessuti ad ogni battito cardiaco [1]. La parola fotopleletismografia ha etimologia greca e si compone dei termini *phōto-*, che significa luce, *pletismos*, che significa accrescimento, e *-graphía*, che significa scrivere.

La tecnica venne sviluppata nel 1937 da Hertzman, il quale scoprì che l'attività cardiaca influenzava in modo significativo la quantità di luce rilevata per retrodiffusione a seguito dell'irradiazione della pelle: la fotopleletismografia venne, quindi, proposta come metodo di misurazione delle variazioni del volume sanguigno [2]. Solo a partire dagli anni '80 del Novecento fecero il loro ingresso nell'ambito della pratica clinica diffusi strumenti di misura il cui funzionamento fosse basato sulla fotopleletismografia: i pulsossimetri. Oggi largamente utilizzati in diversi reparti ospedalieri, i pulsossimetri determinarono una profonda rivoluzione in campo medico in quanto, per la prima volta, fu possibile monitorare in modo continuo la saturazione di ossigeno durante gli interventi chirurgici [3].

Numerosi sono i vantaggi della fotopleletismografia. Essa, infatti, permette un monitoraggio continuo e non invasivo di diversi parametri fisiologici. La tecnologia, i cui componenti possono essere facilmente integrati in dispositivi indossabili, anche grazie ai continui sviluppi in termini di miniaturizzazione nel campo dell'elettronica, risulta particolarmente semplice ed economica. Queste caratteristiche della PPG hanno determinato un crescente interesse verso le sue potenzialità per la diagnosi e il monitoraggio di malattie cardiovascolari.

1.2 Principi di funzionamento

Un sensore PPG è costituito da una sorgente luminosa (solitamente un LED) e da un fotodetettore (photodetector, PD). Fattori importanti per garantire la qualità del segnale PPG sono la distanza tra LED e PD e la loro posizione relativa. Il layout più diffuso di LED e PD risulta essere quello circolare, nel quale componenti in numero variabile sono disposti su circonferenze concentriche rispetto a un LED o PD centrale: questo

può aiutare a rilevare una maggiore quantità di luce riflessa e aumenta le probabilità che almeno una coppia LED-PD rimanga correttamente a contatto con la pelle [4].

La fotopletismografia misura la quantità di luce riflessa o trasmessa attraverso i tessuti, quantità che risulta influenzata da diversi fattori: l'orientazione delle cellule del sangue durante la fase sistolica e diastolica, la distribuzione volumetrica degli assorbitori (come sangue e melanina), i movimenti meccanici dei capillari e la deformazione elastica della pelle causati dall'espansione del letto vascolare ad ogni battito cardiaco. L'interazione tra luce e tessuti è descritta dalla legge di Lambert-Beer modificata, la quale valuta gli effetti sovrapposti di assorbitori e scatter presenti nei tessuti biologici [4].

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

- I: intensità della luce trasmessa attraverso il mezzo;
- I_0 : intensità iniziale della luce incidente;
- ϵ : coefficiente di assorbimento;
- l: lunghezza del cammino ottico;
- c: concentrazione del mezzo.

L'esponente della legge di Lambert-Beer può essere espresso come $A = -\epsilon lc$ e viene definito *assorbanza*.

La quantità di luce assorbita, trasmessa o riflessa dipende dalle strutture che essa incontra nel suo percorso attraverso i tessuti, quali ad esempio pelle, ossa, vene e arterie. Se la luce attraversa una serie di k strati, ciascuno con assorbanza $A_k = -\epsilon_k l_k c_k$, la legge di Lambert-Beer può essere riformulata come segue (Figura 1.1) [2]:

$$I = I_0 e^{\sum A_k} [2].$$

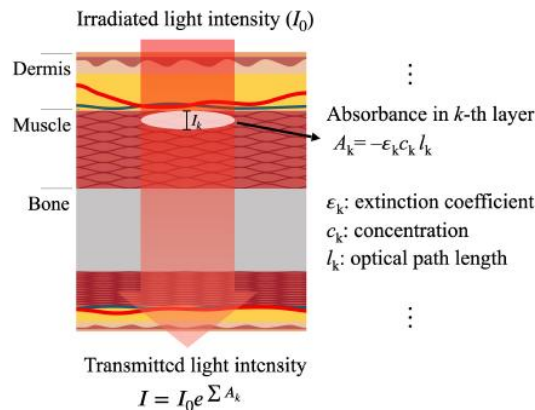


Figura 1.1: Legge di Lambert-Beer [2].

Il sensore PPG può lavorare in due diverse modalità:

- trasmissione: LED e PD sono posizionati in lati opposti rispetto al sito di misurazione, permettendo così la rilevazione della luce trasmessa attraverso i tessuti;
- riflessione: LED e PD sono posizionati l'uno accanto all'altro, permettendo così la rilevazione della luce riflessa dai tessuti [4].

I sensori PPG che lavorano in modalità riflessione possono essere facilmente integrati in dispositivi indossabili. In questo caso la luce incidente segue un percorso denominato *banana shaped* attraverso i tessuti e riemerge con un'intensità diminuita esponenzialmente secondo la legge di Lambert-Beer (Figura 1.2) [4].

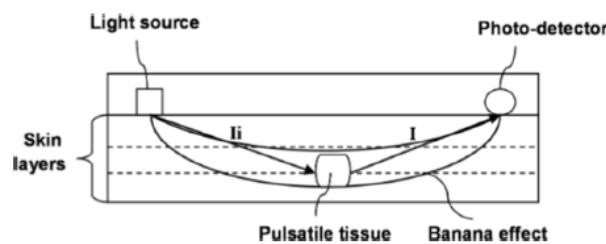


Figura 1.2: PPG in modalità riflessione: banana shape effect [4].

La scelta della lunghezza d'onda della luce incidente determina la profondità di penetrazione della luce stessa attraverso i tessuti. La profondità di penetrazione aumenta passando da luce blu a verde e da rossa a infrarossa. In particolare la luce verde si ferma allo strato del derma dove sono presenti le arteriole, mentre la luce rossa e infrarossa riesce a raggiungere l'ipoderma dove sono presenti le arterie (Figura 1.3). Si è, però, dimostrato che la luce verde risulta meno influenzata dagli artefatti da movimento: non penetrando così in profondità nei tessuti, come la luce rossa e infrarossa, risulta meno soggetta a disturbi. Inoltre, è necessario tenere in considerazione il colore della pelle dei soggetti dato che, essendo la melanina un forte assorbitore, può determinare un'importante attenuazione della luce incidente in soggetti di pelle scura, causando rilevazioni non accurate da parte del sensore PPG [4].

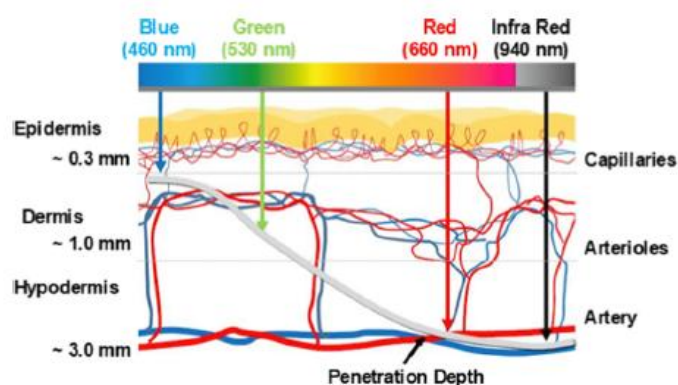


Figura 1.3: Profondità di penetrazione della luce a diverse lunghezze d'onda [4].

1.3 Caratteristiche del segnale PPG

La forma d'onda del segnale PPG deriva dalla sovrapposizione di due componenti, una non-pulsatile (corrente continua, DC) e una pulsatile (corrente alternata, AC) (Figura 1.4). La componente DC viene prodotta da tessuti (pelle, ossa, muscoli, sangue venoso, frazione non-pulsatile del sangue arterioso) le cui proprietà ottiche possono essere considerate costanti nel tempo. La componente non-pulsatile può presentare leggere variazioni dovute all'influenza su di essa esercitata da fattori fisiologici, quali variazioni del flusso sanguigno medio, termoregolazione, respirazione e attività vasomotorie, e fattori esterni, quali luce ambientale e specifiche di misura del dispositivo utilizzato. La componente AC è correlata alla variazione del volume sanguigno nelle arterie: è proprio la componente pulsatile che, essendo direttamente determinata dall'attività cardiaca, risulta di maggiore interesse nell'analisi del segnale PPG [2], [4].

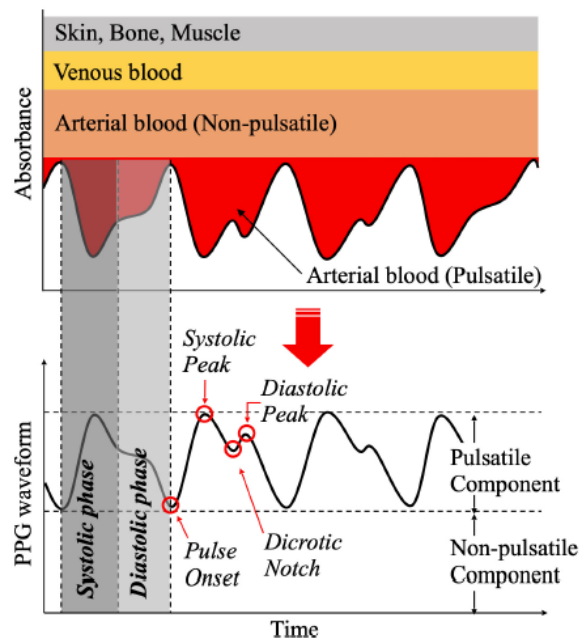


Figura 1.4: Forma d'onda del segnale PPG, componente DC e AC [2].

La forma d'onda del segnale PPG presenta due fasi distinte: la fase anacrotica e la fase catacrotica (Figura 1.4). La fase anacrotica, costituita dalla parte di segnale compresa tra l'inizio dell'onda e il picco sistolico, corrispondente al fronte di salita dell'onda, è correlata principalmente alla sistole. La fase catacrotica, invece, costituita dalla restante parte del segnale, corrispondente al fronte di discesa dell'onda, è correlata alla diastole e alla riflessione dell'onda dalla periferia dell'albero arterioso [5].

Diversi sono i punti notevoli dell'onda che ne permettono l'analisi (Figura 1.5) [4], [6].

- Picco negativo sistolico (systolic foot): segna l'inizio dell'onda del segnale PPG.

- Picco sistolico (systolic peak): massimo del segnale legato all'arrivo dell'onda generata dalla sistole ventricolare.
- Incisura dicrotica (dicrotic notch): corrisponde alla chiusura della valvola aortica che si accompagna a un breve riflusso di sangue verso il cuore. L'incisura dicrotica è particolarmente evidente in soggetti sani e con buona compliance arteriosa, mentre tende a scomparire in soggetti anziani o con rigidità arteriosa [7] (Figura 1.5).
- Picco diastolico (diastolic peak): massimo locale legato alla riflessione dell'onda dai rami periferici dell'albero arterioso.

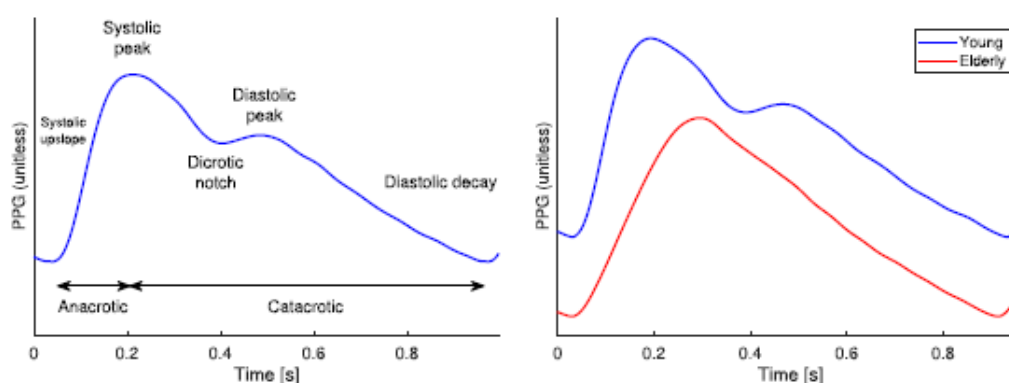


Figura 1.5: Caratteristiche della forma d'onda del segnale PPG (a sinistra) e confronto tra forma d'onda del segnale PPG in soggetti giovani e anziani (a destra)[3].

Diversi sono i siti di misurazione del segnale PPG: a ciascuno di essi corrisponde un diverso grado di accuratezza e, quindi, la scelta di un sito di misurazione determina la necessità di un compromesso tra qualità del segnale e design del dispositivo. I siti di misurazione più utilizzati sono le dita delle mani e dei piedi, i polsi e i lobi delle orecchie (Figura 1.6) [5].

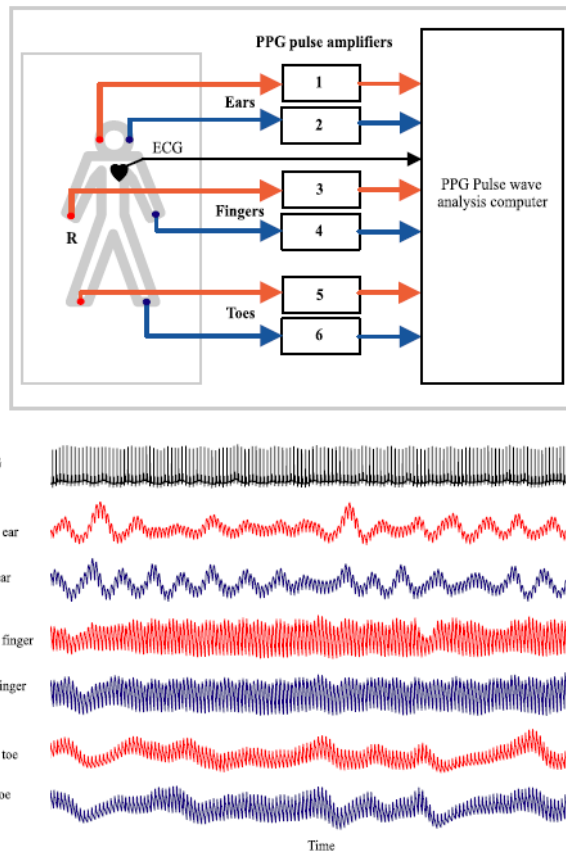


Figura 1.6: Siti di misurazione del segnale PPG e forme d'onda corrispondenti [5].

1.4 Parametri fisiologici consolidati

Dal segnale PPG è possibile stimare diversi parametri fisiologici capaci di descrivere lo stato di salute cardiovascolare del paziente.

Frequenza cardiaca. La frequenza cardiaca (heart rate, HR) viene misurata come frequenza delle onde PPG oppure può essere calcolata attraverso l'inter-beat interval (IBI, [s]) che corrisponde all'intervallo di tempo tra due punti notevoli consecutivi: $HR [bpm] = 60 / IBI [s]$. Questo tipo di applicazione è oggi presente in numerosi dispositivi indossabili. La frequenza cardiaca misurata a riposo o durante il sonno (per ridurre gli artefatti da movimento) viene considerata un utile indicatore di salute [3].

Pulse rate variability. La pulse rate variability (PRV) è data dalla variabilità degli IBI derivati dal segnale PPG e può essere considerata, per alcune applicazioni a riposo, un surrogato della heart rate variability (HRV), che costituisce il gold standard ed è derivata dall'analisi del segnale ECG. La sostanziale differenza tra HRV e PRV consiste nel fatto che la prima si ricava dalla sequenza temporale degli impulsi elettrici che producono la contrazione dei ventricoli, mentre la seconda dalle onde che giungono fino alla periferia: lo scarto temporale tra i due eventi comprende fenomeni variabili nel tempo che possono causare incongruenza tra HRV e PRV [3].

SpO₂. Per la misurazione della saturazione di ossigeno nel sangue attraverso la PPG sono necessarie due lunghezze d'onda differenti, tipicamente rossa (λ_1) e infrarossa (λ_2): date le diverse caratteristiche di assorbimento dell'emoglobina ossigenata e deossigenata alle due diverse lunghezze d'onda, le variazioni di SpO₂ influenzano l'ampiezza della componente AC del segnale PPG derivante dalla luce rossa e infrarossa[5].

In particolare, il rapporto di modulazione $R = \frac{(AC/DC)_{\lambda_1}}{(AC/DC)_{\lambda_2}}$ è legato a SpO₂ da una curva di calibrazione che si ricava empiricamente [3].

Frequenza respiratoria. La frequenza respiratoria, ovvero il numero di respiri al minuto, può essere stimata dalle lente modulazioni del segnale PPG, le quali rappresentano le variazioni di intensità a bassa frequenza dovute alla respirazione[4]. In generale è piuttosto complesso ricavare un valore affidabile di frequenza respiratoria dal segnale PPG, in quanto quest'ultimo è influenzato solo in minima parte dalla respirazione[3].

Tempo di eiezione del ventricolo sinistro. Il tempo di eiezione del ventricolo sinistro corrisponde alla durata della sistole ventricolare e può essere misurato come l'intervallo di tempo tra l'inizio dell'onda PPG e l'incisura dicrotica: risulta di particolare interesse nel monitoraggio di malattie cardiovascolari, quali malfunzionamenti della valvola aortica e insufficienza ventricolare sinistra [3].

1.5 Analisi del segnale PPG

Il segnale PPG, prima di essere analizzato, necessita di una fase di pre-elaborazione, funzionale alla rimozione di rumore ad alta frequenza, dovuto all'alimentazione, rumore a bassa frequenza e artefatti da movimento [3].

Dal segnale PPG possono essere estratte numerose feature[6].

Systolic amplitude. L'ampiezza del picco sistolico (x) è legata alle variazioni del volume sanguigno nel sito di misurazione, determinate dal flusso sanguigno arterioso (Figura 1.7). Essa è correlata allo *stroke volume*, la quantità di sangue eiettata dal ventricolo durante la sistole.

Pulse width. La larghezza del segnale PPG corrisponde alla larghezza della forma d'onda a metà altezza del picco sistolico (Figura 1.7). Si suppone che essa sia maggiormente correlata alla resistenza vascolare sistemica rispetto all'ampiezza del picco sistolico.

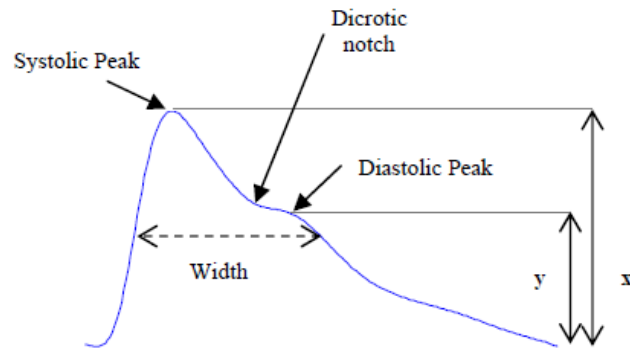


Figura 1.7: Feature del segnale PPG: x corrisponde all'ampiezza del picco sistolico, mentre y a quella del picco diastolico [6].

Pulse area. L'area del segnale viene misurata come l'area totale sottesa dalla curva del segnale PPG. L'area totale può essere suddivisa in due aree dall'incisura dicrotica e il rapporto tra le due, definito *inflection point area ratio* e calcolato come $IPA = A_2 / A_1$ (Figura 1.8), è un indicatore della resistenza periferica totale.

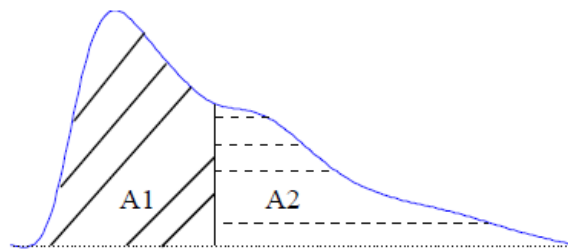


Figura 1.8: L'incisura dicrota suddivide l'area sottesa dalla curva del segnale PPG in A_1 e A_2 [6].

Peak to peak interval. L'intervallo picco-picco è dato dalla distanza tra due picchi sistolici consecutivi (Figura 1.9) e può essere correlato all'intervallo R-R del segnale ECG: entrambi gli intervalli, infatti, descrivono un ciclo cardiaco completo.

Pulse interval. L'intervallo di impulso è dato dalla distanza tra l'inizio e la fine dell'onda PPG (Figura 1.9) ed è stato utilizzato per dimostrare la correlazione tra PRV e HRV.

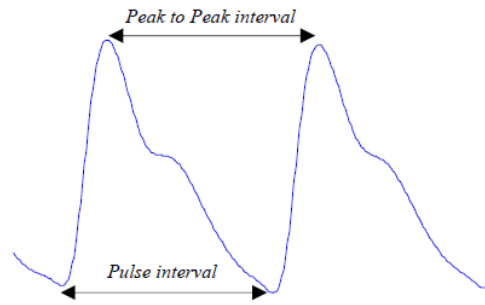


Figura 1.9: Due onde consecutive del segnale PPG [6].

Augmentation index. L'augmentation index si calcola come $AI = \frac{x-y}{x}$, dove x è l'ampiezza del picco sistolico, mentre y quella del picco diastolico. Questo indice misura il contributo dell'onda riflessa dalla periferia: in presenza di rigidità arteriosa, infatti, l'onda riflessa viaggia più velocemente arrivando in sistole e non in diastole, determinando così un aumento sproporzionato del picco sistolico.

Large artery stiffness index. Lo stiffness index si calcola come $SI = \frac{h}{\Delta T}$, dove h è l'altezza del soggetto e ΔT è l'intervallo tra il picco sistolico e quello diastolico (Figura 1.10). L'intervallo ΔT diminuisce all'aumentare dell'età del soggetto, a causa dell'aumentata rigidità arteriosa a cui consegue una maggiore velocità di trasmissione dell'onda nelle arterie: SI, quindi, aumenta con l'età.

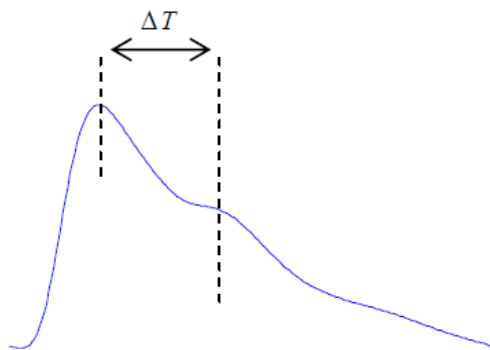


Figura 1.10: Intervallo tra picco sistolico e diastolico, ΔT [6].

Altre feature si possono ottenere combinando un segnale PPG e un segnale ECG o due segnali PPG misurati in due differenti siti.

Pulse arrival time, PAT. Il pulse arrival time è il ritardo temporale tra l'onda R dell'ECG e l'arrivo dell'onda PPG, facendo riferimento a un suo punto notevole (Figura 1.11). Di conseguenza il PAT comprende non solo il PTT dal cuore al sito di misurazione, ma anche il periodo di pre-eiezione (*pre-ejection period*, PEP), corrispondente all'intervallo di tempo tra la depolarizzazione ventricolare e l'eiezione ventricolare [8].

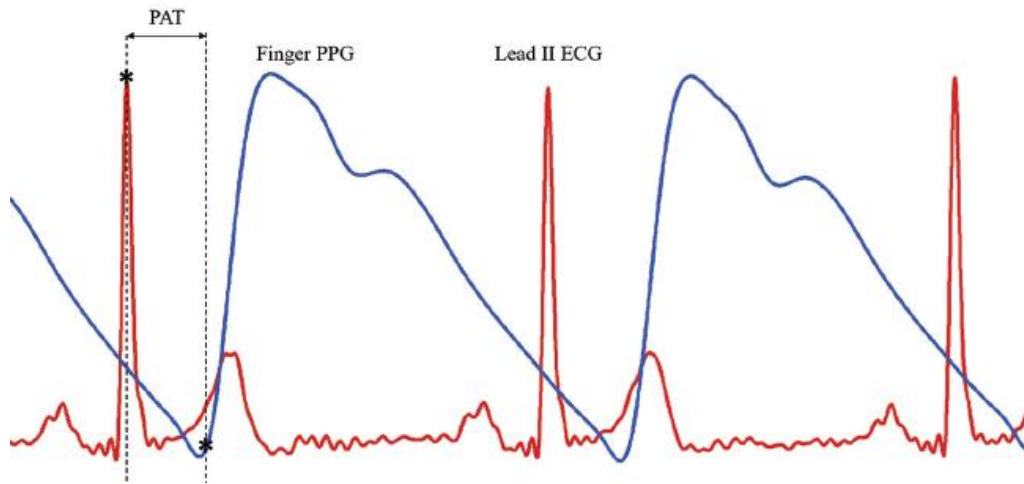


Figura 1.11: Rappresentazione del PAT [9].

Pulse transit time, PTT. Il pulse transit time è il tempo impiegato da un'onda a percorrere una distanza nota lungo una determinata arteria e, per essere misurato, necessita di due segnali PPG misurati in siti diversi lungo lo stesso ramo arterioso [4].

Pulse wave velocity, PWV. La velocità dell'onda lungo il vaso arterioso, $PWV = \frac{\text{path length}}{PTT}$, si calcola dividendo la lunghezza del cammino percorso dall'onda per il PTT. La PWV aumenta all'aumentare dell'età, a causa dell'aumento della rigidità arteriosa [8].

La derivata prima e seconda del segnale PPG permettono di individuare con maggiore accuratezza i punti notevoli e le caratteristiche dell'onda e, dunque, una sua migliore interpretazione a fini diagnostici [6].

Feature che possono essere estratte dalla derivata prima del segnale PPG [6].

Diastolic point. Il diastolic point è il punto in cui la derivata prima della forma d'onda è più vicina a zero.

ΔT. L'intervallo di tempo tra il picco sistolico e il picco diastolico (Figura 1.12), punti di massimo del segnale a cui corrisponde derivata prima nulla, è legato al tempo che l'onda impiega a propagarsi dal cuore alla periferia e a fare ritorno.

Crest time, CT. Il crest time è l'intervallo di tempo tra l'inizio dell'onda e il picco sistolico: descrive, quindi, la durata della fase anacrotica (Figura 1.12). Il CT viene utilizzato nella classificazione delle malattie cardiovascolari.

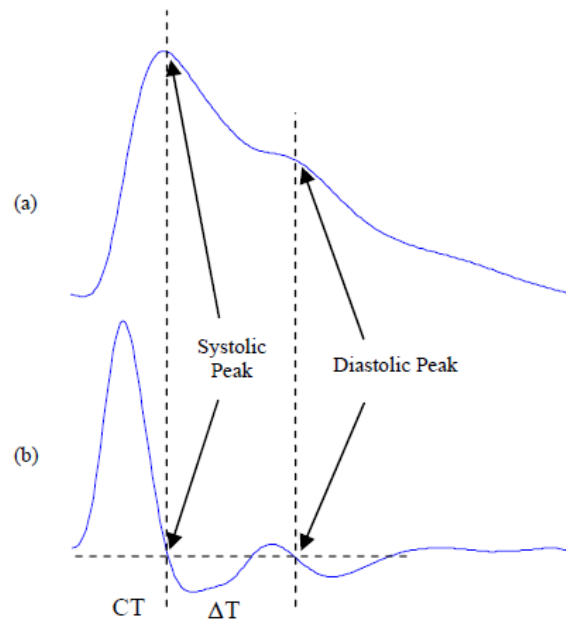


Figura 1.12: Segnale PPG (a) e derivata prima del segnale PPG (b) [6].

La derivata seconda del segnale PPG viene spesso chiamata *acceleration plethysmogram* (APG), in quanto essa è correlata all'accelerazione del sangue nel vaso. Nella forma d'onda dell'APG sono presenti 5 punti notevoli, dei quali i primi 4 sono legati alla sistole, mentre l'ultimo alla diastole (Figura 1.13):

- onda a: onda positiva sistolica precoce;
- onda b: onda negativa sistolica precoce;
- onda c: onda sistolica tardiva crescente;
- onda d: onda sistolica tardiva decrescente;
- onda e: onda positiva diastolica precoce, corrispondente all'incisura dicrotica [6].

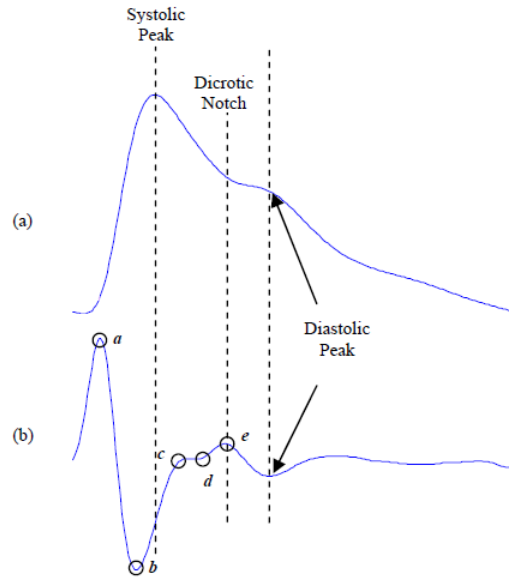


Figura 1.13: Segnale PPG (a) e derivata seconda del segnale PPG (b) [6].

Feature che possono essere estratte dalla derivata seconda del segnale PPG [6].

Rapporto b/a . Il rapporto b/a aumenta con l'età, in quanto è correlato a un incremento della rigidità arteriosa. Esso è indice di aterosclerosi e distensibilità delle arterie alterata.

Rapporto c/a . Il rapporto c/a diminuisce con l'età, in quanto è correlato a un decremento della rigidità arteriosa. Esso permette di distinguere i soggetti con ipertensione dai soggetti sani.

Rapporto d/a . Il rapporto d/a diminuisce con l'età, in quanto è correlato a un decremento della rigidità arteriosa.

Rapporto e/a . Il rapporto e/a diminuisce con l'età, in quanto un aumento del rapporto corrisponde a un decremento della rigidità arteriosa.

Vascular age. Diversi sono i modi indicati per calcolare l'età vascolare: il rapporto $\frac{b-c-d-e}{a}$ aumenta con l'età e, nel caso in cui non sia possibile individuare le onde c e d , può essere anche calcolato come $\frac{b-e}{a}$; l'età vascolare in anni può essere calcolata come $45.5 \frac{b-c-d-e}{a} + 65.9$.

Tabella 1.1: Feature del segnale PPG [4], [6], [8].

<i>Tipologia di feature</i>	<i>Definizione</i>	<i>Descrizione</i>
Forma d'onda del segnale PPG	Systolic amplitude	Ampiezza del picco sistolico
	Pulse width	Larghezza della forma d'onda a metà altezza del picco sistolico
	Pulse area	Area totale sottesa dalla curva
	Peak to peak interval	Distanza tra due picchi sistolici consecutivi
	Pulse interval	Distanza tra l'inizio e la fine dell'onda PPG
	Augmentation index	$AI = \frac{x-y}{x}$
	Large artery stiffness index	$SI = \frac{h}{\Delta T}$
Combinazione di segnali PPG ed ECG	Pulse arrival time PAT	Ritardo temporale tra l'onda R dell'ECG e l'arrivo dell'onda PPG, facendo riferimento a un suo punto notevole
Segnali PPG multipli	Pulse transit time PTT	Tempo impiegato da un'onda a percorrere una distanza nota lungo una determinata arteria

	Pulse wave velocity PWV	$PWV = \frac{path\ length}{PTT}$
Derivata prima del segnale PPG	Diastolic point	Punto in cui la derivata prima della forma d'onda è più vicina a zero
	ΔT	Intervallo di tempo tra il picco sistolico e il picco diastolico
	Crest time CT	Intervallo di tempo tra l'inizio dell'onda e il picco sistolico
Derivata seconda del segnale PPG	Rapporto b/a	Aumenta con l'età
	Rapporto c/a	Diminuisce con l'età
	Rapporto d/a	Diminuisce con l'età
	Rapporto e/a	Diminuisce con l'età
	Vascolare age	Età vascolare in anni $45.5 \frac{b - c - d - e}{a} + 65.9$

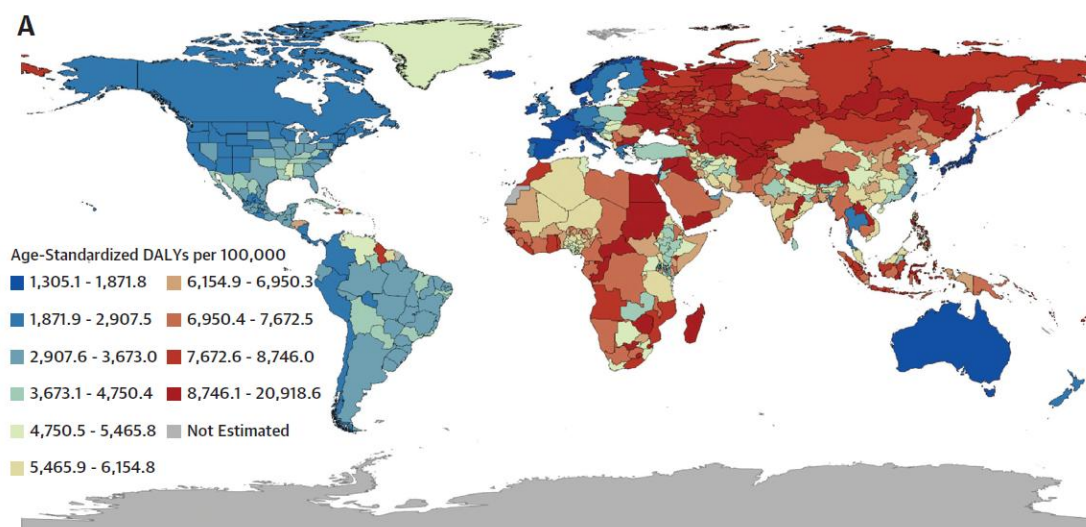
2 Capitolo 2

Fibrillazione atriale e ipertensione

2.1 L'impatto delle malattie cardiovascolari sulla salute mondiale

Con il termine malattie cardiovascolari si fa riferimento a un insieme di patologie che riguardano il sistema cardiovascolare: cardiopatia ischemica, ictus ischemico, emorragia intracerebrale, cardiopatia ipertensiva, malattia cardiaca reumatica, fibrillazione atriale sono solo alcuni dei numerosi disturbi che rientrano in questa categoria. Queste malattie presentano spesso fattori di rischio e trattamenti simili; dunque, il fatto di raggrupparle in un'unica categoria permette di sviluppare strategie di prevenzione e trattamento comuni [10].

Le malattie cardiovascolari sono la principale causa di morte nel mondo e il loro impatto sulla salute mondiale può essere osservato attraverso l'analisi del Disability-Adjusted Life Years (DALYs), una misura data dalla somma degli anni di vita persi a causa di mortalità prematura e degli anni di vita in buona salute persi a causa di disabilità. A un DALYs corrisponde la perdita di un anno di piena salute (Figura 2.1) [11].



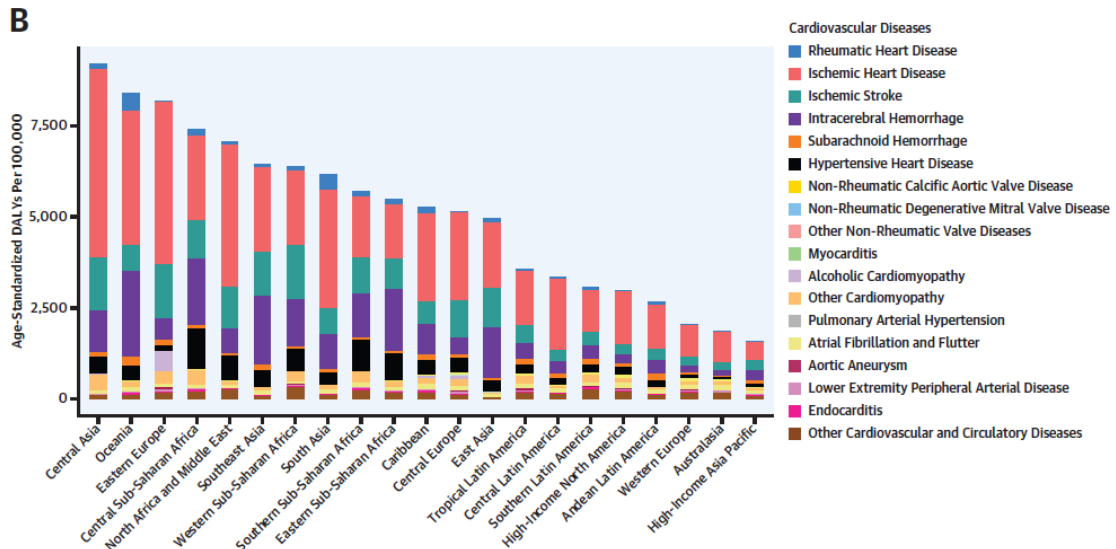


Figura 2.1: DALYs standardizzati per età ogni 100000 persone per malattie cardiovascolari a livello globale (A) e per malattie cardiovascolari specifiche per regione (B) [11].

Fibrillazione atriale e ipertensione sono due tra le malattie cardiovascolari più diffuse a livello globale e incidono in modo profondamente negativo sulla qualità della vita della popolazione mondiale. Risulta, quindi, di fondamentale importanza lo sviluppo di nuovi protocolli di prevenzione, diagnosi precoce e monitoraggio da remoto, anche attraverso l'utilizzo di dispositivi indossabili, per ridurre l'impatto che queste patologie hanno sulla salute pubblica e sui sistemi sanitari.

2.2 Fibrillazione atriale: fisiopatologia ed epidemiologia

La fibrillazione atriale (FA) è uno dei disturbi del ritmo cardiaco più comuni e consiste in una irregolare e molto rapida attività degli atri (> 300 bpm), a cui corrisponde una irregolare risposta ventricolare [12]. In presenza di fibrillazione atriale, il tracciato ECG è caratterizzato dall'assenza di onde P distinguibili e regolari, come conseguenza dell'attività elettrica atriale caotica, e dall'assenza di un pattern specifico degli intervalli RR [13].

La fibrillazione atriale può essere classificata in:

- fibrillazione atriale parossistica: tipo di FA che si risolve spontaneamente entro 7 giorni o con l'aiuto di un intervento, con la maggior parte dei parossismi che si risolve spontaneamente entro 48 ore;
- fibrillazione atriale persistente: tipo di FA caratterizzata da episodi che non si risolvono spontaneamente. In particolare, la FA persistente di lunga durata può essere definita come FA continua di almeno 12 mesi, per la quale il controllo del ritmo è ancora un'opzione terapeutica;

- fibrillazione atriale prolungata: tipo di FA per la quale non sono previsti ulteriori tentativi di ripristino del ritmo sinusale [13].

Le cause della fibrillazione atriale vanno ricercate in anomalie nei meccanismi elettrofisiologici che stanno alla base della propagazione degli impulsi elettrici nelle cellule cardiache e anomalie strutturali nelle connessioni tra le cellule cardiache stesse: questi fattori portano alla generazione di potenziali d'azione ectopici, che si originano in aree cardiache differenti dal nodo senoatriale (spesso nelle vene polmonari dell'atrio sinistro), determinando così una alterazione del ritmo cardiaco [14]. Inoltre, la fibrillazione atriale presenta cause genetiche ed epigenetiche che determinano una maggiore prevalenza e incidenza della patologia nelle etnie bianche rispetto a quelle non bianche (inclusi neri, ispanici e asiatici), nonostante per queste ultime si riscontrino fattori di rischio spesso superiori [12].

Numerosi sono i fattori di rischio per la fibrillazione atriale:

- età: è il più importante fattore di rischio non modificabile per la FA;
- ipertensione: comporta il più alto rischio di insorgenza della FA a causa dei numerosi disturbi cardiovascolari a cui essa predispone;
- diabete mellito: l'intolleranza al glucosio e l'insulino-resistenza contribuiscono allo sviluppo della FA;
- fumo: è stata riportata un'associazione dose-dipendente tra il fumo e l'incrementato rischio di FA, causato dagli effetti nocivi della nicotina sul nostro organismo;
- alcol: il consumo di alcol presenta effetti tossici e infiammatori sul miocardio dell'atrio sinistro e promuove lo sviluppo di aritmie sopraventricolari e ventricolari, determinando un aumentato rischio di FA;
- obesità: è associata a ipertensione, diabete mellito, sindrome metabolica, cardiopatia coronarica e apnea ostruttiva notturna, fattori che contribuiscono all'insorgenza della FA [15].

Si stima che la prevalenza globale della fibrillazione atriale sia passata da 33.5 milioni di persone affette dalla patologia nel 2010, a 59.7 milioni di persone nel 2019 e che i casi incidenti di fibrillazione atriale raddoppieranno ogni pochi decenni a causa della crescita della popolazione e del suo invecchiamento (Figura 2.2). La prevalenza standardizzata per età si è mantenuta sostanzialmente stabile tra il 1990 e il 2019. Il rischio di sviluppare la fibrillazione atriale è stato attestato a circa 1 su 3 per gli individui anziani, con tassi di incidenza standardizzati per età maggiori per gli uomini rispetto alle donne [13], [16].

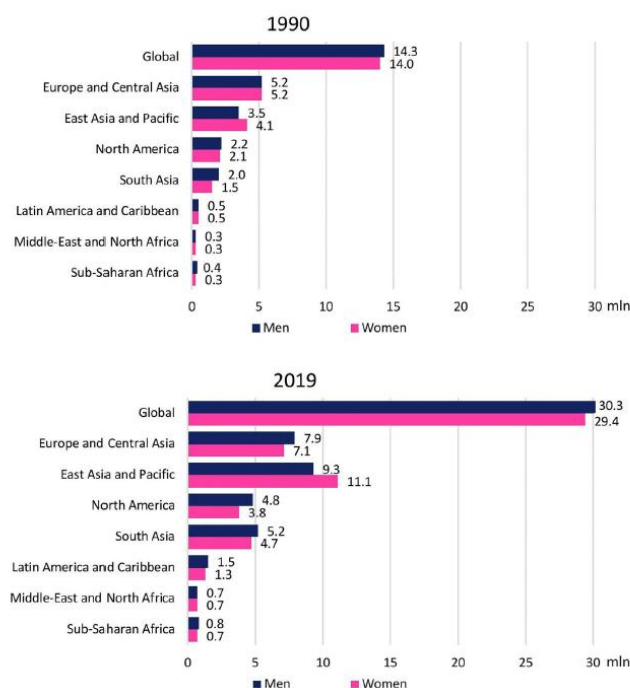


Figura 2.2: Confronto tra 1990 e 2019 della prevalenza globale e regionale della fibrillazione atriale in uomini e donne [16].

La fibrillazione atriale si associa a un aumento del rischio di ictus, demenza e insufficienza cardiaca e un generale aumento del rischio di mortalità cardiaca e totale. Valutando i rischi di comorbidità e mortalità, è fondamentale sviluppare un sistema di diagnosi precoce della fibrillazione atriale in modo da ridurre la frequenza dell'insorgenza di complicazioni ad essa legate [16], [17].

La diagnosi della fibrillazione atriale si basa sulla valutazione dei sintomi e delle caratteristiche tipiche del tracciato ECG a 12 derivazioni, ma può essere molto complessa in casi di pazienti asintomatici a causa della natura parossistica e transitoria del fenomeno [13].

Negli ultimi anni sono stati sviluppati e commercializzati numerosi dispositivi indossabili che, sfruttando la tecnica della fotopletismografia, permettono il monitoraggio continuo del ritmo cardiaco: il loro utilizzo può essere di notevole aiuto nel rilevamento e nella diagnosi della fibrillazione atriale su ampia scala [13].

Le evidenze scientifiche riguardo l'accuratezza di questo tipo di dispositivi indossabili non sono ancora tali da permettere di utilizzarli come strumento di diagnosi della fibrillazione atriale: dunque, se essa è rilevata da un dispositivo che utilizza tecnologie quali la fotopletismografia, si rende necessaria la conferma della diagnosi attraverso l'analisi di un tracciato ECG a singola derivazione o continuo di durata maggiore di 30 secondi oppure di un tracciato ECG a 12 derivazioni [13].

2.3 Ipertensione: fisiopatologia ed epidemiologia

Quando si parla di livelli normali di pressione sanguigna, ci si riferisce a valori di pressione sistolica inferiori a 120 mmHg e di pressione diastolica inferiori a 80 mmHg.

L'ipertensione è definita come una pressione sistolica pari o maggiore di 140 mmHg o una pressione diastolica pari o maggiore di 90 mmHg: per avere la certezza della diagnosi, a seguito di una prima misurazione ambulatoriale in cui si riscontrano valori eccessivamente elevati della pressione sanguigna, è necessario avere la conferma di almeno un'altra misurazione successiva effettuata entro un mese[18].

In base ai valori di pressione esistono diverse categorie di ipertensione:

- pre-ipertensione: pressione sistolica compresa tra 120 e 139 mmHg o pressione diastolica compresa tra 80 e 89 mmHg;
- ipertensione di grado 1: pressione sistolica compresa tra 140 e 159 mmHg o pressione diastolica compresa tra 90 e 99 mmHg;
- ipertensione di grado 2: pressione sistolica maggiore di 160 mmHg o pressione diastolica maggiore di 100 mmHg [19].

Le cause dell'ipertensione vanno ricercate in una complessa rete di interazioni tra fattori genetici, ambientali e comportamentali, che coinvolgono processi ormonali e molteplici sistemi di organi, quali il sistema renale, il sistema cardiovascolare e il sistema nervoso centrale [18].

Numerosi sono i fattori di rischio per l'ipertensione:

- eccessivo apporto di sodio: una dieta sana, a basso contenuto di sodio e ricca di potassio è fondamentale per prevenire e tenere sotto controllo l'ipertensione;
- consumo di alcol: un consumo cronico di alcol è correlato a un aumento dell'incidenza dell'ipertensione;
- utilizzo di tabacco: il fumo di tabacco e l'esposizione passiva al fumo di tabacco esercitano un effetto ipertensivo agendo sul sistema nervoso simpatico;
- inattività fisica: uno stile di vita sano e attivo determina numerosi benefici per la salute cardiovascolare e una regolare attività fisica di tipo aerobico permette di abbassare la pressione in soggetti ipertesi [18], [20].

Dal 1990 a 2019 il numero di persone nel mondo di età compresa tra i 30 e i 79 anni con ipertensione è raddoppiato, passando da 650 milioni a 1.3 miliardi, complici la crescita della popolazione mondiale e l'aumentare del tasso di ipertensione con l'invecchiamento [21].

Dal 1990 al 2019 la prevalenza standardizzata per età dell'ipertensione a livello globale ha avuto però solo una lieve variazione, passando dal 32% al 33% [20].

Valori di pressione sistolica elevati, in particolare superiori a 115 mmHg, costituiscono il principale fattore di rischio di mortalità al mondo: i decessi causati dall'ipertensione

sono maggiori di quelli causati da qualsiasi altro tipo di fattore di rischio comportamentale, metabolico o ambientale [20].

Nel 2019 più della metà dei decessi correlati a malattie cardiovascolari è stato causato da ipertensione: il numero di decessi attribuibili all'ipertensione è passato da 6.8 milioni nel 1990 a 10.8 milioni nel 2019 (Figura 2.3) [20].

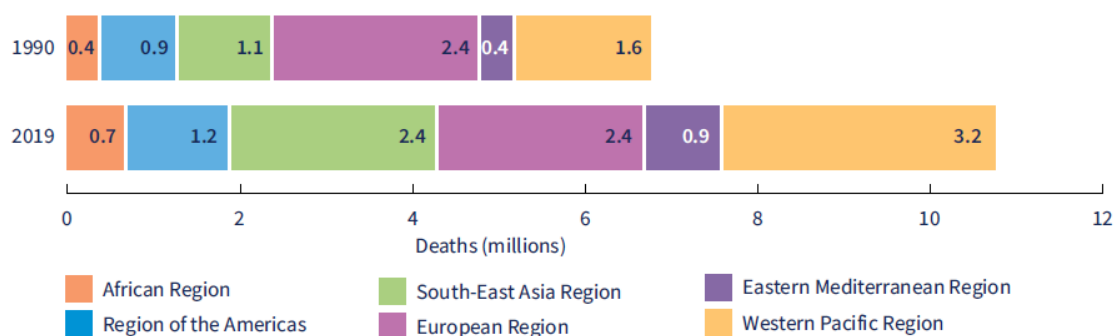


Figura 2.3: Decessi attribuibili all'ipertensione nelle diverse regioni WHO: confronto tra 1990 e 2019 [20].

Una pressione sanguigna eccessivamente elevata e non adeguatamente trattata determina numerose altre complicazioni, quali danni a diversi organi e lo sviluppo di malattie cardiovascolari, cerebrovascolari e renali: per questo motivo è fondamentale ricevere una diagnosi precoce di ipertensione. Si stima che nel 2019 più di 500 milioni di persone nel mondo presentassero ipertensione non diagnosticata (Figura 2.4) [21].

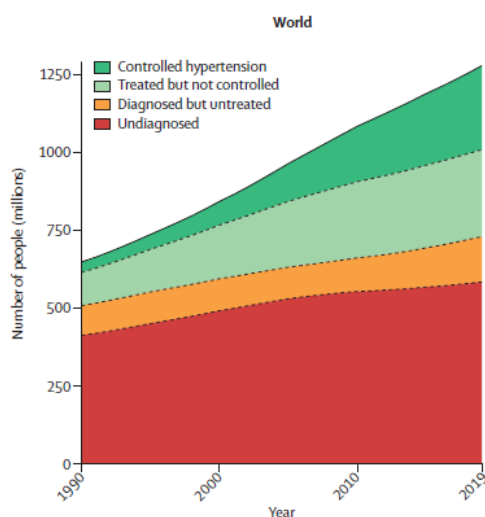


Figura 2.4: Trend dal 1990 al 2019 di persone con ipertensione non diagnosticata, diagnosticata ma non trattata, trattata ma non sotto controllo, sotto controllo [21].

Lo sfigmomanometro manuale o digitale è ad oggi il metodo non invasivo più accurato per la misurazione della pressione sanguigna. Nonostante gli sviluppi recenti di nuovi dispositivi indossabili che sfruttano la fotoplethysmografia per misurare la pressione, il livello di evidenze scientifiche relativo all'accuratezza di questo tipo di tecnologie non è ancora sufficiente a consentire di inserire questi dispositivi nelle linee guida della pratica clinica [18].

Questo non significa che non sia necessario continuare gli studi sulla fotoplethysmografia e sui dispositivi che la utilizzano: quando si parla di ipertensione e di diagnosi precoce, infatti, l'automonitoraggio e la misurazione della pressione da parte di ciascun individuo rivestono un ruolo di primaria importanza [18].

3 Capitolo 3

Intelligenza artificiale

3.1 Intelligenza artificiale

Con il termine *intelligenza artificiale* si intende la capacità di sistemi informatici e macchine di riprodurre processi tipici dell'intelligenza umana, con l'obiettivo simulare il modo di pensare degli esseri umani e i loro comportamenti. Diverse sono le abilità proprie dell'intelligenza artificiale (IA): apprendimento, pianificazione e previsione, percezione e ragionamento, riconoscimento del parlato e traduzione linguistica. In particolare, sono tre le tipologie specifiche di intelligenza che caratterizzano l'intelligenza artificiale: intelligenza percettiva, intelligenza cognitiva e intelligenza decisionale. Questa infrastruttura permette di interpretare ed estrarre conoscenza dai dati e, conseguentemente, prendere decisioni [22].

Nell'era della Quarta Rivoluzione Industriale, nella quale ci troviamo, siamo circondati da un numero sempre maggiore di strumenti digitali che producono un'ingente mole di dati. La crescita esponenziale che ha interessato negli ultimi anni l'IA ha permesso di sviluppare tecniche e algoritmi in grado di analizzare i dati in modo automatico [23].

Gli algoritmi di IA possono essere suddivisi in machine learning (ML) e deep learning (DL): in entrambe le tipologie di algoritmi le performance migliorano all'aumentare del numero di dati a cui essi vengono esposti, ma il DL si caratterizza per essere un sottoinsieme del ML in cui vengono utilizzate reti neurali artificiali (Figura 3.1) [24].

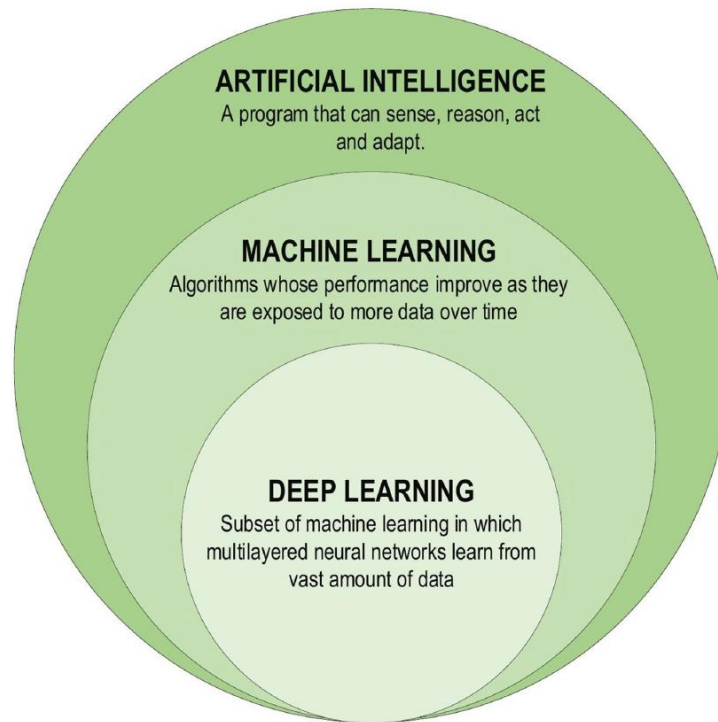


Figura 3.1: Tassonomia dell'intelligenza artificiale [24].

La natura e le caratteristiche dei dati che vengono forniti a un algoritmo di ML ne determinano l'efficienza e l'efficacia. Quindi è di fondamentale importanza scegliere il tipo di algoritmo in base al tipo di dati che quest'ultimo si troverà a trattare. Esistono diverse tipologie di dati [23].

Strutturati. I dati strutturati presentano una struttura ben definita e altamente organizzata che li rende facilmente accessibili. Tipicamente sono memorizzati in tabelle. Esempi di dati strutturati sono nomi, date, indirizzi e numeri di carte di credito.

Non strutturati. I dati non strutturati, al contrario, non presentano un'organizzazione o un formato predefinito, caratteristica che li rende più complessi da elaborare e analizzare. Esempi di dati non strutturati sono documenti di testo, file audio, video e immagini.

Semi-strutturati. I dati semi-strutturati presentano alcune caratteristiche organizzative che li rendono più semplici da analizzare rispetto a quelli non strutturati. Esempi di dati semi-strutturati sono documenti HTML, XML e JSON.

Metadati. I metadati sono dati che descrivono altri dati, rendendoli più significativi per gli utenti. Esempi di metadati sono autore, dimensione del file e parole chiave a descrizione del documento.

L'apprendimento dai dati da parte degli algoritmi di intelligenza artificiale può avvenire mediante tre modalità [23], [25]:

Apprendimento supervisionato. L'apprendimento supervisionato si basa sull'utilizzo di dati etichettati ed esempi di addestramento per dedurre una funzione che mappa un input in un output. Si suddivide a sua volta in due categorie:

- regressione, consiste nell'individuare la relazione esistente tra una variabile dipendente e una o più variabili indipendenti;
- classificazione, permette di suddividere i dati in diverse classi.

Questo tipo di apprendimento può essere utilizzato, per esempio, con lo scopo di distinguere cellule tumorali da cellule sane: un modello di IA può essere addestrato a riconoscere le due tipologie di cellule grazie a immagini microscopiche etichettate e, successivamente, testato su immagini microscopiche in campo chiaro (ovvero non etichettate) per valutarne le performance [26].

Apprendimento non supervisionato. L'apprendimento non supervisionato si basa, invece, sull'utilizzo di dati non etichettati al fine di individuare pattern nascosti nei dati. Le attività più comuni sono il clustering, l'apprendimento di caratteristiche, la riduzione della dimensionalità. Il clustering consiste nel suddividere i dati in *cluster* o gruppi in base a somiglianze, mentre la riduzione della dimensionalità è una tecnica che consente di ridurre la dimensionalità di dati con un numero elevato di attributi o dimensioni, pur conservando il maggior numero possibile di relazioni interne tra i dati stessi [27].

Questo tipo di apprendimento può essere utilizzato, per esempio, per suddividere in gruppi omogenei set di dati provenienti da cartelle cliniche elettroniche e contenenti gli attributi demografici e i codici di diagnosi dei pazienti [28].

Apprendimento per rinforzo. L'apprendimento per rinforzo si basa sull'utilizzo di ricompense o penalità al fine di raggiungere i risultati desiderati attraverso l'interazione con l'ambiente e conseguenti feedback che incentivano i risultati favorevoli e scoraggiano quelli sfavorevoli.

Questo tipo di apprendimento può essere utilizzato, per esempio, per prevedere sviluppi futuri e prendere decisioni ottimali riguardanti la salute di pazienti in terapia intensiva: il modello di IA può essere, infatti, addestrato a identificare ed evitare possibili “vicoli ciechi”, ovvero tutte quelle situazioni in cui un esito negativo (in questo caso la morte del paziente) risulta essere inevitabile, indipendentemente dai trattamenti futuri [29].

Le tecniche di ML e DL possono essere utilizzate per sviluppare algoritmi in grado di analizzare i segnali PPG. In particolare, i modelli di DL possono prendere come input direttamente segmenti di segnale PPG senza la necessità di estrarre preliminarmente un set di feature. La Figura 3.2, infatti, mostra i diversi processi attraverso i quali vengono tipicamente sviluppati modelli per l'analisi dei segnali PPG. Prendendo come input il PPG pre-elaborato, è successivamente possibile procedere attraverso l'estrazione di feature dal segnale, la traduzione del segnale in immagine o la suddivisione del segnale in campioni. In questo modo, sfruttando algoritmi di classificazione e regressione o algoritmi di DL, si ottiene come output la suddivisione dei dati in categorie diagnostiche o la stima di parametri [3].

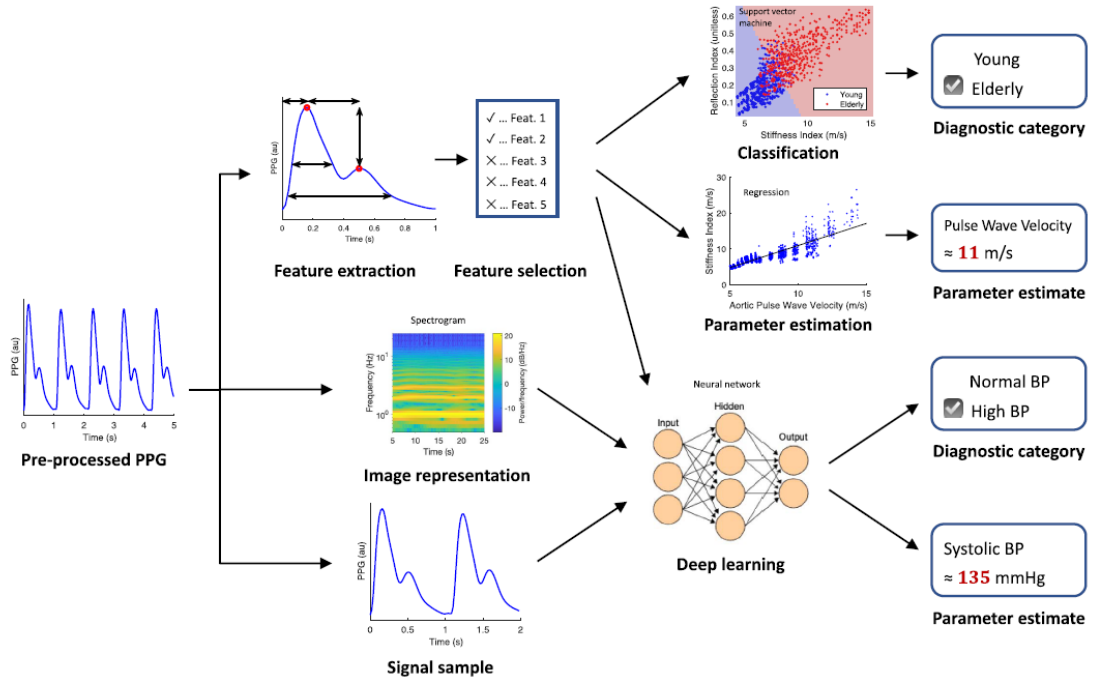


Figura 3.2: Sviluppo di modelli di ML e DL per l'analisi di segnali PPG [3].

3.2 Algoritmi di machine learning

Per quanto riguarda l'ambito dell'apprendimento supervisionato, le due tipologie di algoritmi di ML più diffuse sono quelle di classificazione e di regressione (Figura 3.3). Mentre gli algoritmi di classificazione permettono di assegnare a ciascun dato di input un'etichetta di classe sulla base delle caratteristiche apprese riguardanti ciascuna classe, gli algoritmi di regressione permettono di prevedere il valore di una variabile risultato Y sulla base del valore di una o più variabili predittive X [23].

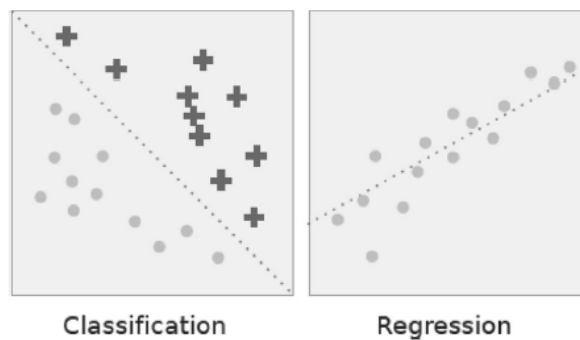


Figura 3.3: Confronto tra classificazione e regressione [23].

Di seguito saranno riportati alcuni esempi di algoritmi di classificazione e di regressione utili alla trattazione dei casi d'uso selezionati proposta nel Capitolo 4.

3.2.1 Classificazione

Support Vector Machine

La support vector machine (SVM) [30] viene spesso descritta come uno dei migliori classificatori “pronti all’uso”. La SVM può essere considerata come un’estensione del *support vector classifier* che permette di lavorare anche con classi separate da confini non-lineari. Il support vector classifier si fonda sull’utilizzo di iperpiani per classificare delle osservazioni in base alla loro posizione rispetto all’iperpiano stesso.

In uno spazio p -dimensionale un iperpiano p -dimensionale è definito da

$$\beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_p X_p = 0,$$

nel senso che, se un punto vettore $X = (X_1, X_2, \dots, X_p)^T$ nello spazio p -dimensionale soddisfa l’espressione sopra, allora X giace sull’iperpiano.

Nel caso in cui, invece, X non soddisfi l’espressione sopra, possono verificarsi due casi:

- $\beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_p X_p > 0$, dunque X si trova da un lato dell’iperpiano;
- $\beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_p X_p < 0$, dunque X si trova dall’altro lato dell’iperpiano.

In questo modo, quindi, l’iperpiano suddivide lo spazio in due metà (Figura 3.4).

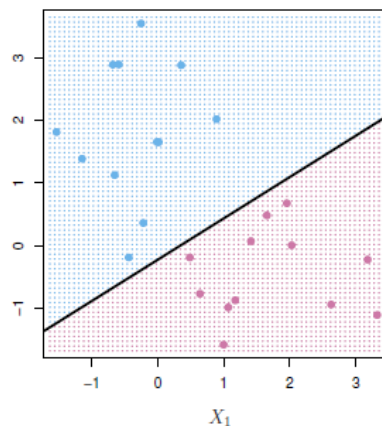


Figura 3.4: Esempio di iperpiano [30].

È possibile dimostrare che, se esiste un iperpiano in grado di separare perfettamente i dati, allora ne esistono infiniti. Quindi è necessario individuare un modo per scegliere quale iperpiano utilizzare come classificatore. Spesso si sceglie come iperpiano ottimale quello a margine massimo. Il margine è definito come la minima distanza verticale tra le osservazioni di addestramento e l’iperpiano di separazione: l’iperpiano a margine massimo è, quindi, quello più lontano dalle osservazioni di addestramento.

I *support vector* sono le osservazioni che definiscono il margine massimo. Se questi punti vengono spostati, anche l’iperpiano a margine massimo si sposta di conseguenza:

in questo senso i support vector “supportano” l’iperpiano a margine massimo (Figura 3.5).

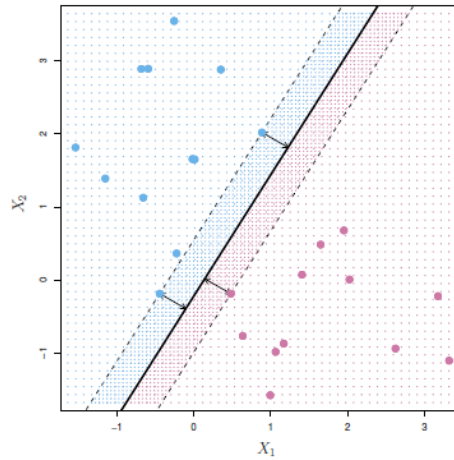


Figura 3.5: Esempio di margine e support vector [30].

3.2.2 Regressione

Regressione lineare multipla

La regressione lineare è uno dei metodi più semplici di ML e permette di prevedere una risposta quantitativa. La regressione lineare multipla permette di estendere il concetto della regressione lineare semplice nei casi in cui siano presenti più predittori (Figura 3.6). Considerando di avere p predittori distinti, il modello matematico della regressione lineare risulta essere

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_p X_p + \epsilon,$$

dove Y è la variabile dipendente, X_j è il j -esimo predittore, β_j sono i coefficienti di regressione ed ϵ è il termine di errore. I coefficienti di regressione sono sconosciuti e possono essere stimati con il metodo dei minimi quadrati

$$RSS = \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2 = \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{\beta}_0 - \hat{\beta}_1 x_{i1} - \hat{\beta}_2 x_{i2} - \dots - \hat{\beta}_p x_{ip})^2.$$

I valori $\hat{\beta}_0, \hat{\beta}_1, \dots, \hat{\beta}_p$ che minimizzano RSS sono le stime dei coefficienti di regressione.

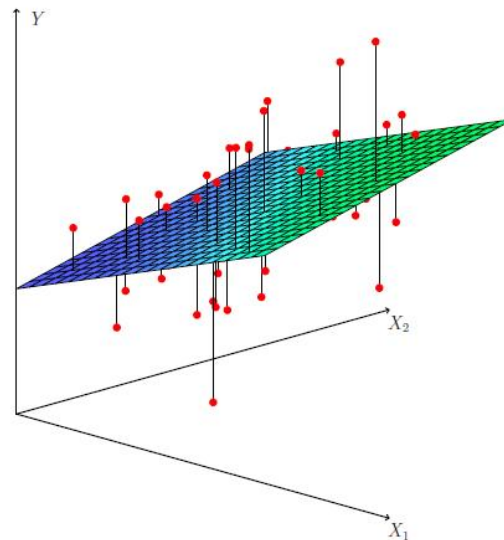


Figura 3.6: Esempio di regressione lineare multipla con due predittori: il piano scelto è tale da minimizzare la somma delle distanze verticali al quadrato tra le osservazioni (in rosso) e il piano stesso [30].

Risulta evidente che la rappresentazione della realtà attraverso un modello lineare costituisce un'approssimazione della realtà stessa e, quindi, introduce un errore indicato come *bias del modello*.

3.3 Deep learning e reti neurali

L'elemento caratterizzante del DL sono le reti neurali artificiali. Lo scopo delle reti neurali artificiali è quello di riprodurre la struttura del cervello umano per simularne il comportamento [25].

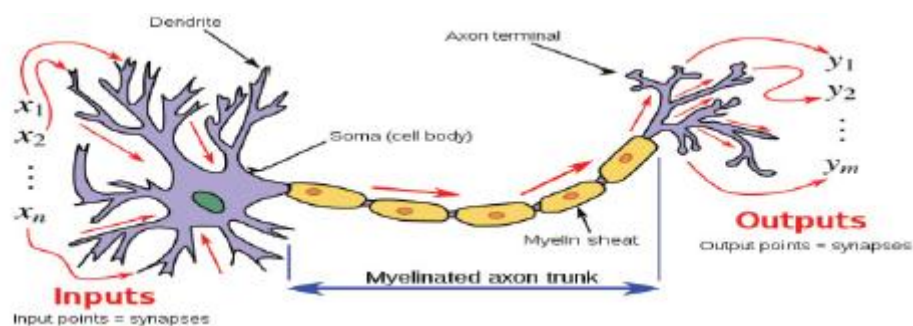


Figura 3.7: Rappresentazione di un neurone: dal soma (corpo cellulare) si diramano i dendriti (ricevono gli input) e l'assone con i terminali assonici (trasmettono gli output) [25].

La struttura delle reti neurali artificiali presenta diversi *layer* (Figura 3.8) [25]:

- input layer, riceve gli input in ingresso;
- hidden layer, uno o più strati nascosti tra input e output eseguono calcoli;

- output layer, trasmette gli output in uscita.

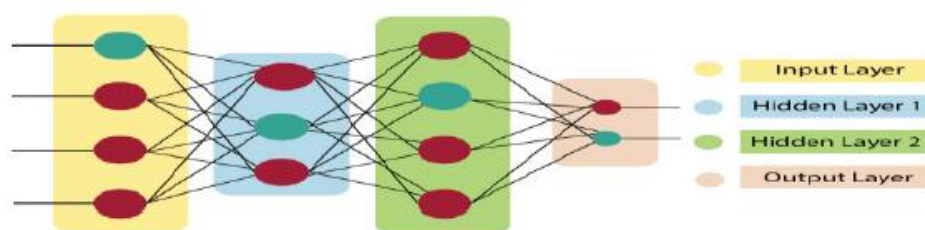


Figura 3.8: Esempio di rete neurale con input layer (in giallo), due hidden layer (in azzurro e verde) e output layer (in rosa) [25].

Di seguito verrà riportato un esempio di rete neurale utile alla trattazione dei casi d'uso selezionati presentata nel Capitolo 4.

3.3.1 Convolutional Neural Network

Le reti neurali convoluzionali (Convolutional Neural Network, CNN) sono tra le più comunemente utilizzate, anche per la loro capacità di individuare automaticamente le feature più importanti senza la necessità di supervisione. Le CNN sono principalmente impiegate negli ambiti di riconoscimento di immagini e video, elaborazione e classificazione di immagini, analisi di immagini mediche [23].

In generale le CNN elaborano le immagini a partire dall'individuazione di caratteristiche di basso livello, che successivamente vengono combinate tra loro per formare caratteristiche di alto livello: la presenza o meno di queste caratteristiche di alto livello definisce così una classe di output [30].

L'architettura di una CNN presenta diversi elementi [24].

Convolution layer. Il convolution layer è costituito da filtri convoluzionali, chiamati kernel, il cui funzionamento si basa su operazioni di convoluzione per generare la feature map a partire dall'immagine di input. Quindi ciascun filtro convoluzionale permette di determinare se una specifica feature è presente nell'immagine.

Pooling layer. Il pooling layer si occupa del sotto-campionamento delle feature map, ovvero permette di condensare feature map di grandi dimensioni in feature map più piccole, conservando le informazioni più importanti.

Activation function. La funzione di attivazione si occupa di mappare l'input nell'output corrispondente, stabilendo se attivare o meno un neurone. Le funzioni di attivazione più comunemente utilizzate sono Tanh, ReLU e Leaky ReLU

Fully connected layer. In uno strato completamente connesso, ciascun neurone è collegato a tutti i neuroni dello strato precedente: nell'architettura delle CNN esso costituisce l'output layer.

Loss function. Le loss function vengono utilizzate nell'output layer per calcolare l'errore tra l'output effettivo e quello previsto.

4 Capitolo 4

Casi d'uso

4.1 Rilevamento della fibrillazione atriale tramite dispositivo indossabile

4.1.1 Introduzione

L'obiettivo primario dello studio “Ambulatory atrial fibrillation detection and quantification by wristworn AI device compared to standard holter monitoring” (Vliet et al., 2025) [31] è quello di confrontare le performance nel rilevamento della FA da parte del dispositivo indossabile da polso CardioWatch 287-2 (CW2) rispetto a un Holter 24 ore.

Il metodo diagnostico più comunemente utilizzato per il rilevamento della FA è l'Holter cardiaco, ritenuto il metodo gold standard. Nonostante il periodo di monitoraggio del ritmo cardiaco tramite Holter possa essere protratto fino a 14 giorni o più, la natura intermittente della FA può condurre a una mancata diagnosi. L'utilizzo di dispositivi indossabili da polso dotati di fotoplethysmografia, non invasivi e facilmente accettati dai pazienti, permette di condurre un monitoraggio continuo da remoto e a lungo termine, potenzialmente migliorando le prestazioni nella rilevazione della FA.

4.1.2 Materiali e metodi

Il dispositivo indossabile da polso oggetto di studio è il CW2, attualmente disponibile sul mercato, dotato di sensori PPG, di ECG a singola derivazione e di un accelerometro. Il rilevamento della FA, quindi, può essere basato sia sul segnale PPG che sul tracciato ECG a singola derivazione.

Sono stati inclusi nello studio 150 pazienti, di cui 61 donne (41 %), con età media di 64 ± 12 anni. La durata complessiva dello studio è stata di 28 giorni: nelle prime 24 ore i pazienti hanno indossato simultaneamente il dispositivo CW2 sul polso non dominante e un Holter, mentre per i successivi 27 giorni hanno continuato a indossare esclusivamente il CW2. I dati PPG sono stati raccolti da sensori multi-lunghezza

d'onda (verde, rossa e infrarossa) con una frequenza di campionamento di 32 Hz o 128 Hz (nell'articolo non viene, però, riportato in che situazioni si ha l'utilizzo dell'una o dell'altra frequenza di campionamento). I dati così registrati vengono trasmessi in modo continuo tramite connessione internet a un cloud sicuro attraverso uno smartphone connesso via bluetooth al dispositivo. Nel caso in cui il paziente non stesse indossando il dispositivo, degli alert inviati ogni 12 ore sul suo smartphone lo incoraggiavano a indossare in modo ininterrotto il CW2.

Nel momento in cui dai dati PPG veniva rilevata FA per tre volte in 10 minuti, il paziente riceveva sul proprio smartphone una notifica che lo invitava a eseguire manualmente un ECG a singola derivazione posizionando due dita della mano controlaterale sul bordo del dispositivo. L'algoritmo utilizzato per la rilevazione della FA sarà illustrato in seguito. La notifica veniva inviata solo se erano trascorse più di 4 ore dalla notifica precedente e nessuna notifica era inviata tra le 23:00 e le 7:00.

Per quanto riguarda le 24 ore in cui sono stati indossati contemporaneamente CW2 e Holter, i dati provenienti dai due dispositivi sono stati sincronizzati e suddivisi in finestre di 90 secondi. L'algoritmo di rilevazione della FA basato su PPG analizza ciascuna finestra temporale e la classifica come fibrillazione atriale (atrial fibrillation, AF), ritmo sinusale normale (normal sinus rhythm, NSR), indeterminato (undetermined, UND), movimento eccessivo (too much movement, TMM) o scarsa qualità del segnale (poor signal quality, BADQ). Le finestre PPG che risultano classificate come AF o NSR vengono confrontate con le corrispondenti finestre Holter per confermare la previsione. Le finestre Holter vengono valutate come AF nel caso in cui più del 50 % della finestra includa FA (nell'articolo non è specificato se quest'ultima condizione viene verificata attraverso un algoritmo automatico) (Figura 4.1).

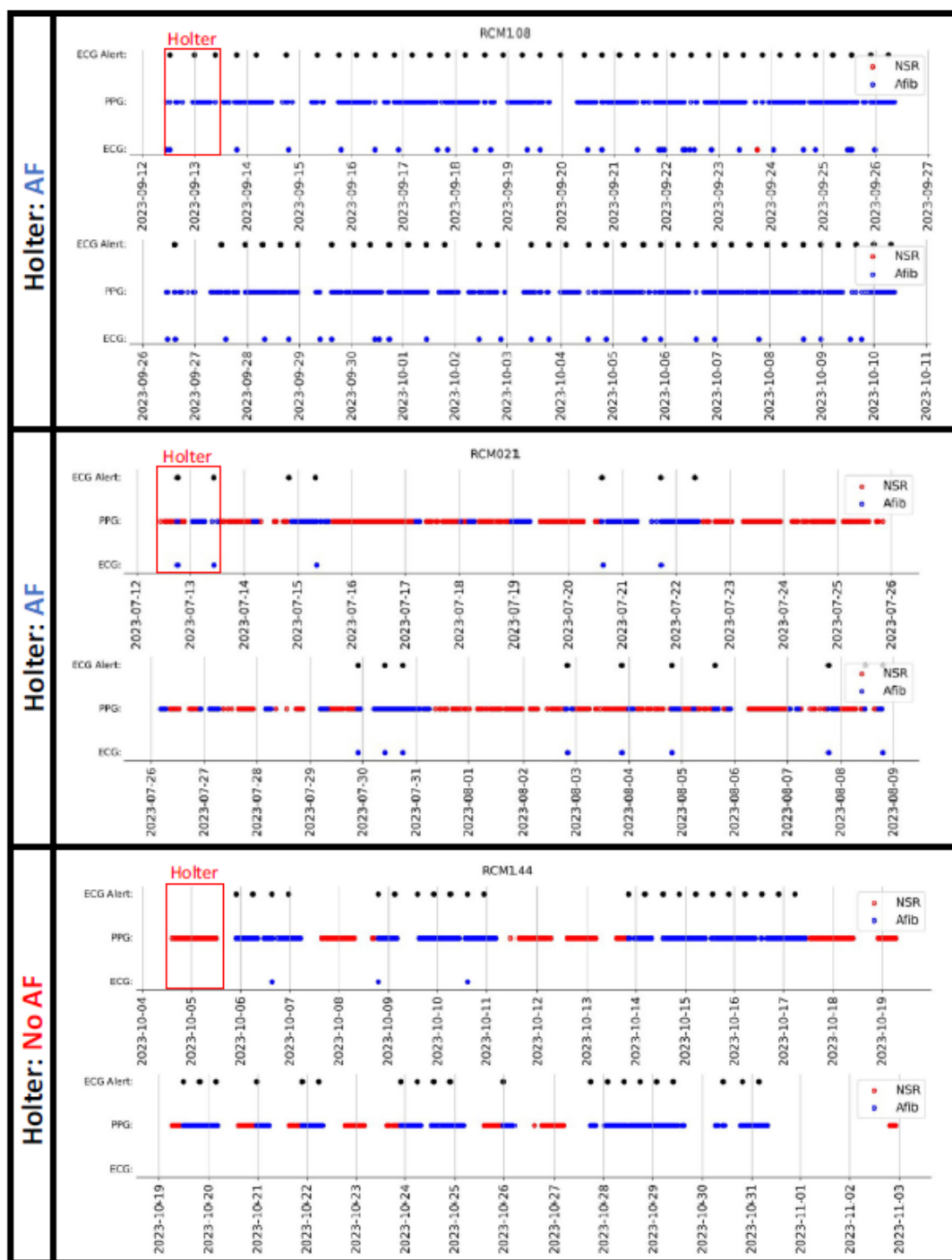


Figura 4.1: Ciascun pannello raccoglie i dati relativi a un paziente collezionati nei 28 giorni di studio. In tutti e tre i pazienti è stata rilevata FA attraverso il dispositivo CW2, ma solo nei primi due è stata rilevata anche attraverso l'Halter. La linea rossa e blu rappresenta la classificazione del ritmo ottenuta attraverso il segnale PPG, rossa nel caso di ritmo sinusale normale e blu nel caso di FA. I pallini neri subito sopra indicano che in quella circostanza è stato eseguito un ECG [31].

Il rilevamento della FA tramite PPG si basa sull'algoritmo Happitech (Figura 4.2), un algoritmo di IA sviluppato da Happitech (azienda olandese che si occupa di sviluppare soluzioni di fotoplethysmografia per smartphone applicate al monitoraggio della salute

cardiovascolare). Gli elementi fondamentali dell'algoritmo Happitech sono la rilevazione dei picchi per misurare gli intervalli RR, la qualità del segnale e la classificazione del ritmo. Nel caso della FA è particolarmente importante che la qualità del segnale PPG sia molto buona in quanto la presenza di rumore e artefatti da movimento possono portare a una scorretta classificazione del ritmo. L'addestramento dell'algoritmo è avvenuto selezionando 2560 registrazioni provenienti da una campagna di donazione dati online svoltasi a livello mondiale denominata "Heart for Heart" [32]. Le registrazioni PPG di 90 secondi così ottenute sono state suddivise in tre finestre da 30 secondi. Attraverso una SVM ciascuna finestra è stata classificata come segnale di alta, media o bassa qualità in base alla forma d'onda e alle vibrazioni e, successivamente, come ritmo sinusale, FA o indeterminato in base a caratteristiche del segnale, quali parametri riguardanti la variabilità della frequenza cardiaca e l'ampiezza dei picchi. Infine, ciascuna registrazione completa di 90 secondi è stata classificata come ritmo sinusale, FA o indeterminata se almeno 2 finestre appartenevano alla stessa categoria [32].

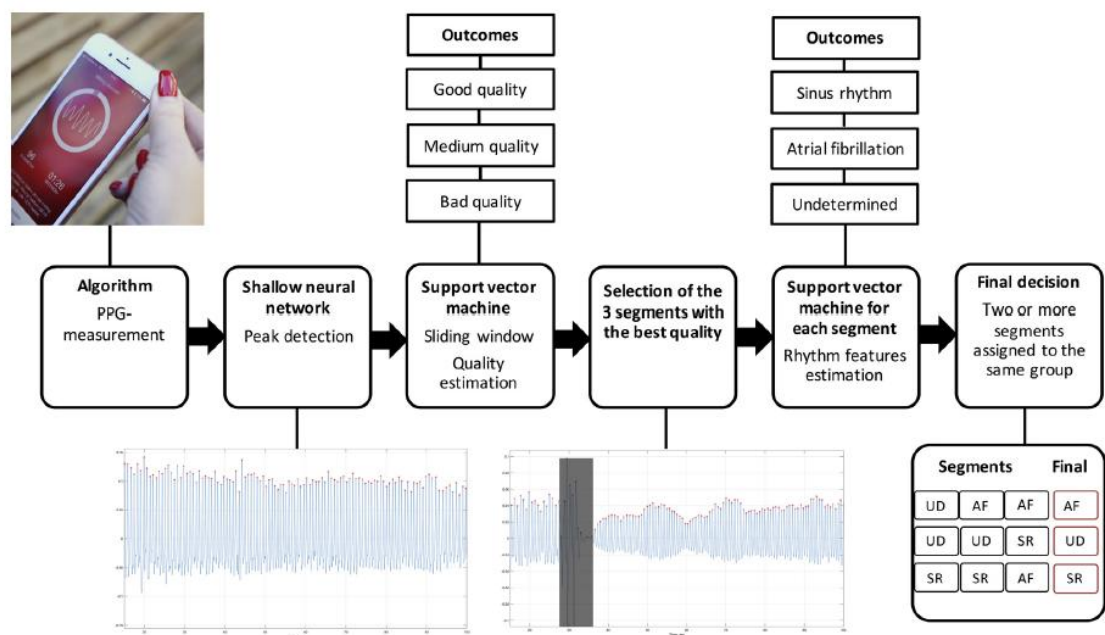


Figura 4.2: Algoritmo Happitech: flusso di lavoro [32].

Le performance ottenute dall'algoritmo vengono valutate attraverso il calcolo di specificità, sensibilità, valore predittivo positivo (PPV) e valore predittivo negativo (NPV).

La sensibilità rappresenta la probabilità che un paziente con FA rilevata dall'Holter venga identificato come positivo anche dal dispositivo indossabile. La sensibilità si calcola come

$$\text{Sensibilità} = \frac{\text{N° pazienti con FA rilevata dal dispositivo e confermata dall'Holter}}{\text{N° pazienti con FA confermata dall'Holter}}.$$

La specificità rappresenta la probabilità che un paziente senza FA rilevata dall'Holter venga identificato come negativo anche dal dispositivo indossabile. La specificità si calcola come

$$\text{Specificità} = \frac{\text{N° pazienti senza FA rilevata dal dispositivo e confermata dall'Holter}}{\text{N° pazienti senza FA confermata dall'Holter}}.$$

Il PPV rappresenta la probabilità che un paziente identificato come positivo dal dispositivo indossabile abbia effettivamente FA confermata dall'Holter. Il PPV si calcola come

$$\text{PPV} = \frac{\text{N° pazienti con FA rilevata dal dispositivo e confermata dall'Holter}}{\text{N° pazienti positivi identificati dal dispositivo}}.$$

Il NPV rappresenta la probabilità che un paziente identificato come negativo dal dispositivo indossabile non abbia effettivamente FA confermata dall'Holter. Il NPV si calcola come

$$\text{NPV} = \frac{\text{N° pazienti senza FA rilevata dal dispositivo e confermata dall'Holter}}{\text{N° pazienti negativi identificati dal dispositivo}}.$$

4.1.3 Risultati

Nelle prime 24 ore il dispositivo CW2 è stato indossato contemporaneamente all'Holter e sono state collezionate 103368 finestre da 90 secondi di segnale PPG, di cui 56781 (54.9 %) avevano una qualità del segnale sufficientemente buona per proseguire con l'analisi. L'algoritmo ha ottenuto una specificità del 98.2 % e una sensibilità del 98.8 % rispetto all'Holter. Per quanto riguarda il PPV e NPV, essi sono risultati rispettivamente dell'80.7 % e del 99.9 % (Tabella 4.1).

Tabella 4.1: Matrice di confusione che rappresenta i risultati per ciascuna finestra analizzata sulle righe in base all'algoritmo PPG del dispositivo CW2 e sulle colonne in base all'Holter [31].

	Holter: AF	Holter: non-AF/NSR	Total
CW2-PPG: AF	3898	934	4832
CW2-PPG: NSR	65	51884	51949
Total	3963	52818	56781

Nel periodo complessivo di 28 giorni il rilevamento della FA tramite PPG è stato confermato da ECG a singola derivazione nel 66.8 % dei casi (considerando solo i casi in cui l'ECG sia stato eseguito entro un'ora dall'invio della notifica sullo smartphone del paziente).

La prevalenza della FA nella popolazione dei 150 pazienti ottenuta basandosi sulle registrazioni dell'Holter è del 14.7 % (22 pazienti su 150). Considerando i dati raccolti nell'intero periodo dei 28 giorni dal dispositivo CW2, la prevalenza sale al 19.3 % (29 pazienti su 150), considerando solo i casi di FA confermata da ECG a singola derivazione, e al 26.7 % (40 pazienti su 150), considerando tutti i casi in cui è stata rilevata FA tramite PPG. Questo è dovuto al fatto che non per tutti i pazienti il periodo di 24 ore in cui è stato indossato l'Holter è coinciso con un episodio di FA a causa della natura intermittente di questa patologia.

4.2 Sistema di classificazione dell'ipertensione

4.2.1 Introduzione

Lo studio “Photoplethysmogram-based heart rate and blood pressure estimation with hypertension classification” (Chowdhury et al., 2024) [33] si propone di sviluppare un sistema hardware per la stima della frequenza cardiaca e della pressione sanguigna da segnali PPG basato su field programmable gate array (FPGA). Viene, inoltre, presentato un prototipo di sistema per il rilevamento del livello di ipertensione.

La maggior parte degli studi precedenti a quello riportato, svolti nello stesso ambito di ricerca, aveva l'obiettivo di sviluppare sistemi software. I pochi esempi di implementazioni a livello hardware presenti in letteratura non contengono informazioni sufficienti riguardo le loro prestazioni e il numero di soggetti coinvolti non risulta adeguato a validare i risultati. Lo studio proposto ha, quindi, l'obiettivo di sviluppare un sistema hardware di tipo *point-of-care* che possa essere utilizzato in ambito clinico per la valutazione del paziente e potenzialmente integrato in dispositivi indossabili. I sistemi hardware, infatti, assicurano multifunzionalità e performance elevate a basso costo.

4.2.2 Materiali e metodi

I segnali utilizzati nello studio sono stati presi dal dataset open source “PPG-BP” [34], il quale contiene per ciascun soggetto, oltre ai segnali PPG, anche informazioni su età, sesso, altezza, pressione sistolica e diastolica, frequenza cardiaca e un indice della qualità del segnale (Signal Quality Index, SQI) per ogni registrazione. In totale sono stati coinvolti 219 soggetti e per ogni soggetto sono stati raccolti 3 segmenti di segnale PPG. La frequenza di campionamento utilizzata è 1 KHz e ciascun segmento contiene 2100 campioni (21 secondi). In particolare, sono stati scelti solo i segnali con $SQI \geq 0.8$: a seguito di questa selezione, i soggetti si sono ridotti a 153 e le registrazioni a 331, di cui l'80 % sono state impiegate per l'addestramento e il restante 20 % per il testing.

Il sistema hardware basato su FPGA è stato progettato con Xilinx system generator (XSG) [35], il quale fornisce una suite completa di strumenti software per supportare la progettazione e l'implementazione di dispositivi logici programmabili (Figura 4.3).

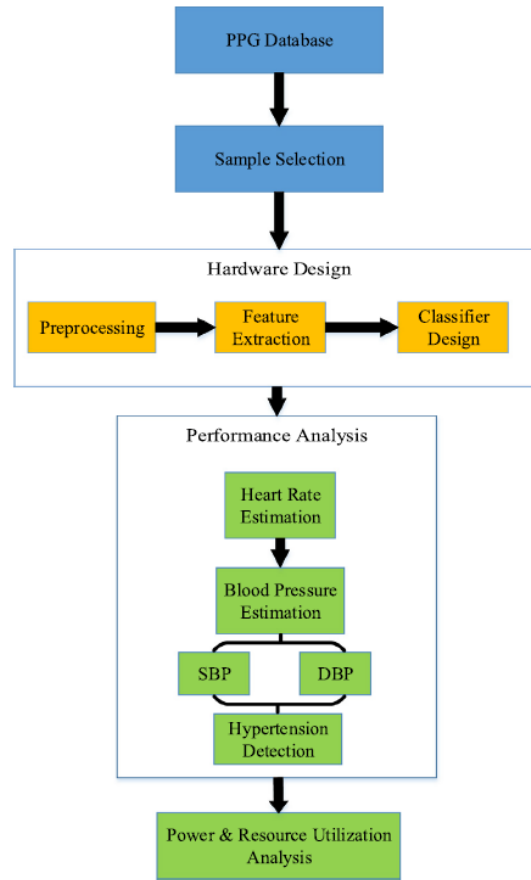


Figura 4.3: Rappresentazione schematica del flusso di lavoro [33].

I segnali PPG subiscono una prima fase di pre-processing per eliminare il rumore e gli artefatti da movimento. In particolare, i segnali PPG vengono normalizzati utilizzando un blocco divisore e successivamente il rumore ad alta frequenza viene eliminato grazie a filtri passa basso a 15 Hz realizzati attraverso filtri Finite Impulse Response (FIR). Infine, viene utilizzata la Fast Fourier Transform (FFT) del segnale per verificare che la rimozione del rumore sia adeguata.

Dai segnali PPG vengono poi estratte diverse feature statistiche: somma, media, energia assoluta, valore quadratico medio (root mean square, RMS), varianza, deviazione standard, indice di asimmetria e curtosi. Testando le diverse combinazioni di queste feature, è stato osservato che i migliori risultati si ottengono dalla combinazione di media, varianza, energia assoluta e RMS. Esse sono definite nel modo seguente:

- media, $\bar{x} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_i$;

- varianza, $\sigma^2 = \frac{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2}{N}$;
- energia assoluta, $AE = \sum_{i=1}^N x_i^2$;
- root mean square, $RMS = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_i^2}$.

dove N è il numero complessivo dei campioni e x_i è il valore dell' i -esimo campione.

Per quanto riguarda la stima della frequenza cardiaca e della pressione sistolica e diastolica a partire dal segnale PPG, è stato implementato un modello di regressione lineare multipla, particolarmente indicata per lo sviluppo di sistemi hardware vista la sua semplicità. Il modello può essere espresso come segue:

$$y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_mx_m,$$

dove y è il valore stimato, b_0 è l'intercetta, $b_1, b_2, \dots, b_m$ sono i coefficienti di regressione e $x_1, x_2, \dots, x_m$ sono i valori delle feature (Figura 4.4).

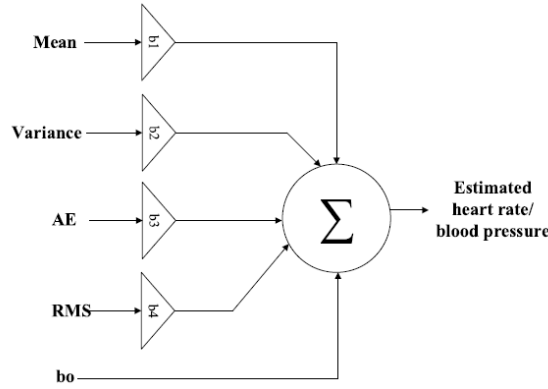


Figura 4.4: Modello di regressione lineare multipla per la stima della frequenza cardiaca e pressione sanguigna [33].

Infine, per sviluppare il sistema di classificazione dell'ipertensione sono state utilizzate la pressione sistolica e diastolica precedentemente stimate. In particolare, le feature statistiche estratte vengono inviate a due modelli di regressione lineare, i quali stimano simultaneamente la pressione sistolica e diastolica, i cui valori vengono poi controllati da due comparatori individuali che si occupano di diagnosticare il livello di ipertensione relativamente a pressione sistolica e diastolica (Figura 4.5). Vengono definite 5 classi di ipertensione:

- la Classe 1 indica ipertensione di grado 2;
- la Classe 2 indica ipertensione di grado 1;
- la Classe 3 indica pre-ipertensione 1;
- la Classe 4 indica pressione sanguigna bassa;
- la Classe 5 indica pressione sanguigna normale.

Il comparatore finale ha il compito di confrontare gli output dei due comparatori precedenti e definire il livello di ipertensione secondo quanto riportato nella Tabella 4.2.

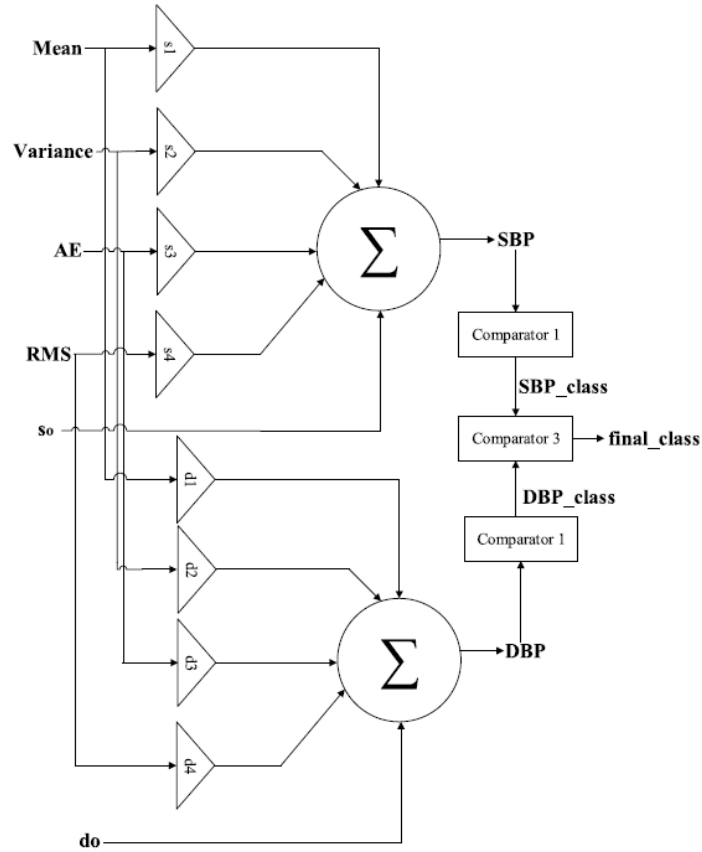


Figura 4.5: Architettura del sistema di classificazione dell'ipertensione [33].

Tabella 4.2: Categorie della pressione sanguigna [33].

Blood pressure category	Systolic blood pressure (mm Hg)	Or	Diastolic blood pressure (mm Hg)
Low	<90	OR	<60
Normal	<120	And	<80
Prehypertension	120–139	Or	80-89
Stage 1 hypertension	140–159	Or	90-99
Stage 2 hypertension	> 160	Or	>100

Le performance del sistema vengono valutate attraverso il calcolo dell'accuratezza. Essa rappresenta la probabilità che il livello di ipertensione venga rilevato correttamente e si calcola come

$$\text{Accuratezza} = \frac{\text{N}^\circ \text{ di casi correttamente classificati}}{\text{N}^\circ \text{ totale di casi valutati}}.$$

4.2.3 Risultati

La frequenza cardiaca viene stimata dal modello commettendo un errore medio assoluto di 3.17 ± 2.79 bpm con un errore percentuale del 4.3 %. Rispetto ai valori reali, l'errore medio assoluto commesso dal modello presentato nella stima della pressione sistolica è di 4.75 ± 2.78 mmHg con un errore percentuale del 3.73 % rispetto ai valori reali, mentre per la pressione diastolica è di 3.34 ± 2.6 mmHg con un errore del 4.6 % rispetto ai valori reali. Selezionando in modo casuale 66 registrazioni PPG, il modello ha classificato correttamente il livello di ipertensione in 61 casi: complessivamente ha previsto correttamente il livello di ipertensione con un'accuratezza del 92.42 %. Il sistema hardware proposto raggiunge di fatto un'accuratezza maggiore rispetto a diversi altri studi precedenti condotti a livello software e lo fa utilizzando un minor numero di feature (Tabella 4.3).

Tabella 4.3: Confronto con studi precedenti [33].

Reference	Features	Implementation level	Method	Accuracy
Frederick et al. [36]	-	Software	CNN	80.00 %
Martinez-Ríos et al. [37]	22	Software	SVM	71.42 %
Sadad et al. [38]	30	Software	Decision tree	99.50 %
Evdochim et al. [39]	4	Software	Quadratic SVM	72.90 %
Present study	4	Hardware	Linear regression	92.42 %

4.3 Ricostruzione della pressione arteriosa da segnale PPG

4.3.1 Introduzione

La forma d'onda della pressione sanguigna arteriosa (arterial blood pressure, ABP) e il segnale PPG presentano numerose similitudini, avendo in comune la stessa sorgente, ovvero l'attività cardiaca. Nello studio "Subject-Based Model for Reconstructing Arterial Blood Pressure from Photoplethysmogram" (Tang et al., 2022) [40] viene proposto un modello di deep learning che, attraverso un'architettura W-Net, permette di ricostruire segnali ABP a partire da segnali PPG.

Lo sfigmomanometro (non invasivo) e i cateteri arteriosi (invasivi) sono i due metodi più comunemente utilizzati nella pratica clinica per la misurazione della pressione sanguigna. Il monitoraggio della pressione sanguigna è di fondamentale importanza per la prevenzione di malattie cardiovascolari, quali l'ipertensione. I metodi invasivi, nonostante assicurino un monitoraggio continuo, si accompagnano a numerosi rischi per il paziente. D'altra parte, lo sfigmomanometro permette di misurare solo la pressione sistolica e diastolica. Il segnale ABP, invece, consente di avere accesso a ulteriori informazioni molto utili, tra cui frequenza cardiaca, variabilità della frequenza cardiaca e presenza di aritmie.

Osservando un segnale ABP e un segnale PPG sincronizzati, è facile notare che i due sono profondamente simili. Le feature principali del segnale ABP sono la pressione sistolica (SBP) e la pressione diastolica (DBP), le quali permettono la classificazione della pressione sanguigna. La forma d'onda del segnale ABP presenta una fase sistolica e una fase diastolica, indicate rispettivamente in blu e in rosso in Figura 4.6, separate dall'incisura dicrotica. Come abbiamo già visto nei capitoli precedenti, il segnale PPG presenta le stesse fasi. È, quindi, ragionevole ipotizzare la ricostruzione del segnale ABP dal segnale PPG.

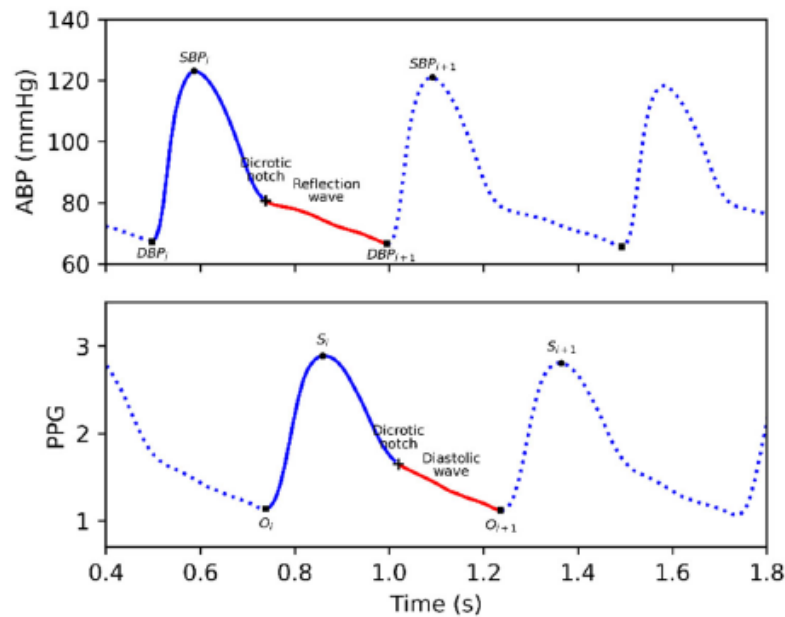


Figura 4.6: Confronto tra segnale ABP (in alto) e PPG (in basso) sincronizzati [40].

4.3.2 Materiali e metodi

Il set di dati utilizzato deriva dal database MIMIC II [41] ed è costituito da 12000 registrazioni di diversa lunghezza comprendenti segnali PPG, ABP ed ECG (derivazione II, elettrodo negativo sul braccio destro ed elettrodo positivo sulla gamba sinistra) sincronizzati, campionati alla frequenza di 125 Hz. Per lo scopo particolare dello studio, sono stati analizzati unicamente i segnali PPG e ABP. Dopo aver rimosso le registrazioni di durata inferiore a 8 minuti e quelle con valore massimo nel segnale

ABP superiore a 200 mmHg, il numero di registrazioni si è ridotto a 2064, di cui sono state utilizzate solo le prime 500.

Per prima cosa i segnali PPG e ABP subiscono una fase di pre-processing. I segnali PPG vengono sottoposti a *detrending* per rimuovere il trend dovuto agli artefatti da movimento, mentre i segnali ABP vengono sottoposti a *scaling*, ovvero vengono divisi per 200 in modo tale che i valori rientrino approssimativamente nell'intervallo $[0, 1]$. Successivamente, i segnali PPG e ABP vengono suddivisi in segmenti di 8.192 secondi (1024 campioni) sovrapposti per il 75%. Infine, l'80% dei segmenti così generati viene destinato all'addestramento del modello e il restante 20% al testing. La Figura 4.7 mostra il diagramma di flusso impiegato nello studio.

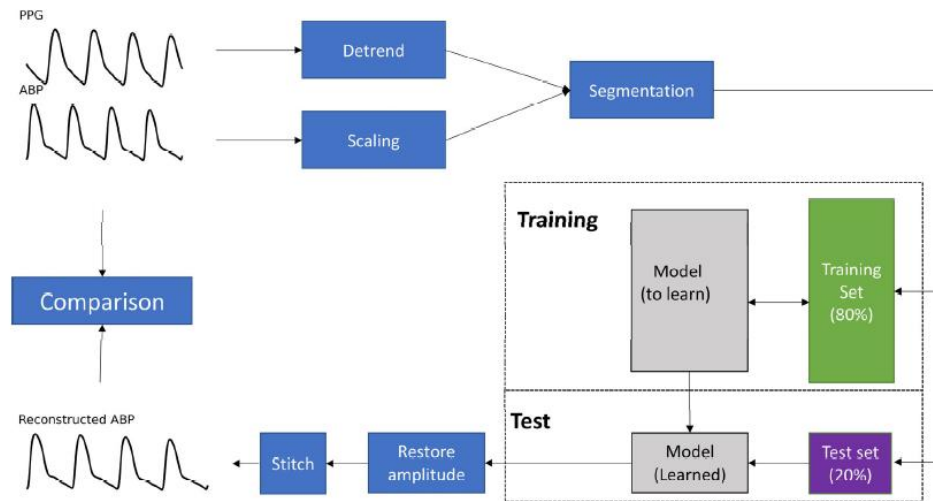


Figura 4.7: Diagramma di flusso [40].

Il modello di DL proposto consiste in una CNN costituita da due blocchi U-Net concatenati che nel complesso prende il nome di W-Net: il nome di questa architettura deriva dalla forma caratteristica della rete neurale (Figura 4.8). Il primo blocco U-Net funge da encoder, mentre il secondo funge da decoder per ricostruire il segnale ABP dal PPG. Essendo una CNN, nell'architettura sono presenti convolution layer e pooling layer. Le funzioni di attivazione utilizzate sono Tanh e LeakyReLU. Come metodo di ottimizzazione è stata utilizzata la tecnica Adaptive Moment Estimation (Adam).

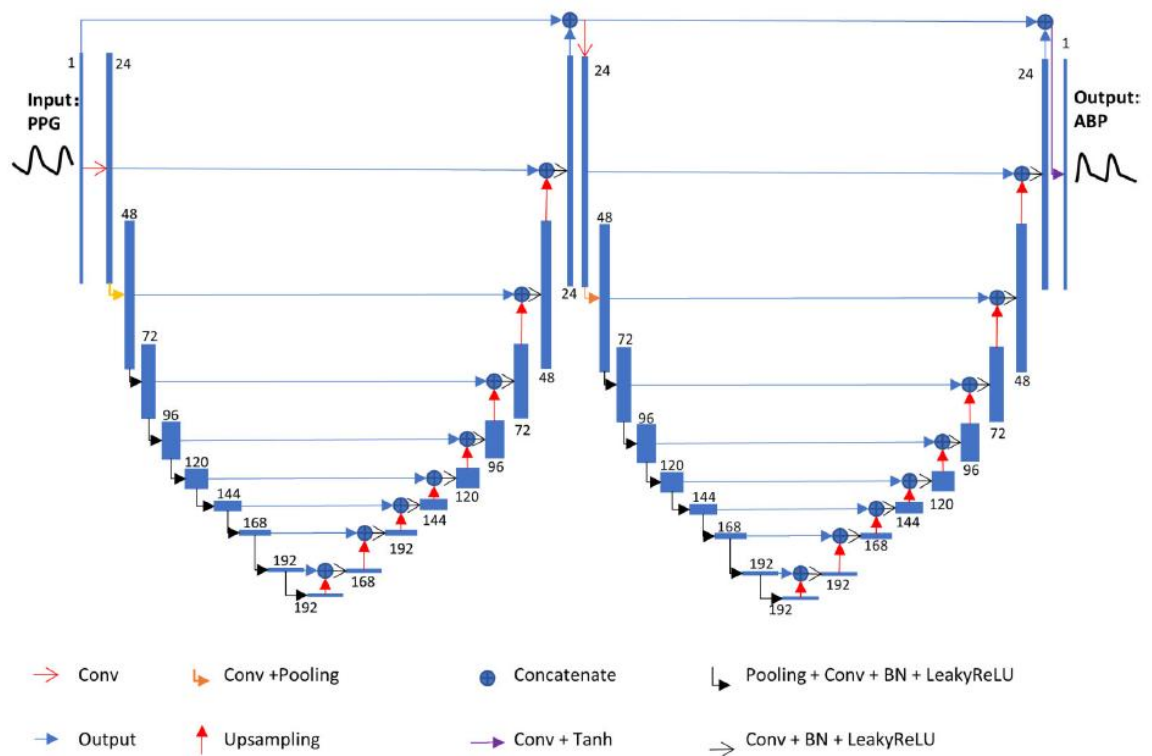


Figura 4.8: Rappresentazione dell'architettura della rete neurale proposta [40].

I valori dell'output della rete sono compresi nell'intervallo $[0, 1]$ a seguito del processo di scaling a cui sono stati sottoposti i segnali ABP nella fase di pre-processing: gli output vengono, quindi, moltiplicati per 200 al fine di ripristinare l'ampiezza effettiva del segnale. In particolare, l'output del modello consiste in segmenti ABP costituiti da 1024 campioni con una sovrapposizione del 75 % tra due segmenti consecutivi: per ricostruire un segnale ABP continuo è, perciò, necessario unire i segmenti tra loro eliminando le sovrapposizioni.

Le performance del modello sono state valutate in riferimento a 3 diversi metodi.

Metodo I. Viene utilizzata l'architettura W-Net e come input del modello esclusivamente il segnale PPG.

Metodo II. Viene utilizzata l'architettura W-Net e come input del modello 3 segnali distinti: PPG, derivata prima (velocity PPG, VPG) e derivata seconda (acceleration PPG, APG) del PPG. La derivata prima e seconda del segnale PPG vengono calcolate prima che questo sia segmentato nella fase di pre-processing.

Metodo III. Viene utilizzata unicamente la metà di sinistra dell'architettura W-Net e come input del modello 3 segnali distinti: PPG, VPG e APG. Questo terzo metodo è utile per confrontare le performance dell'architettura W-Net rispetto al singolo blocco U-Net.

I tre metodi vengono messi a confronto valutando l'errore quadratico medio (Root Mean Square Error, RMSE), l'errore assoluto medio (Mean Absolute Error, MAE) e il coefficiente di Pearson di ciascun approccio.

Il RMSE rappresenta lo scostamento medio dei valori predetti dal modello rispetto ai valori reali e si calcola come la radice quadrata della media degli errori quadratici

$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \hat{x}_i)^2},$$

dove n è il numero totale di osservazioni, x_i sono i valori reali e $\hat{x}_i$ sono i valori predetti. Nel calcolo del RMSE gli errori più grandi hanno un peso maggiore.

Il MAE rappresenta la distanza in valore assoluto tra i valori predetti e quelli reali e si calcola come

$$MAE = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n |x_i - \hat{x}_i|.$$

Il coefficiente di Pearson è un indice che misura la forza e la direzione della relazione lineare tra due variabili quantitative. Esso può assumere valori compresi tra -1 e +1: i valori -1 e +1 indicano, rispettivamente, una correlazione negativa e positiva forte, mentre il valore 0 indica l'assenza di una relazione lineare. Il coefficiente di Pearson si calcola come

$$r = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}},$$

dove n è il numero totale di osservazioni, x_i e y_i sono i valori delle variabili e $\bar{x}$ e $\bar{y}$ sono i loro valori medi.

4.3.3 Risultati

Dalla Tabella 4.4 è possibile osservare come le performance migliori siano state ottenute dai Metodi I e II, evidenziando il fatto che l'utilizzo dell'architettura W-Net composta da due blocchi U-Net concatenati permette di migliorare le prestazioni rispetto al singolo blocco U-Net.

Tabella 4.4: Confronto delle performance del modello ottenute utilizzando 3 diversi metodi [40].

	Net Architecture	Inputs	rmse (mmHg)	MAE _{SBP} (mmHg)	MAE _{DBP} (mmHg)	Pearson's r
Methods I	W-net	PPG	2.236 ± 1.551	2.602 ± 1.886	1.450 ± 1.330	0.995 ± 0.014
Methods II	W-net	PPG + VPG + APG	2.234 ± 1.523	2.627 ± 2.035	1.567 ± 1.432	0.995 ± 0.013
Methods III	U-net	PPG + VPG + APG	4.873 ± 2.357	3.248 ± 2.246	2.187 ± 1.859	0.974 ± 0.029

Per quanto riguarda l'RMSE, esso risulta più che dimezzato passando da 4.873 mmHg per il Metodo III a 2.236 mmHg e 2.34 mmHg per i Metodi I e II rispettivamente.

I Metodi I e II presentano un coefficiente di Pearson medio di 0.995, confermando, così, che i segnali ABP ricostruiti sono altamente correlati a quelli di riferimento.

5 Capitolo 5

Discussioni e Conclusioni

Nel capitolo precedente sono stati riportati tre diversi esempi di applicazione della fotoplethysmografia per il rilevamento e il monitoraggio continuo e non invasivo della fibrillazione atriale e dell'ipertensione. A seguito di un'analisi della più recente letteratura scientifica, infatti, è emerso che le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di morte nel mondo e, in questo lavoro di tesi, è stato scelto di porre particolare attenzione alla fibrillazione e all'ipertensione a causa dei trend epidemiologici sempre crescenti degli ultimi decenni.

Di seguito saranno riportate le principali discussioni relative agli articoli scientifici presentati nel Capitolo 4.

Lo studio “Ambulatory atrial fibrillation detection and quantification by wristworn AI device compared to standard holter monitoring” (Vliet et al., 2025) [31] dimostra che il dispositivo indossabile da polso CW2 presenta, , un'elevata specificità e sensibilità per l'individuazione della FA basato su PPG se confrontato a un Holter 24 ore. È fondamentale osservare che il dispositivo studiato ha permesso di ottenere buone performance pur lavorando in un contesto ambulatoriale e *real-world*, dato che è stato indossato dai soggetti in modo continuativo durante le loro attività quotidiane, mentre la maggior parte degli studi condotti nello stesso ambito di ricerca prevedono che le registrazioni del segnale PPG siano effettuate in ambienti clinici controllati. La principale caratteristica innovativa del dispositivo CW2 è rappresentata dalla compresenza di sensori PPG, che permettono un monitoraggio continuo, ed ECG a singola derivazione, che permette di confermare la diagnosi di FA, fornendo ai cardiologi uno strumento a loro molto familiare con cui interfacciarsi. Nelle prime 24 ore solo il 54.9 % delle finestre PPG registrate aveva una qualità sufficientemente buona da poter essere analizzata a causa di artefatti da movimento. Considerando, invece, i 28 giorni complessivi di utilizzo del dispositivo, la percentuale sale al 72.5 %: questo potrebbe essere dovuto al fatto che, con il passare del tempo, i pazienti hanno avuto modo di abituarsi al dispositivo e indossarlo con costanza seguendo le istruzioni. Il dispositivo CW2 permette, inoltre, di misurare diversi parametri, quali frequenza cardiaca, SpO₂, frequenza respiratoria, pressione sanguigna non invasiva e dati dall'accelerometro, consentendo così di ottenere informazioni utili non solo al rilevamento e monitoraggio della FA, ma anche della salute cardiovascolare in generale. Oltre ai numerosi aspetti positivi sopra descritti, è necessario riportare anche alcune limitazioni dello studio in analisi. Il contesto ambulatoriale e *real-world* in cui

è stato condotto lo studio ha determinato lo scarto di una parte considerevole dei dati PPG raccolti: questo potrebbe aver influenzato in negativo i risultati dello studio. Mediamente sono stati necessari 1.7 ± 3.8 tentativi per ottenere un ECG a singola derivazione analizzabile e, inoltre, solo il 66.8 % degli ECG a singola derivazione eseguiti ha confermato la presenza di FA, mentre la sensibilità e specificità del rilevamento della FA basato su PPG presenta valori superiori al 95 %: questo potrebbe indicare il fatto che alcuni episodi di FA parossistica potrebbero essersi riconvertiti a ritmo sinusale normale nell'intervallo di tempo tra l'alert del rilevamento di FA tramite PPG e l'esecuzione dell'ECG a singola derivazione. Risulta, quindi, di fondamentale importanza studiare in modo approfondito come questo intervallo di tempo impatta sulla precisione del dispositivo. Infine, sarebbe opportuno condurre uno studio di coorte su un'ampia popolazione affetta da FA, che includa tutti i punteggi Fitzpatrick, e in riferimento a un periodo di confronto con il gold standard di durata maggiore, per avere un'ulteriore conferma dei risultati ottenuti.

Lo studio "Photoplethysmogram-based heart rate and blood pressure estimation with hypertension classification" (Chowdhury et al., 2024) [33] presenta un sistema hardware basato su FPGA per la stima della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa e per la classificazione del livello di ipertensione. I risultati dello studio dimostrano come le performance ottenute dal sistema analizzato siano migliori rispetto a quelle riportate in studi precedenti condotti nello stesso ambito di ricerca, ma attraverso modelli software. Inoltre, lo studio presentato dispone di un campione di soggetti più ampio rispetto agli studi precedenti. Il sistema hardware realizzato potrebbe avere la potenzialità di estrarre ulteriori feature, ma il consumo energetico statico associato a queste operazioni aggiuntive è considerato ancora troppo elevato. È, quindi, necessario continuare a lavorare sul sistema per migliorarne le prestazioni energetiche. Nonostante questo, si ritiene possibile l'applicazione del sistema progettato in dispositivi indossabili e apparecchiature mediche.

Nello studio "Subject-Based Model for Reconstructing Arterial Blood Pressure from Photoplethysmogram" (Tang et al., 2022) [40] viene descritta una rete neurale caratterizzata da un'architettura W-Net per la ricostruzione del segnale ABP a partire dal segnale PPG. Il principale vantaggio del modello proposto, rispetto ad altri tipi di modelli che compiono la stessa operazione, è rappresentato dal fatto che esso è in grado di valutare la somiglianza globale tra il segnale ABP ricostruito e quello di riferimento. Trattandosi di serie temporali, infatti, la somiglianza di punti caratteristici locali, come la pressione sistolica e diastolica, pur essendo fondamentale, non rappresenta la somiglianza globale. L'elevato coefficiente di Pearson ottenuto dal modello conferma l'elevato grado di correlazione presente tra i segnali ABP ricostruiti e quelli di riferimento. Va, però, sottolineato che nello studio non è stata verificata la consistenza dell'incisura dicrotica e dell'onda di riflessione tra il segnale ABP ricostruito e quello di riferimento. Questo a causa della difficoltà intrinseca nell'estrazione dell'incisura dicrotica, dovuta alla sua morfologia estremamente variabile in quanto legata alle condizioni fisiologiche e patologiche specifiche del paziente. La limitazione principale dello studio è rappresentata dal fatto che vengono

analizzati unicamente modelli *subject-specific*. I motivi di questa scelta sono fondamentalmente due: da una parte c'è il fatto che la presenza di patologie circolatorie diverse può contribuire a modificare la forma d'onda dei segnali ABP e PPG; dall'altra c'è il fatto che soggetti diversi possono presentare ritardi temporali diversi tra segnale PPG e ABP. Queste due considerazioni implicano che il modello debba essere addestrato a riconoscere diverse forme e ritardi dei segnali. Sarà quindi necessario continuare a lavorare sul modello per perfezionarlo e permetterne l'applicazione a più soggetti.

In conclusione, il lavoro di tesi presentato riporta tre casi d'uso che illustrano diverse modalità attraverso le quali la fotoplethysmografia può essere applicata al rilevamento e monitoraggio di malattie cardiovascolari, quali la fibrillazione atriale e l'ipertensione. L'analisi dei risultati ottenuti dai tre diversi studi ha permesso di mettere in luce aspetti positivi e limitazioni dell'utilizzo del PPG. Le potenzialità dell'applicazione della fotoplethysmografia a dispositivi indossabili da polso sono numerose: si tratta infatti di dispositivi che, non essendo percepiti dai pazienti come dispositivi medici, possono essere facilmente indossati da una vastissima fetta della popolazione nel corso dell'intera giornata e durante lo svolgimento delle normali attività quotidiane. In questo modo si ha la possibilità di raccogliere dati riguardanti svariati parametri (SpO_2 , frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, pressione sanguigna) da remoto e in modo continuo, con l'enorme vantaggio di poter monitorare nel tempo l'evoluzione delle condizioni di salute del paziente. Questo approccio permette, così, di attuare protocolli di prevenzione per identificare precocemente eventuali campanelli d'allarme o, nel caso di pazienti in cui la patologia sia già stata diagnosticata, consente di raccogliere informazioni utili per stabilire in modo mirato ed efficace il tipo di trattamento. L'utilizzo di dispositivi indossabili in un contesto *real-world*, però, comporta anche alcune difficoltà, dovute principalmente agli artefatti da movimento: è indubbio, infatti, che i gesti e i movimenti del polso che normalmente vengono compiuti durante lo svolgimento delle attività di tutti i giorni, determinando un movimento relativo tra sensore e soggetto, costituiscono un'inevitabile fonte di rumore che può rendere il segnale PPG non utilizzabile. Sarà, quindi, di fondamentale importanza per gli studi futuri indirizzare il problema degli artefatti da movimento, garantendo una corretta pressione di contatto tra sensore e soggetto per limitare il più possibile la distorsione del segnale [4]. Inoltre, è stato dimostrato che i risultati forniti da sensori PPG per la misura della frequenza cardiaca sono meno accurati in riferimento a individui di carnagione più scura: questo è dovuto al fatto che la melanina tende ad assorbire la luce emessa dai sensori PPG alle lunghezze d'onda più corte. Risulta quindi necessario sviluppare sensori PPG dotati di diverse lunghezze d'onda tra le quali poter scegliere in base alle diverse applicazioni e condurre studi su popolazioni più ampie che includano soggetti rappresentativi di tutti i punteggi di Fitzpatrick [4]. La presenza contemporanea sullo stesso dispositivo di sensori PPG ed ECG a singola derivazione rappresenta un'innovazione di interesse notevole in quanto, a seguito del rilevamento di un episodio di FA da parte della tecnologia PPG, consente di andare a confermare la diagnosi eseguendo un ECG a singola derivazione: in questo

modo il medico cardiologo che ha in cura il paziente dispone di un mezzo a lui molto familiare a supporto del processo di diagnosi e trattamento. Dunque, questo tipo di dispositivi indossabili, pur non sostituendosi al normale iter diagnostico previsto dalle linee guida in uso nella pratica clinica tradizionale, possono rappresentare uno strumento complementare dal valore significativo sia per i pazienti, che per i medici. Sarà obiettivo di studi futuri valutare qual è l'intervallo di tempo massimo entro il quale può essere eseguito un ECG a singola derivazione che possa confermare correttamente la diagnosi di FA ottenuta tramite i sensori PPG. Data la natura intrinsecamente variabile della patologia, l'ECG deve essere eseguito in modo tempestivo o c'è il rischio che l'episodio di FA non venga identificato a causa della modifica del ritmo cardiaco irregolare a ritmo sinusale normale. Infine, per quanto riguarda l'utilizzo di reti neurali per la ricostruzione del segnale ABP a partire dal segnale PPG, sarà di fondamentale importanza per gli sviluppi futuri l'implementazione di modelli capaci di ottenere risultati soddisfacenti anche in popolazioni e contesti profondamente eterogenei, dal punto di vista delle caratteristiche fisiologiche e patologiche.

In sintesi, questo lavoro di tesi ha messo in evidenza come lo sviluppo della fotopletiografia costituisca un'importante risorsa per l'avanzamento nella ricerca di nuove tecniche per il rilevamento e il monitoraggio non invasivo delle malattie cardiovascolari. Dagli studi analizzati emerge la potenzialità di questa tecnologia di integrare la pratica clinica tradizionale, consentendo di offrire al paziente una soluzione semplice da utilizzare e un approccio personalizzabile. Nonostante alcune criticità riscontrate, riguardanti principalmente gli artefatti da movimento, la necessità di condurre ulteriori studi su larga scala in contesti di vita quotidiana e di sviluppare modelli di IA più robusti, la fotopletiografia rappresenta un valido strumento per la prevenzione e la diagnosi di FA e ipertensione.

6 Bibliografia

- [1] A. V. J. Challoner and C. P. A. Ramsay, “A Photoelectric Plethysmograph for the Measurement Cutaneous Blood Flow of,” 1974.
- [2] J. Park, H. S. Seok, S. S. Kim, and H. Shin, “Photoplethysmogram Analysis and Applications: An Integrative Review,” Mar. 01, 2022, *Frontiers Media S.A.* doi: 10.3389/fphys.2021.808451.
- [3] P. H. Charlton, P. A. Kyriacou, J. Mant, V. Marozas, P. Chowienczyk, and J. Alastruey, “Wearable Photoplethysmography for Cardiovascular Monitoring,” *Proceedings of the IEEE*, vol. 110, no. 3, pp. 355–381, Mar. 2022, doi: 10.1109/JPROC.2022.3149785.
- [4] F. Scardulla *et al.*, “Photoplethysmographic sensors, potential and limitations: Is it time for regulation? A comprehensive review,” Aug. 15, 2023, *Elsevier B.V.* doi: 10.1016/j.measurement.2023.113150.
- [5] J. Allen, “Photoplethysmography and its application in clinical physiological measurement,” Mar. 01, 2007, *Institute of Physics Publishing*. doi: 10.1088/0967-3334/28/3/R01.
- [6] M. Elgendi, “On the Analysis of Fingertip Photoplethysmogram Signals,” 2012.
- [7] Q. Yousef, M. B. I. Reaz, and M. A. M. Ali, “The analysis of PPG morphology: Investigating the effects of aging on arterial compliance,” Dec. 2012. doi: 10.2478/v10048-012-0036-3.
- [8] P. H. Charlton *et al.*, “Assessing hemodynamics from the photoplethysmogram to gain insights into vascular age: a review from VascAgeNet,” *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, vol. 322, no. 4, pp. H493–H522, Apr. 2022, doi: 10.1152/ajpheart.00392.2021.
- [9] A. S. Jose, S. Srivastav, and B. Mehta, “Exploring the repeatability of pulse arrival time in healthy subjects: A test-retest approach,” *Indian J Physiol Pharmacol*, vol. 69, no. 1, pp. 27–33, Jan. 2025, doi: 10.25259/IJPP_149_2024.
- [10] A. Timmis *et al.*, “European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021,” *Eur Heart J*, vol. 43, no. 8, pp. 716–799, 2022, doi: 10.1093/eurheartj/ehab892.
- [11] M. Vaduganathan, G. A. Mensah, J. V. Turco, V. Fuster, and G. A. Roth, “The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk: A Compass for Future Health,” Dec. 20, 2022, *Elsevier Inc.* doi: 10.1016/j.jacc.2022.11.005.

- [12] M. Vinciguerra, D. Dobrev, and S. Nattel, "Atrial fibrillation: pathophysiology, genetic and epigenetic mechanisms," Feb. 01, 2024, *Elsevier Ltd.* doi: 10.1016/j.lanepe.2023.100785.
- [13] I. C. Van Gelder *et al.*, "2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)," *Eur Heart J*, vol. 45, no. 36, pp. 3314–3414, Sep. 2024, doi: 10.1093/eurheartj/ehae176.
- [14] J. A. Joglar *et al.*, "2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines," Jan. 02, 2024, *Lippincott Williams and Wilkins*. doi: 10.1161/CIR.0000000000001193.
- [15] J. Kornej, C. S. Börschel, E. J. Benjamin, and R. B. Schnabel, "Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21st Century: Novel Methods and New Insights," Jun. 19, 2020, *Lippincott Williams and Wilkins*. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316340.
- [16] D. Linz *et al.*, "Atrial fibrillation: epidemiology, screening and digital health," Feb. 01, 2024, *Elsevier Ltd.* doi: 10.1016/j.lanepe.2023.100786.
- [17] B. P. Krijthe *et al.*, "Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060," *Eur Heart J*, vol. 34, no. 35, pp. 2746–2751, Sep. 2013, doi: 10.1093/eurheartj/ehs280.
- [18] J. W. McEvoy *et al.*, "2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension," *Eur Heart J*, vol. 45, no. 38, pp. 3912–4018, Oct. 2024, doi: 10.1093/eurheartj/ehae178.
- [19] A. Chowdhury, D. Das, A. B. M. Eldaly, R. C. C. Cheung, and M. H. Chowdhury, "Photoplethysmogram-based heart rate and blood pressure estimation with hypertension classification," *IPEM-Translation*, vol. 9, p. 100024, Mar. 2024, doi: 10.1016/j.ipemt.2024.100024.
- [20] "Global report on hypertension The race against a silent killer," 2023. Accessed: Jun. 21, 2025. [Online]. Available: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240081062>
- [21] B. Zhou *et al.*, "Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants," *The Lancet*, vol. 398, no. 10304, pp. 957–980, Sep. 2021, doi: 10.1016/S0140-6736(21)01330-1.
- [22] Y. Xu *et al.*, "Artificial intelligence: A powerful paradigm for scientific research," Nov. 28, 2021, *Cell Press*. doi: 10.1016/j.xinn.2021.100179.

- [23] I. H. Sarker, “Machine Learning: Algorithms, Real-World Applications and Research Directions,” May 01, 2021, *Springer*. doi: 10.1007/s42979-021-00592-x.
- [24] L. Alzubaidi *et al.*, “Review of deep learning: concepts, CNN architectures, challenges, applications, future directions,” *J Big Data*, vol. 8, no. 1, Dec. 2021, doi: 10.1186/s40537-021-00444-8.
- [25] A. F. A. H. Alnuaimi and T. H. K. Albaldawi, “An overview of machine learning classification techniques,” in *BIO Web of Conferences*, EDP Sciences, Apr. 2024. doi: 10.1051/bioconf/20249700133.
- [26] C. Piansaddhayanon *et al.*, “Label-free tumor cells classification using deep learning and high-content imaging,” *Sci Data*, vol. 10, no. 1, Dec. 2023, doi: 10.1038/s41597-023-02482-8.
- [27] J. G. Greener, S. M. Kandathil, L. Moffat, and D. T. Jones, “A guide to machine learning for biologists,” Jan. 01, 2022, *Nature Research*. doi: 10.1038/s41580-021-00407-0.
- [28] H. Zhong, G. Loukides, and R. Gwadera, “Clustering datasets with demographics and diagnosis codes,” *J Biomed Inform*, vol. 102, Feb. 2020, doi: 10.1016/j.jbi.2019.103360.
- [29] M. Fatemi, T. W. Killian, J. Subramanian, and M. Ghassemi, “Medical Dead-ends and Learning to Identify High-risk States and Treatments.”
- [30] G. James, D. Witten, T. Hastie, and R. Tibshirani, “An Introduction to Statistical Learning with Applications in R Second Edition,” 2023.
- [31] M. van Vliet *et al.*, “Ambulatory atrial fibrillation detection and quantification by wristworn AI device compared to standard holter monitoring,” *NPJ Digit Med*, vol. 8, no. 1, Dec. 2025, doi: 10.1038/s41746-025-01555-9.
- [32] D. Mol *et al.*, “Performance of an automated photoplethysmography-based artificial intelligence algorithm to detect atrial fibrillation,” *Cardiovasc Digit Health J*, vol. 1, no. 2, pp. 107–110, Sep. 2020, doi: 10.1016/j.cvdhj.2020.08.004.
- [33] A. Chowdhury, D. Das, A. B. M. Eldaly, R. C. C. Cheung, and M. H. Chowdhury, “Photoplethysmogram-based heart rate and blood pressure estimation with hypertension classification,” *IPEM-Translation*, vol. 9, p. 100024, Mar. 2024, doi: 10.1016/j.ipemt.2024.100024.
- [34] Y. Liang, Z. Chen, G. Liu, and M. Elgendi, “A new, short-recorded photoplethysmogram dataset for blood pressure monitoring in China,” *Sci Data*, vol. 5, Feb. 2018, doi: 10.1038/sdata.2018.20.
- [35] “Vivado Design Suite Tutorial Model-Based DSP Design Using System Generator,” 2020. [Online]. Available: www.xilinx.com

- [36] G. Frederick, Y. T, and B. T. A, “PPG Signals for Hypertension Diagnosis: A Novel Method using Deep Learning Models,” Apr. 2023, [Online]. Available: <http://arxiv.org/abs/2304.06952>
- [37] E. Martinez-Ríos, L. Montesinos, and M. Alfaro-Ponce, “A machine learning approach for hypertension detection based on photoplethysmography and clinical data,” *Comput Biol Med*, vol. 145, Jun. 2022, doi: 10.1016/j.combiomed.2022.105479.
- [38] T. Sadad, S. A. C. Bukhari, A. Munir, A. Ghani, A. M. El-Sherbeeney, and H. T. Rauf, “Detection of Cardiovascular Disease Based on PPG Signals Using Machine Learning with Cloud Computing,” *Comput Intell Neurosci*, vol. 2022, 2022, doi: 10.1155/2022/1672677.
- [39] L. Evdochim, D. Dobrescu, S. Halichidis, L. Dobrescu, and S. Stanciu, “Hypertension Detection Based on Photoplethysmography Signal Morphology and Machine Learning Techniques,” *Applied Sciences (Switzerland)*, vol. 12, no. 16, Aug. 2022, doi: 10.3390/app12168380.
- [40] Q. Tang, Z. Chen, R. Ward, C. Menon, and M. Elgendi, “Subject-Based Model for Reconstructing Arterial Blood Pressure from Photoplethysmogram,” *Bioengineering*, vol. 9, no. 8, Aug. 2022, doi: 10.3390/bioengineering9080402.
- [41] M. Saeed *et al.*, “Multiparameter intelligent monitoring in intensive care II: A public-access intensive care unit database,” in *Critical Care Medicine*, Lippincott Williams and Wilkins, 2011, pp. 952–960. doi: 10.1097/CCM.0b013e31820a92c6.