

# POLITECNICO DI TORINO

Laurea Magistrale in Ingegneria Biomedica



**Politecnico  
di Torino**

Tesi di Laurea Magistrale

**Valutazione real-time della qualità dei  
segnali LDV e calcolo della PWV**

**Relatori**

**Prof. Massimo SALVI**

**Prof.ssa Silvia SEONI**

**Candidato**

**Elena TAFURI**

**A.A. 2021/2022**



*Dedicata a mia madre.*

# Sommario

Le malattie cardiovascolari rappresentano la causa del 31% di tutti i decessi globali. Purtroppo numerose sono le difficoltà nel diagnosticarle in modo preventivo, non invasivo e poco costoso in una gran parte della popolazione, in particolare quei soggetti considerati a basso rischio. Esistono però dei marcatori di rischio importanti, tra cui la stiffness aortica. L'attuale tecnica di riferimento per la valutazione della rigidità aortica è la misurazione della Pulse Wave Velocity carotido-femorale (cfPWV, nota anche come PWV aortica, aPWV), che, per la sua importanza in relazione all'ipertensione, è stata inclusa nelle ultime linee guida della European Society of Hypertension-European Society of Cardiology come un indicatore particolarmente rilevante nella valutazione del rischio di malattie cardiovascolari e di morte di un individuo. Il lavoro in oggetto si prefissa come obiettivo quello di sviluppare due algoritmi: uno per la valutazione real-time della qualità del segnale prelevato; uno per il calcolo della Pulse Wave Velocity a partire dalle registrazioni LDV carotido-femorali, prelevate mediante il dispositivo sviluppato dal progetto InSiDe, finanziato dall'EU. Lo sviluppo e la validazione di questi algoritmi sono stati eseguiti sui dati acquisiti mediante il dispositivo CARDIS per uno studio clinico su 100 pazienti condotto al Hopital Europeen Georges Pompidou (HEGP) a Parigi. Nel dettaglio il dataset utilizzato è costituito da 410 registrazioni carotido-femorali e 407 carotido-carotidee. Si è, dunque, realizzato un algoritmo per la valutazione della qualità del segnale che lavora in tempo reale e sfrutta la tecnica del template matching, basata sulla cross-correlazione tra l'accelerazione LDV ed un template, per calcolare uno score continuo con un valore compreso tra 0 e 100 che viene restituito ogni 600 ms. Questo score viene anche adoperato dall'algoritmo per il calcolo della PWV per identificare le epoche di segnale di buona qualità. Anche questo codice fa uso del template matching ma in questo caso con lo scopo di individuare i battiti sufficientemente buoni per il calcolo del parametro in esame. Una volta rilevati i picchi, viene valutato il Pulse Transit Time (PTT) attraverso il metodo dello spectral matching. La PWV è determinata dal rapporto tra la distanza carotido-femorale e il PTT. Analizzando i risultati ottenuti, l'algoritmo real-time per il calcolo della qualità del segnale, è risultato efficace, fedele e atto ad un funzionamento in tempo reale, grazie al suo basso costo computazionale.

Inoltre, dopo aver confrontato la PWV ottenuta mediante l'algoritmo con quella valutata per mezzo di un tonometro, si può affermare che la tecnica wave-form based, che elimina la dipendenza da un punto fiduciale, mostra delle prestazioni molto buone, arrivando ad un'accuratezza elevata nel caso di registrazioni di alta qualità. Presenta, tuttavia, dei limiti nel caso in cui il numero di picchi identificati sia molto basso, cioè quando la traccia acquisita ha una bassa qualità generale, e/o se l'epoca di segnale contenente il picco foot presenta una forma atipica, ovvero se le forme d'onda carotide e femorale sono molto diverse tra loro. Nel complesso i risultati appaiono interessanti e significativi tanto da incoraggiare al proseguimento della ricerca per un'eventuale applicazione degli algoritmi realizzati.

# Indice

<b>Elenco delle tabelle</b>	VIII
<b>Elenco delle figure</b>	IX
<b>Acronimi</b>	XIV
<b>1 Introduzione</b>	1
1.1 Le malattie cardiovascolari . . . . .	1
1.2 La Pulse Wave Velocity (PWV) . . . . .	2
1.3 Progetto InSiDe . . . . .	4
1.3.1 Struttura dispositivo dimostratore InSiDe . . . . .	5
1.3.2 Obiettivo progetto InSiDe . . . . .	6
1.4 Obiettivo . . . . .	6
<b>2 La rigidità aortica e la PWV</b>	8
2.1 Indicatori non invasivi di stiffness . . . . .	8
2.1.1 Definizione PWV e principi teorici della velocità dell'onda sfigmica . . . . .	8
2.2 Rigidità aortica e fattori di rischio cardiovascolare . . . . .	11
2.2.1 L'età . . . . .	11
2.2.2 Ipertensione . . . . .	13
2.2.3 Diabete mellito . . . . .	14
2.2.4 Sindrome metabolica . . . . .	14
2.2.5 Ipercolesterolemia . . . . .	15
2.2.6 Fumo di sigaretta . . . . .	15
2.3 Interpretazione della PWV: Rigidità aortica ed eventi cardiovascolari	15
2.4 Valori di riferimento . . . . .	17
<b>3 Stato dell'arte</b>	20
3.1 Rigidità arteriosa regionale . . . . .	20
3.2 Misurazione della PWV . . . . .	20

3.2.1	Calcolo del PTT . . . . .	22
3.2.2	Calcolo del percorso carotido-femorale . . . . .	23
3.3	Metodiche per il calcolo della PWV . . . . .	25
3.3.1	Metodiche tonometriche . . . . .	25
3.3.2	Metodiche ultrasonografiche . . . . .	27
<b>4</b>	<b>Materiali e metodi</b>	<b>28</b>
4.1	Il dispositivo CARDIS . . . . .	28
4.2	Database utilizzato . . . . .	29
4.3	Visual score dei dati . . . . .	29
4.4	Invio dati e input degli algoritmi . . . . .	30
4.5	Calcolo dell'accelerazione e sviluppo del filtro . . . . .	31
4.6	Algoritmo real-time di quality check e Continue Score . . . . .	37
4.6.1	Calcolo del parametro <i>QScore</i> . . . . .	40
4.6.2	Calcolo del parametro <i>corr_funct_hp_mean</i> . . . . .	40
4.6.3	Calcolo score continuo . . . . .	40
4.7	Calcolo Pulse Wave Velocity . . . . .	44
4.7.1	Input dell'algoritmo . . . . .	44
4.7.2	Template matching e rilevamento dei picchi . . . . .	45
4.7.3	Spectral matching e calcolo del ritardo . . . . .	46
4.7.4	Calcolo della PWV . . . . .	47
<b>5</b>	<b>Interfaccia Grafica Utente</b>	<b>49</b>
5.1	Comunicazione hardware-software . . . . .	49
5.2	Struttura GUI . . . . .	51
5.2.1	Interfaccia PWV . . . . .	51
<b>6</b>	<b>Risultati e discussione</b>	<b>56</b>
6.1	Risultati filtraggio . . . . .	56
6.2	Risultati algoritmo per il calcolo del Continue Score real-time . . . . .	59
6.3	Tecnica adoperata per la validazione dell'algoritmo per il calcolo della PWV . . . . .	60
6.3.1	Calcolo manuale PTT . . . . .	60
6.3.2	Algoritmo per il calcolo del PTT basato sulla differenza degli indici . . . . .	61
6.4	Risultati algoritmo per il calcolo della PWV . . . . .	61
6.4.1	Risultati ottenuti usando tracce di accelerazione LDV ricampionate a 1 kHz . . . . .	62
6.4.2	Risultati ottenuti usando tracce di accelerazione LDV non ricampionate a 10kHz . . . . .	66
6.5	Discussione dei risultati . . . . .	69

<b>7 Conclusioni e sviluppi futuri</b>	<b>72</b>
<b>Bibliografia</b>	<b>74</b>



# Elenco delle tabelle

2.1	<i>Indicatori non invasivi di stiffness/compliance arteriosa [9]. . . . .</i>	9
2.2	<i>Condizioni cliniche associate ad un'aumentata stiffness arteriosa[9].</i>	12
2.3	<i>Studi prospettici che documentano il significato prognostico indipendente della velocità dell'onda sfigmica[9]. . . . .</i>	16
2.4	<i>Distribuzione dei valori di Pulse Wave Velocity (m/s) nella popolazione "normale" (n=1455) in accordo alla categoria d'età (valori "normali") [8]. . . . .</i>	18
2.5	<i>Distribuzione dei valori medi di Pulse Wave Velocity (m/s) nella popolazione di riferimento, in accordo alle categorie di pressione e di età (valori di riferimento, n=11092) [8]. . . . .</i>	19
3.1	<i>Strumenti e metodi utilizzati per determinare la rigidità arteriosa regionale [8]. . . . .</i>	21
3.2	<i>Metodi principali proposti per la misura del percorso nella valutazione PWV [6]. . . . .</i>	25
4.1	<i>Scala di valutazione a 5 livelli di valori Qvis [1]. . . . .</i>	30
4.2	<i>Valori SNR in dB per i canali migliori di una registrazione carotido-carotidea per diversi ordini del filtro FIR. L'SNR è stato calcolato sia per l'accelerazione calcolata su una traccia LDV di 20 s, sia per quella ricavata attuando un filtraggio a blocchi di 200 campioni con l'aggiornamento delle condizioni iniziali. . . . .</i>	33

# Elenco delle figure

1.1	<i>Distribuzione del carico di CVD dovuto a infarti, ictus e altre malattie cardiovascolari nei maschi (a sinistra) e nelle femmine (a destra) nella popolazione dell'UE (European Cardiovascular Disease Statistics 2017)[1]. . . . .</i>	2
1.2	<i>La rigidità arteriosa può essere misurata come la PWV carotido-femorale basata su due misurazioni adiacenti sull'arteria carotide; la stenosi arteriosa può essere misurata come le vibrazioni indotte dalla turbolenza nella sede della stenosi; i pattern di contrazione cardiaca e la dissincronia possono essere rilevati come vibrazioni sulla superficie della pelle simili all'auscultazione. L'immagine in basso a destra mostra il principio di un laser doppler basato su un interferometro Mach-Zehnder [2]. . . . .</i>	3
1.3	<i>Progetto InSiDe [2]. . . . .</i>	4
1.4	<i>Il dispositivo previsto LDV portatile che sarà sviluppato in InSiDe formato da un manipolo master ed un manipolo slave [2]. . . . .</i>	5
1.5	<i>(a) Diagramma di sistema del manipolo master; (b) Rappresentazione schematica dei componenti principali del pacchetto fotonico [2]. . . . .</i>	6
2.1	<i>Onda sfigmica in aorta analizzata nel dominio del tempo. L'ampiezza dell'onda corrisponde alla pressione differenziale (pulse pressure, PP), e la frequenza al rapporto: 1/durata del ciclo cardiaco. Tr indica l'intervallo tra l'arrivo dell'onda incidente e l'arrivo dell'onda riflessa. AP (augmentation pressure) rappresenta l'incremento dell'onda sfigmica dovuto all'onda riflessa[9]. . . . .</i>	11
2.2	<i>Curve di sopravvivenza libera da eventi cardiovascolari in 2.232 soggetti dello studio di Framingham seguiti per 7,8 anni e suddivisi per quartili di velocità dell'onda sfigmica (PWV) aortica[9]. . . . .</i>	17
2.3	<i>Effetti di età e ipertensione sulla rigidità arteriosa[8]. . . . .</i>	19

3.1	<i>Metodo diretto e sottrattivo per la misurazione del percorso carotido-femorale[6]. . . . .</i>	24
3.2	<i>Misurazione sequenziale di cfPWV (A = sito di misurazione e forma d'onda carotidea, B = sito di misurazione e forma d'onda femorale; D1 = distanza aorticocarotidea, D2 = distanza aortico-femorale)[8].</i>	26
4.1	<i>Dispositivo CARDIS nella configurazione per misurare la PWV carotido-femorale (A) e la PWV locale carotidea(B) [1]. . . . .</i>	29
4.2	<i>La figura mostra tracciati rappresentativi sul sito di misurazione carotideo (A) e femorale (B) a cui sono stati assegnati punteggi di valutazione visiva di 1-5. Soprattutto negli eccellenti tracciati, i picchi foot delle forme d'onda sono chiaramente visibili, così come i picchi dicrotici nel caso della carotide locale [1]. . . . .</i>	30
4.3	<i>Esempio di una registrazione LDV carotidea (a sinistra) e di una femorale (a destra) e delle corrispettive accelerazioni. . . . .</i>	31
4.4	<i>Andamento SNR in dB per i canali migliori di una registrazione carotido-carotidea per diversi ordini del filtro FIR. . . . .</i>	33
4.5	<i>Confronto risposta in ampiezza tra il filtro IIR di ordine 6, il filtro FIR di ordine 1000, il filtro FIR di ordine 100 con coefficienti normalizzati e il filtro FIR di ordine 50 con coefficienti normalizzati.</i>	35
4.6	<i>Zoom in banda passante . . . . .</i>	35
4.7	<i>Confronto risposta in fase tra il filtro IIR di ordine 6, il filtro FIR di ordine 1000, il filtro FIR di ordine 100 con coefficienti normalizzati e il filtro FIR di ordine 50 con coefficienti normalizzati. . . . .</i>	36
4.8	<i>Zoom in banda passante . . . . .</i>	36
4.9	<i>(A) Applicazione del padding all'epoca in modo da ottenere una cross-correlazione continua. Scorrimento del template lungo l'epoca senza padding (B) e con padding (C). . . . .</i>	38
4.10	<i>La colonna di sinistra (A,C,E) mostra 3 diverse lunghezze del template femorale, invece, quella di destra (B,D,F) mostra 3 lunghezze diverse del template carotideo [1]. . . . .</i>	39
4.11	<i>Esempio calcolo Continue Score di una registrazione LDV carotidea: (A) segnale displacement(10 kHz), (B) segnale accelerazione sotto-campionato a 500 Hz e (C) Continue Score valutato sull'analisi di 6 epoche consecutive. . . . .</i>	42
4.12	<i>Funzionamento algoritmo quality check per il calcolo dello score continuo. . . . .</i>	43
4.13	<i>Attuale funzionamento dell'algoritmo per l'identificazione dei battiti buoni e il calcolo del ritardo mediante spectral matching in registrazioni LDV carotido-femorali. . . . .</i>	47

4.14	<i>Esempio di identificazione dei battiti buoni e definizione delle epoche per il calcolo del ritardo mediante spectral matching in registrazioni LDV carotido-femorali.</i>	48
5.1	<i>Trasmissione dati tra client e server tramite comunicazione TCP socket.</i>	50
5.2	<i>Pop-up window per effettuare il login.</i>	51
5.3	<i>Interfaccia PWV nelle condizioni iniziali.</i>	52
5.4	<i>Interfaccia PWV durante un'acquisizione.</i>	52
5.5	<i>A sinistra: Pop-up window nel caso di inserimento di dati fuori range; a destra: colorazione di rosso dei bordi della casella contenente il dato errato.</i>	55
5.6	<i>Pop-up window di allarme nel caso di mancata compilazione dei campi obbligatori.</i>	55
5.7	<i>Pop-up window nel caso di mancata compilazione di campi non obbligatori.</i>	55
5.8	<i>Pop-up window di richiesta per il salvataggio dei dati.</i>	55
6.1	<i>Confronto risposta in ampiezza tra il filtro IIR di ordine 6, il filtro FIR di ordine 1000, il filtro FIR di ordine 100 con coefficienti normalizzati in banda passante.</i>	57
6.2	<i>Confronto tra accelerazione carotidea filtrata con filtro IIR sul segnale intero e quella filtrata con il filtro FIR di ordine 1000 in real-time (1 kHz).</i>	57
6.3	<i>Confronto tra accelerazione carotidea filtrata con filtro IIR sul segnale intero e quella filtrata con il filtro FIR di ordine 100 in real-time (1 kHz).</i>	58
6.4	<i>Andamento SNR in dB per i canali migliori di una registrazione carotido-carotidea.</i>	58
6.5	<i>Confronto picchi rilevati sull'accelerazione carotidea ottenuta con il filtro IIR e quelli identificati sull'accelerazione filtrata con il filtro FIR.</i>	59
6.6	<i>Confronto accelerazione carotidea con picchi evidenziati e Continue Score.</i>	60
6.7	<i>Differenza in termini di PTT tra algoritmo SM e algoritmo differenza indici sfruttando solo i canali con <math>Q_{vis}</math> elevato (1 kHz, registrazioni carotido-carotidee).</i>	63
6.8	<i>Differenza in termini di PTT tra algoritmo SM e algoritmo differenza indici sfruttando tutti i canali (1 kHz, registrazioni carotido-carotidee).</i>	64
6.9	<i>Differenza in termini di PWV tra algoritmo SM e algoritmo differenza indici sfruttando solo i canali con <math>Q_{vis}</math> elevato (1 kHz, registrazioni carotido-femorali).</i>	65

6.10	<i>Differenza in termini di PWV tra algoritmo SM e il tonometro sfruttando solo i canali con Qvis elevato (1 kHz, registrazioni carotido-femorali).</i>	65
6.11	<i>Differenza in termini di PWV tra algoritmo SM e algoritmo differenza indici sfruttando tutti i canali (1 kHz, registrazioni carotido-femorale i).</i>	66
6.12	<i>Differenza in termini di PWV tra algoritmo SM e il tonometro sfruttando tutti i canali (1 kHz, registrazioni carotido-femorali).</i>	66
6.13	<i>Differenza in termini di PTT tra algoritmo SM e algoritmo differenza indici sfruttando tutti i canali (10 kHz, registrazioni carotido-carotidee).</i>	67
6.14	<i>Differenza in termini di PWV tra algoritmo SM e algoritmo differenza indici sfruttando tutti i canali (10 kHz, registrazioni carotido-femorali).</i>	68
6.15	<i>Differenza in termini di PWV tra algoritmo SM e tonometro sfruttando tutti i canali (10 kHz, registrazioni carotido-femorali).</i>	69
6.16	<i>Valori dei coefficienti di correlazione di Pearson di tutte le registrazioni. In rosso sono evidenziati valori delle registrazioni identificate come outlier.</i>	70



# Acronimi

**ADC**

Analog-to-Digital Converter

**aPWV**

Aortic Pulse Wave Velocity

**cfPWV**

Carotid to Femoral Pulse Wave Velocity

**CTA**

Computed Tomography Angiography

**CVD**

Cardio Vascular Diseases

**DM**

Diabetes mellito

**DSP**

Digital Signal Processor

**ESC**

European Society of Cardiology

**ESD**

Electrostatic Discharge

**ESH**

European Society of Hypertension

**FIR**

Finite Impulse Response

**GUI**

Graphical User Interface

**HDL**

High-Density Lipoprotein

**ICM**

Intensive Care Medicine

**FIR**

Infinite Impulse Response

**LDV**

Laser Doppler Vibrometry

**MBP**

Mean Blood pressure

**MOB**

Micro Optic Bank

**MRA**

Magnetic Resonance Angiography

**PCB**

Printed Circuit Board

**PD**

Photodetector

**PIC**

Photonic Integrated Circuit

**PTT**

Pulse Transit Time



**PWV**

Pulse Wave Velocity

**SM**

Sindrome metabolica

**SNR**

Signal to Noise Ratio

**TCP**

Trasmission Control Protocol

**TSD**

Time Series Data

# Capitolo 1

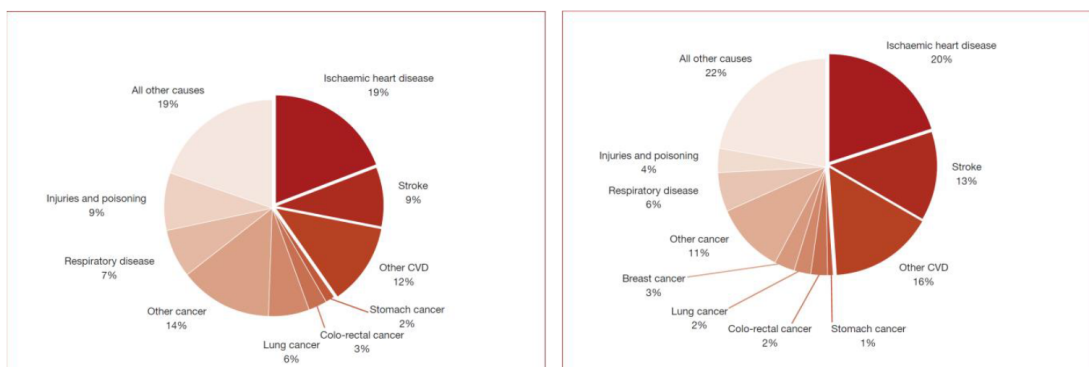
## Introduzione

### 1.1 Le malattie cardiovascolari

Le malattie cardiovascolari (Cardio Vascular Diseases, CVD) sono la principale causa di morte al mondo, rappresentando il 31% di tutti i decessi globali, circa 17.9 milioni di persone ogni anno. Attualmente la diagnosi delle CVD e la stratificazione del rischio si concentrano principalmente sull'identificazione degli individui ad alto rischio attraverso fattori di rischio classici come l'età, la pressione sanguigna, i parametri dello stile di vita (es. fumo), la glicemia e il colesterolo. Nel caso in cui pazienti identificati come ad alto rischio presentino sintomi quali dolore toracico, affanno e deficit neurologici, vengono sottoposti a diagnosi attraverso metodi come l'ecografia (ecografia cardiaca e/o esame ecografico dei vasi superficiali nella regione del collo), angio-TC (CTA) della testa e del collo e/o della regione del cuore, o angiografia a risonanza magnetica (MRA). Purtroppo, nessuna delle tecniche menzionate è in grado di diagnosticare in modo ottimale una parte consistente della popolazione, in particolare quei soggetti a rischio basso o moderato che potrebbero presentare fattori di rischio silenziosi. Per tale motivo vi è un enorme interesse nello sviluppare una diagnosi ottimale per istituire una terapia preventiva e tempestiva soprattutto tra individui appartenenti all'ultima categoria citata (individui a basso rischio).

Esistono tre importanti marcatori di rischio CVD: la rigidità e la stenosi arteriose e la dissincronia o pattern di contrazione cardiaca anomali.

Da un punto di vista fisiopatologico, la rigidità (stiffness) delle grandi arterie in prossimità del cuore determina la capacità di buffering del sistema arterioso di far corrispondere la bassa impedenza di uscita del cuore alla maggior impedenza di ingresso della circolazione periferica [1]. L'attuale tecnica di riferimento per la valutazione della rigidità arteriosa è la misurazione della Pulse Wave Velocity carotido-femorale (cfPWV), nota anche come PWV aortica (aPWV). Il secondo



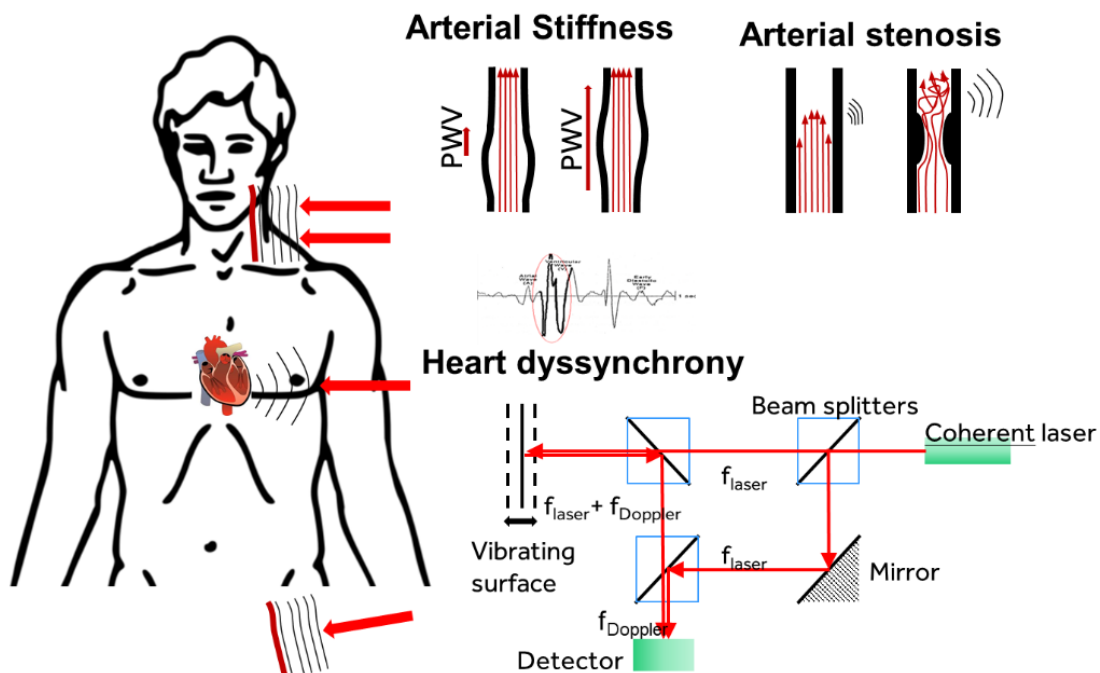
**Figura 1.1:** Distribuzione del carico di CVD dovuto a infarti, ictus e altre malattie cardiovascolari nei maschi (a sinistra) e nelle femmine (a destra) nella popolazione dell'UE (European Cardiovascular Disease Statistics 2017)[1].

marcatore è la stenosi arteriosa, cioè un restringimento dell'arteria da accumulo infiammatorio di placca ateromastica, che provoca un flusso sanguigno turbolento causato dall'aterosclerosi. La stenosi carotidea, però, può essere valutata solo mediante l'auscultazione dell'arteria carotide con uno stetoscopio e confermata solo attraverso un'ecografia carotidea, che avrebbe un costo enorme se proposta a tutti i pazienti a rischio. Invece, quanto riguarda la disfunzione cardiaca, non esistono strumenti o dispositivi che siano in grado di rilevarla in modo affidabile, veloce, relativamente economico e non invasivo, infatti, la sua diagnosi è basata sull'identificazione dei sintomi e sull'auscultazione.

Tutti i marcatori di rischio CVD elencati possono essere analizzati dai movimenti meccanici della pelle indotti dall'azione cardiaca e dai conseguenti polsi arteriosi in diverse parti del corpo. La aPWV, la cui misurazione sarà oggetto del presente lavoro, è influenzata sia dal tempo di transito dell'impulso tra arteria femorale e carotide, sia dalle vibrazioni causate dalla turbolenza in un'arteria stenosa o da quelle indotte dal pattern di contrazione del cuore [1][2].

## 1.2 La Pulse Wave Velocity (PWV)

L'aorta e le grandi arterie centrali possiedono delle pareti elastiche affinché possano dilatarsi quando, durante la sistole, il ventricolo sinistro si contrae e il sangue viene espulso, in modo da immagazzinare energia elastica per poi poterla usare durante la fase di rilassamento del cuore per mantenere la pressione sanguigna e irrorare gli organi e i tessuti. Perciò durante la sistole si genera un'onda pressoria che si muove lungo l'albero arterioso e la velocità di questo movimento fornisce una misura della compliance arteriosa. Questa capacità di dilatazione dell'aorta e delle grandi arterie



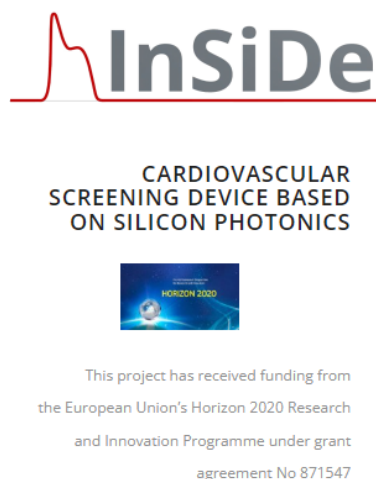
**Figura 1.2:** La rigidità arteriosa può essere misurata come la PWV carotido-femorale basata su due misurazioni adiacenti sull'arteria carotide; la stenosi arteriosa può essere misurata come le vibrazioni indotte dalla turbolenza nella sede della stenosi; i pattern di contrazione cardiaca e la dissincronia possono essere rilevati come vibrazioni sulla superficie della pelle simili all'auscultazione. L'immagine in basso a destra mostra il principio di un laser doppler basato su un interferometro Mach-Zehnder [2].

è dovuta alla struttura delle loro pareti, infatti, esse sono costituite da complessi tessuti molli composti organizzati in unità lamellari concentriche, dove fogli di elastina si intrecciano con strati di cellule vascolari muscolari lisce in una matrice di collagene e di altre proteine che compongono la matrice extracellulare. Questa funzione delle arterie, detta "windkessel" o funzione tampone (buffering), garantisce che il flusso sanguigno pulsatile generato dal cuore si trasformi in un flusso quasi costante quando si raggiungono le arterie più piccole. Questo significa che un irrigidimento arterioso potrebbe portare alla perdita di questa funzione di buffering, comportando danni su quasi tutti i sistemi di organi, in particolare quelli a bassa resistenza, come il cervello, i reni e il cuore stesso [1]. Dunque, un aumento della rigidità arteriosa è un importante fattore di rischio per le malattie cardiovascolari, soprattutto per la sua stretta relazione con l'ipertensione, condizione medica cronica in cui la pressione sanguigna nelle arterie è costantemente elevata. L'onda pressoria,

generata dalla contrazione cardiaca, si propaga dal cuore alla periferia, ma, man mano che l'albero arterioso si ramifica, questa viene modificata a causa della riflessione e della trasmissione delle onde. La velocità dell'onda, detta velocità dell'onda di polso (Pulse Wave Velocity, PWV) possiede una relazione diretta con la distensibilità delle arterie, infatti più la parete arteriosa è rigida, maggiore sarà la PWV [1]. Per questo motivo l'attuale tecnica di riferimento per la valutazione della rigidità arteriosa è la misurazione della Pulse Wave Velocity carotido-femorale (cfPWV, nota anche come PWV aortica, aPWV), che, per la sua importanza in relazione all'ipertensione, è stata inclusa nelle ultime linee guida della European Society of Hypertension-European Society of Cardiology, che ha riconosciuto la rigidità arteriosa come un indicatore particolarmente rilevante nella valutazione del rischio di malattie cardiovascolari e morte di un individuo [5].

### 1.3 Progetto InSiDe

Il progetto InSiDe, finanziato dall'EU e basato sulle realizzazioni del progetto di successo CARDIS (H2020-ICT-644798), mira a sviluppare un dispositivo LDV multi-beam, split palmare, wireless, alimentato a batteria con integrati un distanziatore e un touchscreen per condurre una facile misurazione dei movimenti meccanici generati dagli impulsi.

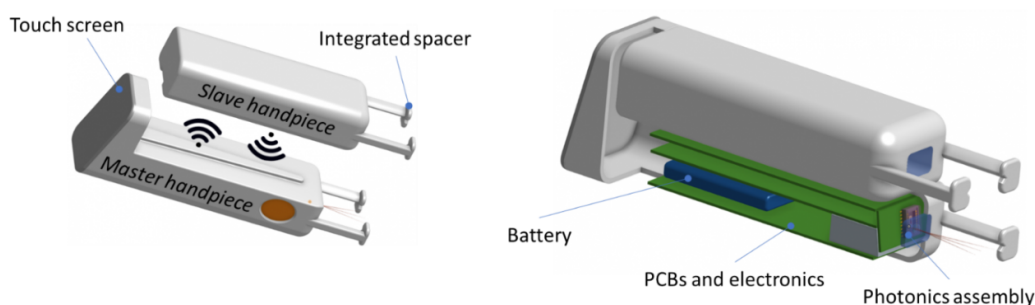


**Figura 1.3:** *Progetto InSiDe [2].*

### 1.3.1 Struttura dispositivo dimostratore InSiDe

Un dispositivo LDV è un interferometro ottico che misura la variazione di fase/frequenza causata dall'effetto Doppler della luce riflessa da un bersaglio in movimento. Il dispositivo dimostratore InSiDe usa un interferometro omodina a 4 raggi e sarà progettato per registrare tracce temporizzate di spostamento meccanico e vibrazioni della pelle sulla base della Vibrometria Laser Doppler (LDV) con elevata precisione grazie all'uso di una luce laser con una lunghezza d'onda di 1320 nm. Il raggio di riflessione è combinato con un raggio di riferimento della stessa sorgente laser in un ibrido ottico a 90 gradi e i raggi sovrapposti sono rilevati da 4 fotorilevatori (PD). Un demodulatore basato su DSP recupererà la fase del raggio riflesso utilizzando le 4 fotocorrenti. L'interferometro multiraggio, ad eccezione della sorgente laser e della lente di focalizzazione, sarà realizzato in un chip di silicio. Grazie all'uso della tecnologia CMOS, i circuiti integrati fotonici (PIC) hanno il potenziale per essere a basso costo per la produzione in serie. La sorgente laser sarà collegata al PIC tramite un banco micro-ottico (MOB). L'assemblaggio fotonico con il PIC e il MOB sarà collegato a un PCB, che si occuperà del condizionamento e dell'elaborazione del segnale.

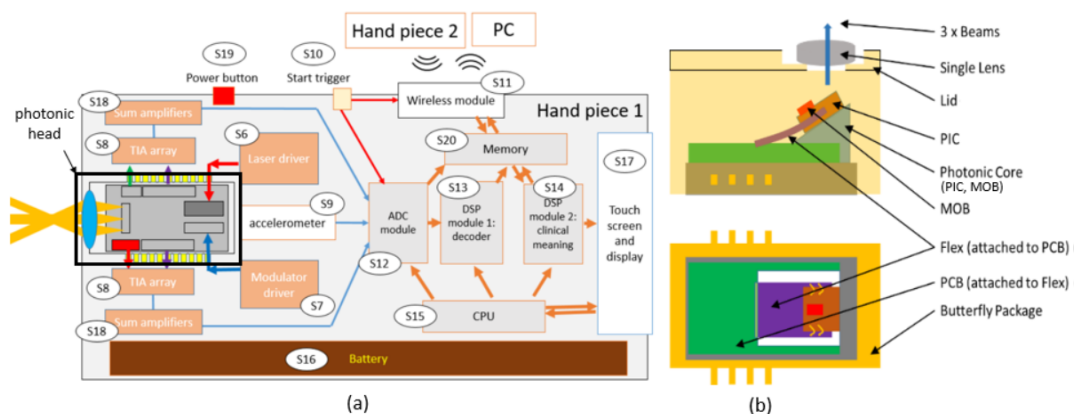
Il dispositivo comprende due manipoli ciascuno con 4 raggi di rilevamento (per evitare le difficoltà di allineamento) che possono essere utilizzati come dispositivo combinato per misurazioni di stenosi locali o contrazione cardiaca o come due unità separate per misurazioni sincronizzate dell'onda di polso per derivare la PWV carotido-femorale. Il manipolo master possiede un touchscreen e 3 pulsanti di attivazione per migliorare l'usabilità, mentre il manipolo slave esegue solo la misurazione e trasferisce i dati in modalità wireless al primo manipolo.



**Figura 1.4:** Il dispositivo previsto LDV portatile che sarà sviluppato in InSiDe formato da un manipolo master ed un manipolo slave [2].

La **Figura 1.5.a** mostra i componenti del manipolo master che saranno gli stessi di quello slave ad eccezione del touchscreen e del modulo DSP 2. La parte sensibile del manipolo, che comprende il PIC e il MOB, è un pacchetto fotonico a farfalla

sigillato ermeticamente con un'adeguata protezione ESD ( **Figura 1.5.b**). Anche l'elettronica utilizzata per il condizionamento del segnale, la modulazione ADC e DSP sarà integrata nel pacchetto portatile, il che significa che sia la demodulazione del segnale grezzo che l'elaborazione del segnale di alto livello, ad esempio il calcolo della PWV, verranno effettuati nel manipolo [2].



**Figura 1.5:** (a) Diagramma di sistema del manipolo master; (b) Rappresentazione schematica dei componenti principali del pacchetto fotonico [2].

### 1.3.2 Obiettivo progetto InSide

Il dispositivo ha come obiettivo quello di fornire un feedback in tempo reale per indicare la qualità del segnale prelevato e, quindi, di suggerire all'operatore come posizionare gli handpiece al fine di acquisire delle tracce sufficientemente accurate. Inoltre, attraverso algoritmi clinici specifici, sarà capace di calcolare la PWV in un modo non invasivo al fine di diagnosticare l'eventuale irrigidimento della parete arteriosa, quantificare la stenosi e registrare i modelli di contrazione cardiaca, presentando i risultati sul display e dunque ampliare gli studi di fattibilità clinica nella diagnosi di patologie cardiache come la stenosi carotidea, l'ipertensione di resistenza, la denervazione renale, malattie valvolari e barostimolazione. In questi studi, il dispositivo LDV sarà utilizzato per la diagnosi terapeutica piuttosto che per lo screening. Gli algoritmi verranno validati confrontandoli con tecniche di riferimento standard negli studi di fattibilità clinica.

## 1.4 Obiettivo

L'obiettivo del presente lavoro è quello di sviluppare due algoritmi: uno per la valutazione real-time della qualità del segnale prelevato, che dà come output uno

score da 0 a 100, con lo scopo di guidare l'operatore nel posizionamento degli handpiece; uno per il calcolo della Pulse Wave Velocity a partire da registrazioni LDV carotido-femorali. In particolare si vuole testare l'efficacia del metodo del template matching, basato sulla cross-correlazione tra l'accelerazione del segnale LDV e un template, per l'identificazione delle epoche di segnale e quindi dei battiti sufficientemente buoni per il calcolo del parametro, e del metodo dello spectral matching per la valutazione del Pulse Transit Time (PTT), ovvero il ritardo che intercorre tra il segnale carotideo e quello femorale. La novità di questa tecnica è che, a differenza della metodologie principalmente utilizzate ad oggi, appartenenti alla categoria dei metodi point-based (approfondimento nel Capitolo 3), elimina la dipendenza da un punto fiduciale, diminuendo la suscettibilità ad errori in caso di segnali rumorosi. I risultati ottenuti verranno confrontati con i valori ricavati mediante delle misurazioni effettuate con l'uso di un tonometro, in modo da poter testare la validità di questa tecnica innovativa per il calcolo della Pulse Wave Velocity.



## Capitolo 2

# La rigidità aortica e la PWV

### 2.1 Indicatori non invasivi di stiffness

La rigidità arteriosa è definita come "*la pressione necessaria per ottenere una determinata dilatazione in un segmento arterioso (rigidità arteriosa segmentaria o regionale) o nell'intero albero arterioso (rigidità arteriosa totale)*" [9]. Per poter essere valutata in modo diretto è necessario misurare contemporaneamente, in modo accurato e nello stesso segmento arterioso, l'andamento istantaneo della pressione e del calibro. Per far ciò, però, bisogna utilizzare metodiche invasive, che sfruttano trasduttori di pressione e sensori di flusso. L'invasività della sua misurazione ne ha limitato lo sviluppo e l'applicazione clinica su larga scala. Esistono, tuttavia, molte misure non invasive di rigidità arteriosa, quali la pressione arteriosa differenziale, l'augmentation aortica (ossia il contributo dell'onda riflessa alla pressione differenziale aortica), la morfologia dell'onda di polso ed in particolare i parametri C1 e C2 del contorno dell'onda, le metodiche ecografiche e di risonanza magnetica, nonché parametri quali l'ambulatory arterial stiffness index derivati dalla relazione tra pressione arteriosa sistolica e diastolica durante un monitoraggio pressorio nelle 24 ore. Ciascuno di questi metodi ha importanti limitazioni che ne riducono le possibilità di utilizzo, come riportato nella **Tabella 2.1** [9]. Nell'ultimo decennio ci si è concentrati sullo studio della velocità dell'onda sfigmica come parametro per la valutazione della stiffness arteriosa.

#### 2.1.1 Definizione PWV e principi teorici della velocità dell'onda sfigmica

"Un'onda pressoria è una perturbazione che si propaga in un mezzo a seguito di fenomeni locali di compressione e decompressione" [12]. La velocità con cui l'onda meccanica si propaga all'interno del sangue porta con sé informazioni importanti

Indice	Metodo	Disponibilità	Vantaggi	Svantaggi
Modulo elastico Distensibilità arteriosa Compliance arteriosa	Ecografia (o RM) + PA	+	Non richiede assunzioni da modelli fisiologici	Richiede RM o sistemi di <i>echo-tracking</i> Problemi con la stima della PA locale Richiede considerevole esperienza
Velocità dell'onda sfigmica (carotideo-femorale)	Segnale di polso (tonometrico, piezoelettrico, Doppler, impedenziometrico)	++	<i>Gold standard</i> non invasivo per la stiffness arteriosa	Differenze tra le diverse tecniche Inaccuratezza nel misurare la distanza
Velocità dell'onda sfigmica (braccio-caviglia)	Segnale di polso (tonometrico, piezoelettrico, Doppler, impedenziometrico)	+++	Misurazione più facile della velocità carotideo-femorale	Come sopra Basata su un percorso anomalo (non fisiologico)
Indice di augmentation aortica	Forma d'onda pressoria	+++	Riflette il postcarico ventricolare e il flusso coronarico	Indice indiretto di stiffness arteriosa Necessaria la calibrazione dell'onda pressoria Controversa l'accuratezza della funzione di trasferimento
Compliance oscillatoria	Forma d'onda pressoria	+++	Rapidità Non richiede esperienza specifica	Basata su assunzioni teoriche (modello di Windkessel)
Pressione differenziale omerale	Pressione arteriosa	++++	Ottenibile con qualsiasi misuratore di PA Misurabile come media delle 24h	Influenzata da: amplificazione pressoria, frequenza cardiaca, vasodilatazione, gettata sistolica
PA differenziale/ gettata sistolica	Ecocardiografia + PA	++	Integra la funzione ventricolare e vascolare	Problemi con calcolo di gettata sistolica e PA differenziale omerale Basato su sistema idraulico a 2 elementi
Tempo di arrivo dell'onda sfigmica (QKd)	ECG + monitoraggio PA 24 ore	+++	Richiede il solo monitoraggio PA 24 ore	Influenzato da: altezza, tempo di pre-eiezione
Ambulatory arterial stiffness index	Monitoraggio PA 24 ore	+++	Richiede il solo monitoraggio PA 24 ore	Influenzato da: riduzione pressoria notturna, correlazione PA sistolica/diastolica

RM, risonanza magnetica. PA, pressione arteriosa. ECG, elettrocardiogramma. QKd, intervallo tra inizio del QRS ed ultimo tono di Korotkoff durante la misurazione della pressione arteriosa brachiale.

**Tabella 2.1:** *Indicatori non invasivi di stiffness/compliance arteriosa [9].*

riguardanti sia le caratteristiche fisiche del mezzo sia le proprietà del condotto in cui scorre, quindi i vasi e la struttura della loro parete, sia la resistenza al flusso.

La Pulse Wave Velocity (PWV) è dunque un parametro che stima la velocità con cui un'onda pressoria viaggia all'interno del sistema circolatorio, ovvero il tempo che questa impiega per percorrere una distanza prefissata in un vaso. Nel 1878 Moens e Korteweg, scienziati olandesi, teorizzarono per la prima volta la relazione tra la rigidità di un'arteria e la velocità di trasmissione dell'onda sfigmica (PWV, Pulse Wave Velocity). In particolare come descritto dall'equazione, un aumento della rigidità arteriosa comporta un aumento della PWV:

$$PWV = \sqrt{\frac{E \times h}{\rho \times D}} \quad (2.1)$$

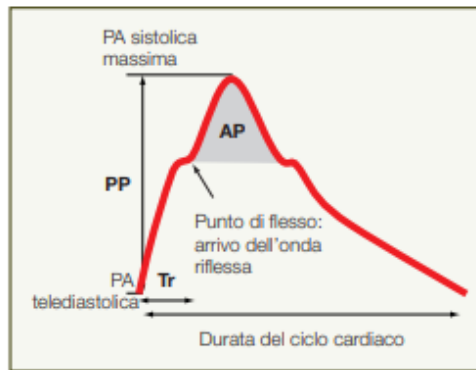
dove  $E$  è il modulo elastico dell'arteria, ovvero la sua rigidità,  $h$  lo spesso della parete arteriosa,  $\rho$  la densità del sangue e  $D$  il diametro dell'arteria.

Dalla precedente equazione, nel 1922, Bramwell e il premio Nobel Hill svilupparono la relazione nota come legge di Bramwell-Hill:

$$PWV = \sqrt{\frac{V \times dP}{\rho \times dV}} \quad (2.2)$$

dove  $dV$  è la variazione di volume e  $dP$  la variazione di pressione.

Queste formule dimostrano che la PWV ha una relazione diretta quadratica con la rigidità intrinseca del vaso arterioso ( $E$ ) e quindi una relazione indiretta quadratica con la distensibilità vascolare  $D$  ( $D = \frac{dV}{V \times dP}$ ). Dunque, l'energia consumata dal ventricolo durante la contrazione viene trasferita all'aorta generando due diversi fenomeni ondulatori che si propagano lungo l'albero arterioso: un'onda di flusso, che procede ad una velocità di circa 1 m/s nell'aorta e si attenua man mano che si avvicina alla periferia; un'onda sfigmica, che procede ad una velocità molto più elevata, di circa 4.8 m/s nell'aorta normale e che possiede caratteristiche differenti e del tutto peculiari. L'onda di polso viene solitamente espressa come la variazione della pressione arteriosa che si verifica durante un ciclo cardiaco, tuttavia, avendo un movimento oscillatorio che viaggia dal cuore verso le arterie periferiche, è soggetta a riflessione e amplificazione, è caratterizzata da un'ampiezza e da una frequenza e può essere analizzata scomponendola nel tempo ( **Figura 2.1**), ovvero nelle sue componenti armoniche sinusoidali. Bisogna, perciò, tener conto del fatto che l'onda sfigmica è il risultato dell'onda incidente e dell'onda riflessa. Le riflessioni dell'onda hanno luogo nei siti in cui sia ha un cambiamento delle proprietà arteriose (es. elasticità, stiffness, tono vasomotorio) oppure a causa dell'architettura dell'albero arterioso, come ad esempio una biforcazione o una calcificazioni. Tutte queste riflessioni si fondono insieme in una singola onda riflessa, che, come detto, si sommerà all'onda incidente. La PWV nell'aorta è pari a circa 4-8 m/s e il suo valore incrementa progressivamente procedendo dall'aorta alle arterie periferiche, in cui si ha un riduzione del calibro e un cambiamento delle caratteristiche della parete vasale [9].



**Figura 2.1:** *Onda sfigmica in aorta analizzata nel dominio del tempo. L'ampiezza dell'onda corrisponde alla pressione differenziale (pulse pressure, PP), e la frequenza al rapporto:  $1/\text{durata del ciclo cardiaco}$ . Tr indica l'intervallo tra l'arrivo dell'onda incidente e l'arrivo dell'onda riflessa. AP (augmentation pressure) rappresenta l'incremento dell'onda sfigmica dovuto all'onda riflessa[9].*

## 2.2 Rigidità aortica e fattori di rischio cardiovascolare

Le proprietà strutturali e funzionali della parete arteriosa sono fondamentali per la funzione tampone (buffering), la quale garantisce che il flusso sanguigno pulsatile generato dal cuore si trasformi in un flusso quasi costante quando si raggiungono le arterie più piccole, in modo da poter irrorare tutti gli organi e tessuti dei vari distretti corporei. Tuttavia la capacità di dilatazione della parete arteriosa può essere compromessa dall'età, dall'ipertensione e da altri fattori di rischio, quali il diabete, le dislipidemie, il fumo, la sindrome metabolica e l'obesità viscerale. La PWV aortica si correla, inoltre, con la presenza di danno d'organo a carico di altri distretti, come l'ipertrofia concentrica e la disfunzione sistolica del ventricolo sinistro, la microalbuminuria e la disfunzione renale. Un elenco delle condizioni che sono state associate ad un aumento della rigidità arteriosa è riportato nella **Tabella 2.2** [9].

### 2.2.1 L'età

Con l'età e con il ripetersi di cicli di stress, le fibre elastiche vanno incontro a fratturazione e frammentazione, causando la dilatazione, l'ispessimento parietale e la riduzione dell'elasticità e della compliance del vaso, fattori che possono portare all'arteriosclerosi. L'effetto dell'età sulla stiffness è anche dovuto ad alterazioni ioniche intracellulari, che consistono in un aumento del calcio e in una riduzione del

Condizioni fisiologiche
Età
Basso peso alla nascita
Menopausa
Fattori genetici
Familiarità per ipertensione arteriosa, diabete mellito, cardiopatia ischemica
Alcuni polimorfismi genetici
Fattori di rischio cardiovascolare
Iperensione arteriosa
Obesità
Fumo
Ipercolesterolemia
Alterata glicemia a digiuno
Sindrome metabolica
Diabete mellito (tipo 1 e tipo 2)
Elevati valori di proteina C-reattiva
Inattività fisica
Malattie cardiovascolari
Cardiopatia ischemica
Ictus cerebrale
Insufficienza cardiaca
Malattie non cardiovascolari
Nefropatia cronica
Artrite reumatoide
Lupus eritematoso sistemico
Vasculite sistemica
Infezione da HIV
Emicrania

**Tabella 2.2:** *Condizioni cliniche associate ad un'aumentata stiffness arteriosa[9].*

magnesio nel citosol e che contribuiscono in maniera indipendente all'irrigidimento arterioso legato all'età. Perciò, con l'avanzare dell'età si osservano delle mutazioni istologiche della parete arteriosa, principalmente nella tonica intima, la quale va incontro a iperplasia e ipertrofia, e media, che perde progressivamente la corretta disposizione delle fibre elastiche e laminari, causando l'assottigliamento, la lacerazione e la frammentazione della parete. In particolare si nota una diminuzione della sintesi e un aumento della degradazione di elastina in associazione a un andamento opposto della sintesi e della degradazione del collagene di tipo 1 e 3. Dunque si è notata una stretta correlazione tra l'età e la rigidità aortica, in particolare nella popolazione sana. Questo progressivo irrigidimento dell'aorta che si osserva con l'avanzare dell'età comporta due conseguenze emodinamiche sfavorevoli:

1. l'aumento della velocità sia dell'onda incidente che di quella riflessa fa sì che le due si fondano più precocemente, già nella prima parte della sistole, provocando

un aumento della pressione sistolica aortica con conseguente aumento del post carico cardiaco e una riduzione della pressione diastolica che riduce il flusso ematico miocardico, favorendo l'insorgere di ischemia miocardica e insufficienza cardiaca;

2. poichè l'aumento della stiffness è molto più marcato nelle arterie elastiche, quali aorta e carotidi, che nelle arterie muscolari, cioè quelle più periferiche, la rigidità aortica può diventare pari o superiore a quella periferica con l'età, riducendo o addirittura invertendo il normale gradiente di stiffness centro-periferia, principale responsabile della riflessione dell'onda sfigmica. Questo comporta una riduzione dell'entità dell'onda riflessa, in quanto il sito di riflessione dell'onda si sposta più distalmente con l'età, aumentando la trasmissione in periferia di un'ampia onda incidente, che espone arterie ed arteriole periferiche a livelli dannosi di pulsatilità pressoria e può contribuire all'ampio spettro di alterazioni microvascolari che si osservano così comunemente nell'anziano specialmente negli organi ad alto flusso e bassa resistenza come l'encefalo ed i reni [8][9].

### 2.2.2 Ipertensione

La pressione arteriosa rappresenta, dopo l'età, il principale determinante della stiffness arteriosa. Nella patologia ipertensiva, l'aumentata rigidità arteriosa può aumentare la morbilità e la mortalità cardiovascolare. Uno studio eseguito su 306 pazienti esaminati per 4.3 mesi ha mostrato che la PWV rinvenuta alla sua prima misurazione è un predittore indipendente dell'insorgenza di ipertensione (rischio del 10% per ogni incremento di 1 m/s di PWV) [8][21]. I risultati di una metanalisi confermano l'associazione della cfPWV con l'età e la pressione arteriosa indipendentemente dai classici fattori di rischio per l'aterosclerosi, come il sesso, il fumo e il profilo lipidico. Al contrario, la presenza di placche avanzate, soprattutto se calcificate, aumenta la rigidità [8]. Questa relazione tra pressione e rigidità dipende da una caratteristica intrinseca della parete arteriosa: la sua anisotropia. L'equazione 2.2 assume che la parete arteriosa sia isotropica, cioè che ad un determinato stress (pressione differenziale) corrisponda sempre la stessa distensione, ovvero:

$$K = \frac{\Delta P \times V}{\Delta V} \quad (2.3)$$

dove  $K$  è il modulo elastico di Peterson,  $(\Delta V)$  è una data variazione di volume in un determinato volume ( $V$ ) e  $(\Delta P)$  è la variazione di pressione applicata. Tuttavia questa assunzione non vale per la parete arteriosa, innanzi tutto perchè le sue tre componenti elastiche principali (collagene, elastina e cellule muscolari) hanno valori molto diversi di  $K$ . Inoltre, la rigidità intrinseca dei materiali dipende anche dai

cambiamenti della matrice mucopolisaccaridica in cui essi sono immersi. Dunque il valore di  $K$  in una data arteria varia in maniera non lineare con la pressione e con la frequenza di applicazione dello stress, ciò vuol dire che con l'aumento della distensione di un vaso (cioè, con l'aumento della pressione media) è necessario un ( $\Delta P$ ) sempre maggiore per ottenere la stessa dilatazione [9].

### 2.2.3 Diabete mellito

A causa dell'aumento dell'obesità e dell'invecchiamento della popolazione, uno dei maggiori problemi di salute globale è il diabete, il quale può portare alla morte, soprattutto se associato a patologie cardiovascolari. E' stato dimostrato che esiste una dipendenza tra il diabete mellito (DM) e l'aumento di rischio cardiovascolare e si pensa che la causa sia da ricercarsi proprio nell'aumento della rigidità arteriosa, che è, infatti, considerata un predittore indipendente di morbidità e mortalità cardiovascolare nel DM. Questo incremento della stiffness nel diabete mellito è l'effetto dell'insieme di iperglicemia, dislipidemia ed ipertensione, le quali possono promuovere insulinoresistenza, stress ossidativo, disfunzione endoteliale, formazione di citochine proinfiammatorie e di AGEs.

### 2.2.4 Sindrome metabolica

La sindrome metabolica (SM) è una condizione in cui un soggetto presenta un insieme di fattori di rischio cardiovascolari, tra cui obesità centrale, dislipidemia e ipertensione, associati ad un elevato rischio di sviluppare patologie cardiovascolari e diabete mellito. Secondo il National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (ATP III), si considerano affetti da sindrome metabolica quei soggetti che soddisfino almeno tre delle seguenti caratteristiche:

- trigliceridemia  $> 150$  mg/dl;
- HDL  $< 40$ mg/dl negli uomini e  $< 50$  mg/dl nelle donne;
- glicemia a digiuno  $> 100$  mg/dl;
- circonferenza addome  $> 102$  cm negli uomini e  $> 88$  cm nelle donne;
- PA  $> 130/85$  mmHg.

La SM è associata sia all'aumento del rischio di sviluppare eventi cardiovascolari e DM sia all'incremento della rigidità arteriosa. Tuttavia è possibile che la correlazione tra SM e alterazioni vascolari strutturali e funzionali sia causata dalla compresenza di ipertensione e diabete mellito, i quali, come spiegato in precedenza, sono tra i maggiori e meglio caratterizzati determinanti di aumentata rigidità arteriosa e

disfunzione endoteliale. E' stato dimostrato che nei soggetti a rischio di sviluppare DM per presenza di obesità, SM o intolleranza glucidica e in assenza di ipertensione e diabete conclamati, la presenza di SM è associata ad una maggiore cfPWV. Si può, perciò, affermare che la rigidità arteriosa aumenta all'aumentare del numero dei componenti della SM, sebbene presenti un'associazione significativa soltanto con l'aumento dei valori pressori. Nel Northern Manhattan Study (NOMAS) è stata analizzato un legame significativo tra sindrome metabolica e rigidità carotidea, indipendentemente dalla presenza di placche, dallo spessore medio intimale, dalla somministrazione di agenti ipolipemizzanti e ipotensivi, i quali avrebbero potuto influenzare la funzione della parete arteriosa [8].

### **2.2.5 Ipercolesterolemia**

I soggetti affetti da ipercolesterolemia, eccesso di colesterolo nel sangue, presentano elevati valori di PWV, che indicano un aumento della rigidità arteriosa che interessa tutto l'albero arterioso, quindi sia le arterie di medio che di grande calibro, in modo proporzionale alla gravità della patologia. In particolare ciò si è notato nei pazienti con iperlipidemia familiare combinata. Tuttavia non si hanno delle spiegazioni sulle cause di questa associazione; si ipotizza, però, che una delle motivazioni possa derivare dall'elevata prevalenza della sindrome metabolica tra i pazienti con iperlipidemia familiare combinata e probabilmente dai livelli di colesterolo plasmatici e di proteina C reattiva.

### **2.2.6 Fumo di sigaretta**

E' ormai noto che il fumo cronico di sigaretta rappresenta una delle cause più importanti di malattie cardiovascolari in tutto il mondo, infatti è stato dimostrato che questo vizio è associato ad un'aumentata rigidità arteriosa sia a livello dell'arteria radiale sia a livello aortico. Inoltre, si è notato che, immediatamente dopo il fumo di una sigaretta, si realizza un aumento della rigidità arteriosa, che potrebbe essere uno dei meccanismi patogenici per le malattie vascolari fumo-correlate in tali pazienti, essendo un predittore indipendente di eventi nei pazienti ipertesi.

## **2.3 Interpretazione della PWV: Rigidità aortica ed eventi cardiovascolari**

E' stato dimostrato da numerosi studi prospettici che la rigidità arteriosa, spesso espressa come PWV aortica, è un predittore del rischio di futuri eventi cardiovascolari fatali e non e della mortalità totale [8]. I principali studi che hanno



documentato il significato prognostico della PWV aortica sono elencati nella **Tabella 2.3**. E' stata effettuata un'analisi dello studio di Framingham che associava una PWV carotido-femorale elevata ad un aumento del 46% del rischio di sviluppare un evento cardiovascolare, anche dopo avere corretto per l'effetto di età, sesso, pressione arteriosa sistolica, terapia anti-ipertensiva, colesterolo totale e HDL, fumo e diabete (**Figura 2.2**)[9].

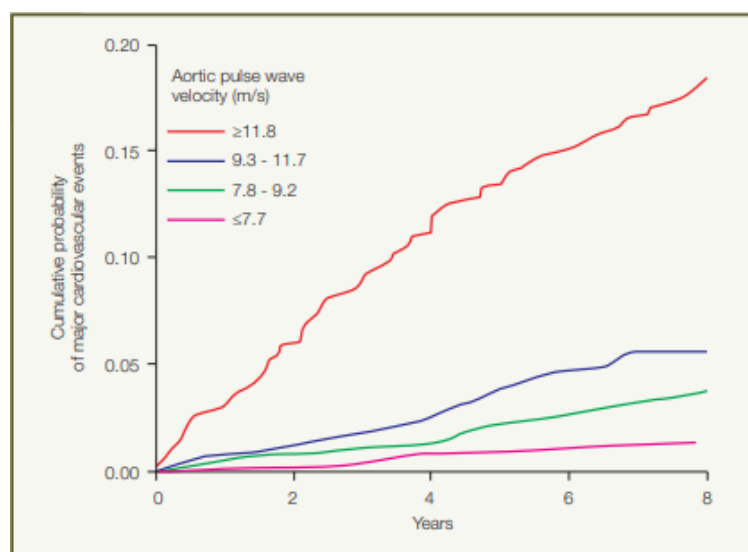
Studio	Anno	Follow-up, anni	Popolazione	End-point	Significato prognostico
Blacher (40)	1998	3,0	Nefropatia in dialisi	Morte, morte per cause CV	Si
Meaume (41)	2001	2,5	Anziani	Morte per cause CV	Si
Laurent (42)	2001	9,3	Ipertensione	Eventi CV	Si
Boutouyrie (43)	2002	5,7	Ipertensione	Cardiopatía ischemica	Si
Laurent (44)	2003	7,9	Ipertensione	Ictus fatale	Si
Health ABC (45)	2005	4,6	Anziani	Morte, cardiopatía ischemica, ictus	Si
Rotterdam (46)	2006	3,2	Popolazione generale	Ictus	Si
MONICA-DK (47)	2006	9,4	Popolazione generale	Eventi CV, cardiopatía ischemica	Si
Choi (48)	2007	2,6	Dolore toracico	Eventi CV	Si
Terai (49)	2008	4,7	Ipertensione	Ictus, eventi CV	Si
Framingham (50)	2010	7,8	Popolazione generale	Eventi CV	Si

CV = cardiovascolari.

**Tabella 2.3:** *Studi prospettici che documentano il significato prognostico indipendente della velocità dell'onda sfigmica*[9].

Perciò si può affermare che nei soggetti con aumentata PWV aortica il rischio di eventi cardiovascolari e di mortalità totale e cardiovascolare è due volte più elevato rispetto al rischio dei soggetti con più bassa aPWV. Questo è stato dimostrato sia all'interno di popolazioni a rischio elevato, cioè pazienti che ad esempio soffrono di insufficienza renale o ipertensione, sia nella popolazione generale [8]. Inoltre, aggiungere la PWV ad un modello che includa tutti i fattori di rischio elencati, potrebbe migliorarne in modo significativo la capacità discriminante, anche nel caso in cui si utilizzi un modello statistico molto conservativo come quello delle curve ROC. Vi sono principalmente tre ipotesi che spiegano perché la stiffness aortica sia un indicatore di rischio cardiovascolare così potente:

1. la stiffness aortica può favorire l'insorgere di malattie cardiovascolari indipendentemente dai fattori di rischio tradizionali [9];
2. la stiffness aortica potrebbe rappresentare un marcatore integrato nel tempo dell'effetto di rischio sulla parete arteriosa ed essere più strettamente correlata ai futuri eventi cardiovascolari, consentendo di esprimere sia l'effetto del background genetico, ma anche del danno cumulativo esercitato dai fattori di



**Figura 2.2:** Curve di sopravvivenza libera da eventi cardiovascolari in 2.232 soggetti dello studio di Framingham seguiti per 7,8 anni e suddivisi per quartili di velocità dell'onda sfigmica (PWV) aortica[9].

rischio cardiovascolare sulla parete arteriosa per un lungo periodo di tempo. Questa è la principale differenza tra questo parametro e i fattori di rischio tradizionali, i quali, invece, possono fluttuare nel tempo e dunque assumere valori che non riflettono il loro reale impatto sulla parete arteriosa [8] [9];

3. la stiffness aortica potrebbe rappresentare una misura dell'entità dell'aterosclerosi aortica, in quanto è noto che l'ateroma altera le proprietà meccaniche della parete arteriosa [9].

Per tali motivi la PWV può quindi identificare i pazienti in cui i tradizionali fattori di rischio si traducono in un rischio reale di eventi cardiovascolari.

## 2.4 Valori di riferimento

La rigidità arteriosa, espressa come PWV, è stata inclusa nelle linee guida dell'European Society of Hypertension (ESH) – European Society of Cardiology (ESC) del 2007 per il management dell'ipertensione arteriosa, grazie al suo valore predittivo del rischio di futuri eventi cardiovascolari fatali e non e della mortalità totale. In questo documento è stato scelto come valore di riferimento della PWV un valore pari a 12 m/s, se misurata con distanza diretta, o pari a 9.6 ms, se corretta per 0.8 (approfondimento sul calcolo della distanza nel Capitolo 3). Tuttavia l'uso di un valore di soglia per la PWV fisso è dibattuto, poiché la PWV dipende dalla

pressione sanguigna ed un suo valore elevato è stato anche associato ad una scarsa funzionalità polmonare [5]. Inoltre questa soglia di cut-off è basata solamente sugli studi epidemiologici pubblicati, pertanto non tiene conto dei molteplici fattori che possono influenzare la PWV. Per tale motivo sono stati raccolti i dati di 16867 individui provenienti da 13 diversi centri di 8 nazioni. Tra questi pazienti sono stati selezionati coloro che erano privi di malattie cardiovascolari evidenti, identificati come la popolazione di riferimento (n=11092), di cui 1455 presentavano valori pressori/normali e dunque scelti come popolazione con valori di PWV considerati normali. Successivamente sono stati normalizzati i valori di PWV secondo le formule validate, stratificati i pazienti in classi di età e divisi in sottocategorie in base ai valori di pressione arteriosa. Dall'analisi di questi soggetti si è evinto che la PWV risulta più elevata nelle categorie anziane e con pressione più elevata, in quanto è stato riscontrato un maggior aumento della PWV età-correlato nelle categorie caratterizzate da pressione più elevata e un maggior incremento legato agli alti valori di pressione nei soggetti più anziani. Nella **Tabella 2.4** sono riportati i valori di cfPWV misurati nei soggetti con pressione arteriosa normale/ottimale e senza fattori di rischio cardiovascolari, stratificati per età. Mentre la **Tabella 2.5** riassume la media dei valori ottenuti e stratificati per età e classe di pressione arteriosa (normale/elevata, ipertensione di grado I, ipertensione di grado II/III) altro fattore che influisce sensibilmente sulla PWV.

Categoria d'età (anni)	Media $\pm$ 2 DS	Mediana (10°-90° percentile)
< 30	6.2 (4.7-7.6)	6,1 (5.3-7.1)
30-39	6.5 (3.8-9.2)	6,4 (5.2-8.0)
40-49	7.2 (4.6-9.8)	6,9 (5.9-8.6)
50-59	8.3 (4.5-12.1)	8,1 (6.3-10.0)
60-69	10.3 (5.5-15)	9,7 (7.9-13.1)
$\geq$ 70	10.9 (5.5-16.3)	10,6 (8.0-14.6)

DS = deviazione standard

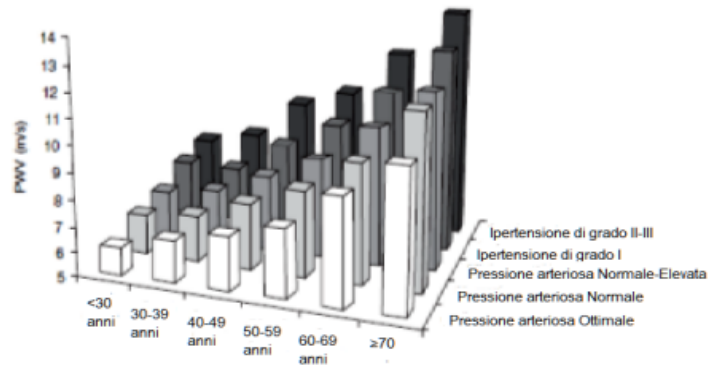
**Tabella 2.4:** Distribuzione dei valori di Pulse Wave Velocity (m/s) nella popolazione "normale" (n=1455) in accordo alla categoria d'età (valori "normali") [8].

Dopo la correzione per l'età quadratica e per la MBP (pressione sanguigna media), è stato dimostrato che lo stato di fumatore, la dislipidemia e il sesso non hanno un'influenza significativa sui valori di PWV, portando alla scelta di includere nella popolazione di riferimento anche gli individui con tali caratteristiche. Al contrario, sono stati registrati valori di PWV elevati nei soggetti con diabete o in trattamento per ipertensione o per dislipidemia, che sono quindi stati esclusi dall'analisi eseguita [8].

Media PWV ( $\pm 2$ DS)	CATEGORIA PRESSIONE ARTERIOSA					
	Ottimale	Normale	Normale/ Elevata	HT di grado I	HT di grado II/III	
ETA'	< 30	6.1 (4.6–7.5)	6.6 (4.9–8.2)	6.8 (5.1–8.5)	7.4 (4.6–10.1)	7.7 (4.4–11.0)
	30-39	6.6 (4.4–8.9)	6.8 (4.2–9.4)	7.1 (4.5–9.7)	7.3 (4.0–10.7)	8.2 (3.3–13.0)
	40-49	7.0 (4.5–9.6)	7.5 (5.1–10.0)	7.9 (5.2–10.7)	8.6 (5.1–12.0)	9.8 (3.8–15.7)
	50-59	7.6 (4.8–10.5)	8.4 (5.1–11.7)	8.8 (4.8–12.8)	9.6 (4.9–14.3)	10.5 (4.1–16.8)
	60-69	9.1 (5.2–12.9)	9.7 (5.7–13.6)	10.3 (5.5–15.1)	11.1 (6.1–16.2)	12.2 (5.7–18.6)
	$\geq 70$	10.4 (5.2–15.6)	11.7 (6.0–17.5)	11.8 (5.7–17.9)	12.9 (6.9–18.9)	14.0 (7.4–20.6)

DS=deviazione standard

**Tabella 2.5:** Distribuzione dei valori medi di Pulse Wave Velocity (m/s) nella popolazione di riferimento, in accordo alle categorie di pressione e di età (valori di riferimento,  $n=11092$ ) [8].



**Figura 2.3:** Effetti di età e ipertensione sulla rigidità arteriosa[8].

Quindi nei soggetti sani queste velocità possono variare da una media di 6.2 m/s (in soggetti sotto i 30 anni) a 10.9 m/s (in soggetti di 70 anni e più) [8][13].

# Capitolo 3

## Stato dell'arte

La rigidità arteriosa può essere stimata a livello sistemico, regionale e locale. In particolare la rigidità arteriosa sistemica può essere calcolata indirettamente tramite modelli matematici della circolazione, a differenza, invece, della rigidità arteriosa locale e regionale, le quali devono essere necessariamente misurate in maniera diretta, con tecniche invasive o non e in diversi siti dell'albero arterioso. La misurazione di queste ultime due è di fondamentale importanza in quanto consentono di avere una misura diretta di parametri fortemente associati alla rigidità arteriosa [8]. Concentreremo l'attenzione sui metodi per il calcolo della rigidità arteriosa regionale in quanto quest'ultima è quella che viene valutata dal dispositivo InSiDe e quindi dagli algoritmi sviluppati.

### 3.1 Rigidità arteriosa regionale

L'aorta è il vaso di maggior interesse quando si determina la rigidità arteriosa regionale in quanto i tratti toracico e addominale dell'aorta forniscono il contributo maggiore alla funzione di buffering arteriosa. Altro motivo è dato dal fatto che la PWV aortica è un predittore indipendente di eventi in una varietà di popolazioni. Nella **Tabella 3.1** sono riportati alcuni degli strumenti e metodi utilizzati per determinare la rigidità arteriosa regionale [8].

### 3.2 Misurazione della PWV

L'onda pressoria, generata dalla contrazione cardiaca, si propaga dal cuore alla periferia, ma, man mano che l'albero arterioso si ramifica, questa viene modificata a causa della riflessione e della trasmissione delle onde. La velocità dell'onda, detta velocità dell'onda di polso (Pulse Wave Velocity, PWV) possiede una relazione diretta con la distensibilità delle arterie, infatti più la parete arteriosa è rigida,

	Strumento	Metodi
<b>Rigidità Regionale</b>	Complior®	Trasduttore meccanico
	Sphygmocor®	Tonometro
	Pulsepen®	Tonometro
	Vicorder®	Tonometro/Oscillometro
	WallTrack®	Echotracking
	Artlab®	Echotracking
	Sistemi US	Ecodoppler
	<b>SV/PP = volume di eiezione/pressione di pulsazione.</b>	

**Tabella 3.1:** *Strumenti e metodi utilizzati per determinare la rigidità arteriosa regionale [8].*

maggiore sarà la PWV. Per questo motivo il calcolo della Pulse Wave Velocity è considerato il metodo più semplice, non invasivo, robusto e riproducibile per determinare la rigidità arteriosa regionale. In particolare la PWV carotido-femorale (detta cfPWV o aPWV), la cui misurazione avviene lungo il tratto aortico e aortico-iliaco ed è basata sul modello propagativo del sistema arterioso, è considerata il parametro più rilevante dal punto di vista clinico, poichè, come detto in precedenza, l'aorta e le sue diramazioni, essendo vicine al ventricolo sinistro, sono maggiormente responsabili della maggior parte degli effetti della rigidità arteriosa. Diversi studi epidemiologici, in cui la cfPWV è stata utilizzata come parametro per la valutazione della rigidità aortica, hanno evidenziato il valore predittivo di questo parametro per eventi cardiovascolari, dimostrando che un'elevata cfPWV è indice di danno d'organo sub-clinico nei pazienti ipertesi, secondo quanto introdotto dalla Linee Guida ESH-ESC per il Management dell'Ipertensione del 2007.

Per calcolare la cfPWV, vengono acquisite le forme d'onda, per via transcutanea, in due siti, il primo al livello dell'arteria carotide comune di destra e il secondo al livello dell'arteria femorale destra. La PWV viene calcolata come il rapporto tra la distanza dei due siti di prelievo, cioè il percorso attraversato dall'onda di pulsazione ( $dx$ ), e il tempo impiegato da essa per percorrerla ( $dt$ ).

$$PWV = \frac{dx}{dt} \quad (3.1)$$

Per tale motivo il calcolo della PWV dipende non solo dalla misurazione della lunghezza del percorso attraversato dall'onda, ma anche dal tipo di algoritmo che viene sfruttato per identificare il cosiddetto "piede dell'onda" nei siti di registrazione, che viene definito alla fine della diastole quando comincia la rapida ascesa dell'onda sfingica [8].

### 3.2.1 Calcolo del PTT

Il tempo impiegato per percorrere questa distanza, noto come Pulse Transit Time (PTT) [4], viene identificato come il ritardo nell'arrivo del piede tra due posizioni ad una distanza nota l'una dall'altra e per ricavarlo viene utilizzata l'accelerazione della pelle come segnale di base, in quanto presenta un minore movimento di deriva e amplifica gli spostamenti veloci associati all'arrivo del piede del polso [1]. Nonostante la semplicità del concetto, ci sono ancora molti ostacoli nella misurazione della PWV come:

1. la mancanza di siti per misurare direttamente il polso lungo il percorso dell'aorta in modo non invasivo e senza la necessità di scanner clinici. I siti accessibili più vicini all'aorta sono il collo (arteria carotide) e l'inguine (arteria femorale) [1];
2. l'esistenza delle onde riflesse. Infatti, si assume che le riflessioni siano minime durante la diastole tardiva e la sistole iniziale, in modo che la PWV possa essere misurata usando il piede dell'onda pressoria come marker di fiducia [5].

I principali metodi per il calcolo del PTT, come affermano Xu et al. [3], possono essere divisi in 3 categorie:

1. metodi point-based: in queste tecniche viene utilizzato come punto fiduciale o indicatore di tempo una particolare caratteristica dell'onda che viene, quindi, usata per calcolare il tempo di transito (PTT) tra le due onde. Il punto fiduciale corrisponde solitamente al piede dell'onda o comunque si trova vicino all'inizio della sistole, per questo motivo questa tipologia di metodi è meno influenzata dalle riflessioni a valle. Per poter identificare il piede dell'onda si possono utilizzare diverse tecniche quali la ricerca del minimo diastolico, o la ricerca del massimo della derivata prima del segnale oppure utilizzare l'algoritmo della tangente intersecante. Il primo metodo ricerca il minimo di ogni onda di polso. I massimi della prima o della seconda derivata vengono invece utilizzati in quanto il momento in cui si verificano è strettamente correlato a quello del piede dell'onda. Tuttavia, questi due approcci sono fortemente suscettibili ad errori in segnali rumorosi. Per ovviare a queste debolezze, è stato introdotto l'algoritmo della tangente intersecante il quale combina il metodo del minimo diastolico con quelli del massimo della prima derivata e definisce il punto fiduciale come l'intersezione della linea orizzontale passante per il minimo e la tangente all'onda di polso nel punto della sua massima derivata prima.
2. metodi wave-form based: questi metodi lavorano matchando segmenti specifici della forma d'onda da ogni sito arterioso, eliminando il problema dell'identificazione di un punto specifico. Nel 2013, Vardoulis et al.[19] hanno proposto

il metodo del patching diastolico in cui una sezione dell'onda da un sito di misurazione, prelevata da una regione su entrambi i lati del minimo diastolico, è correlata con una finestra spostata nel tempo della stessa lunghezza dall'altro sito di misurazione. Un altro metodo wave-form based è l'algoritmo di correlazione incrociata, il quale è meno sensibile al rumore ed è stato dimostrato che produce misurazioni di PWV altamente ripetibili. Tuttavia queste tecniche potrebbero essere influenzate dalle differenze nella forma tra le onde prelevate dai due siti di misurazione.

3. metodi model based: un esempio di questa tipologia è il tube-load model, che è stato proposto per ottenere il PTT dalla misurazione della forma d'onda di polso secondo la teoria della trasmissione dell'onda di polso. Questi modelli sono costituiti da più tubi paralleli con carichi, che possono rappresentare i fenomeni di propagazione e riflessione delle onde nell'albero arterioso. Ogni tubo simula il percorso dell'onda tra l'aorta e le arterie periferiche, mentre il carico rappresenta il letto arterioso distale rispetto all'arteria periferica. I parametri del modello, quali PTT, impedenza caratteristica, resistenza periferica e compliance periferica, possono essere calcolati imponendo la forma d'onda della pressione aortica e periferica come input e output del modello.

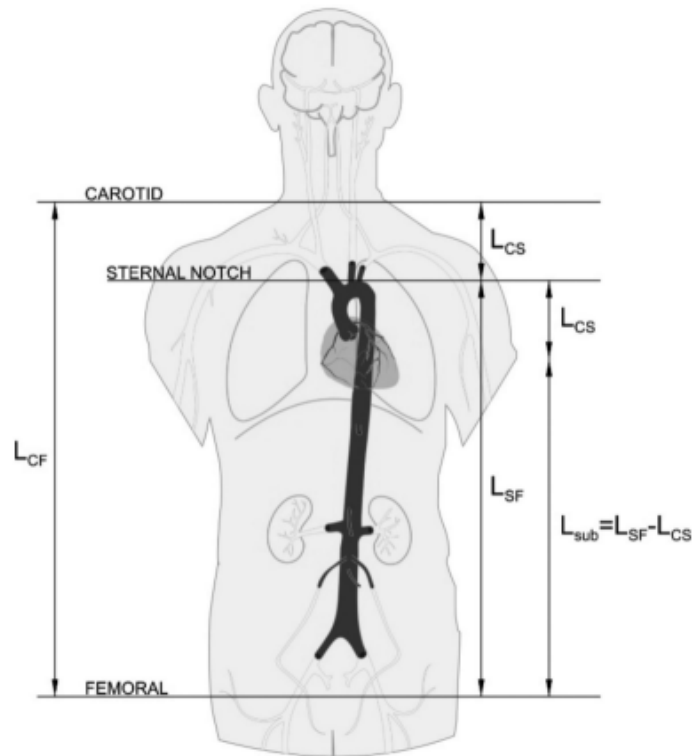
Ad oggi i due algoritmi più diffusi sono l'algoritmo della tangente intersecante, noto anche come metodo "da-piede-a-piede", usato nel sistema SphygmoCor®, e quello del punto di massima eiezione sistolica, adottato per il sistema Complior®. Questi algoritmi, seppur applicati alla stessa forma d'onda, possono portare a valori di PWV che differiscono del 5-15%, in particolare si è notato che il secondo algoritmo citato porta a sottostimare la PWV, specialmente quando l'ascesa dell'onda è lenta. Usando l'algoritmo della tangente intersecante, nelle acquisizioni simultanee, il tempo di transito viene ricavato dalla distanza tra il piede delle onde registrate. Invece nel caso di acquisizioni sequenziali, viene determinato dalla distanza del piede dell'onda in rapporto al complesso QRS dell'ECG [8].

### 3.2.2 Calcolo del percorso carotido-femorale

I valori di PWV sono anche marcatamente dipendenti dal tipo di misurazione del percorso carotido-femorale, infatti, le principali limitazioni nel calcolo della PWV sono proprio correlate all'impossibilità di calcolare questa distanza in modo non invasivo. Tuttavia sono stati studiati dei metodi alternativi che sono in grado di approssimare in modo più o meno accurato questo percorso (**Tabella 3.2**).

Il metodo più semplice per valutare la distanza carotido-femorale è il cosiddetto metodo diretto, in cui la misura transcutanea viene eseguita attraverso l'uso di un metro a nastro o un calibro sulla superficie corporea ( $L_{CF}$ ) (**Figura 3.1**). Questa tecnica produce, però, una sovrastima sistematica che influenza il significato





**Figura 3.1:** Metodo diretto e sottrattivo per la misurazione del percorso carotido-femorale[6].

diagnostico della aPWV. Un metodo alternativo per determinare la distanza percorsa è denominato metodo sottrattivo. In questo caso il percorso è definito come la sottrazione della distanza tra sito carotideo e la tacca sternale ( $L_{CS}$ ) dalla distanza tra tacca sternale e sito femorale ( $L_{SF}$ ) ( **Figura 3.1**). Lo studio dimostra che, però, questo metodo sottostima la reale distanza percorsa del 29.2%, quando la tacca sternale è usata come punto di riferimento, e del 10.3%, quando viene usata come landmark la tacca sopra-sternale. Dunque, attualmente, la migliore approssimazione del valore reale della lunghezza della distanza aortica percorsa è l'80% della distanza carotido-femorale ottenuta con il metodo diretto ( $L_{CF}$ ):

$$dx = 0.8 * L_{CF} \quad (3.2)$$

Questa tecnica sembra dare la distanza più accurata tra tutte le stima, infatti sovrastima la distanza attuale percorsa solo del 0.4%. Tuttavia, quando si utilizza questo metodo bisogna prestare attenzione al fatto che la misurazione della distanza su nastro sia eseguita in linea retta e quando questo non è possibile, ad esempio nel caso di un paziente affetto da grave obesità, si può ovviare a questo problema

utilizzando un infantometro, capovolgendolo, per effettuare una misurazione della distanza di maggiore affidabilità.

Weber ha introdotto un altro metodo per determinare la distanza percorsa, che è basato sull'altezza del corpo ( $BH$ ):

$$dx = \frac{BH}{4} + K \quad (3.3)$$

dove  $K$  è una costante empirica connessa alla calibrazione. Questa equazione è stata validata ed è ritenuta il secondo metodo migliore nella valutazione della distanza percorsa, con una sottostima di circa l'1% [6].

Method	Pathway	Path length [cm]	Estimation error [%]
Direct	$L_{CF}$	$63.6 \pm 4.4$	25.4
Subtractive	$L_{SF} - L_{CS}$	$35.9 \pm 4.3$	29.2
	$L_{SSF} - L_{CSS}$	$45.5 \pm 4.5$	10.3
Direct 80%	$0.8 \times L_{CF}$	$50.9 \pm 3.5$	0.4
Weber	$BH/4 + K$	$50.2 \pm 2.3$	1.0

**Tabella 3.2:** *Metodi principali proposti per la misura del percorso nella valutazione PWV [6].*

### 3.3 Metodiche per il calcolo della PWV

L'onda di polso può essere registrata con metodiche differenti: tonometriche, piezoelettriche, Doppler, impedenziometriche. La tecnica più frequentemente usata è quella tonometrica [9].

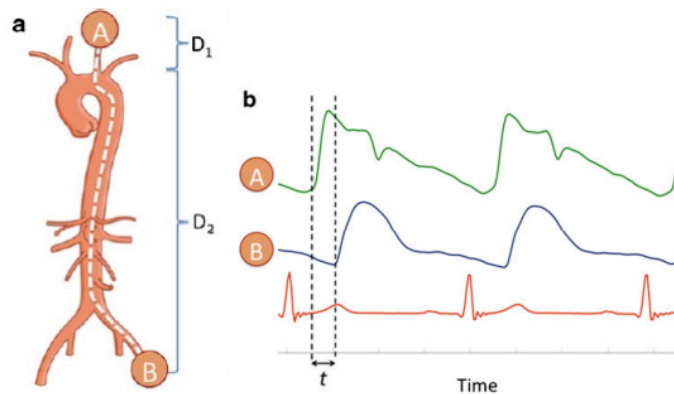
#### 3.3.1 Metodiche tonometriche

La tonometria ad appianazione è una tecnica molto semplice e soprattutto riproducibile di analisi della PWV e consiste nell'uso di un sensore pressorio (tonometro) per applicare una lieve compressione (appianazione) di un'arteria superficiale contro il piano osseo sottostante. La forma d'onda ottenuta con questa tecnica è virtualmente identica a quella registrata con un trasduttore intraarterioso [9].

Esistono diversi strumenti che permettono una registrazione simultanea delle forme d'onda pressorie consentendo di ottenere misure automatizzate della PWV. Tra questi abbiamo i trasduttori meccanici dedicati che possono essere applicati direttamente sulla pelle e che vengono, ad esempio, sfruttati dal Complior System® (Colson, Les Lilas, Francia). In questo caso il PTT viene calcolato sfruttando un

algoritmo di correlazione tra le onde pressorie carotidea e femorale, che vengono, come già detto, registrate simultaneamente. L'operatore può quindi visualizzare la forma d'onda arteriosa registrata e validarla. In particolare, questo metodo rende possibile l'analisi di tre principali distretti arteriosi, quali il tronco aortico (carotido-femorale), il distretto superiore (carotido-brachiale) e quello inferiore (femorale-dorsale pedidia)[8].

Le onde pressorie, però, possono anche essere misurate sequenzialmente in diversi siti e, quindi, è possibile calcolare in un secondo momento il tempo di transito sfruttando la registrazione del tracciato ECG acquisito contemporaneamente. Questa tecnica è utilizzata dallo SphygmoCor® System (Atocor, Sidney, Australia), il quale impiega un singolo tonometro ad appianazione (Millar®) per ottenere l'onda di polso prossimale (carotidea) e distale (femorale o radiale), registrate in sequenza a un breve tempo di distanza l'un dall'altra. Una volta ottenute le registrazioni, PTT tra i due siti dell'albero arterioso viene ricavato in relazione all'onda R dell'ECG prendendo come punto di riferimento il piede dell'onda pressoria. In particolare, al tempo di latenza tra l'onda R e l'onda di polso distale si sottrae il tempo di latenza tra l'onda R e l'onda di polso prossimale. Questa metodologia, garantendo un intervallo temporale breve tra le registrazioni del sito prossimale e distale, non è influenzata in modo significativo da eventuali cambiamenti nel periodo isovolumetrico del ventricolo sinistro o nella frequenza cardiaca, che normalmente potrebbero portare ad un calcolo errato del tempo di transito [8].



**Figura 3.2:** Misurazione sequenziale di cfPWV ( $A$  = sito di misurazione e forma d'onda carotidea,  $B$  = sito di misurazione e forma d'onda femorale;  $D_1$  = distanza aortico-carotidea,  $D_2$  = distanza aortico-femorale)[8].

### **3.3.2 Metodiche ultrasonografiche**

Esistono ulteriori metodi per il calcolo della PWV che acquisiscono le onde di distensione mediante sonde ecografiche ad alta definizione. A questa categoria appartiene il dispositivo SphygmoCor®, il quale determina la PWV mediante la registrazione dell'onda pressoria in due siti arteriosi in un breve intervallo di tempo e calcolando il tempo di transito a partire dall'onda R della registrazione ECG, come già accennato. Normalmente le sonde vengono posizionate alla radice dell'arteria succlavia e in prossimità della biforcazione dell'aorta addominale. Questo metodo è stato utilizzato per dimostrare il valore predittivo della PWV aortica in termini di eventi cardiovascolari in pazienti diabetici e sembrerebbe fornire dei valori di PWV più accurati rispetto a quelli ottenuti a livello carotido-femorale, anche se ad oggi non è stato dimostrato alcun vantaggio specifico [8].

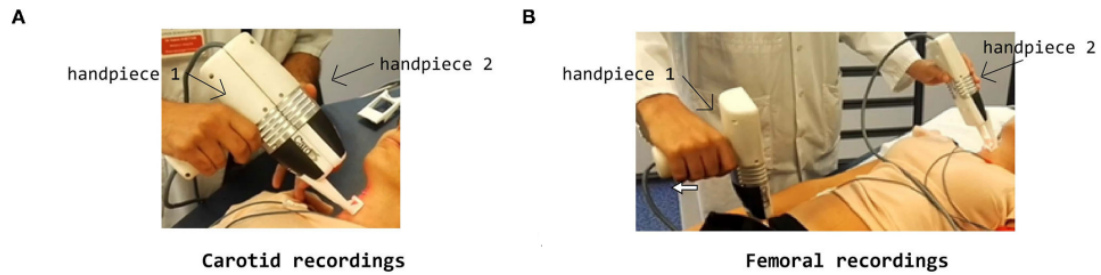
Recentemente sono stati pubblicate a cura della Società Europea per lo Studio delle Arterie le linee-guida per la validazione degli strumenti per la misurazione della velocità dell'onda sfigmica [9].

# Capitolo 4

## Materiali e metodi

### 4.1 Il dispositivo CARDIS

Il dataset utilizzato per lo sviluppo degli algoritmi è stato ottenuto mediante le registrazioni effettuate con il dispositivo CARDIS, su cui si basa lo sviluppo del dispositivo InSiDe. Dettagli tecnici sull'ottica e sul design generale del dispositivo CARDIS sono stati descritti da Li et al. [16]. Brevemente, il nucleo del dispositivo multi-beam portatile è un chip fotonico al silicio integrato in un sistema micro-ottico che consente un design multi-array flessibile e compatto. Il primo prototipo sviluppato, finanziato da H2020 CARDIS, consiste in due handpiece (l'handpiece 1 contiene l'impugnatura del dispositivo, l'handpiece 2 è la parte aggiuntiva del dispositivo (la **Figura 4.1** mostra il dispositivo e il posizionamento delle sonde), ognuno emette 6 raggi laser con una lunghezza d'onda 1550 nm, posizionati lungo una linea e distanziati di 5 mm. Gli handpiece possono essere usati separatamente per le misurazioni della cfPWV (registrazioni LDV carotido-femorali) o insieme per misurare i segnali in posizioni a 25-50 mm di distanza, ad esempio per misurare localmente la propagazione dell'onda del polso lungo l'arteria carotide (registrazioni LDV carotido-carotidee). Un nastro retroriflettente è attaccato alla pelle nelle posizioni di misurazione per migliorare la riflessione della luce laser e il dispositivo è dotato di un distanziatore per garantire una distanza di messa a fuoco ottica appropriata e per stabilizzare le misurazioni [1]. Le differenze principale tra il dispositivo CARDIS e quello InSiDe riguardano il numero di canali, in quanto il primo ne possiede 12 mentre il secondo 8 (4 per sonda) e la lunghezza d'onda del raggio riflesso, infatti, il dispositivo InSiDe usa una lunghezza d'onda di 1320 nm invece di 1550 nm, in questo modo non è necessario posizionare un cerotto riflettente monouso nei siti di misurazione, al contrario di quanto avviene per il dispositivo CARDIS.



**Figura 4.1:** *Dispositivo CARDIS nella configurazione per misurare la PWV carotido-femorale (A) e la PWV locale carotidea(B) [1].*

## 4.2 Database utilizzato

I dati utilizzati sono stati acquisiti da uno studio clinico su 100 pazienti condotto al Hopital Europeen Georges Pompidou (HEGP) a Parigi, Francia. Lo scopo di questo studio era quello di valutare le capacità del dispositivo CARDIS per misurare i segnali in una configurazione con registrazioni simultanee carotido-femorale o carotido-carotide. I pazienti erano di età compresa tra 19 e 85 anni e presentavano una lieve forma di ipertensione di stadio 3, controllata o meno [17]. Per ogni soggetto sono stati acquisiti, mediante i 12 canali delle sonde, 4-5 set di dati, composti da 12 tracce da 20 s. Nel dettaglio, il database analizzato era composto da 410 dataset (4'920 forme d'onda) di registrazioni carotido-femorali e da 407 set di dati (4'884 forme d'onda) di registrazioni carotido-carotidiche. I dati grezzi LDV IQ (in fase e in quadratura) sono stati acquisiti a frequenza di campionamento pari a 100 kHz e sono stati successivamente demodulati e sottocampionati a 10 kHz in modo da ottenere i dati di spostamento LDV, utilizzati per la realizzazione degli algoritmi del dispositivo InSiDe [1].

## 4.3 Visual score dei dati

I segnali di accelerazione LDV derivati dai 12 canali (6 per handpiece) sono stati mostrati in un'interfaccia grafica implementata in ambiente Matlab (The Math-Works, Naticks MA, USA [18]) e sono stati valutati visivamente da un operatore esperto (Segers P.) su una scala di valutazione a 5 livelli di valori Qvis secondo la **Tabella 4.1**. Nella valutazione della qualità del segnale non è stata presa in considerazione come criterio la presenza di brevi artefatti nelle tracce, perciò segnali qualificati come eccellenti possono comunque mostrare brevi episodi di dati poveri. Nel complesso si può affermare che i dati femorali sono di un marcato Qvis inferiore rispetto alle tracce registrate sull'arteria carotide, questo aspetto ha influito sulla valutazione, infatti, il punteggio di qualità Qvis pari a 3 (borderline) è stato dato a

tracce femorali che sembravano di qualità molto inferiore rispetto a quelle carotidee classificate  $Q_{vis}=3$ . Un punteggio borderline è stato, perciò, assegnato quando nella traccia erano distinguibili 5-10 battiti nel segnale [1].

Quality score $Q_{vis}$	Quality	Description
Score 1	Bad	Acquisition with no evidence of repeatable features that may be linked to the detection of a pulse
Score 2	Poor	Very noisy acquisition not suitable for analysis, but with identifiable pulses within the noisy trace
Score 3	Borderline	Acquisition affected by noise but presenting clear repeatable patterns. Advanced signal processing algorithms could remove the noise and allow to detect the foot of the pulse wave with reasonable affordability
Score 4	Good	Acquisition with sharp and pronounced peaks at the foot (and dirotic notch), with relatively low noise levels between successive pulse peaks
Score 5	Excellent	Acquisition with very sharp and pronounced peaks at the foot (and dirotic notch), with low noise levels in between the peaks. Signals of textbook quality

Tabella 4.1: Scala di valutazione a 5 livelli di valori  $Q_{vis}$  [1].

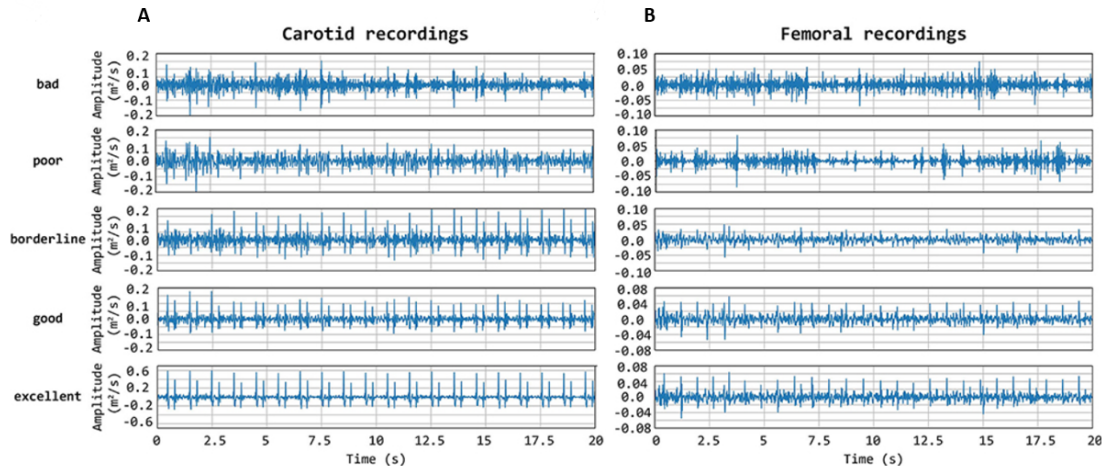
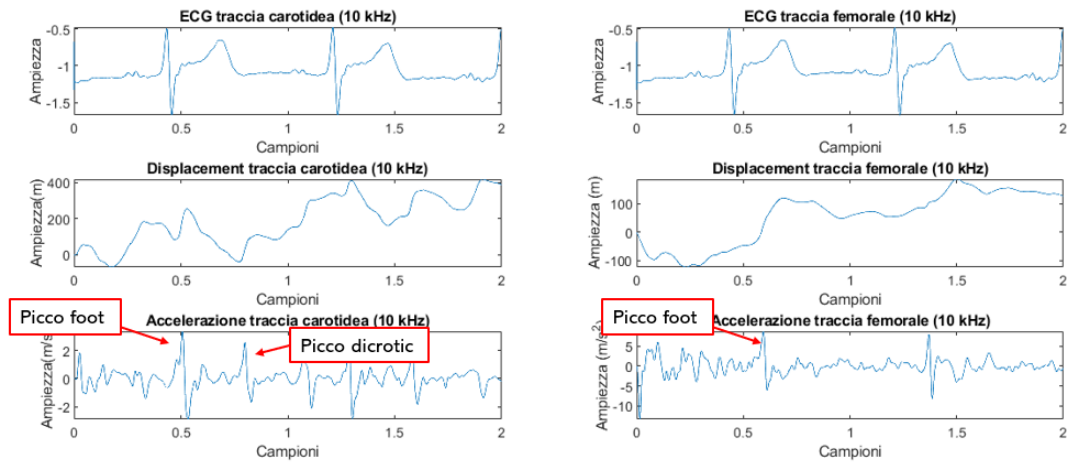


Figura 4.2: La figura mostra tracciati rappresentativi sul sito di misurazione carotideo (A) e femorale (B) a cui sono stati assegnati punteggi di valutazione visiva di 1–5. Soprattutto negli eccellenti tracciati, i picchi foot delle forme d’onda sono chiaramente visibili, così come i picchi dicrotici nel caso della carotide locale [1].

## 4.4 Invio dati e input degli algoritmi

La comunicazione tra le sonde e le interfacce, progettata e realizzata durante il progetto InSiDe da **terzi**, avviene attraverso una trasmissione di dati wireless basata sul protocollo di comunicazione TCP. In particolare, il manipolo slave invia i dati dei suoi canali al manipolo master, il quale a sua volta invia i dati di

ogni canale, compresi quelli del manipolo slave, in pacchetti da 200 campioni. La frequenza di acquisizione dei dati (TCP socket) è di 10kHz. Dunque, per poter simulare il comportamento real time del dispositivo e perciò l'invio dei dati di spostamento LDV in pacchetti da 200 campioni per ogni canale, i segnali LDV del database CARDIS sono stati segmentati in epoche di 200 campioni. Una volta acquisito il segnale ne viene calcolata l'accelerazione, in quanto questa presenta una forma più facile da utilizzare per la valutazione della qualità e il successivo calcolo della PWV. Infatti, un segnale di accelerazione LDV carotideo di buona qualità presenta 2 picchi acuti per ogni battito cardiaco: il primo corrisponde alla rapida salita sistolica della pressione e delimita il piede del polso arterioso; il secondo picco denota l'onda che viene generata nel momento della chiusura della valvola aortica, detto tacca dicrotica. Il secondo picco però non è presente in una traccia LDV femorale a causa della distanza del sito di misurazione dal cuore che filtra i polsi LDV registrati nell'arteria femorale (**Figura 4.3**) [1].



**Figura 4.3:** Esempio di una registrazione LDV carotidea (a sinistra) e di una femorale (a destra) e delle corrispondenti accelerazioni.

## 4.5 Calcolo dell'accelerazione e sviluppo del filtro

Per calcolare l'accelerazione, i dati di spostamento prelevati dalle sonde ad una frequenza di 10 kHz sono stati sottoposti ad un filtro passa basso con una frequenza di taglio di 30 Hz, differenziati due volte e infine ricampionati ad una frequenza di 500Hz. E' stata applicata la stessa strategia di filtraggio passa basso dopo ogni operazione di differenziazione, con un totale, quindi, di 3 filtri. Si è deciso di utilizzare la derivata seconda dell'onda di polso in quanto questa presenta dei picchi



molto evidenti in corrispondenza del piede dell'onda e dunque consente di valutare in modo più efficiente la qualità del segnale prelevato. Il primo quesito che si è posto riguardava la tipologia del filtro da applicare per avere un buon compromesso tra costo computazionale e qualità del filtraggio in un dispositivo che necessita di lavorare in real-time.

Per la definizione del filtro è stato utilizzato il pacchetto Signal Processing ([10]) di Matlab e in particolare il cosiddetto Filter Designer, che consiste in una potente interfaccia utente grafica (GUI) per la progettazione e l'analisi dei filtri, che consente in modo rapido e veloce di scegliere la tipologia di filtro desiderata e parametrizzarla [11]. Successivamente i coefficienti del filtro sono stati esportati e importati nel codice Python, poiché le interfacce e quindi i corrispettivi algoritmi, sono realizzati con questo linguaggio di programmazione ad oggetti.

Inizialmente era stato sviluppato un filtro IIR Chebyshev di tipo I con una frequenza di taglio di 30 Hz e un ordine pari a 6. Seppur questo filtro sembrava lavorare sufficientemente bene su segnali pre-registrati di 20 secondi, si è notato che invece non si mostrava atto ad un filtraggio real-time. La causa di questo cattivo funzionamento del filtro IIR è probabilmente da ricondursi alla sua non linearità di fase che obbliga ad usare un doppio filtraggio, forward-backward, non adatto a lavorare con segnali segmentati in epoche di 200 campioni. Tuttavia, questo filtro mostrava avere una fase più o meno lineare nella banda passante, si è perciò provato ad utilizzarlo ugualmente con un singolo filtraggio sfruttando la tecnica a blocchi. Purtroppo anche questo test ha dato risultati negativi. Si è quindi deciso di implementare un filtro FIR che filtrasse i pacchetti di 200 campioni sfruttando un filtraggio a blocchi basato sull'aggiornamento delle condizioni iniziali. Anche in questo caso, come nel precedente, il filtro viene applicato 3 volte. Il filtro FIR scelto è un filtro di tipo least-square, con frequenza di stopband e passband pari a 30 Hz e a 45 Hz rispettivamente.

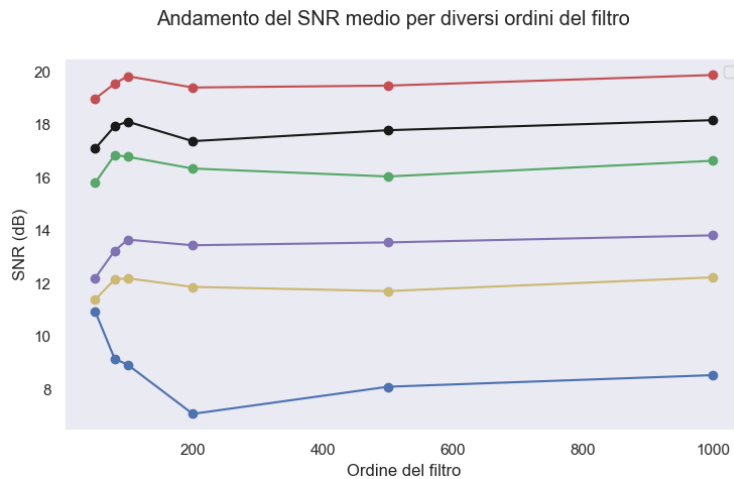
Si è però presentato un dubbio sull'ordine del filtro FIR da utilizzare, in quanto, l'ordine che restituiva l'accelerazione più coerente con quella ottenuta sul segnale intero (20 s) con un filtro IIR era pari a 1000, ma questo avrebbe comportato dei costi computazionali onerosi e un ritardo di 0.15 s, non trascurabile in una valutazione real-time. Si è visto, tuttavia, che abbassando l'ordine del filtro, seppur producendo una diminuzione dell'ampiezza del segnale, il rapporto segnale rumore (Signal to Noise Ratio, SNR) rimaneva costante, in quanto il rumore si trovava concentrato in frequenze vicine ai 30 Hz. L'SNR è stato ottenuto come la media degli SNR calcolati per ogni picco foot e la corrispondente baseline. La baseline è stata calcolata come il segnale compreso tra il picco dicrotic corrispondente al picco foot in esame e il successivo picco foot. Questa analisi è stata effettuata per diversi ordini del filtro ( 1000, 500, 200, 100, 80 e 50) e per i canali ritenuti migliori di una registrazione carotide-carotide, in modo che fosse più semplice identificarne i picchi (Tabella 4.2 Figura 4.4). Alla fine di questo confronto si è scelto un ordine

pari a 100, in quanto con un ritardo di soli 0.01-0.02 secondi, risultava essere il miglior compromesso tra qualità del filtraggio e costo computazionale. Inoltre, per fare in modo che l'attenuazione in banda passante fosse pari a 0 dB e che quindi il range di ampiezza del segnale non diminuisse troppo, i coefficienti del filtro sono stati normalizzati.

Valori del SNR per diversi ordini del filtro (dB)

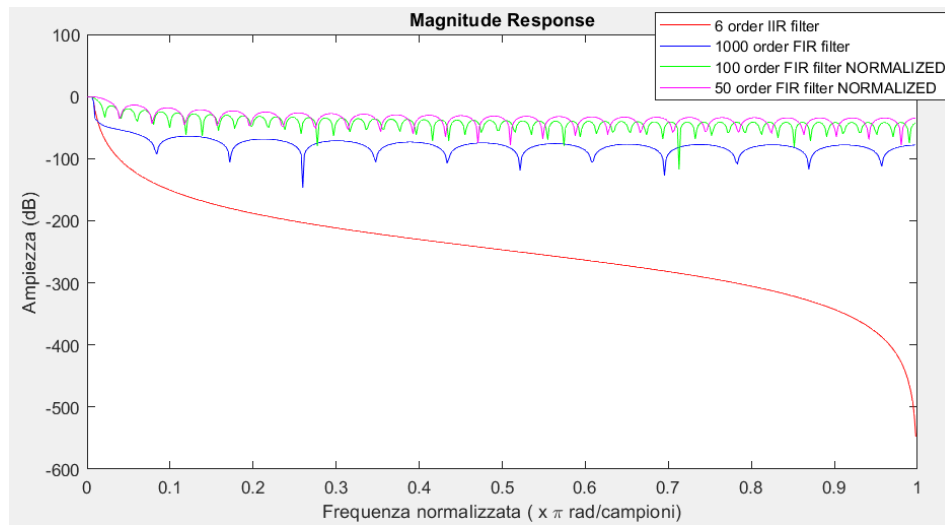
Canali	1000		500		200		100		80		50	
	20 sec	a blocchi	20 sec	a blocchi	20 sec	a blocchi	20 sec	a blocchi	20 sec	a blocchi	20 sec	a blocchi
1	8.5	8.5	8.1	8.1	7.1	7.1	8.9	8.9	9.2	9.2	9.3	9.3
2	19.9	19.9	19.5	19.5	19.4	19.4	19.8	19.8	19.6	19.6	17.6	17.6
3	18.2	18.2	17.8	17.8	17.4	17.4	18.1	18.1	17.9	17.9	16.7	16.7
4	13.8	13.8	13.6	13.6	13.5	13.5	13.7	13.7	13.2	13.2	12.2	12.2
9	16.6	16.6	16.1	16.1	16.3	16.3	16.8	16.8	16.9	16.9	15.8	15.8
10	12.2	12.2	11.7	11.7	11.9	11.9	12.2	12.2	12.2	12.2	11.4	11.4

**Tabella 4.2:** Valori SNR in dB per i canali migliori di una registrazione carotido-carotidea per diversi ordini del filtro FIR. L'SNR è stato calcolato sia per l'accelerazione calcolata su una traccia LDV di 20 s, sia per quella ricavata attuando un filtraggio a blocchi di 200 campioni con l'aggiornamento delle condizioni iniziali.

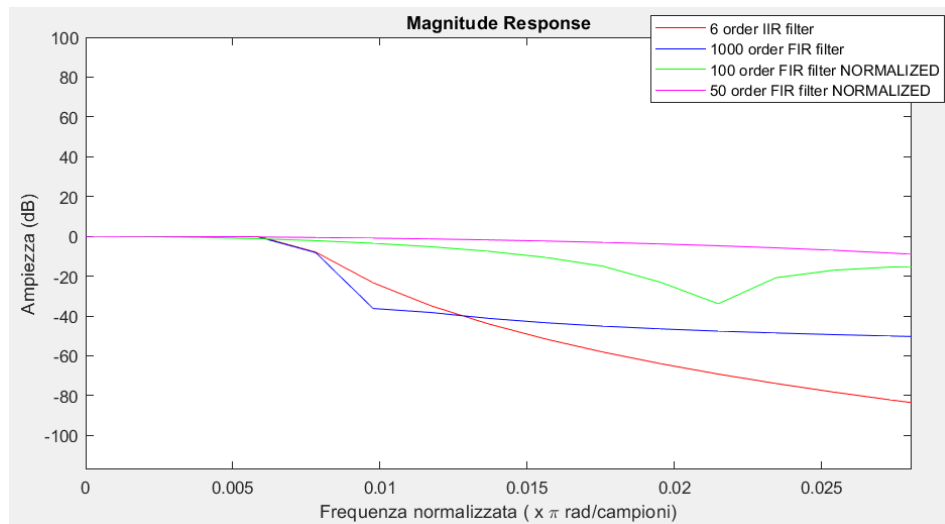


**Figura 4.4:** Andamento SNR in dB per i canali migliori di una registrazione carotido-carotidea per diversi ordini del filtro FIR.

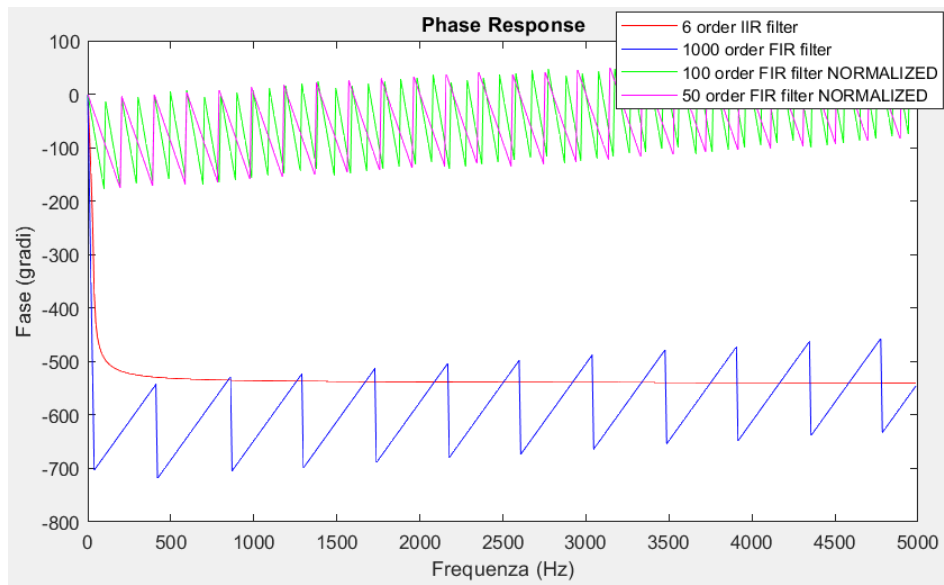
Per ridurre il costo computazionale si è cercato di utilizzare un filtro con ordine 300-400 con i coefficienti normalizzati, per la stessa precedente motivazione, e applicarlo solo una volta, anziché 3, all'ultimo gradiente. Purtroppo questa strategia ha dimostrato non funzionare bene come la precedente, dunque si è deciso di utilizzare un filtro FIR di ordine 100 normalizzato e applicarlo con la tecnica iniziale.



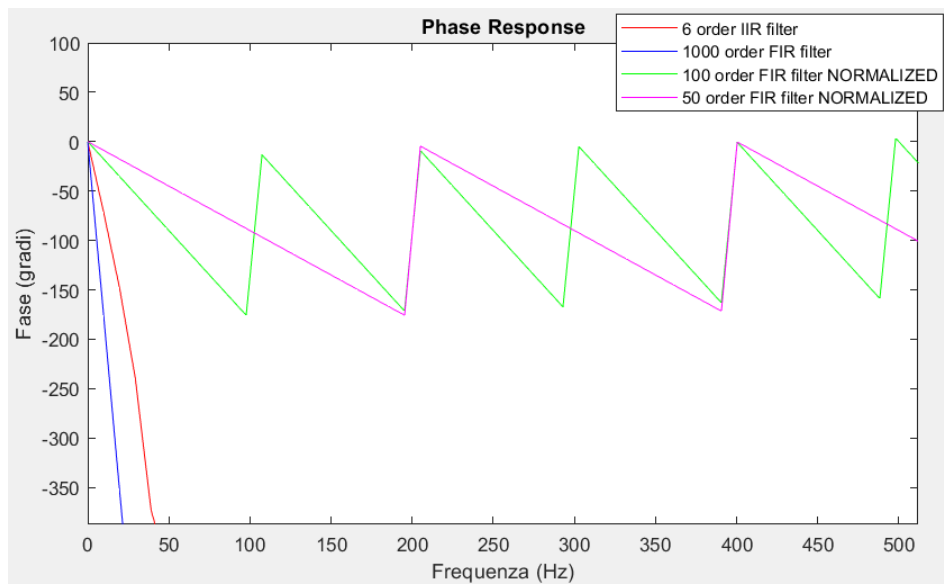
**Figura 4.5:** Confronto risposta in ampiezza tra il filtro IIR di ordine 6, il filtro FIR di ordine 1000, il filtro FIR di ordine 100 con coefficienti normalizzati e il filtro FIR di ordine 50 con coefficienti normalizzati.



**Figura 4.6:** Zoom in banda passante



**Figura 4.7:** Confronto risposta in fase tra il filtro IIR di ordine 6, il filtro FIR di ordine 1000, il filtro FIR di ordine 100 con coefficienti normalizzati e il filtro FIR di ordine 50 con coefficienti normalizzati.



**Figura 4.8:** Zoom in banda passante

## 4.6 Algoritmo real-time di quality check e Continue Score

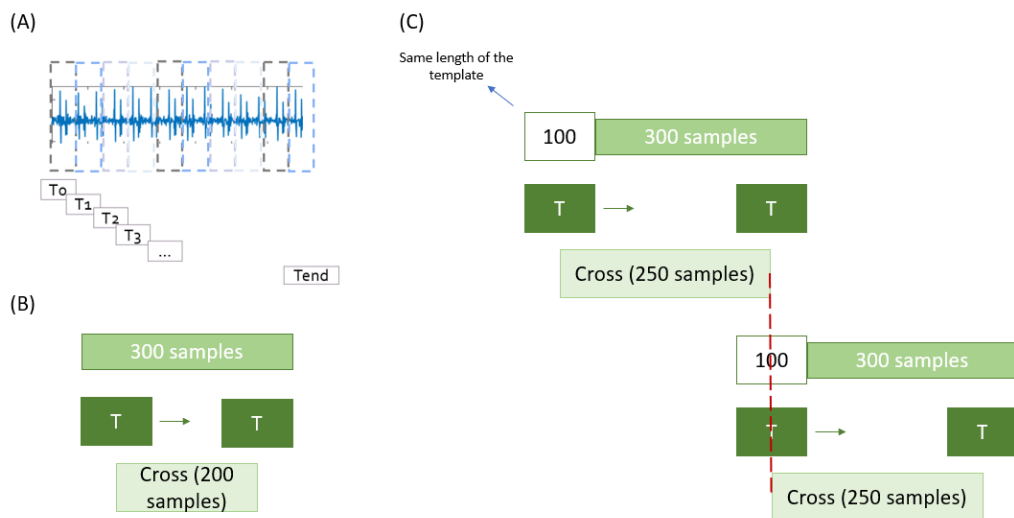
La prima novità delle funzionalità di questo dispositivo consta nello sviluppo di un algoritmo real-time di quality check che ha come obiettivo quello di guidare l'operatore nel posizionamento dei manipoli e selezionare i canali migliori per il calcolo della PWV, dunque non sarà più l'operatore a dover validare le registrazioni acquisite ma svolgerà questo compito oneroso il software stesso. In principio, basandosi sul solo numero di picchi foot identificati, l'algoritmo era stato implementato per restituire come output un segnale binario, dove 1 rappresentava una buona qualità mentre 0 una qualità non sufficiente, portando dei led, uno per ogni canale, ad accendersi di verde, nel primo caso, o di rosso, nel secondo. I medici però hanno espresso la preferenza di avere una misura continua della qualità del segnale, che quindi assegnasse un punteggio tra 0 e 100, invece di una semplice valutazione 0-1. Per tale motivo è stato deciso di sviluppare un metodo per ottenere uno score continuo che, invece di tener conto del numero di picchi foot, analizza la cross-correlazione e calcola delle variabili che si basano sui valori di quest'ultima. Questo score viene rappresentato graficamente nell'interfaccia, in real-time, mediante delle progressBar che modificano il loro colore in base al valore dello score:

- rosso:  $0 < \text{score} \leq 25$ ;
- giallo:  $25 < \text{score} \leq 50$ ;
- verde:  $\text{score} > 50$ .

Come spiegato in precedenza, il manipolo master, attraverso una comunicazione TCP socket, invia i dati di ogni canale in pacchetti di 200 campioni acquisiti con una frequenza di 10 kHz. Questi 200 campioni vengono filtrati e differenziati 2 volte per ottenere l'accelerazione. Quest'ultima viene sottocampionata ad una frequenza di 500 Hz, ottenendo, dunque, 10 campioni per ogni canale. Questa strategia di sottocampionamento ha come obiettivo quello di rendere l'algoritmo meno pesante e più veloce, in modo da ridurre il costo computazionale e quindi consentirne un uso in real-time.

L'algoritmo di quality check sfrutta la tecnica del template matching, metodo ricavato dall'elaborazione delle immagini che consiste nello spostamento di un modello sull'intera immagine e nel calcolo della somiglianza tra il modello e la finestra coperta sull'immagine, tramite l'uso di una convoluzione bidimensionale [20]. Nel presente caso, in cui si trattano segnali e non immagini, la tecnica del template matching viene utilizzata per il calcolo dei coefficienti di cross-correlazione tra il segnale e un template e inizia quando sono stati acquisiti 300 campioni alla frequenza di 500 Hz, cioè dopo circa 600 ms dall'inizio della registrazione. Una

volta raggiunta questa soglia, viene applicato un padding di 100 campioni all'epoca corrente di 300, ottenendo dunque un segnale di 400 campioni, in modo da poter centrare il template e quindi ottenere una cross-correlazione del segnale continua. Per la prima epoch il padding consta di un vettore di 100 zeri, per le altre epoch vengono presi 100 campioni della corrispettiva epoch precedente (**Figura 4.9**). Si ritiene necessario e doveroso precisare che l'efficacia della tecnica del template matching per il calcolo della cross-correlazione e/o per l'identificazione dei picchi era stata già dimostrata da **Seoni S. et al.** ([1]), i quali sono pure artefici della realizzazione dei template utilizzati nel presente lavoro.

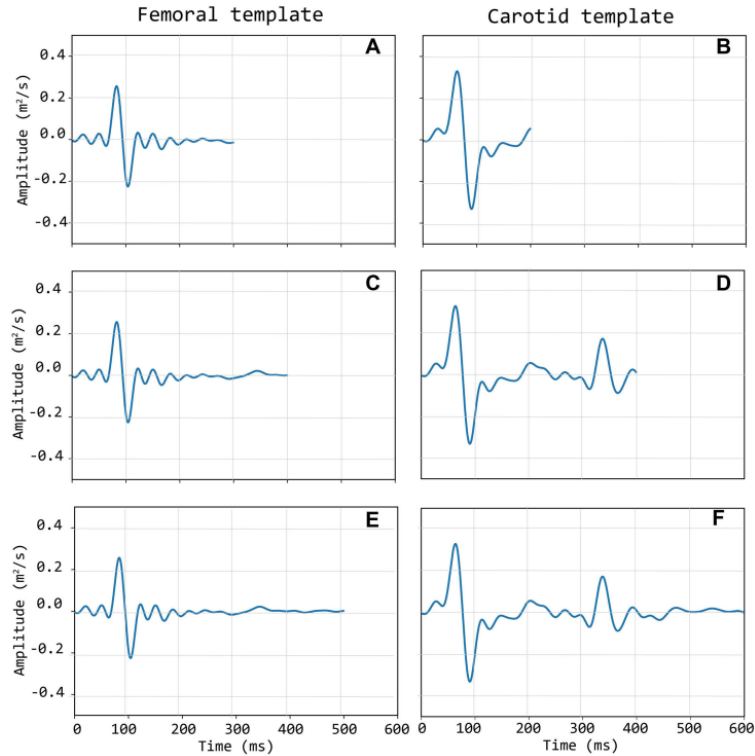


**Figura 4.9:** (A) Applicazione del padding all'epoch in modo da ottenere una cross-correlazione continua. Scorrimento del template lungo l'epoch senza padding (B) e con padding (C).

Inizialmente si era pensato di basare il calcolo dello score sul numero di battiti identificati, ma, purtroppo, questo metodo, seppure molto efficace, comportava dei costi computazionali troppo elevati per poter lavorare in real-time. Dunque si è deciso di utilizzare un metodo alternativo che fa uso della sola cross-correlazione tra un template e l'accelerazione del segnale registrato.

Per la costruzione del template sono state utilizzate tracce di accelerazione LDV carotidea e femorale di alta qualità. Per le tracce carotidee è stato scelto un template di 200 ms (molto breve) in modo che questo non contenesse il secondo picco, in quanto la sua presenza avrebbe potuto peggiorare le prestazioni poiché la distanza tra il picco foot e quello dicrotic è variabile sia tra individui diversi che

tra le registrazioni dello stesso individuo. Invece per le tracce registrate nel sito femorale si è scelto un template di 500 ms ( **Figura 4.10**) [1].



**Figura 4.10:** La colonna di sinistra (A,C,E) mostra 3 diverse lunghezze del template femorale, invece, quella di destra (B,D,F) mostra 3 lunghezze diverse del template carotideo [1].

La corrispondenza tra i template e le tracce di accelerazione LDV è stata eseguita con l'uso di una finestra mobile locale che calcola i coefficienti della correlazione di Pearson tra il template e l'epoca di 400 campioni di accelerazione (300 campioni di traccia + 100 campioni di padding) [1]. Il calcolo della qualità dell'epoca corrente di segnale è basato sull'analisi di 6 epoche consecutive, cioè quella corrente e 5 precedenti. Per tale motivo, per ottenere l'output di qualità bisognerà attendere 6 epoche da 600 ms, quindi 3.6 secondi, (dunque non verrà valutata la qualità delle prime 5 epoche) e poi ad ogni giro il punteggio verrà restituito ogni 600 ms. Ovviamente i valori di ritardo riportati sono stati calcolati in condizioni ideali, tuttavia bisognerà tener conto anche di un leggero differimento causato dal filtraggio e dal costo computazionale complessivo di tutte le attività che svolgono le interfacce in contemporanea. Ad ogni modo si può affermare che questo ritardo è trascurabile.



### 4.6.1 Calcolo del parametro *QScore*

Per ognuna delle 6 epoche viene calcolato il numero di coefficienti della cross-correlazione che possiedono un'ampiezza maggiore di una soglia fissa pari a 0.74. Questo valore è stato ricavato dalle diverse prove effettuate per identificare i picchi corrispondenti al foot in registrazioni LDV carotidee tramite il template matching, come riportato da Seoni et al. [1]. Dopo di che viene calcolata la variabile, denominata *QScore*, che rappresenta la media del numero di coefficienti che soddisfano tale condizioni nelle 6 epoche consecutive. Si è provato, inoltre, a calcolarne la somma anziché la media, ma si è visto che il cambio di questa operazione non comportava alcuna modifica significativa allo score finale.

### 4.6.2 Calcolo del parametro *corr\_funct\_hp\_mean*

Successivamente, per ognuna delle 6 epoche, viene calcolata la media del valore dei coefficienti della cross-correlazione che possiedono un'ampiezza maggiore di una soglia fissa standard. Questa soglia è stata valutata calcolando il 90 percentile della cross-correlazione, dopo aver settato tutti i coefficienti con valore negativo pari a 0, di ogni epoca di ogni canale di tutte le 407 registrazioni LDV carotide-carotide e facendone la media. Il valore della soglia risulta quindi essere pari a circa 0.41. Dopo di che, viene calcolata la media di questi 6 valori, ottenendo la variabile denominata *corr\_funct\_hp\_mean*. Si è provato, inoltre, a calcolare questa variabile utilizzando come soglia il 90 percentile della cross-correlazione dell'epoca in esame, dunque usando una soglia variabile anziché fissa, ma si è visto che il cambio di questa operazione non comportava alcuna modifica significativa allo score finale, perciò si è deciso di utilizzare la soglia fissa, in modo da eliminare calcoli inutili che avrebbero solo appesantito l'algoritmo.

### 4.6.3 Calcolo score continuo

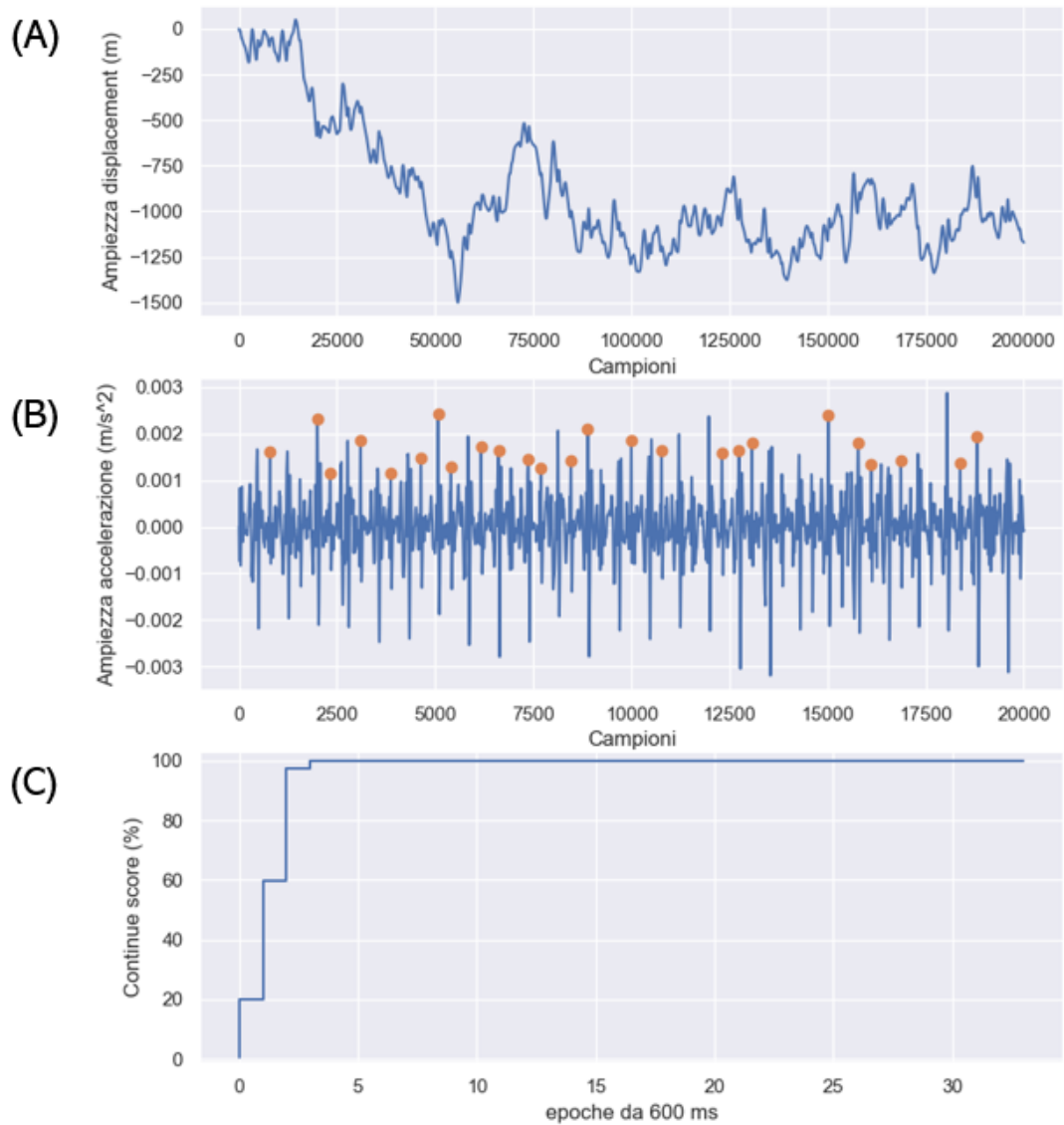
Infine per calcolare lo score continuo dell'epoca corrente, viene eseguito il prodotto tra *QScore* e *corr\_funct\_hp\_mean*:

$$continue\_score\_hp_n(i) = QScore_n(i) * corr\_funct\_hp\_mean(i), \quad (4.1)$$

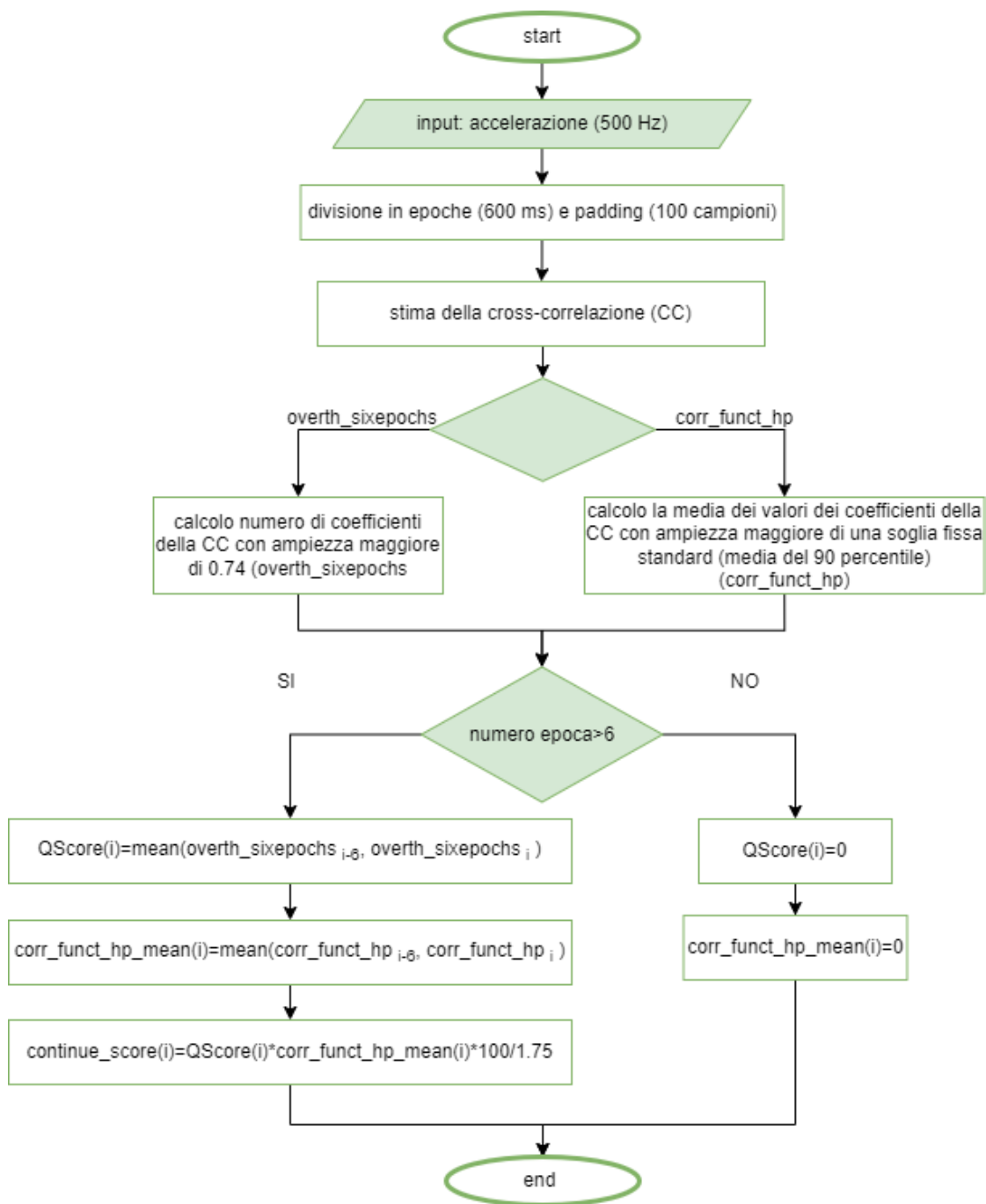
dove  $n$  indica il manipolo ( $n=1$ , manipolo master,  $n=2$ , manipolo slave) e  $i$  indica il canale ( $i=1, \dots, 6$ ).

Per poter convertire il range di questo score in una scala da 0 a 100, più facilmente interpretabile e, per far in modo che la progressBar non abbia troppe oscillazioni inutili, si è deciso di trovare un valore di saturazione oltre al quale il segnale può comunque essere considerato di qualità molto alta e quindi a cui può essere attribuito un valore del 100%. Questa soglia di saturazione è stata valutata

visivamente e impostata pari a 1.75 per le tracce LDV carotidee. Al termine delle registrazioni, se l'utente acconsente, il dispositivo salverà in memoria sia il displacement sia l'accelerazione, che verranno utilizzati, in un secondo momento, per il calcolo della PWV. L'algoritmo per il calcolo dello score continuo è stato ad oggi ottimizzato solo per le registrazioni LDV carotidee, in quanto quelle femorali presenti nel database CARDIS possiedono una qualità inferiore (come affermato nell'articolo 'Template Matching and Matrix Profile for Signal Quality Assessment of Carotid and Femoral Laser Doppler Vibrometer Signal' [1]) non consentendo dunque di poter stabilire in modo accurato il valore delle soglie per il calcolo del parametro  $QScore$  e per la saturazione dello score e la sua conversione in una scala da 0 a 100. Tuttavia per poter adattare questo algoritmo alle tracce femorali basterà solamente, attraverso diversi tentativi, definire il valore di questi due parametri.



**Figura 4.11:** Esempio calcolo Continuum Score di una registrazione LDV carotidea: (A) segnale displacement(10 kHz), (B) segnale accelerazione sottocampionato a 500 Hz e (C) Continuum Score valutato sull'analisi di 6 epoche consecutive.



**Figura 4.12:** Funzionamento algoritmo quality check per il calcolo dello score continuo.

## 4.7 Calcolo Pulse Wave Velocity

Il calcolo della PWV viene eseguito una volta terminata l'acquisizione dei segnali e la tecnica adoperata in questo caso è una rivisitazione dei metodi wave-form based (discussi nel **Capitolo 3**). In breve sfrutta il metodo del template matching, per estrarre pattern ripetuti in forme d'onda di polso rumorose, ovvero per identificare i picchi foot, e successivamente applica uno spectral matching tra le registrazioni dei due siti di misurazione, per calcolare il ritardo, cioè il Pulse Transit Time (PTT). Lo spectral matching (SM) è un metodo dicotomico che, variando  $\varphi$ , mira a trovare quel valore del ritardo ( $\theta$ ) che minimizza lo scarto quadratico medio ( $e^2$ ).

$$e^2 = \frac{1}{N} \sum_{k=0}^N \left| X_1(k) e^{\frac{2\pi j k \varphi}{N}} - X_2(k) \right|^2 \quad (4.2)$$

$$\varphi = \theta / e^2 = 0 \quad (4.3)$$

I limiti di questo metodo riguardano il fatto che nella realtà lo scarto quadratico medio non sarà mai uguale a 0, dunque bisogna impostare una soglia non nulla, rischiando di identificare un minimo locale, anziché un massimo, e la sua dipendenza dalla forma d'onda del segnale. Tuttavia, come verrà dimostrato, questa tecnica risulta essere nella maggior parte dei casi efficace. La novità di questo metodo è che a differenza delle metodologie principalmente utilizzate ad oggi, appartenenti alla categoria dei metodi point-based, si voleva eliminare la dipendenza da un punto fiduciale, che le rende fortemente suscettibili ad errori in caso di segnali rumorosi.

### 4.7.1 Input dell'algoritmo

Anche in questo caso, viene sfruttata l'accelerazione per lo stesso precedente motivo, ovvero la presenza di picchi molto evidenti in corrispondenza del piede dell'onda. Il calcolo del parametro PWV viene eseguito successivamente all'acquisizione, che si ricorda termina con il salvataggio sia del displacement che dell'accelerazione, e quindi non in real-time. Per tale motivo ci si è trovati davanti ad un bivio:

1. ricalcolare l'accelerazione a partire dal displacement intero, dunque non suddiviso in pacchetti da 200 campioni, sfruttando un filtro IIR Chebyshev di tipo I con una frequenza di taglio pari a 30 Hz e un ordine pari a 6, ovvero il filtro generato inizialmente e scartato perché non idoneo ad un utilizzo real-time;
2. sfruttare l'accelerazione già calcolata in real-time e utilizzata per la valutazione della qualità del segnale.

Dopo aver effettuato il confronto tra i risultati ottenuti con le due differenti metodiche per il filtraggio dell'accelerazione su 10 registrazioni, si è arrivati alla

conclusione che le due tecniche non portavano ad alcuna differenza significativa nei valori dei ritardi finali. Si è perciò deciso di utilizzare la seconda opzione, in modo da evitare di ricalcolare l'accelerazione e quindi sfruttare quella già presente nel database.

Tuttavia, a differenza di ciò che avviene nell'algoritmo per il calcolo real-time del Continue Score, in questo caso l'accelerazione non viene ricampionata, ma viene mantenuta ad una frequenza di 10 kHz in quanto si predilige l'accuratezza alla velocità di calcolo. Come verrà riportato nel capitolo 6, l'algoritmo è stato testato anche utilizzando tracce di accelerazione LDV ricampionate a 1 kHz, ma, nonostante le prestazioni della tecnica non si abbassassero in modo significativo, si è comunque deciso di mantenere la frequenza a 10 kHz in modo da avere una risoluzione maggiore e quindi poter confrontare e dunque validare i risultati in modo più preciso.

#### 4.7.2 Template matching e rilevamento dei picchi

Una volta presa in input l'accelerazione vengono identificati i picchi foot mediante la tecnica del template matching [1]. Questa tecnica, come già spiegato, si basa sul calcolo della cross-correlazione tra l'accelerazione ed un template. Per demarcare il livello sopra il quale i segmenti della traccia di accelerazione LDV possono essere considerati simili al template, e quindi identificare i picchi, è stata impostata una soglia per i coefficienti di cross-correlazione pari a 0.78 per le tracce LDV carotidee e pari a 0.74 per quelle femorali. Sono state scelte, dopo numerosi tentativi, delle soglie sufficientemente elevate da garantire il solo rilevamento dei picchi foot di buona qualità. La soglia per le tracce femorali è inferiore in quanto queste presentano in generale una qualità minore rispetto a quelle carotidee sia a causa di una registrazione effettuata in modo scorretto, dovuta probabilmente ad una problematica a livello hardware della sonda, sia perchè il segnale viene attenuato lungo il percorso verso il sito di prelievo nell'inguine. I template utilizzati sono gli stessi adoperati per il calcolo della cross-correlazione eseguito dall'algoritmo real-time di quality check. Inoltre sono stati impostati due criteri di esclusione per essere sicuri di identificare i picchi corrispondenti al piede del segnale LDV. Il primo impone un limite sull'ampiezza, ovvero tutti i picchi dell'accelerazione LDV che presentano un'ampiezza minore dell'80% dell'ampiezza media dei picchi non vengono considerati. Il secondo invece lavora sulla distanza temporale, cioè se due picchi consecutivi vengono identificati all'interno di una finestra temporale minore di 500 ms, il secondo picco viene scartato e viene mantenuto solo il primo. Quest'ultimo criterio è stato adottato per evitare l'identificazione della tacca dicrotica, specialmente quando si lavora con le tracce carotidee dato che utilizziamo un template carotideo di breve durata (200 ms) [1].

### 4.7.3 Spectral matching e calcolo del ritardo

Una volta rilevati i picchi viene calcolato il Continue Score delle tracce di tutti i canali, nel medesimo modo dell'algoritmo precedente, ma senza la necessità di eseguire questa operazione in real-time. Purtroppo questo procedimento non è ancora automatico, in quanto il codice per il calcolo della PWV è stato realizzato in Matlab, mentre quello per la valutazione della qualità è scritto in Python. Per tale motivo i punteggi vengono ricavati e poi successivamente importati in Matlab. Per essere certi di prendere in considerazione per il calcolo del ritardo solo i picchi che identificano i battiti buoni, ovvero sufficientemente puliti da poter essere sfruttati per la diagnosi, vengono impostati i seguenti criteri:

1. i picchi appartenenti alle tracce LDV carotidee devono trovarsi in un'epoca avente un Continue Score  $\geq 65$  (questo controllo non è attualmente previsto per i picchi delle tracce femorali in quanto, come già spiegato, l'algoritmo per la valutazione della qualità real-time non è ancora stato ottimizzato per queste);
2. i picchi dei canali distali devono avere un indice maggiore del corrispettivo picco dei canali prossimale e tra i due deve intercorrere un intervallo minore di 200 ms.

Ottenuti gli indici dei picchi che identificano i soli battiti buoni, vengono segmentate le epoche su cui applicare lo spectral matching. Le epoche sfruttate possiedono una lunghezza di 4001 campioni (401 ms) e sono centrate, per entrambi i canali delle due sonde prossimale e distale, nell'indice del picco in esame del canale prossimale (**Figura 4.13**).

Dopo un'analisi dei risultati si è deciso di escludere dal calcolo della PWV i canali agli estremi delle due sonde, i quali, essendo più lontani dal vaso, potevano essere affetti da ritardo e rumore e produrre valori errati. Inoltre, il dispositivo InSiDe possiede 4 canali per ogni sonda invece dei 6 del dispositivo CARDIS, rafforzando maggiormente la scelta di prendere in considerazione i soli canali centrali.

Si vuole precisare che il calcolo del ritardo è basato su tutti gli accoppiamenti possibili dei canali delle due sonde, perciò, escludendo i canali estremi e prendendo in considerazione solo i 4 centrali per ogni handpiece, si hanno in totale 16 combinazioni diverse. Infine, mediante lo spectral matching, vengono calcolati tutti i ritardi di tutti gli accoppiamenti di canali e, escludendo i valori minori o uguali a zero e gli outlier, ne viene calcolata la media. Si era pensato di utilizzare la mediana, tuttavia la media è risultata essere più significativa e idonea.

#### 4.7.4 Calcolo della PWV

Per ottenere dunque il parametro PWV, il parametro considerato dalla comunità medica come quello più indicativo della stiffness aortica, la distanza tra i due siti di prelievo viene divisa per il PTT ottenuto. L'algoritmo utilizza come distanza aortica percorsa l'80% della distanza carotido-femorale ottenuta con il metodo diretto (approfondimento nel **Capitolo 3**).

**Prima fase**

Calcolo della cross-correlazione tra l'accelerazione e il template per identificare i picchi carotidei e femorali.  
Calcolo del Continue Score usato per valutare la qualità del segnale.

**Parametri per la selezione dei picchi:**

- carotidei: cut1= 0.78 T\_cc=200 ms;
- femorali: cut2=0.74 T\_f=500 ms.

**Seconda fase**

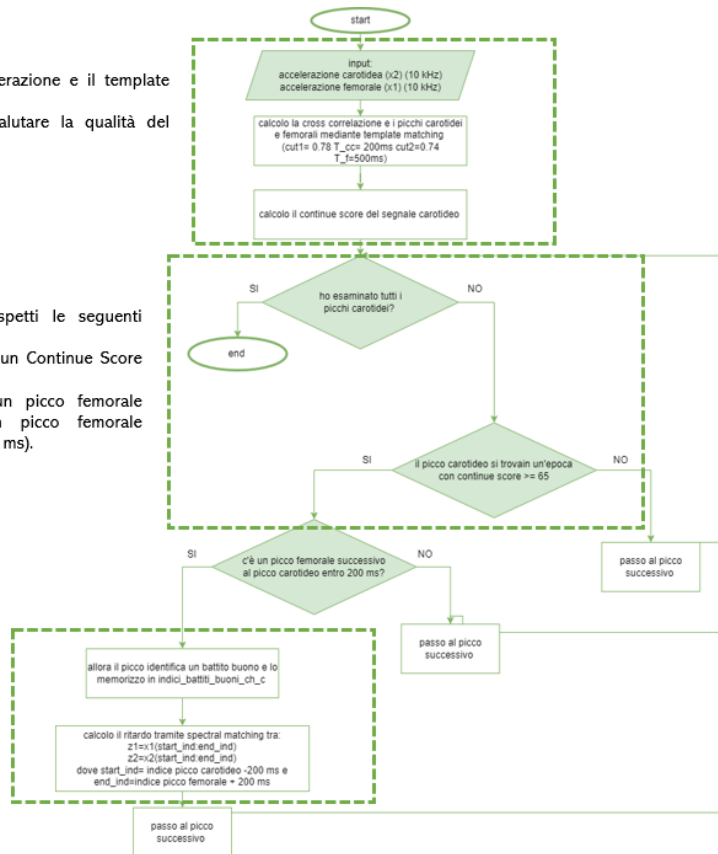
Analisi di ogni picco e verifica che rispetti le seguenti condizioni:

1. il picco deve trovarsi in un'epoca con un Continue Score  $\geq 65$ ;
2. il picco carotideo deve possedere un picco femorale corrispondente (ci deve essere un picco femorale successivo al picco carotideo entro 200 ms).

**Terza fase**

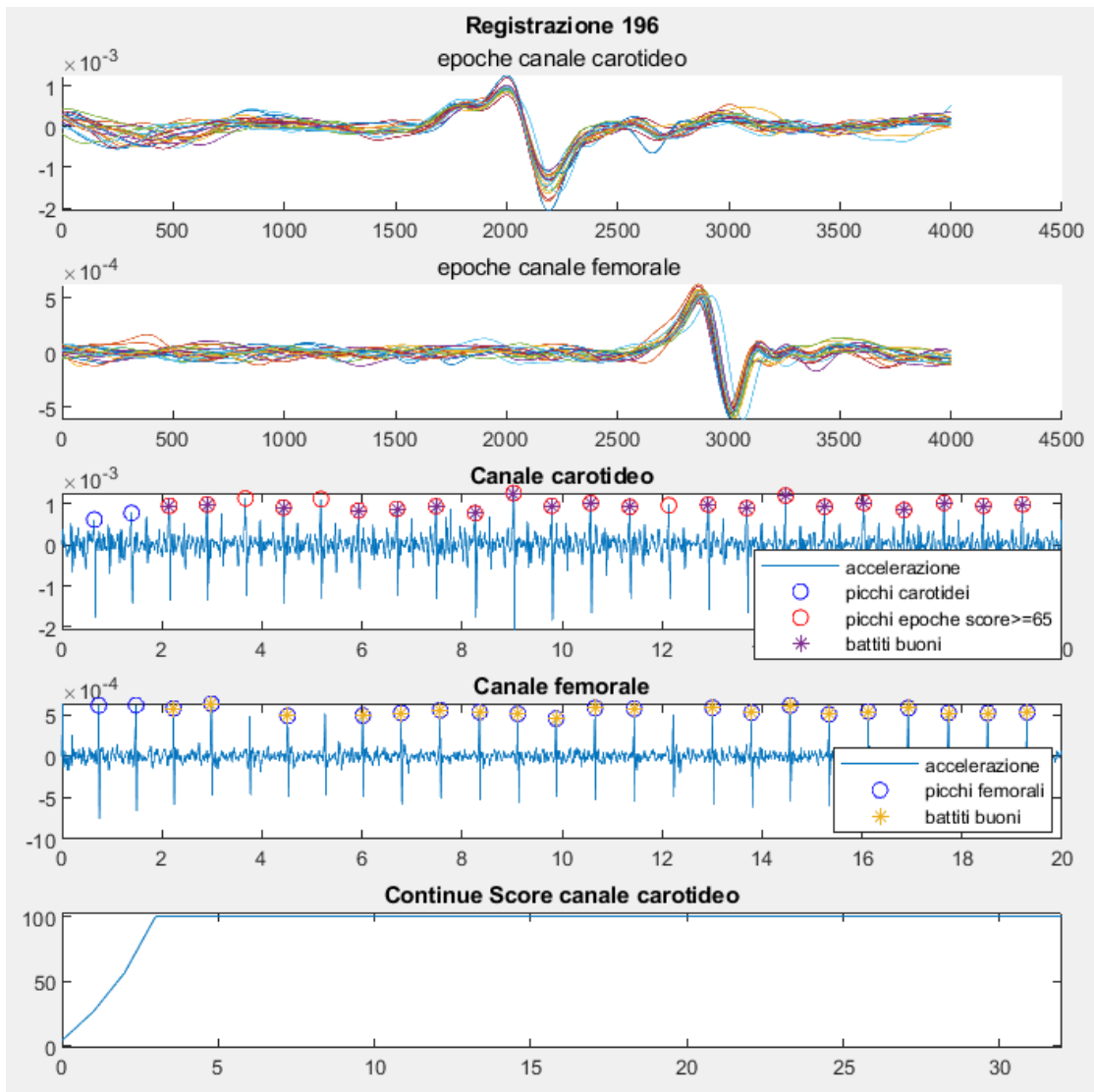
Se il picco carotideo soddisfa le due condizioni allora questo identifica un battuto 'buono'.

Dunque viene calcolato il ritardo mediante lo spectral matching tra le epoche dei segnali carotideo e femorale di lunghezza 4001 campioni e centrate nell'indice del picco carotideo.



**Figura 4.13:** Attuale funzionamento dell'algoritmo per l'identificazione dei battiti buoni e il calcolo del ritardo mediante spectral matching in registrazioni LDV carotido-femorali.





**Figura 4.14:** Esempio di identificazione dei battiti buoni e definizione delle epoche per il calcolo del ritardo mediante spectral matching in registrazioni LDV carotido-femorali.

# Capitolo 5

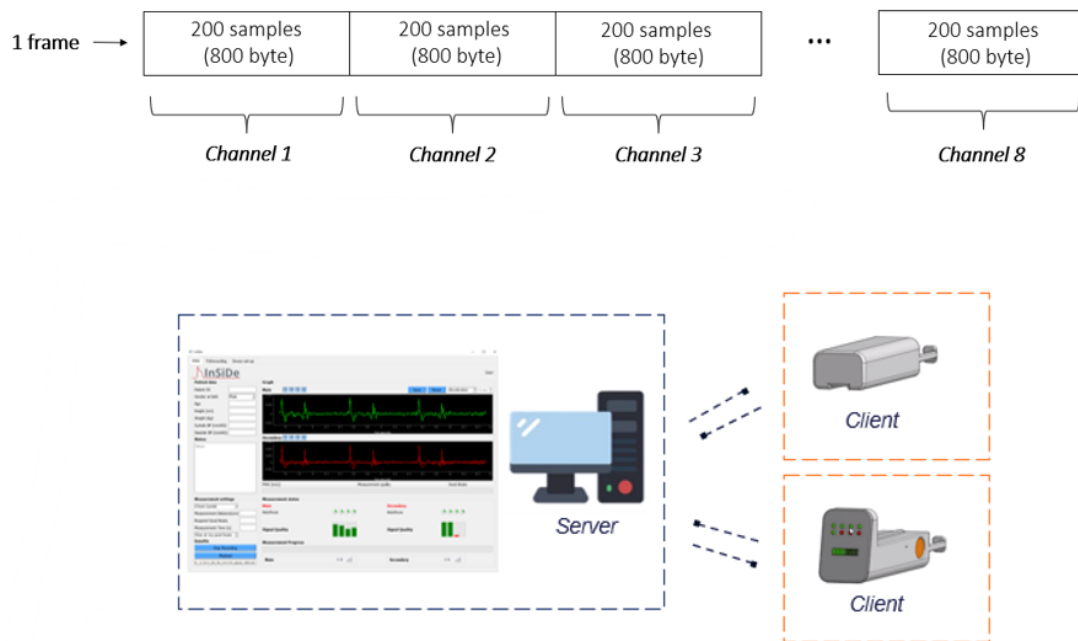
## Interfaccia Grafica Utente

Lo scopo dell'interfaccia grafica utente (GUI) è quello di consentire la visualizzazione dei segnali dell'onda di polso prelevati dalle sonde, di valutarne la qualità, di calcolarne il Pulse Transit Time e infine stimarne la Pulse Wave Velocity. Il primo obiettivo è, dunque, quello di esaminare la qualità del segnale durante la sua acquisizione, cioè in real-time, e giudicare se questo può essere utilizzato per il calcolo della PWV. Per tale motivo, nell'interfaccia sono presenti 8 progressBar, una per ogni canale, utilizzate per visualizzare in tempo reale uno score continuo, in scala da 0 a 100, che rappresenta la qualità dei segnali che le sonde stanno prelevando, in modo da guidare l'operatore nel posizionamento degli handpiece, al fine di evitare di acquisire segnali che presentano artefatti e quindi valutare in modo errato la PWV. Con questa visualizzazione real-time il medico potrà, perciò, immediatamente riposizionare le sonde seguendo le indicazioni del software, aumentando quindi l'accuratezza del prelievo e facilitando il suo lavoro. Una volta acquisiti dei segnali sufficientemente buoni, da questi verrà calcolato, in un secondo momento, il PTT e successivamente la PWV. Le interfacce sono state create sfruttando la libreria Python PyQt5 [14] e Qt designer [15] durante il corso del progetto InSiDe. Il presente lavoro ha contribuito nella loro realizzazione solo in termini di inserimento di controlli alfanumerici per i dati di input e di sviluppo degli algoritmi per il calcolo della qualità real-time del segnale prelevato e della Pulse Wave Velocity. Si è deciso comunque di inserire una breve descrizione delle interfacce e della tipologia di comunicazione tra parte hardware e software per aiutare la comprensione generale del funzionamento del dispositivo.

### 5.1 Comunicazione hardware-software

La comunicazione tra la parte hardware e la parte software avviene attraverso una trasmissione di dati wireless, per questo motivo è necessario creare un socket

bidirezionale che sia in grado di inviare e al contempo ricevere i dati. Il protocollo di funzionamento è il seguente: (1) si crea una connessione tra il client e il server tramite un TCP socket; (2) il client invia i dati attraverso il socket; (3) il server riceve i dati, li processa e invia un feedback al client. Il manipolo slave invia i dati dei suoi 4 canali al manipolo master, il quale a sua volta invia i dati di ogni canale, compresi quelli del manipolo slave, in pacchetti da 200 campioni. Poiché il numero di canali totali è pari a 8 (4 per ogni manipolo) e un pacchetto è composto da 200 campioni, in cui ogni campione (in formato float 32) occupa 4 byte, avremo che ogni frame ha una dimensione di 6400 byte. La frequenza di acquisizione dei dati (TCP socket) è di 10kHz, ma i dati vengono sottocampionati ad una frequenza di 250 Hz (10 campioni ogni 20 ms) per la visualizzazione, in modo da ridurre i costi computazionali, e ad una frequenza di 500 Hz per la fase di processing in cui viene calcolata l'accelerazione e viene valutata la qualità dei segnali prelevati. Al termine del prelievo si può decidere se salvare o meno il displacement e l'accelerazione dei segnali e le informazioni del paziente. I primi due dati vengono memorizzati come file ".mat" mentre quelli relativi al paziente come file ".json".

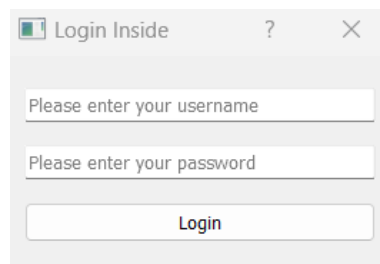


**Figura 5.1:** *Trasmissione dati tra client e server tramite comunicazione TCP socket.*

## 5.2 Struttura GUI

Le interfacce sono state create sfruttando la libreria Python PyQt5 [14] e Qt designer [15].

Una volta avviato il software il primo passo da fare è quello di inserire il codice utente e la corrispettiva password tramite una pop-up window di login (**Figura 5.2**). Una volta avvenuto il log si accede alla Main Window, la quale è composta da più tab: (1) PWV, usata nel caso in cui l'utente decida di utilizzare entrambe le sonde e quindi calcolare la velocità dell'onda sfigmica; (2) TSDrecording, utile per la valutazione di patologie cardiovascolari basate principalmente sui segnali dell'aorta e quindi sul prelievo mediante un solo manipolo; (3) Device set-up, che prevede una parte di device manager, per impostare alcuni parametri del dispositivo e stabilire la connessione tra device e interfaccia, e una parte per la gestione degli utenti, pensata solo per gli user con il privilegio da amministratore, che possono così aggiungere e/o rimuovere utenti abilitati al login e fornire loro o meno i privilegi da admin.



**Figura 5.2:** *Pop-up window per effettuare il login.*

L'attenzione verrà focalizzata sulle interfacce dedicate alla Pulse Wave Velocity, essendo l'argomento principale del presente lavoro ed il parametro per cui gli algoritmi sviluppati sono stati realizzati e ottimizzati.

### 5.2.1 Interfaccia PWV

L'interfaccia è suddivisa in diverse aree e prende in ingresso sia dati provenienti dal manipolo attraverso la connessione TCP socket sia input che vengono inseriti/selezionati dall'utente, riguardanti il paziente e la modalità di misurazione (**Figura 5.3** e **Figura 5.4**).

Come prima cosa l'utente deve inserire i "Patient data", cioè l'ID paziente, il sesso di nascita, l'età, l'altezza (cm), il peso (kg), la pressione sanguigna sistolica e quella diastolica (mmHG), ed eventuali note che potrebbero essere utili per la sua valutazione clinica. Dopo di che bisogna definire le impostazioni di misurazione, ad esempio è possibile selezionare la tipologia di prelievo, dunque se è una registrazione

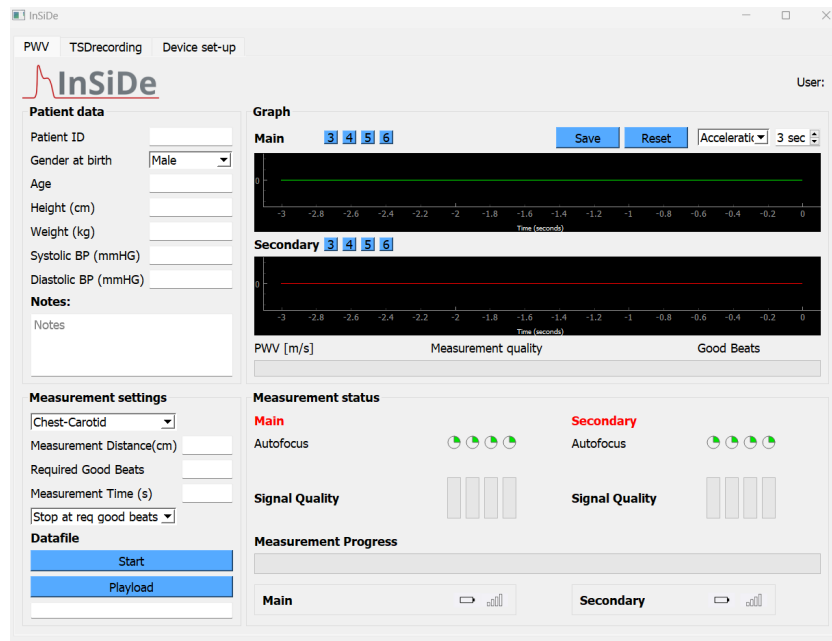


Figura 5.3: Interfaccia PWV nelle condizioni iniziali.



Figura 5.4: Interfaccia PWV durante un'acquisizione.

carotide-carotide oppure carotide-femorale, e inserire la distanza tra i due siti di posizionamento delle due sonde, fondamentale per il calcolo della PWV. Un'altra

scelta che l'utente può prendere riguarda il parametro da utilizzare per stabilire quando terminare la registrazione, può infatti selezionare un numero minimo di battiti richiesti oppure un intervallo di tempo massimo di misurazione.

Una volta definiti questi parametri è possibile procedere con l'acquisizione dei segnali mediante i due handpiece premendo il pulsante di "Start". In questa fase vengono eseguiti una serie di controlli alfanumerici sui dati di ingresso con lo scopo di evitare che l'utente inserisca dei valori errati. Ad esempio, vi sono dei range di limitazione sui valori che possono assumere gli input e anche un controllo incrociato tra altezza e peso basato sul calcolo dell'ICM ( $ICM = \frac{peso}{altezza^2}$ ). Elenco dei range di limitazione:

- età: 10-110;
- altezza [cm]: 100-210;
- peso [kg]: 30-150;
- pressione sanguigna sistolica [mmHG]: 80-200;
- pressione sanguigna diastolica [mmHG]: 40-110;
- ICM [ $\frac{kg}{m^2}$ ]: 13-45.

Nel caso in cui uno o più valori inseriti siano fuori range, comparirà una pop-up window di allarme e i contorni delle caselle con il dato errato si coloreranno di rosso (**Figura 5.5**). Si vuole precisare che i range inseriti, pur essendo ragionevoli, sono provvisori e sono stati riportati a titolo d'esempio, in attesa che vengano concordati con i clinici.

Inoltre vi sono degli accertamenti sulla compilazione dei campi, ovvero se uno o più campi obbligatori non sono stati compilati, la registrazione non inizia e il software presenta una finestra di allarme, in modo che l'utente possa provvedere alla mancanza (**Figura 5.6**). Se invece l'inosservanza riguarda un campo non obbligatorio, il software avverte l'utente che può decidere se procedere comunque direttamente con l'acquisizione oppure compilare prima i dati mancanti (**Figura 5.7**). Al momento tra i campi obbligatori è stato inserito solo il patient ID, saranno poi i medici ad esprimere quali secondo loro sono i dati fondamentali per effettuare una diagnosi accurata e quali invece possono essere ritenuti non essenziali.

Superata la fase dei controlli il sistema inizia ad acquisire le onde di polso e i segnali LDV prelevati vengono visualizzati nell'interfaccia in real-time, in termini di displacement o di accelerazione. L'utente ha la possibilità di scegliere quanti e quali canali visualizzare per ogni sonda e inoltre può anche decidere in quale finestra temporale visualizzarli.

Contemporaneamente alla visualizzazione dei segnali l'interfaccia esegue un algoritmo real-time sui dati di accelerazione per poter restituire uno score di qualità

del segnale ogni 600 ms, chiamato Continue Score. L'algoritmo dà come output un punteggio compreso tra 0 e 100 per ogni canale, dove 0 è assegnato ai segnali di bassa qualità, mentre 100 ai segnali di buona qualità. Questo score viene rappresentato graficamente mediante delle progressBar che modificano il loro colore in base al valore dello score:

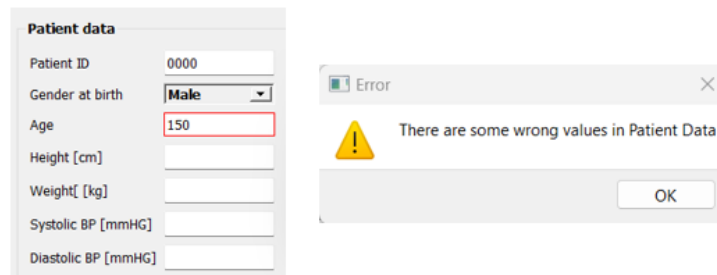
- rosso:  $0 < \text{score} \leq 25$ ;
- giallo:  $25 < \text{score} \leq 50$ ;
- verde:  $\text{score} > 50$ .

In questo modo l'operatore avrà un'indicazione visiva e in tempo reale sul corretto posizionamento delle sonde, al fine di prelevare segnali di buona qualità, essenziali per una diagnosi accurata.

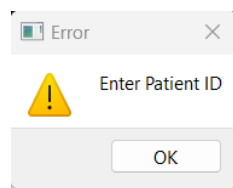
Una volta terminata la registrazione l'utente può decidere se salvare oppure scartare i segnali registrati (displacement e accelerazione) (**Figura 5.8**), che potranno poi essere utilizzati per il successivo calcolo della PWV. Oltre ai segnali verranno memorizzate anche le informazioni del paziente e le impostazioni di misurazione, come la distanza tra i due siti di prelievo, fondamentale per la stima della Pulse Wave Velocity.

Per poter ripetere l'acquisizione basterà cliccare "Reset" e l'interfaccia tornerà alle condizioni iniziali.

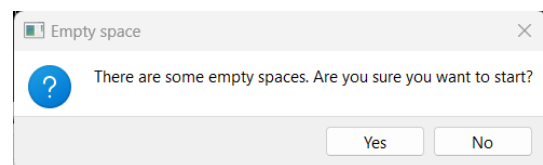
Una volta quindi ottenute delle buone registrazioni si potrà procedere al calcolo della PWV, che si ricorda non avviene in real-time. Come spiegato, il codice calcolerà mediante lo spectral matching il Pulse Transit Time e prendendo in ingresso anche la distanza dei due siti di misurazione, inserita all'inizio del prelievo, potrà valutare la Pulse Wave Velocity. Tuttavia, non si è ancora definito come e quando l'algoritmo per il calcolo del parametro debba essere richiamato, però è importante notare che può avvenire in qualsiasi momento successivo all'acquisizione, in quanto è possibile caricare e visualizzare dati registrati precedentemente e salvati come file ".bin" mediante il pulsante "Payload".



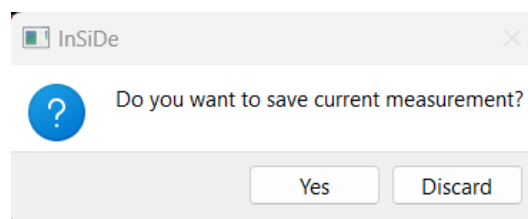
**Figura 5.5:** A sinistra: Pop-up window nel caso di inserimento di dati fuori range; a destra: colorazione di rosso dei bordi della casella contenente il dato errato.



**Figura 5.6:** Pop-up window di allarme nel caso di mancata compilazione dei campi obbligatori.



**Figura 5.7:** Pop-up window nel caso di mancata compilazione di campi non obbligatori.



**Figura 5.8:** Pop-up window di richiesta per il salvataggio dei dati.



# Capitolo 6

## Risultati e discussione

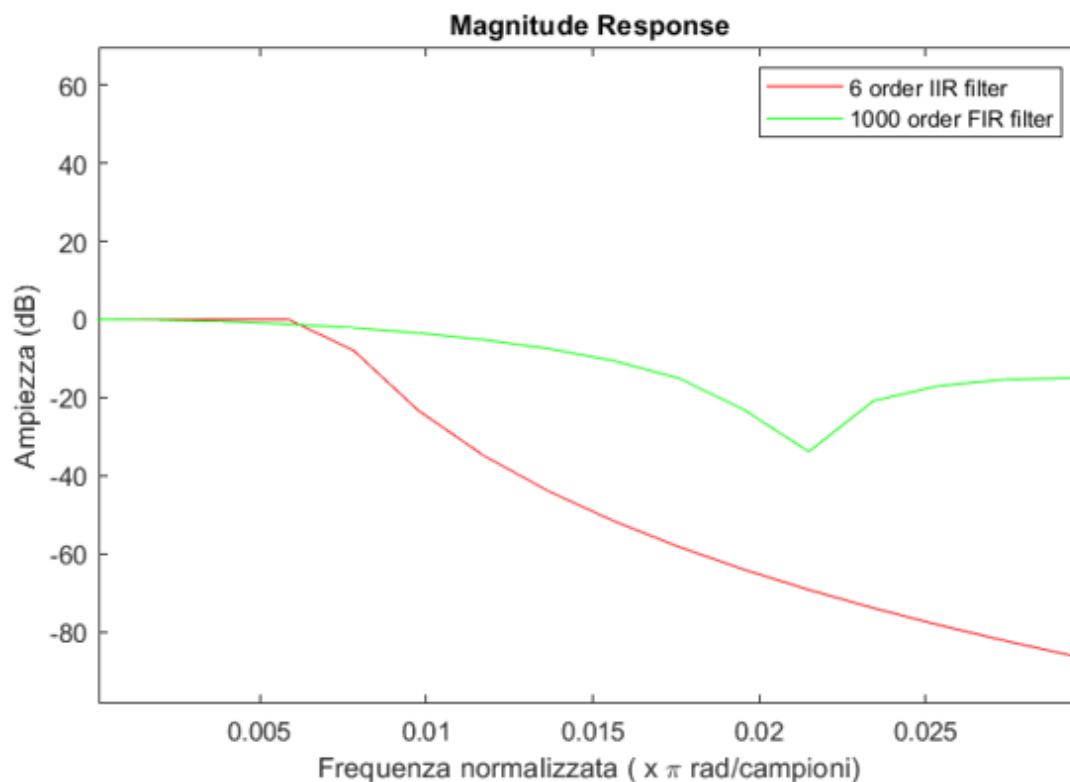
### 6.1 Risultati filtraggio

Per valutare il funzionamento del filtro FIR scelto, i risultati ottenuti sono stati confrontati con quelli ricavati utilizzando il filtro IIR sul segnale intero (20 s), il quale, come già spiegato, è stato sostituito a causa del suo comportamento non adatto ad applicazioni real-time. Si ricordano le caratteristiche dei due filtri in esame:

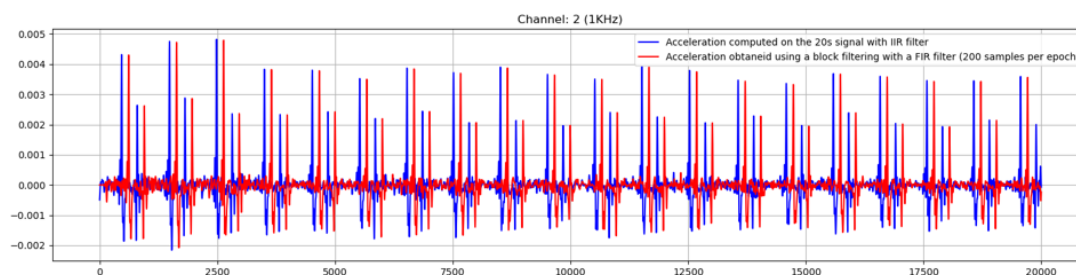
- filtro IIR di Chebyshev di tipo I con frequenza di taglio pari a 30 Hz e un ordine pari a 6, conveniente nel caso in cui si lavori su segnali interi non segmentati;
- filtro FIR di tipo least-square con frequenza di stopband e passband pari a 30 Hz e a 45 Hz rispettivamente e ordine pari a 100, idoneo per il filtraggio a blocchi, basato sull'aggiornamento delle condizioni iniziali.

Inizialmente l'analisi è stata eseguita in modo visivo, ovvero si è osservato la risposta in ampiezza dei filtri (**Figura 6.1**) e le corrispondenti accelerazioni (**Figure 6.2 e 6.3**).

Seppure le risposte in ampiezza siano molto diverse tra loro, il loro comportamento è molto simile in quanto il rumore da eliminare si trova intorno alla zona dei 30 Hz, la quale viene attenuata allo stesso modo da entrambe le tipologie di filtraggio. Questo è stato ulteriormente confermato dai risultati ottenuti analizzando il rapporto segnale rumore (Signal to Noise Ratio, SNR) dei due filtri. L'SNR è stato ottenuto come la media degli SNR calcolati per ogni picco foot e la corrispondente baseline. La baseline è stata calcolata come il segnale compreso tra il picco dirotic corrispondente al picco foot in esame e il successivo picco foot. Questa analisi è stata effettuata per i canali ritenuti migliori di una registrazione carotido-carotideale.



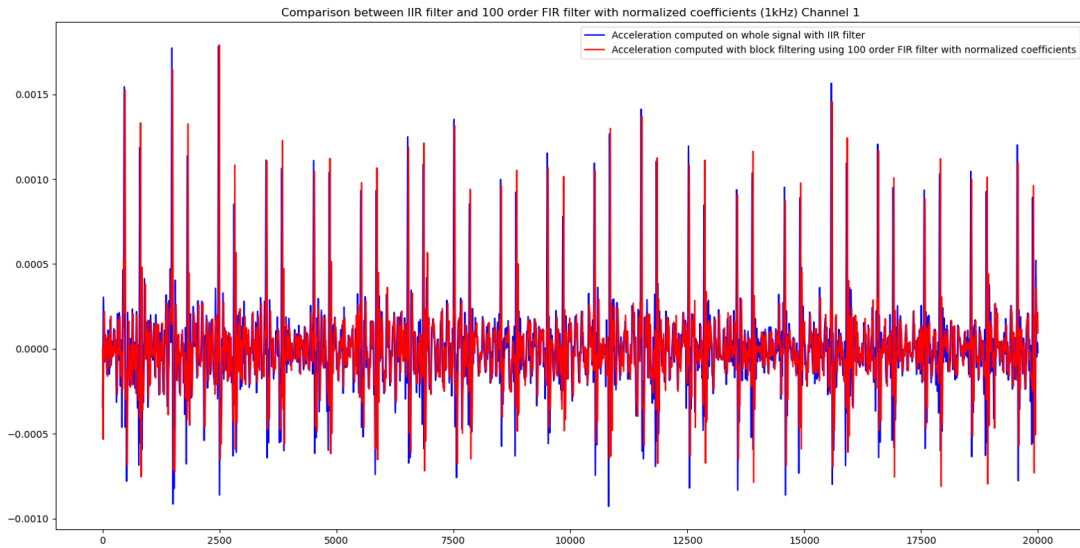
**Figura 6.1:** Confronto risposta in ampiezza tra il filtro IIR di ordine 6, il filtro FIR di ordine 1000, il filtro FIR di ordine 100 con coefficienti normalizzati in banda passante.



**Figura 6.2:** Confronto tra accelerazione carotidea filtrata con filtro IIR sul segnale intero e quella filtrata con il filtro FIR di ordine 1000 in real-time (1 kHz).

Come possiamo vedere dalla **Tabella 6.4** l'SNR rimane costante, in quanto il rumore si trova concentrato in frequenze vicine ai 30 Hz.

Inoltre, come si può evincere dalla **Figura 6.5**, la tecnica del template matching

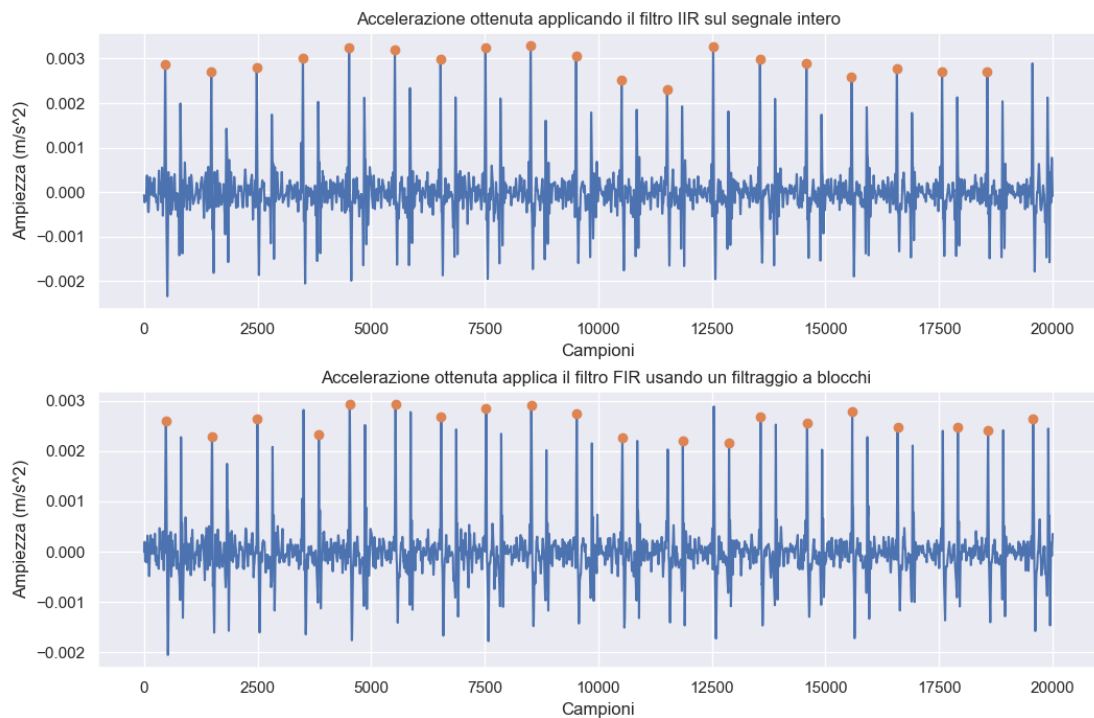


**Figura 6.3:** Confronto tra accelerazione carotidea filtrata con filtro IIR sul segnale intero e quella filtrata con il filtro FIR di ordine 100 in real-time (1 kHz).

Canale	Filtro IIR (segnale intero)	Filtro FIR di ordine 100 normalizzato (filtraggio a blocchi)
1	8.6	8.9
2	19.7	19.8
3	18.0	18.1
4	13.7	13.7
9	16.6	16.8
10	12.2	12.2

**Figura 6.4:** Andamento SNR in dB per i canali migliori di una registrazione carotido-carotidea.

per l'identificazione dei picchi foot, che sfrutta i template calcolati dalle accelerazioni ottenute con il filtro IIR sul segnale intero, funziona in modo efficace anche sui segnali ottenuti con l'utilizzo del filtro FIR selezionato e un filtraggio a blocchi basato sull'aggiornamento delle condizioni iniziali. Questo dimostra che l'uso di questo filtro non modifica l'andamento della forma d'onda.



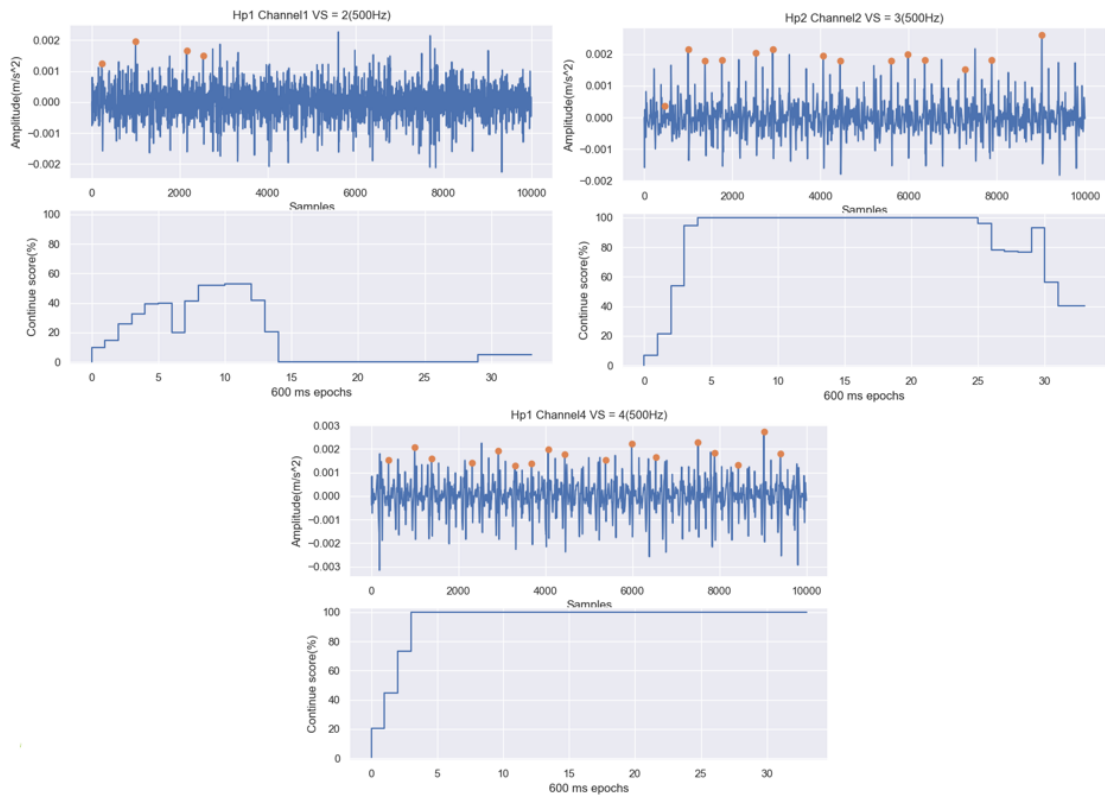
**Figura 6.5:** Confronto picchi rilevati sull'accelerazione carotidea ottenuta con il filtro IIR e quelli identificati sull'accelerazione filtrata con il filtro FIR.

## 6.2 Risultati algoritmo per il calcolo del Continue Score real-time

Per la validazione dell'algoritmo per il calcolo del Continue Score real-time è stata sfruttata la tecnica del template matching per il rilevamento dei picchi foot, il cui funzionamento è il medesimo di quello utilizzato nell'algoritmo per il calcolo della PWV, descritto nel Capitolo 4, e per la verifica del filtro. In questo caso, però, per demarcare il livello sopra il quale i segmenti della traccia di accelerazione LDV possono essere considerati simili al template, e quindi identificare i picchi, è stata impostata una soglia per i coefficienti di cross-correlazione pari a 0.74 per le tracce LDV carotidee e pari a 0.68 per quelle femorali. Questi valori di soglia sono stati scelti in base all'analisi effettuata nell'articolo "Template Matching and Matrix Profile for Signal Quality Assessment of Carotid and Femoral Laser Doppler Vibrometer Signal" [1].

Una volta dunque rilevati i picchi corrispondenti al piede dell'onda, l'accelerazione LDV con i picchi evidenziati è stata confrontata visivamente con il Continue Score ottenuto.

Come mostra la **Figura 6.6**, osservando il numero di picchi rilevati e la forma



**Figura 6.6:** *Confronto accelerazione carotidea con picchi evidenziati e Continue Score.*

d'onda del segnale, il Continue Score riflette in modo veritiero la qualità del segnale.

Inoltre restituendo lo score ogni 600 ms e lavorando sui segnali ricampionati a 500 Hz, l'algoritmo risulta avere un costo computazionale sufficientemente basso da permetterne un utilizzo real-time preservando le altre funzionalità dell'interfaccia, come ad esempio la rappresentazione grafica dei segnali prelevati in real-time.

## 6.3 Tecnica adoperata per la validazione dell'algoritmo per il calcolo della PWV

### 6.3.1 Calcolo manuale PTT

Per poter verificare l'efficacia e la validità dell'algoritmo sviluppato per il calcolo della PWV, si è deciso di analizzare in modo manuale questo parametro. Questa valutazione è stata eseguita ricercando tutte le registrazioni che possedevano almeno un canale con visual score ( $Q_{vis}$ ) pari a 4 o 5 per ogni handpiece e per ognuna di

queste sono stati perciò selezionati solo i canali con Qvis buono/eccellente. Dopo di che tra queste sono state selezionate in modo casuale 18 registrazioni LDV carotido-femorali e 31 registrazioni LDV carotido-carotidee e per ognuna di esse sono stati accoppiati in modo random i canali del primo handpiece con quelli del secondo, creando 4 o 5 combinazioni diverse; per ogni coppia sono stati identificati in modo visivo i picchi foot delle tracce di accelerazione LDV e ne sono stati salvati gli indici. Infine è stato calcolato il ritardo tra i picchi foot corrispondenti nelle due tracce come la differenza tra gli indici. Dopo di che è stato calcolato il valore medio di tutti i PTT ottenuti per tutti gli accoppiamenti, eliminando quei valori considerati outlier e/o minori o uguali a zero.

### **6.3.2 Algoritmo per il calcolo del PTT basato sulla differenza degli indici**

Poiché era necessario valutare l'efficacia dell'algoritmo che sfrutta lo spectral matching per il calcolo della PWV su un maggior numero di registrazioni, è stato realizzato un codice automatico per il rilevamento dei picchi basato sul template matching, in modo da verificare l'efficacia della strategia usata dall'algoritmo per l'identificazione dei picchi, e che calcola il ritardo come la differenza tra l'indice del picco del canale della prima sonda e l'indice del corrispondente picco del canale della seconda. Infine, con lo stesso metodo usato per il calcolo manuale, ne è stato ricavato il valor medio. Confrontando i risultati ottenuti con il calcolo manuale con quelli ottenuti tramite il presente codice per le registrazioni selezionate (18 carotido-femorali e 31 carotido-carotidee) è stato dimostrato che questo algoritmo può essere utilizzato come ground truth per la validazione, eliminando dunque la necessità di eseguire il calcolo manualmente su tutte le registrazioni e velocizzando perciò il processo di validazione.

Si specifica che il confronto tra il calcolo manuale e l'algoritmo basato sulla differenza dei picchi è stato eseguito sulle tracce di accelerazione LDV ricampionate a 1 kHz.

## **6.4 Risultati algoritmo per il calcolo della PWV**

La validazione per le tracce LDV carotido-carotidee è stata eseguita in termini di PTT, in quanto nel database non sono presenti, per queste registrazioni, le distanze tra i due siti di prelievo usate durante le acquisizioni, risultando, dunque, impossibile calcolarne la PWV. Invece per le tracce LDV carotido-femorali si ha avuto l'opportunità di analizzare i risultati anche in termini di velocità dell'onda sfigmica, consentendo, dunque, di poter effettivamente constatare la funzionalità della tecnica sfruttata e calcolarne il margine di errore.

Inizialmente la validazione dell'algoritmo che sfrutta lo spectral matching per il calcolo del ritardo è stata effettuata sulle tracce di accelerazione LDV ricampionate a 1 kHz. Tuttavia, successivamente, si è deciso di utilizzare le accelerazioni non ricampionate e quindi con una frequenza di 10 kHz, in modo da avere una maggiore risoluzione e quindi poter confrontare i risultati in modo più accurato. Per correttezza verranno riportati i risultati ottenuti con entrambe le frequenze.

### 6.4.1 Risultati ottenuti usando tracce di accelerazione LDV ricampionate a 1 kHz

#### Registrazioni LDV carotido-carotidee

Per la verifica sono state selezionate tutte le registrazioni LDV carotido-carotidee del database CARDIS che possedevano almeno un canale con visual score ( $Q_{vis}$ ) pari a 4 o 5 in entrambe le sonde, per un totale di 101 registrazioni su 407. Come già anticipato in questo caso il confronto è stato effettuato in termini di PTT. L'analisi è stata eseguita tra i valori ottenuti mediante:

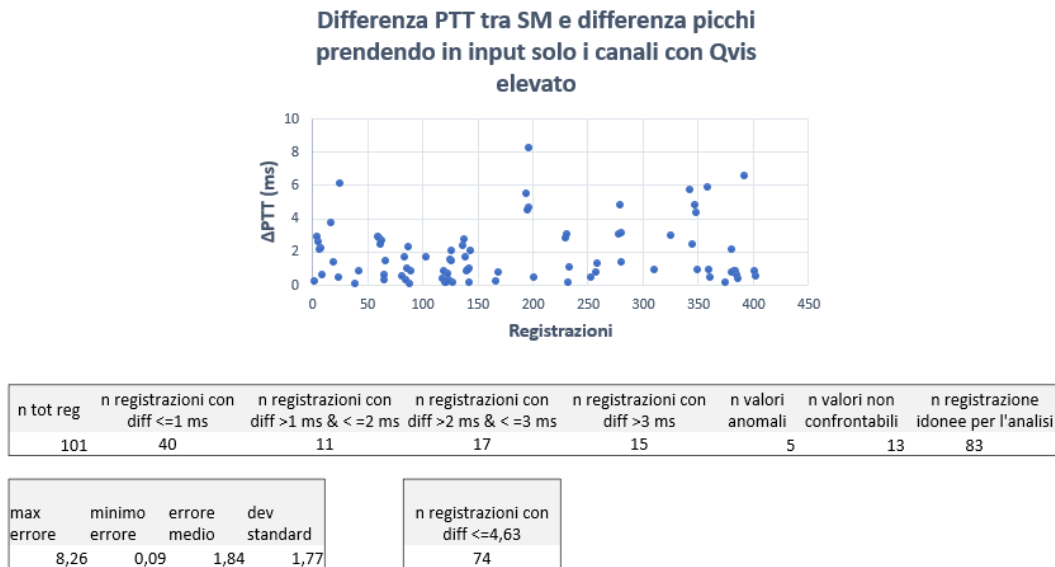
- l'algoritmo con ricerca automatica dei picchi che calcola il PTT mediante differenza degli indici, che come detto in precedenza sostituisce il calcolo manuale;
- l'algoritmo con ricerca automatica dei picchi e che calcola il PTT mediante spectral matching.

Si vuole sottolineare che dopo diversi tentativi si è deciso di escludere dal calcolo i canali agli estremi delle due sonde, prendendo dunque in considerazione i soli 4 canali centrali.

Per entrambi i due algoritmi sono stati dati in input, in un primo momento, per ogni registrazione, solo i canali con i  $Q_{vis}$  più elevati e sono stati accoppiati, in modo manuale e casuale generando 4 o 5 combinazioni diverse, con l'obiettivo di prendere in considerazione solo le tracce che possedevano una qualità maggiore e che quindi potevano restituire risultati migliori. Successivamente sono invece stati dati in ingresso tutti i canali e l'algoritmo generava tutti i possibili accoppiamenti per un totale di 16 combinazioni di canali, utilizzando, perciò, il vero funzionamento dell'algoritmo. In entrambi i casi il PTT finale verrà calcolato come la media dei ritardi ottenuti da tutti gli accoppiamenti dopo la rimozione dei valori non positivi e degli outlier.

Utilizzando come input solo i canali con  $Q_{vis}$  elevato e quindi generando solo 4-5 combinazioni per ogni registrazione si sono ottenuti risultati mostrati nella **Figura 6.7**.

Su 101 registrazioni 83 sono risultate idonee per l'analisi, in quanto 5 restituivano come output dei valori anomali ("*n valori anomali*") e per 13 l'algoritmo



**Figura 6.7:** Differenza in termini di PTT tra algoritmo SM e algoritmo differenza indici sfruttando solo i canali con Qvis elevato (1 kHz, registrazioni carotido-carotidiche).

non ha identificato nessun picco (battito) adeguato per il calcolo ("n valori non confrontabili"). Tra le registrazioni idonee, 74 danno come output un errore minore o uguale di 4.63 ms, valore di soglia di accettabilità impostato per l'analisi. Questa soglia è stata ottenuta ipotizzando che nei valori di PWV risultanti l'errore massimo dovesse essere minore o uguale a 0.5 m/s. Dunque, in questo caso, l'accuratezza dell'algoritmo, calcolata come il numero di registrazioni ammissibili diviso il numero di registrazioni idonee, è pari all' 89.15 %.

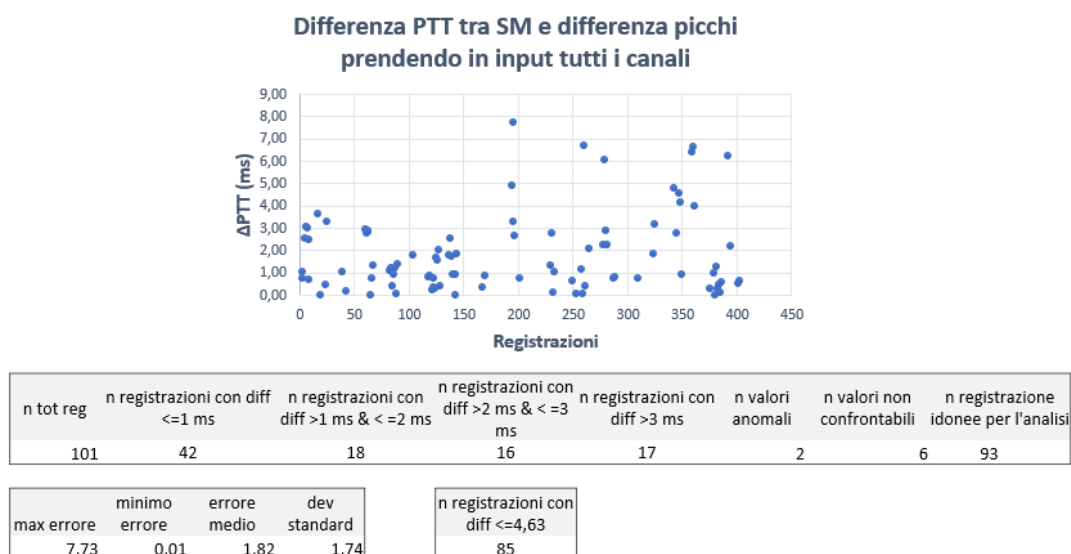
Utilizzando come input tutti i canali e generando quindi 16 combinazioni diverse per ogni registrazione si sono ottenuti i risultati riportati nella **Figura 6.8**.

Come si può notare, su 101 registrazioni 93 sono risultate idonee per l'analisi, in quanto 2 restituivano come output dei valori anomali e per 6 l'algoritmo non ha identificato nessun picco (battito) adeguato per il calcolo. Tra le registrazioni idonee 85 danno come output un errore minore o uguale di 4.63 ms, garantendo un'accuratezza pari al 91.4%.

### Registrazioni LDV carotido-femorali

Per la verifica del funzionamento della tecnica dello spectral matching sono state selezionate le registrazioni LDV carotide-femorale del database CARDIS che possedevano almeno un canale con visual score (Qvis) pari a 4 o 5 in almeno una delle





**Figura 6.8:** Differenza in termini di PTT tra algoritmo SM e algoritmo differenza indici sfruttando tutti i canali (1 kHz, registrazioni carotido-carotidee).

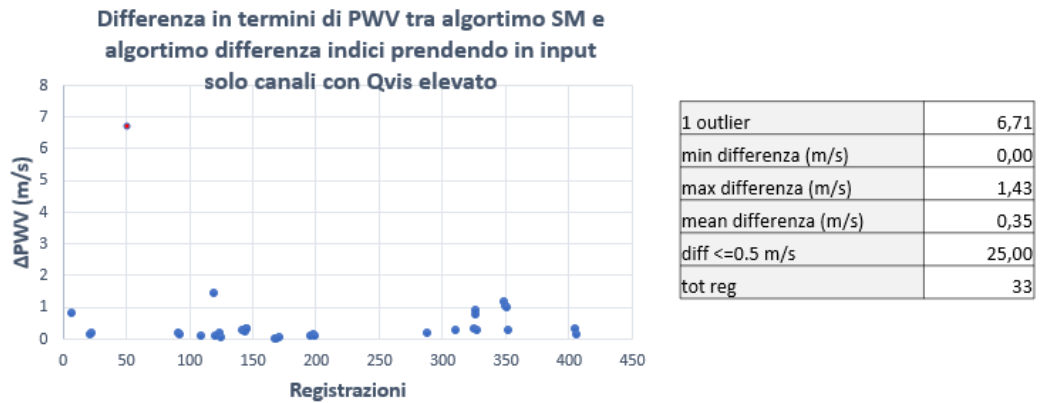
due sonde, per un totale di 95 registrazioni su 410. Il confronto in questo caso è stato eseguito in termini di PWV.

Il procedimento per la verifica è lo stesso utilizzato nel caso delle registrazioni LDV carotido-carotidee, l'unica differenza è che il confronto è stato eseguito anche rispetto ai valori del tonometro, i cui parametri sono stati ricavati dal file excel "BDD CARDIS".

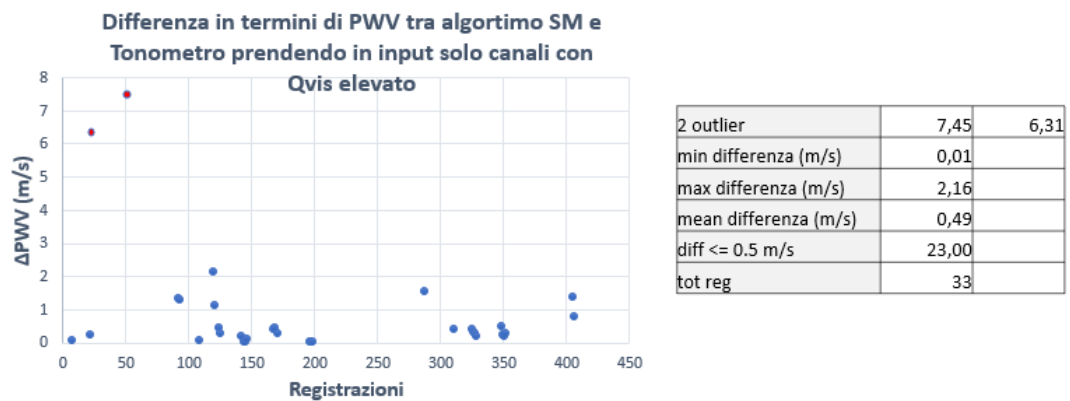
Alla luce dei valori ottenuti utilizzando come input solo i canali con Qvis elevato e generando solo 4-5 combinazioni per ogni registrazione, è possibile affermare che la differenza media tra i valori di PWV ricavati con i due algoritmi è pari a 0.35 m/s e che 25 registrazioni su 33 presentano un errore minore di 0.5 m/s, cioè il 75.76 % (**Figura 6.9**). Mentre i valori ottenuti con l'algoritmo che sfrutta lo spectral matching si discostano in media da quelli ricavati mediante il tonometro di 0.49 m/s e 23 registrazioni su 33 presentano un errore minore di 0.5 m/s, cioè il 69.79 % (**Figura 6.10**).

Utilizzando come input tutti i canali e generando quindi 16 combinazioni diverse per ogni registrazione si sono ottenuti i valori indicati nelle **Figure 6.11 e 6.12**.

A questa analisi possiamo dedurre che, nel caso in cui vengano usati tutti i canali e vengano generati in automatico tutti gli accoppiamenti possibili (funzionamento dell'algoritmo ufficiale), la differenza media tra i due algoritmi è pari a 0.59 m/s e 24 registrazioni su 36 presentano un errore minore di 0.5 m/s, cioè il 72.22 %. Invece i valori ottenuti con l'algoritmo che sfrutta lo spectral matching si discostano



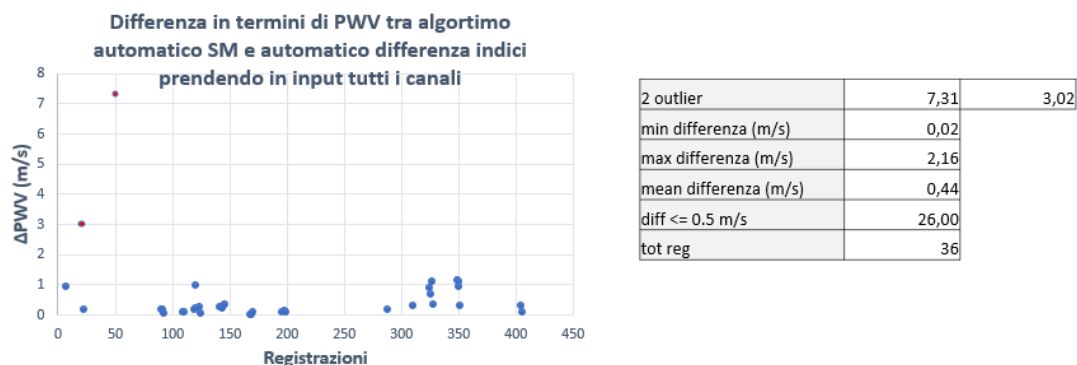
**Figura 6.9:** *Differenza in termini di PWV tra algoritmo SM e algoritmo differenza indici sfruttando solo i canali con Qvis elevato (1 kHz, registrazioni carotido-femorali).*



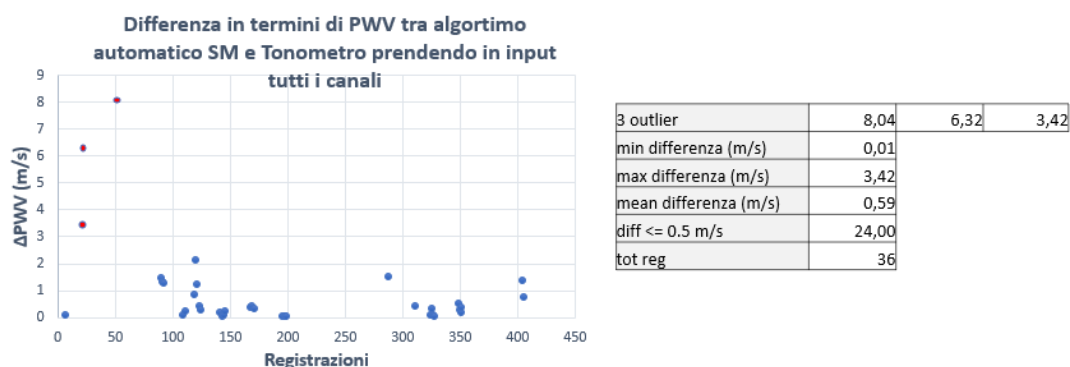
**Figura 6.10:** *Differenza in termini di PWV tra algoritmo SM e il tonometro sfruttando solo i canali con Qvis elevato (1 kHz, registrazioni carotido-femorali).*

in media da quelli ricavati mediante il tonometro di 0.49 m/s e 24 registrazioni su 33 presentano un errore minore di 0.5 m/s, cioè il 66.67 %.

Si vuole precisare che nel calcolo dei valori di massima, minima e media differenza sono stati esclusi gli outlier, evidenziati in rosso nei grafici corrispondenti.



**Figura 6.11:** Differenza in termini di PWV tra algoritmo SM e algoritmo differenza indici sfruttando tutti i canali (1 kHz, registrazioni carotido-femorale i).



**Figura 6.12:** Differenza in termini di PWV tra algoritmo SM e il tonometro sfruttando tutti i canali (1 kHz, registrazioni carotido-femorali).

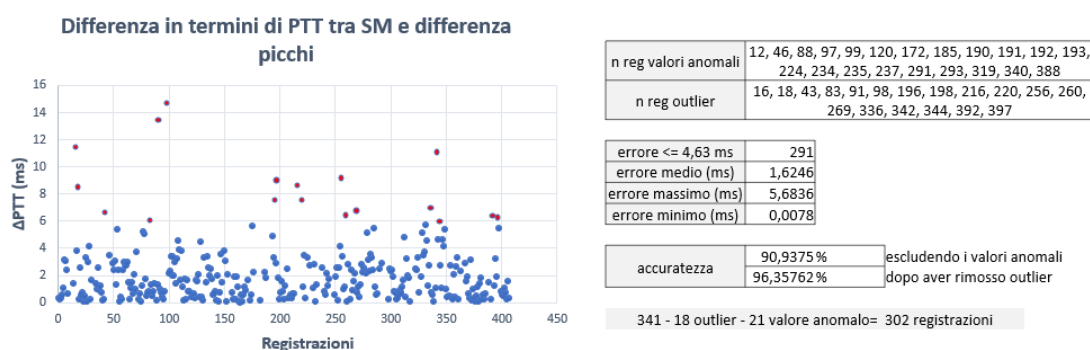
## 6.4.2 Risultati ottenuti usando tracce di accelerazione LDV non ricampionate a 10kHz

### Registrazioni LDV carotido-carotidee

L'analisi in termini di PTT è stata eseguita tra i valori ottenuti mediante:

- l'algoritmo con ricerca automatica dei picchi che calcola il PTT mediante differenza degli indici, che come detto in precedenza sostituisce il calcolo manuale;
- l'algoritmo con ricerca automatica dei picchi e che calcola il PTT mediante spectral matching.

A differenza dell'analisi effettuata sulle tracce LDV ricampionate a 1 kHz, in questo caso sono state confrontate tutte le registrazioni presenti nel database, dunque senza effettuare una selezione delle registrazioni e/o dei canali migliori, con l'obiettivo di definire meglio il trend delle performance dell'algorithmo e di analizzare tutti i casi in cui la tecnica dello spectral matching restituisce valori di ritardo non corretti, o comunque affetti da un grande errore. Perciò per entrambi i due algoritmi sono stati dati in input per ogni registrazione del dataset (407) tutti i canali, generando quindi tutti i possibili accoppiamenti tra i canali per un totale di 16 combinazioni, utilizzando, perciò, il vero funzionamento dell'algorithmo. In entrambi i casi il PTT finale verrà calcolato come la media dei ritardi ottenuti da tutti gli accoppiamenti dopo la rimozione dei valori non positivi e degli outlier. Le registrazioni che portano a valori errati sono state identificate calcolando gli outlier dell'andamento delle differenze in termini di PTT.



**Figura 6.13:** Differenza in termini di PTT tra algoritmo SM e algoritmo differenza indici sfruttando tutti i canali (10 kHz, registrazioni carotido-carotidee).

Come mostrato in **Figura 6.13** su 407 registrazioni, 341 sono risultate idonee e quindi utili per l'analisi. La soglia di ammissibilità dell'errore è stata impostata pari 4.63 ms, per lo stesso motivo riportato precedentemente. Tra queste 341 registrazioni: 291 possiedono un errore minore o uguale alla soglia, 21 restituiscono un valore anomalo e 18 sono state identificate come outlier. Dunque l'accuratezza, calcolata come il numero di registrazioni con un errore minore o uguale a 4.63 ms diviso il numero di registrazioni totali, esclusi i valori anomali e gli outlier, è pari al 96.36%.

### Registrazioni LDV carotido-femorali

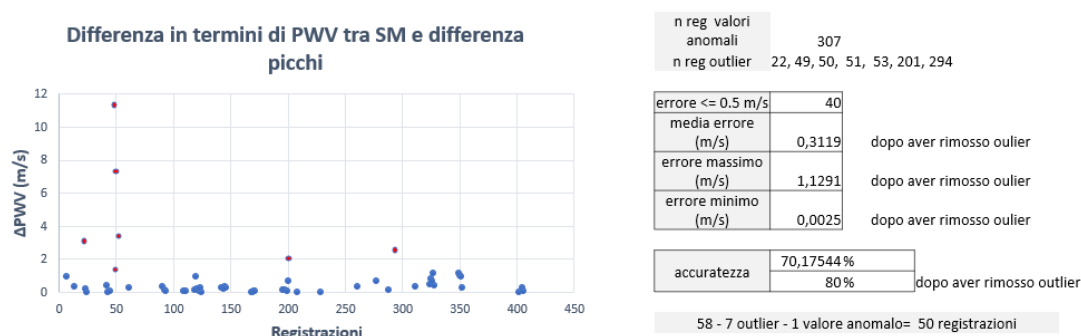
L'analisi delle prestazioni dell'algorithmo per le tracce LDV carotido-femorali è stata eseguita in termini di PWV. Il procedimento per la verifica è lo stesso utilizzato nel caso delle registrazioni LDV carotido-carotidee, perciò per entrambi i due

algoritmi sono stati dati in input per ogni registrazione del dataset (410) tutti i canali, generando quindi tutti i possibili accoppiamenti tra i canali per un totale di 16 combinazioni. L'unica differenza è che il confronto è stato eseguito anche rispetto ai valori del tonometro, i cui parametri sono stati ricavati dal file excel "BDD CARDIS".

Le registrazioni in cui lo spectral matching dà in uscita valori affetti da gravi errori sono state identificate calcolando gli outlier, per ognuno dei 2 confronti (spectral matching- differenza indici e spectral matching - tonometro), dell'andamento delle differenze in termini di PWV.

I risultati ottenuti per i 2 confronti sono riportati nelle **Figure 6.14 e 6.15**.

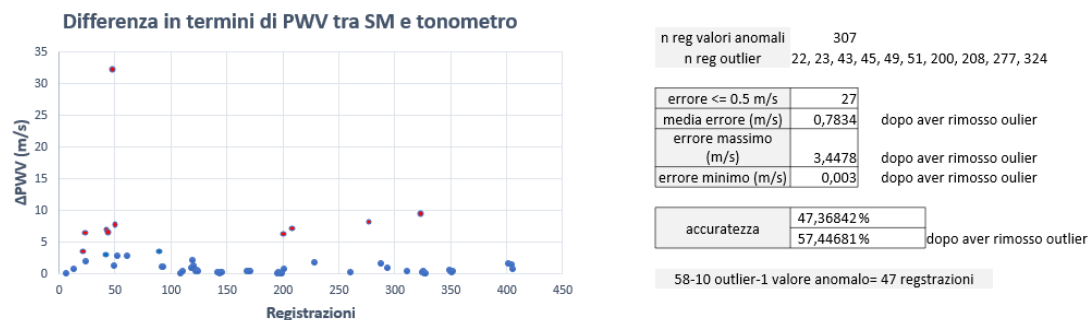
Su 410 registrazioni solo 58 sono risultate idonee e quindi utili per l'analisi. La soglia di ammissibilità dell'errore è stata impostata pari a 0.5 m/s.



**Figura 6.14:** Differenza in termini di PWV tra algoritmo SM e algoritmo differenza indici sfruttando tutti i canali (10 kHz, registrazioni carotido-femorali).

Dal confronto tra i valori ottenuti con l'algoritmo basato sullo spectral matching e quelli ricavati con il codice che sfrutta la differenza degli indici (**Figura 6.14**) è emerso che, tra le 58 registrazioni: 40 possiedono un errore minore o uguale a 0.5 m/s, 1 restituisce in uscita un valore anomale e 7 sono state identificate come outlier. Dunque l'accuratezza, calcolata come il numero di registrazioni con un errore minore o uguale a 0.5 m/s diviso il numero di registrazioni totali, esclusi i valori anomali e gli outlier, è pari all'80%.

Dall'analisi tra i valori ottenuti con l'algoritmo basato sullo spectral matching e quelli ricavati con il tonometro (**Figura 6.15**) è emerso che, tra le 58 registrazioni: 27 possiedono un errore minore o uguale a 0.5 m/s, 1 restituisce in uscita un valore anomale e 10 sono state identificate come outlier. Dunque l'accuratezza, calcolata come il numero di registrazioni con un errore minore o uguale a 0.5 m/s diviso il numero di registrazioni totali, esclusi i valori anomali e gli outlier, è pari al 57.45%.



**Figura 6.15:** *Differenza in termini di PWV tra algoritmo SM e tonometro sfruttando tutti i canali (10 kHz, registrazioni carotido-femorali).*

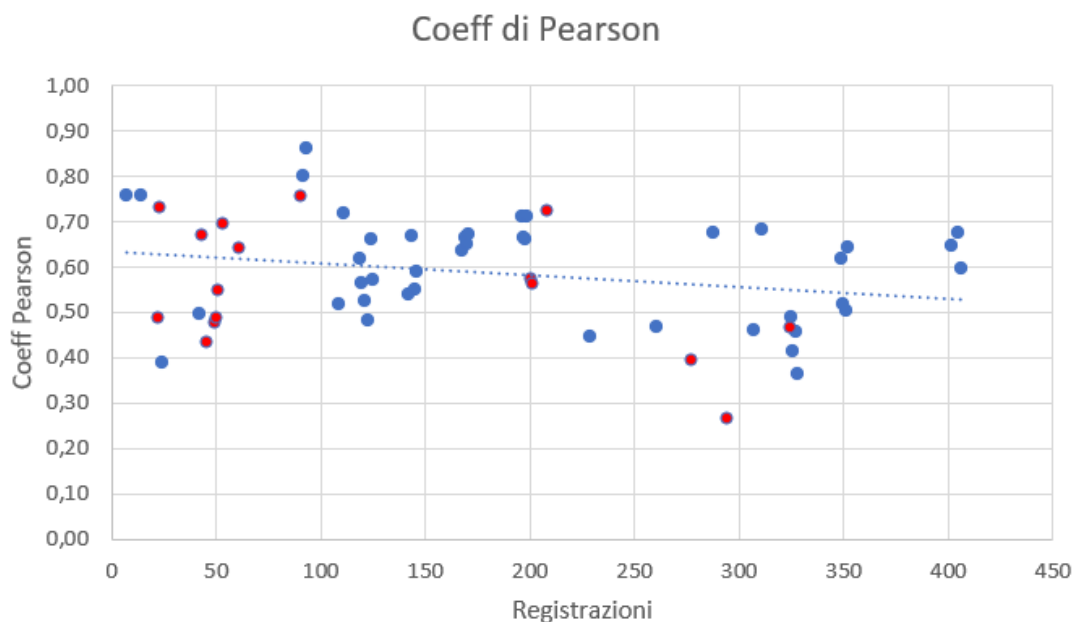
### Analisi degli outlier: casi in cui lo spectral matching fallisce

Esaminando visivamente le registrazioni identificate come outlier, si è evinto che lo spectral matching sbaglia se il numero di picchi identificati è molto basso, cioè quando la traccia acquisita ha una cattiva qualità generale, e/o se l'epoca di segnale contenente il picco foot presenta una forma atipica, ovvero se le forme d'onda carotide e femorale sono molto diverse tra loro. Si ricorda che per outlier si intendono quelle registrazioni in cui lo spectral matching dà in uscita valori affetti da gravi errori rispetto agli altri due metodi di confronto. Per avere un'ulteriore conferma di questa deduzione, si è deciso di sviluppare un algoritmo che, dopo aver allineato le epoche carotide e femorale con il ritardo ottenuto con lo spectral matching, calcola i coefficienti della correlazione di Pearson tra le due. Il codice dunque memorizza i coefficienti ricavati per ogni battito di ogni combinazione e ne calcola la media, in modo da ottenere un solo valore finale per registrazione. Da questa analisi si sono ottenuti i risultati riportati nella **Figura 6.16**

Tuttavia i risultati ottenuti non sono stati sufficientemente robusti da poter sostenere questa teoria. Sarà perciò necessario svolgere un'analisi più approfondita per poter definire i limiti della tecnica dello spectral matching nel calcolo della Pulse Wave Velocity.

## 6.5 Discussione dei risultati

L'algoritmo per il calcolo del Continue Score e quindi per la valutazione della qualità del segnale in real-time è risultato efficace, fedele e atto ad un'applicazione in tempo reale. Grazie al suo basso peso computazionale, il suo funzionamento non compromette le prestazioni generali dell'interfaccia, la quale nel contempo svolge altri compiti, come ad esempio la visualizzazione a schermo dei segnali che



**Figura 6.16:** Valori dei coefficienti di correlazione di Pearson di tutte le registrazioni. In rosso sono evidenziati valori delle registrazioni identificate come outlier.

vengono acquisiti. Tuttavia l'algoritmo per il calcolo dello score continuo è stato ad oggi ottimizzato solo per le registrazioni LDV carotidee, in quanto quelle femorali presenti nel database CARDIS possiedono una qualità inferiore (come affermato nell'articolo 'Template Matching and Matrix Profile for Signal Quality Assessment of Carotid and Femoral Laser Doppler Vibrometer Signal' [1]) non consentendo dunque di poter stabilire in modo accurato il valore delle soglie per il calcolo del parametro QScore e per la saturazione dello score e la sua conversione in una scala da 0 a 100. Per poter adattare questo algoritmo alle tracce femorali basterà solamente, attraverso diversi tentativi, definire il valore di questi due parametri.

Analizzando l'algoritmo per il calcolo della PWV nel caso delle registrazioni LDV carotido-carotidee, si può notare che quando vengono create 16 combinazioni diverse, le prestazioni risultano essere migliori, poiché il numero di picchi su cui viene calcolato il valore finale del Pulse Transit Time è maggiore, aumentando dunque la probabilità di escludere quei battiti di qualità non ottima che potrebbero compromettere le prestazioni.

Invece, a differenza di ciò che avviene per le registrazioni carotido-carotidee, quando vengono date in input registrazioni carotido-femorali e vengono utilizzati tutti i canali, le prestazioni sono inferiori, in quanto, avendo una qualità generale dei canali femorali molto bassa e avendo di conseguenza impostato una soglia di

ammissibilità pari a 0.74 invece di 0.78, risulta essere fondamentale selezionare quelli con un  $Q_{vis}$  maggiore. Tuttavia, si pensa che, in futuro, usando un dataset migliore, si potranno ottenere delle performance più elevate, consentendo magari di poter alzare ulteriormente la soglia per l'identificazione dei battiti idonei e quindi avere un rilevamento dei picchi più selettivo.

Alla luce di quanto esaminato, si può affermare che, in generale, l'algoritmo si mostra molto prestante nel caso di registrazioni LDV carotido-carotidee, mentre quando in ingresso vengono date registrazioni LDV carotido-femorali le prestazioni dell'algoritmo diminuiscono notevolmente, a causa della scarsa qualità dei segnali femorali appartenenti ai dataset, che sono stati acquisiti mediante il dispositivo CARDIS per uno studio clinico su 100 pazienti condotto al Hopital Europeen Georges Pompidou (HEGP) a Parigi, il cui manipolo, posizionato sull'inguine, presentava un distanziatore poco stabile [1].

Inoltre, dall'analisi visiva delle registrazioni identificate come outlier è emerso che lo spectral matching sbaglia se il numero di picchi identificati è molto basso, cioè quando la traccia acquisita ha una bassa qualità generale, e/o se l'epoca di segnale contiene il picco foot ha una forma atipica, ovvero se le forme d'onda carotide e femorale sono molto diverse tra loro.



## Capitolo 7

# Conclusioni e sviluppi futuri

Il lavoro in oggetto si preponeva come obiettivo quello di sviluppare un metodo innovativo per la valutazione real-time della qualità dei segnali di polso acquisiti mediante il dispositivo LDV sviluppato dal progetto InSiDe, finanziato dall'EU, composto da 2 manipoli ognuno con 4 canali di prelievo, e da questi calcolare la stiffness aortica a partire dall'analisi della velocità dell'onda sfigmica (Pulse Wave Velocity, PWV) prelevata in due siti di prelievo posizionati nella carotide e nella femorale.

Si è, dunque, realizzato un algoritmo per la valutazione della qualità del segnale che lavora in tempo reale e sfrutta la tecnica del template matching, basata sulla cross-correlazione tra l'accelerazione LDV ed un template, per calcolare un punteggio continuo con un valore compreso tra 0 e 100 che viene restituito ogni 600 ms. Questo Continue Score viene quindi visualizzato nell'interfaccia attraverso delle progressBar, una per ogni canale, in modo da guidare l'operatore nel posizionamento degli handpiece. Per fare in modo che il costo computazionale fosse sufficientemente basso da consentirne l'uso in tempo reale, si è deciso di utilizzare le accelerazioni LDV ricampionate a 500 Hz, dopo essersi accertati che questa strategia non compromettesse l'accuratezza della valutazione.

Il secondo algoritmo sviluppato è invece quello adoperato per il calcolo della PWV, il quale prende in ingresso tutti e 8 i canali e genera tutte le possibili combinazioni, per un totale di 16 accoppiamenti. Anche questo codice fa uso del template matching ma in questo caso con lo scopo di individuare i picchi carotidei e femorali sufficientemente buoni per il calcolo del parametro in esame. Inoltre, per essere certi di selezionare i battiti migliori, sono stati inseriti dei controlli: uno basato sul valore del continuo score dell'epoca in cui si trova il battito; uno che verifica la distanza temporale tra il picco carotideo e quello femorale. Una volta rilevati i picchi, viene valutato il Pulse Transit Time (PTT) attraverso il metodo wave-form based denominato spectral matching. La novità di questa tecnica è che, a differenza delle metodologie principalmente utilizzate ad oggi, appartenenti

alla categoria dei metodi point-based, elimina la dipendenza da un punto fiduciale, rappresentato dal piede dell'onda, che rende il calcolo fortemente suscettibile ad errori in caso di segnali rumorosi. La PWV viene quindi calcolata come il rapporto tra la distanza carotide-femorale, calcolata tramite il metodo diretto e moltiplicata per un fattore correttivo pari a 0.8, e il PTT.

Dai risultati ottenuti si può affermare che la tecnica del template matching risulta essere una strategia efficace per la valutazione della qualità del segnale in real-time, consentendo dunque all'algoritmo per il calcolo del Continue Score di essere fedele e atto ad un'applicazione in tempo reale, grazie al suo basso peso computazionale. Inoltre il template matching, associato ad una buona scelta delle soglie, si mostra performante nell'identificazione dei battiti buoni, in quanto, grazie alla sua elevata selettività, garantisce il rilevamento dei soli picchi foot appartenenti ad epoche di segnale di buona qualità. Per quanto riguarda invece lo spectral matching, questo risulta essere una buona tecnica da adoperare per il calcolo del ritardo, garantendo un'accuratezza di circa il 90% nel caso di tracce di alta qualità che presentano un elevato numero di picchi, come nel caso di registrazioni LDV carotido-carotidiche. Tuttavia, le performance non risultano essere altrettanto soddisfacenti nelle tracce in cui il numero di picchi identificati è molto basso, cioè quando la traccia acquisita ha una scarsa qualità generale, e/o se la forma dell'epoca di segnale contenente il picco foot presenta un andamento atipico, ovvero se le forme d'onda carotide e femorale sono molto diverse tra loro.

In particolare le due tecniche, e quindi anche i due algoritmi, si mostrano molto prestanti nel caso di registrazioni LDV carotido-carotidiche, mentre quando in ingresso vengono date registrazioni LDV carotido-femorali le performance dell'algoritmo diminuiscono notevolmente, a causa della scarsa qualità dei segnali femorali appartenenti al dataset, che è stato acquisito per uno studio clinico su 100 pazienti condotto al Hopital Europeen Georges Pompidou (HEGP) a Parigi mediante il dispositivo CARDIS, il cui manipolo, posizionato sull'inguine, presentava un distanziatore poco stabile [1]. Per tale motivo si dovrà effettuare un'ulteriore prova della tecnica quando i manipoli del dispositivo InSiDe saranno pronti e funzionanti e sarà, perciò, possibile prelevare nuove registrazioni LDV carotido-femorali non affette da disturbi causati dall'hardware del dispositivo.

Sarà, inoltre, fondamentale esaminare le registrazioni che restituiscono in uscita dei valori errati per poter effettivamente identificare i limiti della tecnica e dunque poter sopperire a queste problematiche. Potrebbe essere anche molto utile identificare una soglia per il numero di battiti buoni, ovvero stabilire il numero minimo necessario di battiti per poter garantire un calcolo del Pulse Transit Time, e quindi della PWV, fedele al valore reale. In questo modo si potrebbe eliminare la dipendenza dagli outlier e ridurre il numero di accoppiamenti di canali necessari, in modo da rendere il calcolo più affidabile e veloce.

# Bibliografia

- [1] Seoni S., Beeckman S., Li Y., Aasmul S., Morbiducci Umberto, Baets R., Boutouyrie P., Molinari F., Madhu N., Segers P., Template Matching and Matrix Profile for Signal Quality Assessment of Carotid and Femoral Laser Doppler Vibrometer Signal, *Frontiers in Physiology*, Vol.12, 2022 ( <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2021.775052>)
- [2] <https://www.inside-h2020.eu/project-key-features/>
- [3] Xu, L., Zhou, S., Wang, L. et al. Improving the accuracy and robustness of carotid-femoral pulse wave velocity measurement using a simplified tube-load model, *Sci Rep* 12, 5147 (2022) ( <https://doi.org.ezproxy.biblio.polito.it/10.1038/s41598-022-09256-z>)
- [4] [https://www.datasci.com/solutions/cardiovascular/pulse-wave-velocity-\(pww\)](https://www.datasci.com/solutions/cardiovascular/pulse-wave-velocity-(pww))
- [5] [https://en.wikipedia.org/wiki/Pulse\\_wave\\_velocity](https://en.wikipedia.org/wiki/Pulse_wave_velocity)
- [6] Fiori G, Fuiano F, Scorza A, Conforto S, Sciuto SA. Non-Invasive Methods for PWV Measurement in Blood Vessel Stiffness Assessment. *IEEE Rev Biomed Eng.* 2022;15:169-183. doi: 10.1109/RB-ME.2021.3092208. Epub 2022 Jan 20. PMID: 34166202 (<https://ieeexplore-ieee-org.ezproxy.biblio.polito.it/document/9464721>)
- [7] Arterial stiffness using Laser Doppler Vibrometry - CARDIS/INSIDE — Institute of Biomedical Engineering and Technology (IBiTech) — Ghent University (ugent.be) (<https://www.ugent.be/ea/ibitech/en/research/biommeda/arterial/cardis-inside.htm>)
- [8] Precisi S., Valutazione dell'elasticità carotidea durante esercizio fisico, Università di Pisa, Dipartimento di medicina clinica e sperimentale, <https://core.ac.uk/download/pdf/14706593.pdf>
- [9] Schillaci G. e Pucci G., La rigidità arteriosa:quali applicazioni pratiche?, *Medicina Interna, Angiologia e Malattie da Arteriosclerosi*, Università di Perugia, [http://www.sisa.it/upload/GIA\\_2010\\_n03.pdf](http://www.sisa.it/upload/GIA_2010_n03.pdf)
- [10] <https://it.mathworks.com/products/signal.html>
- [11] <https://it.mathworks.com/help/signal/ug/introduction-to-filter-designer.html>

- [12] Billia D., Sviluppo e caratterizzazione di un dispositivo per la misura della velocità di propagazione di un'onda di pressione nelle vene (vPWV), Rel. Ferraresi C., Roatta S., Politecnico di Torino, Corso di laurea magistrale in Ingegneria Biomedica, 2021
- [13] David M, Malti O, AlGhatrif M, Wright J, Canepa M, Strait JB. Pulse wave velocity testing in the Baltimore longitudinal study of aging. *J Vis Exp.* 2014 Feb 7;(84):e50817. doi: 10.3791/50817. Erratum in: *J Vis Exp.* 2014;(87):e5342. al Ghatrif, Majd [corrected to AlGhatrif, Majd]. PMID: 24561745; PMCID: PMC4117368 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24561745/>)
- [14] <https://pypi.org/project/PyQt5/>
- [15] <https://realpython.com/qt-designer-python/>
- [16] Li Y., Marais L., Khettab H., Quan Z., Aasmul S., Leinders R., et al.. (2020). Silicon photonics-based laser doppler vibrometer array for carotid-femoral pulse wave velocity (pwv) measurement. *Biomed. Opt. Express.* 11, 3913–3926. 10.1364/BOE.394921
- [17] Marais L., Khettab H., Li Y., Segers P., Baets R., Reesink K., et al.. (2019). Measurement of aortic stiffness by laser doppler vibrometry: the cardis study. *J. Hypertens* 37:e88. 10.1097/01.hjh.0000570292.62996.dd
- [18] <https://it.mathworks.com/>
- [19] Vardoulis, O., Papaioannou, T. G. Stergiopoulos, N. Validation of a novel and existing algorithms for the estimation of pulse transit time: Advancing the accuracy in pulse wave velocity measurement. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 304, 1558–1567 (2013)
- [20] X. Binjie, J. Hu, 6 - Fabric appearance testing, Editor(s): Jinlian Hu, In *Woodhead Publishing Series in Textiles, Fabric Testing*, Woodhead Publishing, 2008, Pages 148-188, ISBN 9781845692971, <https://doi.org/10.1533/9781845695064.148> (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781845692971500061>)
- [21] Najjar SS, Scuteri A, Shetty V, et al. Pulse wave velocity is an independent predictor of the longitudinal increase in systolic blood pressure and of incident hypertension in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Am Coll Cardiol* 51, 1377-83 (2008)

# Ringraziamenti

Ringrazio i miei relatori, Massimo Salvi e Silvia Seoni, per avermi dato la possibilità di realizzare questa tesi dimostrandosi sempre disponibili ad aiutarmi e darmi consigli.

Ringrazio i miei genitori per avermi concesso l'opportunità di inseguire i miei sogni facendo molti sacrifici non solo economici ma anche sentimentali. Ringrazio anche tutta la mia famiglia per aver creduto in me e per avermi sempre spronata a dare il massimo. Un grazie speciale, però, va a mia madre, la donna più forte e coraggiosa che io conosca, senza la quale non sarei riuscita a raggiungere nemmeno la metà dei miei traguardi. Grazie per esserci sempre.

Ringrazio Guido che ormai è diventato per me come un fratello e come tale mi è stato vicino ogni giorno da 10 anni a questa parte.

Ringrazio Eugenio, che, anche sé entrato a far parte della mia vita da poco, ha dimostrato di essere sempre disponibile, portando con sé sempre tantissima gioia e felicità.

Ringrazio Elena e Lucia per avermi fatto aprire gli occhi e avermi aiutata a vedere il bello di Torino e della vita qui.

Ringrazio Martina che mi accoglie sempre a braccia aperte quando ritorno dimostrandomi sempre quanto tenga a me.

Ringrazio Claudia, una delle persone più solari che io conosca, che con la sua esuberanza, la sua risata e il suo essere logorroica rende tutto più divertente.

Ringrazio Lucrezia, la persona che ha sopportato tutte le mie pene universitarie e sentimentali e che è stata sempre presente in ogni momento triste ma anche in ogni momento di festa. Grazie per avermi tenuta per mano in questi 5 anni.

Ringrazio anche tutti i miei amici di Torino che sono diventati per me una grande famiglia. Grazie a voi il cielo grigio di questa città si riempie di mille colori. Grazie a voi mi sento a casa.

Infine voglio ringraziare me stessa, la bambina di ieri e la donna di oggi, per il coraggio, la grinta, l'impegno e la tenacia dimostrati durante questo percorso.