POLITECNICO DI TORINO

Corso di Laurea
in Ingegneria Informatica (Computer Engineering)

Tesi di Laurea

Algoritmo per il rilevamento dell'apnea notturna

Relatori
prof. Massimo Violante
prof. Luigi Pugliese
firma dei relatori

. . . . . .
. . . . . .

Candidato
Maria Luisa Prasciolu

firma del candidato

. . . . . .

Anno Accademico 2022-2023

A tutte le amiche e amici a cui sono sopravvissuta. In particolare a Ursula che ha lottato molto con la sua malattia, ma la sua tesi non ha potuto mai presentarla.

Sommario

Il sonno è una della attività fondamentali della vita quotidiana per qualsiasi individuo in quanto permette di mantenere uno stato di salute psicofisico. Per contro, dormire male, può causare problemi di salute come problemi respiratori, diabete, disturbi cardiaci e disturbi celebrali [18].
L'obiettivo di questa tesi è stato quello di sviluppare un algoritmo capace di individuare le apnee notturne partendo da un ridotto set di parametri fisiologici. Si parla di apnee notturne quando si ha una riduzione del flusso d'aria maggiore o uguale al trenta per cento dal basale, per più di dieci secondi con una diminuzione dell'ossigeno maggiore o uguale al tre per cento [8].
Quando si hanno disturbi respiratori si registra un aumento dell'attività del sistema nervoso simpatico. La variabilità della frequenza cardiaca (HRV) può essere utilizzata per valutare la regolazione del sistema nervoso autonomo [22] sul cuore. Questa caratteristica permette di avere un'applicazione nell'analisi dell'HRV per monitorare le apnee del sonno.
In questo lavoro di tesi si è usata la variabilità della frequenza cardiaca, correlata alla saturazione dell'ossigeno (SpO2), per elaborare un algoritmo che riconosca in automatico il verificarsi delle apnee notturne e ne raccolga il numero. Sia per la fase di sviluppo che di test è stato utilizzato Python.
Il lavoro è stato suddiviso in due parti:

1. Determinazione dell'HRV: si è ricavato l'HRV dal segnale pletismografico con

l'uso di una specifica libreria Python che permette di ricavare le distanze tra i picchi e le loro posizioni [19].

2. Identificazione delle apnee: sviluppo di un algoritmo che riconoscesse in automatico il verificarsi delle apnee notturne.

L'obiettivo era quello di far riconoscere all'algoritmo il modello teorico definito dall' American Accademy of Sleep Medicine (AASM). Questo modello stabilisce tre fasi principali nel verificarsi delle apnee che sono: arise (discesa HR, salita dell'HRV), stabilizzazione e arousal (salita HR, discesa dell'HRV). Il tempo tra l'inizio della discesa e l'inizio della risalita deve essere maggiore o uguale a 10 secondi associato a una desaturazione del tre per cento rispetto al livello base.
L'algoritmo è stato sviluppato in modo che riconoscesse non solo questo modello, ma anche una sua variante in soggetti che fanno uso di farmaci che inibiscono l'attività simpatica. Si è fornito all'algoritmo un'altra forma di lettura in questo caso specifico.
L'algoritmo è stato capace di discriminare pazienti che soffrono di una severa apnea ostruttiva (OSA) da pazienti con un'OSA moderata o da pazienti sani. Questa discriminazione è stata effettuata utilizzando l'AHI (Apnea/Hipopnea index), che è definito come il numero di apnee diviso per le ore di sonno. L'AHI si è dimostrato concorde con quello calcolato dal medico esperto in medicina del sonno [16].
In conclusione si può dire di avere raggiunto l'obiettivo dello studio che aveva lo scopo di rilevare la presenza di apnee notturne in soggetti con caratteristiche fisiche biologiche diverse attraverso uno strumento che ne automatizzasse il riconoscimento con la valutazione della variabilità della frequenza cardiaca e la saturazione d'ossigeno nel sangue.

Abstract

Sleep is one of the fundamental activities of daily life for any individual, allowing them to maintain a state of psychophysical health. However, poor sleep can lead to various health problems, including respiratory issues, diabetes, heart diseases, and brain disorders [18].

The aim of this thesis was to develop an algorithm capable of detecting sleep apnea starting from a reduced set of physiological parameters. We speak of sleep apnea when there is a reduction in air flow greater than or equal to thirty percent from baseline, for more than ten seconds with a decrease in oxygen greater than or equal to three percent. [8].

When there are respiratory disorders, there is an increase in the activity of the sympathetic nervous system. Heart rate variability (HRV) can be employed for examining autonomic nervous system regulation [22] on the heart. This feature allows to have an application in the analysis of HRV to monitor sleep apnea.

In this thesis work, the heart rate variability, related to oxygen saturation (SpO2), was used to develop an algorithm that automatically recognizes the number of occurrences of sleep apnea. Python was used both for development and testing.

The work was divided into two parts:

1. Determination of HRV: the HRV was obtained from the plethysmographic signal with the use of a specific Python library that allows to derive the distances between the peaks and their positions [19].

2. Identification of apneas: development of an algorithm that recognizes in automatic the occurrence of sleep apnea.

The objective was to make the algorithm recognize the theoretical model defined by the American Academy of Sleep Medicine (AASM). This model defines three

main phases of apnea occurrence: arise (decrease in HR, increase in HRV), stabilization, and arousal (increase in HR, reduction in HRV). The time between the beginning of the descent and the beginning of the ascent must be >= 10 seconds, associated by a 3% desaturation compared to the base level.

The algorithm has been developed to recognize not only this pattern, but also to recognize one variant in subjects who use medicines that inhibit sympathetic activity. The algorithm has been provided with another form of reading in this specific case.

The algorithm was able to discriminate patients suffering from severe obstructive sleep apnea (OSA) from patients with moderate OSA or fom healthy individuals. This discrimination was achieved using the Apnea/Hypopnea Index (AHI), which represents the number of apneas divided by the hours of sleep. The AHI demonstrated agreement with the index calculated by the sleep medicine expert [16].

In conclusion, we can say that we have achieved the objective of detecting the presence of sleep apnea in subjects with different biological and physical characteristics using an automated instrument that evaluates heart rate variability and saturation of oxygen in the blood.

Ringraziamenti

Il mio percorso è stato lungo e non privo di difficoltà. Devo ringraziare tutte le persone che nel corso del tempo mi hanno sostenuto in questa "follia". In primis il mio migliore amico, compagno di vita e di tutto Vicky. Ha avuto molta pazienza e ha fatto molti sacrifici insieme a me, ma ha sempre creduto in me, forse più di me stessa. Mio fratello, Cristiano, che sin dall'inizio è sempre stato pronto a supportarmi come ha potuto, a volte semplicemente ascoltando le mie perplessità e dicendomi scherzosamente che le cose, se le faccio io, sono più facili anche se sembrano difficili; sappiamo tutti e due che non è così, ma è il suo modo di incoraggiarmi. Mia mamma che trova forse strana questa mia scelta ma so che è fiera di me. Gli amici come Paolo, Giuseppe, Mario, Ligia, Pier, Marco, Massimo, Silvia e altri che avevano fatto l'inizio di questo percorso insieme a me, che hanno poi lasciato, ma mi hanno sempre incoraggiata e aiutata, come se il fatto che lo facessi io fosse un po' come se lo stessero facendo anche loro. Ringrazio di avere incontrato tante belle persone, tra le quali anche Luigi che mi ha supportata e seguita pazientemente in questa ultima fase (non sono stata una studentessa semplice da gestire), la cui supervisione costante è stata determinante, anche se lui direbbe che è semplicemente il suo lavoro. Bisogna però riconoscere anche quando si fa un buon lavoro. La vita è fatta anche di questo, come dice un passo che mi piace particolarmente di Ecclesiaste (2:24): "Per l'uomo non c'è niente di meglio che mangiare, bere e provare piacere nel suo duro lavoro", per cui è giusto dirlo

quando è realmente così. Ringrazio tutti quelli che sono felici per me ora e che lo saranno in futuro, incluso il fatto di avere avuto sia la vita, che il tempo e la possibilità di avere raggiunto questo obiettivo.

Indice

Abstract 6

I Prima Parte **13**

1 Introduzione generale 15

1.1 Obiettivo della tesi 15

2 Il sonno 17

2.1 Generalità 17

2.2 Cenni storici sullo sviluppo della medicina del sonno 17

2.3 Fasi del sonno 18

2.3.1 Fase NON_REM 19

2.3.2 Fase REM 19

2.4 SDB (Sleep Disordered Breathing) disturbi respiratori del sonno . . 20

2.4.1 AHI (Apnea/Hipopnea index) 22

2.5 Polisonnografia (PSG) 22

2.5.1 Cosa si usa per la polisonnografia 24

2.6 Poligrafia (PG) 24

2.7 Saturazione notturna dell'ossigeno 26

2.8 Variabilità della frequenza cardiaca (HRV) 26

2.9 Strumenti per la misurazione della variabilità della frequenza cardiaca 30

II Seconda Parte **35**

3 Metodologia 37

3.1 Introduzione 37

3.2 Prime fasi 39

3.3 Introduzione al pattern per il riconoscimento delle apnee 46

3.4 Pattern 47

3.5 Realizzazione pattern 48

3.6 Valutazione SpO2 48

3.7 Modifica pattern 51

3.8 Risultati 53

3.9 Conclusioni 56

3.10 Sviluppi futuri 57

Parte I

Prima Parte

Capitolo 1

Introduzione generale

1.1 Obiettivo della tesi

La tesi si propone di sviluppare un algoritmo che permetta di rilevare, attraverso la lettura e il riconoscimento automatico, gli eventi apneici, attraverso l'analisi della variabilità della frequenza cardiaca (HRV) dedotta dall'analisi del fotopletismogramma (PPG) raccolto in alcune registrazioni mediche. A questo scopo è stato utile correlare i parametri dell'HRV con quelli relativi all'ossigenazione del sangue, come il livello di saturazione dell'ossigeno (SpO2), e agli indicatori tipici dello stato della patologia, in primo luogo il numero apnee/ipopnee, con lo scopo di ottenere un quadro completo delle possibili interazioni esistenti tra tutti questi fattori in funzione degli studi presenti in letteratura.
Si vuole confrontare il risultato in termini di numero di eventi rilevati attraverso l'algoritmo con quelli rilevati dal medico con gli strumenti diagnostici. Lo scopo è contribuire a fornire uno strumento di supporto per la diagnosi che metta a disposizione dell'utilizzatore indicazioni generali e puramente indicative, attraverso un dispositivo indossabile, su eventuali problematiche di apnee notturne che possano stimolare la persona a fare un successivo controllo medico approfondito.

Capitolo 2

Il sonno

2.1 Generalità

Dormire è una delle attività principali della vita quotidiana di qualsiasi individuo ed in generale è un'attività fondamentale per ogni essere vivente. Il sonno è essenziale per mantenere sia la mente che il corpo sani. Dormire male può causare diversi problemi di salute come, ad esempio, problemi respiratori, diabete, disturbi cardiaci e disturbi celebrali [18]. Può avere ripercussioni sulla vita quotidiana, lavorativa e sociale.

2.2 Cenni storici sullo sviluppo della medicina del sonno

Fino alla metà del XIX secolo la conoscenza del sonno e dei suoi disturbi si è basata sull'osservazione del proprio sonno o sull'osservazione delle persone addormentate [4]. La sperimentazione è iniziata quando Kohlschütter (1863) studiò la profondità del sonno applicando sistematicamente stimoli acustici variati. Negli anni successivi si sono indagati i processi fisiologici durante il sonno grazie ai grandi progressi

delle scienze naturali e alla strumentazione che ha permesso di misurare le funzioni corporee delle persone addormentate come nel caso dell'uso della fotopletismografia [14].
Il cervello ha un ruolo fondamentale nella regolazione del sonno. Si sono potute fare indagini sistematiche del sonno, con lo studio delle attività celebrali, grazie all'invenzione dell'elettroencefalogramma (EEG) di Hans Berger che scoprì, nel 1929, l'esistenza di una differenza di potenziale elettrico tra due piccoli elettrodi posizionati sul cuoio capelluto [4]. Negli anni successivi la tecnologia ha permesso di eseguire registrazioni continue dell'EEG durante il sonno passando da una scala temporale di pochi secondi ad una scala temporale di diverse ore.
Un ulteriore passo avanti si è fatto quando, nel 1936, si scoprì che l'EEG presentava molte variazioni durante il sonno in cui si alternavano onde ampie e lente ad onde rapide e basse, simili alla veglia e, nel 1953, da parte di Kleitman e Dement [11] si scoprì il sonno REM. Si osservò che quando c'erano le onde frequenti e basse, gli occhi si muovevano sotto le palpebre con movimenti rapidi (Rapid Eyes Movements) da cui il nome dato a questa fase come sonno REM. Successivi studi permisero di classificare con l'EEG cinque fasi diverse del sonno che si verificano durante la notte (classificazione di Rechtschaffen e Kales [15]).
Con l'aumentare della conoscenza della fisiologia del sonno è anche aumentato lo studio sperimentale del sonno. Questo ha portato allo studio dei disturbi del sonno e alla nascita della medicina del sonno che si è sviluppata, in modo rapido, negli ultimi tre decenni del ventesimo secolo.

2.3 Fasi del sonno

Il sonno è costituito da due fasi principali che si alternano ciclicamente durante la notte [9]:

- **Fase NON_REM**: fase in cui il corpo ed il cervello riposano;
- **Fase REM** : fase in cui il corpo si riposa, ma in cui il cervello si riattiva attraverso la fase onirica.

Solo se queste fasi si alternano in modo corretto si può affermare di avere un buon sonno.

2.3.1 Fase NON_REM

Nei primi due stadi si ha la fase di addormentamento e la fase del sonno leggero. Nel terzo e quarto stadio si inizia la fase del sonno profondo in cui il sonno diventa lo strumento che permette al corpo e alla mente di riposarsi. In questa fase non si ha uno stato di coscienza. Dall'elettroencefalogramma si rileva un alto voltaggio e una bassa frequenza; si ha una ridotta attività muscolare, assenza di movimenti oculari e una ridotta reazione agli stimoli.

2.3.2 Fase REM

É la fase in cui si hanno dei movimenti oculari rapidi durante il sonno. Questa fase viene anche chiamata 'sonno paradosso'. In essa si verificano variazioni dell'attività celebrale e di altri parametri fisiologici tra cui la frequenza cardiaca e la frequenza respiratoria. É fondamentale perché consente la memorizzazione delle nozioni apprese durante la giornata che vengono consolidate nella memoria a lungo termine. Viene considerata la fase attiva in quanto si ha l'attivazione della maggior parte dei neuroni celebrali che permettono di sognare. In questa fase si ha lo stato di rilassamento dei muscoli, si ha infatti l'assenza dell'attività muscolare e la reazione agli stimoli è assente. L'elettroencefalogramma rivela un basso voltaggio e un'alta frequenza come quando si è svegli.

2.4 SDB (Sleep Disordered Breathing) disturbi respiratori del sonno

Nel caso dei disturbi respiratori del sonno non arriva sufficiente ossigeno al cervello. Il non riuscire a respirare bene genera quelle che vengono definite le apnee del sonno. L'apnea è una riduzione del flusso dell'aria >= 30% dal basale per un periodo maggiore di 10 secondi con un calo della saturazione >= 3% o agitazione nel sonno [8].
Quando si hanno disturbi respiratori del sonno si ha un aumento dell'attività del sistema nervoso simpatico e concentrazioni elevate di noradrenalina urinaria correlata alla chiusura delle vie aeree superiori, alla ipossiemia, ipercapnia e può stimolare le citochine infiammatorie.
Gli sforzi respiratori ripetitivi durante le apnee/ipopnee portano ad oscillazioni della pressione intratoracica negativa esagerata. Si ha quindi un aumento della domanda di ossigeno miocardico, compromissione del rilassamento miocardico e riduzione della gittata cardiaca.
Le persone in cui si hanno eventi ostruttivi maggiori del 50% sono classificati come Apnea Ostruttiva del Sonno (OSA) e, se gli eventi maggiori del 50% sono centrali, ovvero il cervello non invia segnali adeguati ai muscoli responsabili della respirazione, sono classificati come Apnea Centrale del Sonno (CSA). L'apnea del sonno è divisa in tre sottogruppi:

- **OSA (Obstructive Sleep Apnea)**
- **CSA (Central Sleep Apnea)**
- **Apnea mista**

OSA: è il caso in cui le vie respiratorie superiori risultano bloccate e la persona smette di respirare. Ci possono essere più fattori che concorrono al verificarsi di

questo stato che possono essere l'obesità, le anomalie strutturali (come per esempio collo corto e retrognatismo) e neuromuscolari delle vie superiori. Le vie aeree superiori possono essere ostruite da tessuti molli che collassano durante l'inspirazione [3]. Nei momenti di veglia, quando i sistemi neuro motori sono attivi, c'è una pressione intrafaringea negativa durante l'inspirazione creata dal diaframma e l'azione dilatante verso l'esterno dei muscoli delle vie aeree superiori. I sintomi notturni sono il russamento, le apnee e irrequietezza durante il sonno.

CSA: l'apnea centrale del sonno è di solito associata all'insufficienza cardiaca, anche se è stata riscontrata in pazienti con ictus (in particolare in fase acuta), in pazienti con insufficienza renale o in pazienti che fanno uso di oppiacei. Il problema sottostante è dato dalla regolazione della respirazione nei centri respiratori del tronco centrale.
I pazienti con insufficienza cardiaca e apnee centrali del sonno tendono ad avere una risposta esagerata al CO2 che può provocare iperventilazione la quale genererà un'apnea o una ipopnea. Una particolare forma di CSA è un modello periodico di iperventilazione, seguito dall'ipoventilazione, chiamato respirazione di Cheyne-stokes (CSR). Questa può verificarsi a riposo, durante l'esercizio fisico, in pazienti con insufficienza cardiaca avanzata. È stato suggerito che la CSR possa essere un meccanismo compensativo nei pazienti con insufficienza cardiaca. L'iperventilazione periodica e l'apnea possono aumentare il volume polmonare respiratorio, aumentare il tono vagale, aumentare la funzione della pompa cardiaca, fornire pressioni intrinseche positive delle vie aeree e ridurre l'affaticamento dei muscoli respiratori.
Nei pazienti senza problemi cardiovascolari i sintomi sono eccessiva sonnolenza

diurna, insonnia, mal di testa mattutino, disfunzione cognitiva, depressione, dispnea notturna, nicturia, disfunzione erettile [8]. I pazienti con insufficienza cardiaca e SDB non tendono a lamentarsi di sonnolenza diurna.

2.4.1 AHI (Apnea/Hipopnea index)

La gravità della SDB viene solitamente misurata attraverso l'indice di apnee e ipopnee (AHI) [16], che rappresenta il numero di apnee e ipopnee che si verificano in un'ora di sonno. Un AHI più alto indica una maggiore gravità del disturbo. Viene classificato in questo modo:

- **AHI minore di 5**: OSAS assente;
- **AHI tra 5-15**: OSAS lieve;
- **AHI tra 15-30**: OSAS moderata;
- **AHI maggiore di 30**: OSAS grave.

2.5 Polisonnografia (PSG)

Il test di riferimento primario per i disturbi del sonno è stato a lungo considerato la polisonnografia che permette di valutare diversi parametri fisiologici durante il sonno al fine di diagnosticare disturbi del sonno come l'apnea ostruttiva del sonno. Vengono valutati vari parametri quali:

1. **Attività cerebrale (elettroencefalogramma o EEG)**: viene registrata l'attività elettrica del cervello al fine di identificare le diverse fasi del sonno (sonno leggero, sonno profondo, sonno REM) e rilevare eventuali anomalie o disturbi.

2. **Attività muscolare (elettromiografia o EMG)**: viene registrata l'attività elettrica dei muscoli per determinare se ci sono movimenti anormali come il bruxismo (digrignamento dei denti) o il movimento periodico degli arti.

3. **Attività oculare (elettrooculogramma o EOG)**: viene registrata l'attività elettrica degli occhi per rilevare i movimenti rapidi degli occhi (REM) durante il sonno REM.

4. **Attività respiratoria**: viene misurato il flusso d'aria attraverso il naso e la bocca per rilevare eventuali episodi di apnea (interruzioni della respirazione) o ipopnea (riduzione del flusso d'aria).

5. **Frequenza cardiaca**: viene registrata la frequenza cardiaca per valutare eventuali disturbi cardiaci durante il sonno.

6. **Saturazione dell'ossigeno nel sangue**: viene monitorata la quantità di ossigeno presente nel sangue per identificare eventuali episodi di ipossia durante il sonno.

7. **Movimenti delle gambe**: viene valutata l'attività motoria delle gambe per diagnosticare la sindrome delle gambe senza riposo.

La polisonnografia fornisce una valutazione completa dell'attività durante il sonno. Nella pratica clinica è ampiamente utilizzata per la diagnosi dei disturbi del sonno [21], ma il processo della polisonnografia è lungo e costoso. Dal momento che l'elettrocardiogramma (ECG) cattura l'attività elettrica del cuore si usano le caratteristiche diagnostiche di questo segnale per rilevare i disturbi del sonno. Dall'ECG si possono derivare il segnale della variabilità della frequenza cardiaca (HRV) e della respirazione derivata dall'elettrocardiogramma (EDR). Durante il ciclo respiratorio, ci sono dei cambiamenti nella posizione del diaframma e del torace che influenzano l'elettrocardiogramma.

Per ottenere l'EDR, vengono analizzati specifici componenti dell'ECG correlati alla respirazione, come ad esempio le variazioni di ampiezza o il ritmo cardiaco. Attraverso algoritmi di elaborazione del segnale, è possibile separare e ricostruire un segnale di respirazione a partire dall'ECG. Si è osservato che le caratteritiche dei segnali HRV ed EDR sono diverse nel caso di soggetti con apnee notturne e soggetti con ritmo sinusale normale. Attualmente in letteratura sono state proposte varie tecniche per rilevare i disturbi del sonno basate sull'analisi dei segnali ECG, HRV ed EDR.

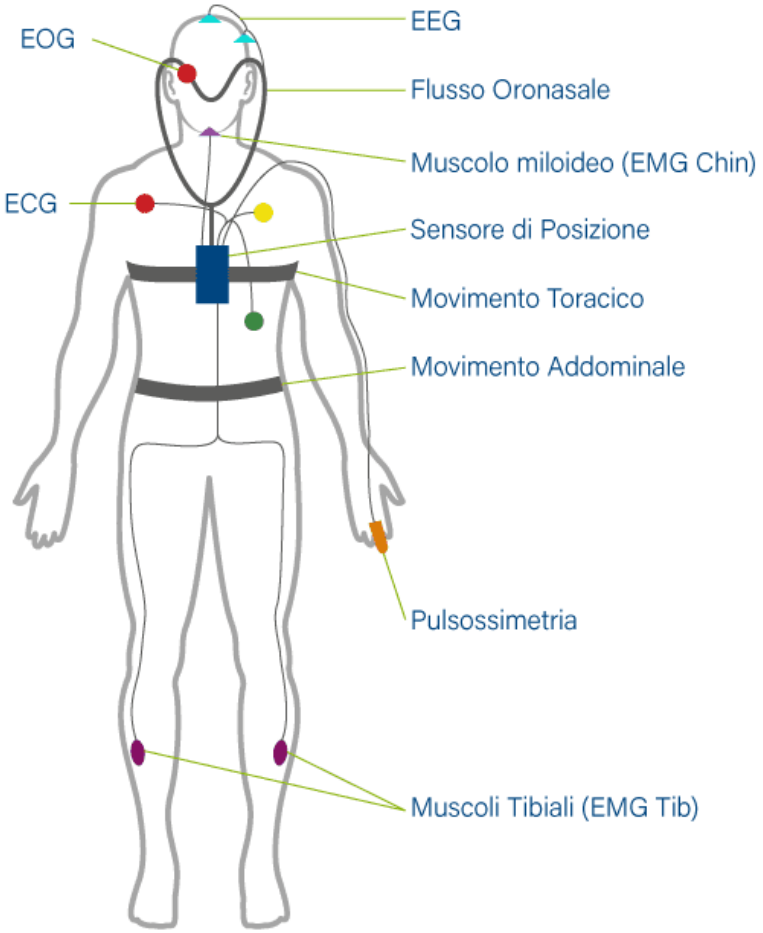
2.5.1 Cosa si usa per la polisonnografia

Per lo svolgimento della polisonnografia si usa:

- Un sensore per il russamento;
- Un sensore per individuare la posizione del corpo;
- Un pulsossimetro per rilevare la saturazione dell'ossigeno nel sangue e la frequenza cardiaca;
- Una cannula nasale per il flusso respiratorio;
- Una fascia per i movimenti di espansione del torace;
- Una fascia per i movimenti dei muscoli addominali;
- Elettrodi per rilevare l'attività celebrale che vanno posizionati sulla cute del capo.

2.6 Poligrafia (PG)

La poligrafia del sonno multicanale, ossia la polisonnografia senza studio EEG, è più limitata, ma è più disponibile e può essere usata a casa dal paziente.



[2]

Figura 2.1. Schema rilevamento parametri da polisonnografia

È anch'esso un esame diagnostico strumentale che permette il monitoraggio e la valutazione di diversi valori cardiorespiratori notturni e trova applicazione nella diagnosi dei disturbi respiratori del sonno quali: apnee ostruttive del sonno, apnee centrali del sonno, ipoventilazione alveolare.

2.7 Saturazione notturna dell'ossigeno

Un metodo più semplice per valutare la presenza di disturbi respiratori durante il sonno è l'uso di un dispositivo che registri la saturazione dell'ossigeno durante il sonno. Questo tipo di indagine non fornisce però informazioni dettagliate sul fenotipo specifico di DSB per cui possono essere necessarie ulteriori indagini con altri esami diagnosti come la poligrafia [5]

[1]

Figura 2.2. Pulsossimetro

2.8 Variabilità della frequenza cardiaca (HRV)

Il numero medio di battiti del cuore al minuto definisce la Frequenza Cardiaca (FC). L'intervallo di tempo che passa tra due battiti non è costante, cambia continuamente. Questa costante variazione viene definita come Heart Rate Variability (HRV) e viene misurata calcolando il tempo che trascorre tra una pulsazione e l'altra in millisecondi (ms). Il cuore batte a una diversa velocità in ogni momento. Mentre la frequenza cardiaca è una media, un numero, la variabilità della frequenza cardiaca (HRV) rappresenta il cambiamento che si ha tra battiti consecutivi e può essere diversa a parità di FC [12].

La rilevanza clinica della variabilità della frequenza cardiaca fu riconosciuta e

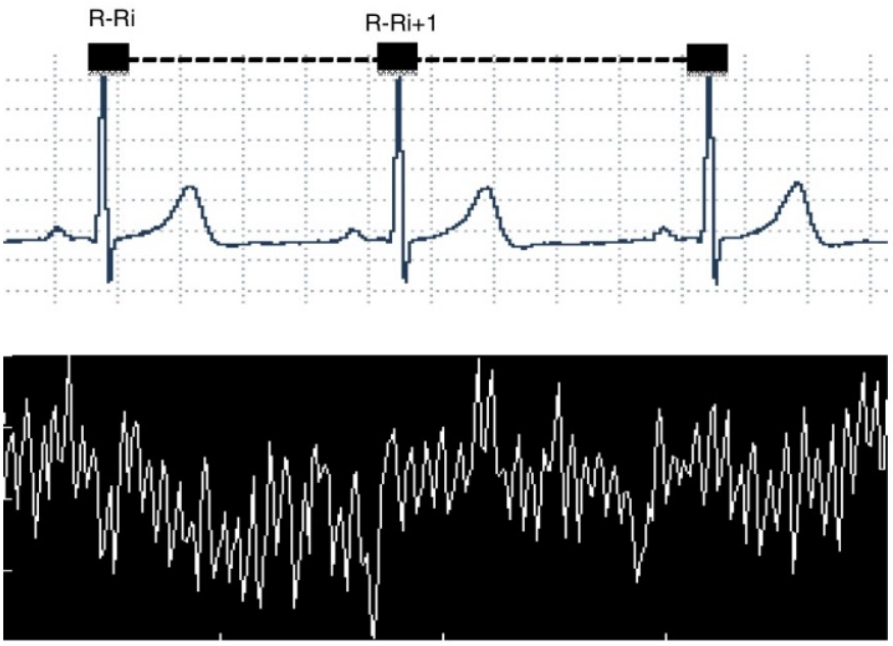


Figura 2.3. Tracciato dell'elettrocardiogramma con intervalli R-R (R-Ri) in millisecondi (parte superiore) e di un tachigramma formato da una raccolta di serie temporali di R-Ri (parte inferiore).
Fonte: File immagine del Laboratorio di Terapia Fisica Cardiovascolare presso l'Università Federale di São Carlos.

apprezzata per la prima volta nel 1965 quando Hon e Lee [10] notarono che la sofferenza fetale era preceduta da mutazioni negli intervalli tra i battiti prima che si verificasse qualsiasi cambiamento apprezzabile nella frequenza cardiaca stessa. Successivamente, altri studiosi [13] (Sayers et al 1973; Luczak, Lauring, 1973; Hirsh, Bishop, 1981) hanno esaminato i ritmi fisiologici presenti nel segnale della frequenza cardiaca, fino a quando, nel 1977, l'HRV si affermò, in ambito cardiologico, come indice attendibile di rischio di mortalità in pazienti che avevano subito un episodio di infarto del miocardio acuto (Wolf et al. 1977).
Con il passare del tempo, oltre ad osservare un aumento dell'utilizzo di questa tecnica nel campo cardiologico, si è constatata la sua efficacia e affidabilità anche

in altre aree applicative, come la psicologia, la psichiatria e la psicoterapia. Recentemente la si è applicata alla medicina dello sport, grazie alla diffusione di tecniche di misurazione sempre più semplici e alla portata di tutti, inclusa la attuale integrazione in numerosi smartphone.

La variabilità della frequenza cardiaca viene utilizzata come metodo per valutare la modulazione autonomica cardiaca, ovvero la regolazione del sistema nervoso autonomo sul cuore. Il sistema nervoso autonomo è diviso in due parti principali: **il ramo nervoso simpatico e il ramo nervoso parasimpatico** [7].

Questi due sistemi lavorano in modo coordinato per regolare il ritmo cardiaco, la contrattilità del cuore e la pressione arteriosa.

La modulazione autonomica cardiaca si manifesta attraverso la regolazione della frequenza cardiaca e la variabilità del battito cardiaco. La frequenza cardiaca viene regolata principalmente dal nodo del seno, che è influenzato sia dal sistema nervoso simpatico che dal sistema nervoso parasimpatico. La stimolazione simpatica tende ad aumentare la frequenza cardiaca, mentre la stimolazione parasimpatica tende a diminuirla [7]. Lo studio dell'HRV permette di dedurre importanti informazioni come il bilanciamento dell'attività fra il sistema nervoso simpatico e il sistema nervoso parasimpatico.

Oggigiorno si assiste ad un crescente interesse nello studio dei meccanismi legati all'HRV, alla sua utilità clinica e ai cambiamenti dei suoi parametri che possono indicare problemi di salute. Se l'HRV è elevato è un segno di meccanismi autonomici efficienti che caratterizzano un individuo sano, mentre, valori bassi o ridotti di HRV, spesso rivelano un malfunzionamento del sistema nervoso autonomo e possono implicare danni alla salute.

Entrambi i sistemi (simpatico e parasimpatico) sono responsabili del controllo e della regolazione delle funzioni involontarie o automatiche del corpo, come la pressione del sangue, il ritmo cardiaco, il processo digestivo e la ventilazione polmonare.

Il sistema nervoso simpatico è la risposta che ha l'organismo ad una situa-

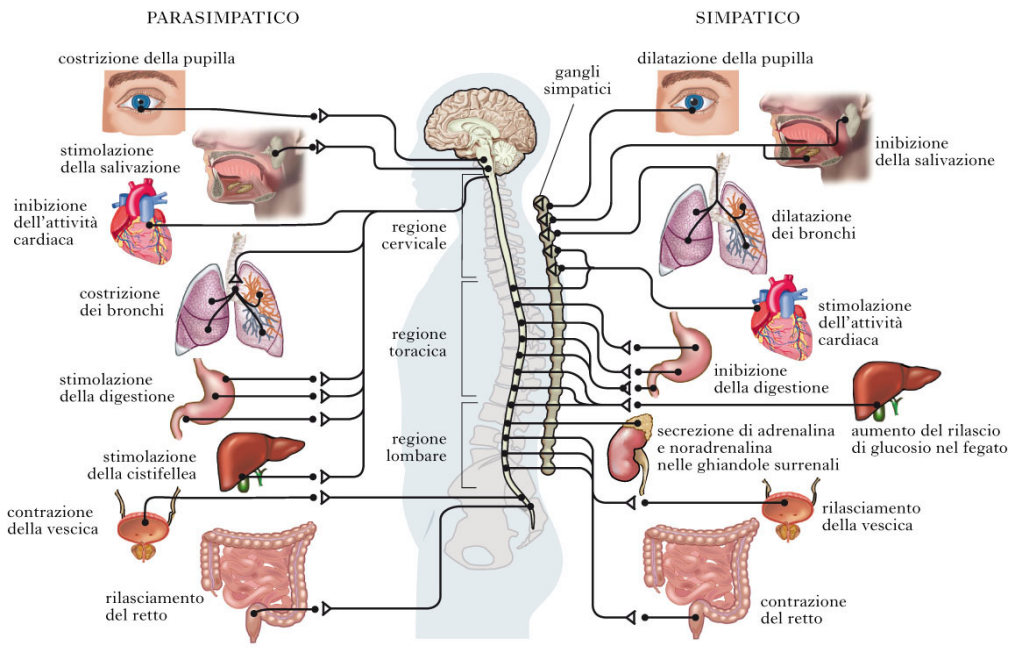


Figura 2.4. Fonte: Enciclopedia Treccani online

zione di allarme, di stress, viene anche chiamato sistema "combatti e fuggi" dalle reazioni "fight/flight/fright" (lotta/fuga/spavento). Quando si attiva, provoca una serie di conseguenze, tra cui: aumento del ritmo cardiaco, espansione dei bronchi, aumento della pressione arteriosa, restringimento dei vasi sanguigni periferici, aumento del diametro delle pupille, aumento della sudorazione.

Il sistema nervoso parasimpatico (o attività vagale) aiuta a bilanciare il sistema nervoso simpatico. Rappresenta la risposta dell'organismo ad una situazione di calma, di riposo, assenza di pericolo e di stress. Quando viene attivato produce: rallentamento del ritmo cardiaco, aumento del tono muscolare bronchiale, dilatazione dei vasi sanguigni, diminuzione della pressione, rallentamento della respirazione, aumento del rilassamento muscolare. In ogni momento il corpo umano si può trovare o in uno stato di equilibrio tra i due stati o tendere a uno dei due.

L'HRV è uno strumento che permette di valutare lo stato del sistema nervoso simpatico e parasimpatico ed è utile per la valutazione delle apnee notturne in quanto, al loro verificarsi, si ha una maggiore attività del sistema nervoso simpatico.
L'applicazione clinica principale dell'analisi dell'HRV è quella di monitorare i pazienti dopo un infarto e i diabetici. In questi soggetti permette di valutare le informazioni sul bilanciamento simpatico-parasimpatico e di conseguenza sui rischi di morte improvvisa (SCD). Le misure della variabilità cardiaca sono semplici da eseguire, non invasive e facilmente riproducibili, se eseguite in condizioni standard, in quanto la variabilità è influenzata da vari fattori quali il ritmo respiratorio e la postura. All'aumentare dell'età diminuisce la variabilità della frequenza cardiaca.
Si può avere un'applicazione clinica dell'analisi dell'HRV per monitorare soggetti con apnee notturne di vario tipo tra le quali l'apnea ostruttiva del sonno (OSA). [7]
Le risposte fisiopatologiche all'OSA hanno come caratteristiche una diminuzione della pressione dell'ossigeno arterioso e un aumento della pressione dell'anidride carbonica. Questo provoca un incremento dell'attività del sistema nervoso simpatico, che a sua volta determina una vasocostrizione per deviare il flusso sanguigno verso gli organi vitali. Allo stesso tempo, l'attività parasimpatica riduce l'attività miocardica e il fabbisogno di ossigeno. Alla fine degli episodi apneici si registra un aumento della pressione sanguigna. Episodi frequenti e prolungati contribuiscono a mantenere la pressione sanguigna elevata durante la notte.

2.9 Strumenti per la misurazione della variabilità della frequenza cardiaca

Le variazioni della frequenza cardiaca sono molto piccole. Sono necessari dispositivi specializzati per poterle rilevare.

Esistono diversi macchinari che possono essere utilizzati per misurare l'HRV iniziando da strumenti medici consolidati fino ad arrivare a strumenti con tecniche di misurazione più semplici e alla portata di tutti.

Elettrocardiografo (ECG): è un dispositivo medicale comunemente utilizzato

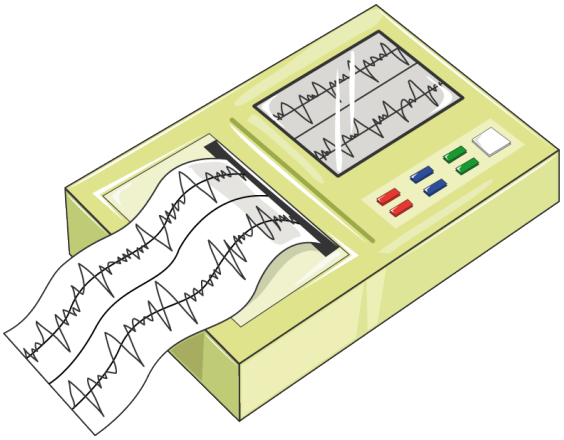


Figura 2.5. Fonte:ECG MONITOR, Autore: Servier Medical Art (smart.servier.com) – CC BY 3.0

per registrare l'attività elettrica del cuore. È in grado di rilevare nel tessuto miocardico le minime oscillazioni di voltaggio direttamente dalla cute del paziente. Permette l'esecuzione dell'elettrocardiogramma (ECG), un esame diagnostico che consente di registrare e riprodurre graficamente in un tracciato l'attività elettrica del cuore e dunque verificarne il corretto funzionamento.

Il tracciato ha un andamento tipico che varia in presenza di problemi o anomalie. Gli elementi che lo costituiscono si ripetono ciclicamente ad ogni battito cardiaco e vengono denominati onde: l'onda P, la prima onda generata, rappresenta l'attivazione degli atri (depolarizzazione) ed è di bassa ampiezza. L'onda T indica il recupero dei ventricoli cardiaci e se è significativamente molto ampia può indicare la presenza di un infarto miocardico. Il complesso QRS rappresenta invece la propagazione dello stimolo elettrico nei ventricoli (depolarizzazione). Può essere utilizzato anche per calcolare l'HRV analizzando l'intervallo di tempo tra i diversi

battiti cardiaci.

Monitoraggio Holter:

Il monitoraggio Holter è una registrazione ECG continua, a lungo termine, che

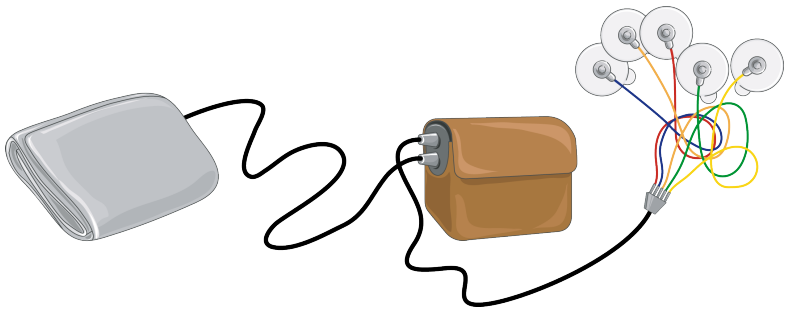


Figura 2.6. Fonte:ECG MONITOR, Autore: Servier Medical Art (smart.servier.com) – CC BY 3.0

solitamente dura 24-48 ore. Questo strumento registra l'attività elettrica del cuore durante le normali attività quotidiane, consentendo l'analisi dell'HRV per un periodo prolungato.

Polar HRM (Heart Rate Monitor):

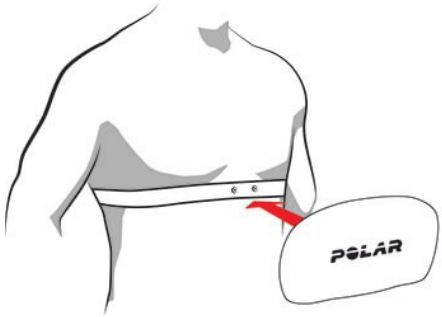


Figura 2.7. Fonte:$https://support.polar.com/sites/default/files/support_files/images$

questi monitor cardiaci sono indossabili e possono registrare l'HRV utilizzando una fascia toracica con elettrodi che rilevano l'attività elettrica del cuore. I dati vengono poi trasmessi a un orologio o a un dispositivo collegato per l'analisi.

Dispositivi di rilevazione portatili:

Esistono diversi dispositivi portatili, come braccialetti fitness o smartwatch, che

Figura 2.8. Fonte: web

includono sensori per il monitoraggio del battito cardiaco. Alcuni di questi dispositivi sono in grado di calcolare anche l'HRV.

App per smartphone:

Esistono diverse applicazioni disponibili per smartphone che utilizzano la fotopletismografia (PPG) per calcolare il battito cardiaco e l'HRV. Queste app utilizzano la fotocamera del telefono per rilevare le variazioni di colore della pelle causate dai battiti cardiaci.

Parte II

Seconda Parte

Capitolo 3

Metodologia

3.1 Introduzione

L'algoritmo è stato sviluppato in linguaggio Python con l'uso della libreria heartpy [19] su alcuni segnali ricavati da un fotopletismogramma (PPG). Dal fotopletismogramma si sono ricavati i dati relativi alla frequenza cardiaca. Questi dati sono stati usati successivamente con un algoritmo programmato in modo che fosse in grado di individuare gli eventi apneici. Per raccogliere i dati della frequenza cardiaca si può usare sia l'elettrocardiogramma (ECG) che il fotopletismogramma (PPG). Con l'uso dell'ECG si usano degli elettrodi che vanno a misurare le attivazioni elettriche regolate dalla contrazione cardiaca. Per la PPG si usa un piccolo sensore ottico munito di una sorgente luminosa che misura lo scolorimento della pelle quando viene attraversata dal sangue. Con il PPG i metodi sono meno invasivi, ma il segnale da analizzare è molto diverso da quello di un ECG in quanto a forme di onda e a modelli di rumore [20]. L'ECG è divisa in onde distinte in cui il complesso QRS corrisponde alla depolarizzazione del ventricolo in cui sono presenti tre onde. L'onda denominata R è un picco positivo molto alto. Questo picco corrisponde alla depolarizzazione dell'apice del ventricolo sinistro. Questo

picco è quello usato per l'estrazione del battito cardiaco [17].
Nel PPG si ha un impulso in salita rapida chiamato picco sistolico seguito da una lenta discesa in cui si può presentare un picco diastolico [6]. Durante fase del picco sistolico la valvola aortica si apre e la pressione all'interno dei vasi sanguigni aumenta di conseguenza, mentre alla fase in discesa, è associata la fase diastolica, nella quale il cuore si rilassa e la pressione sanguigna diminuisce. Nel caso del PPG si usa il picco sistolico per la determinazione del battito cardiaco.

L'autore della libreria heartpy si è occupato di sviluppare un algoritmo che ge-

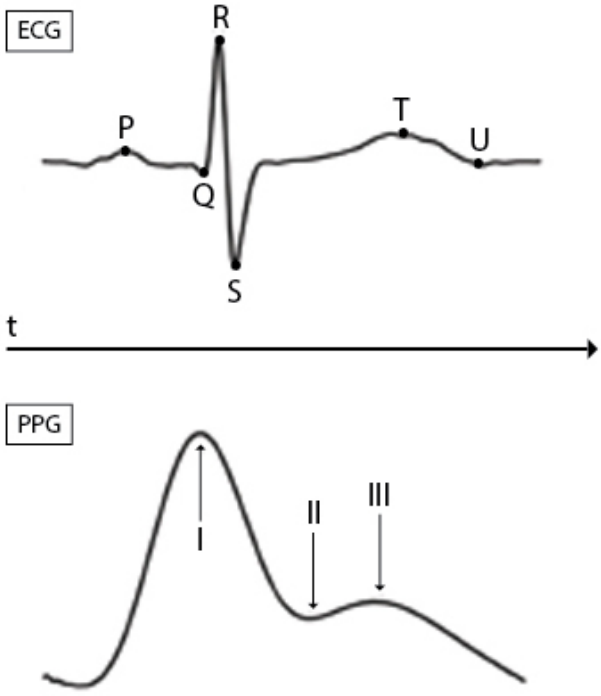


Figura 3.1. ECG e PPG al confronto

stisse bene i dati PPG raccolti in ambienti rumorosi e, per questo motivo, la scelta della libreria da usare è ricaduta su questa [19].

3.2 Prime fasi

La libreria heartpy accetta solo file in formato csv o txt. Il primissimo passo è stato quello di convertire i file.edf da usare nell'analisi nel formato csv. Da ciascun file si è selezionata la colonna relativa al segnale PPG, all'HR e all'SpO2 che saranno i segnali biomedici di interesse, sia per lo sviluppo dell'algoritmo, che per i test e i confronti.

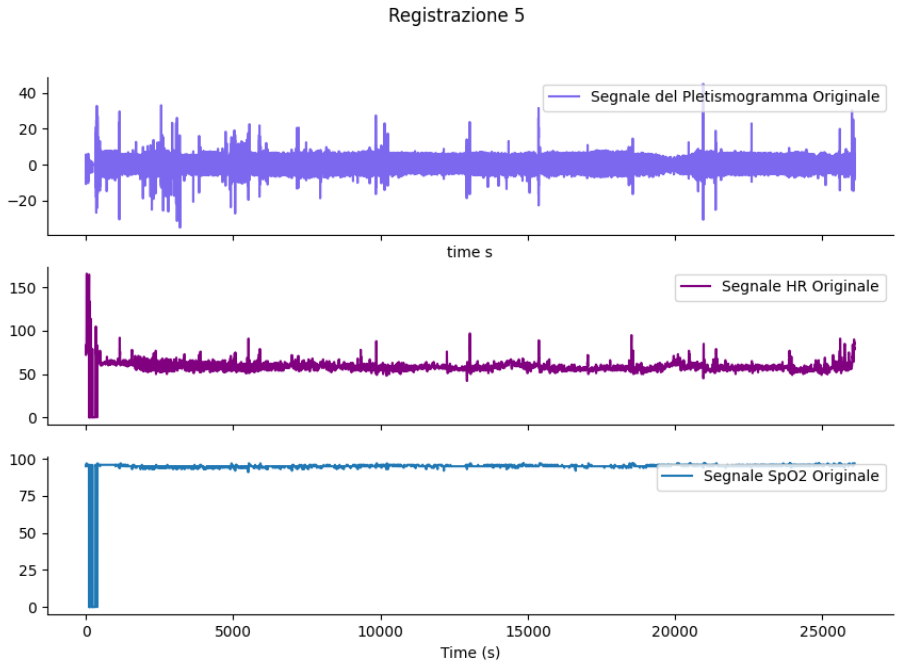
Il segnale relativo al PPG è stato filtrato prima dell'elaborazione. E' disponibile un'implementazione sotto heartpy del filtro standard butterworth con la funzione filtersignal(). Si è usata la variante passabanda in cui vengono filtrate le frequenze sotto gli 0.8 Hz (<= 48 bpm) e sopra i 2.5 Hz (>= 150 bpm) [20].

Per un iniziale processamento del segnale ho usato la funzione:

$$process(dataset, sample_rate, high_precision = False, clean_rr = True).$$

Questa funzione, di default, in base al segnale in ingresso e alla sua frequenza di campionamento, permette di ricavare i dati su cui lavorare e le misure calcolate su questi dati [20].

Nello studio della variabilità della frequenza cardiaca (HRV) è molto importante la posizione del picco. Come già menzionato l'algoritmo all'interno della libreria è stato studiato per assicurare una certa precisione nell'individuazione dei picchi con segnali rumorosi e rilevati con strumenti economici.



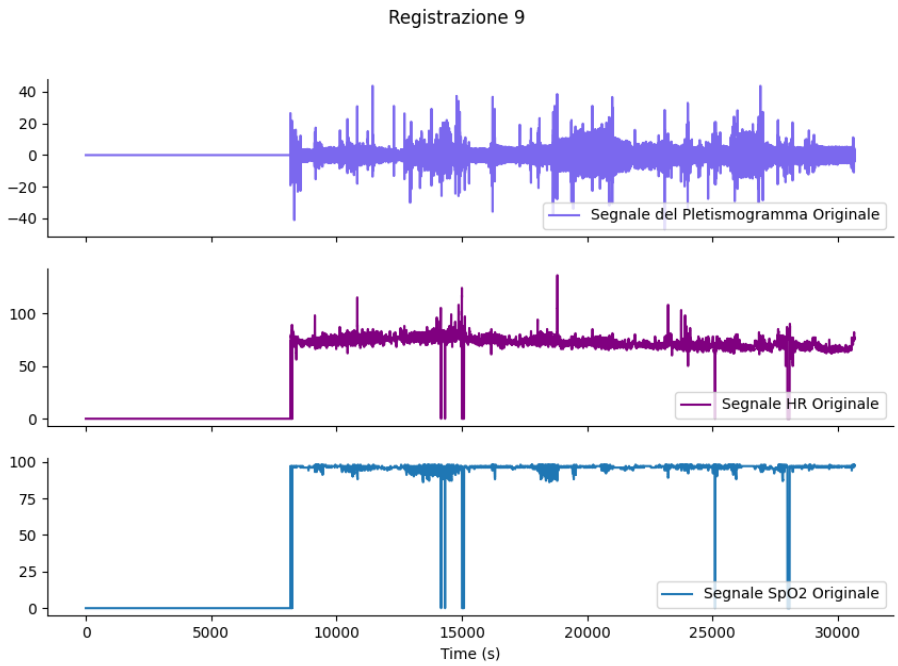


Figura 3.2. PPG, HRV, SpO2 originali registrazioni: 5 e 9

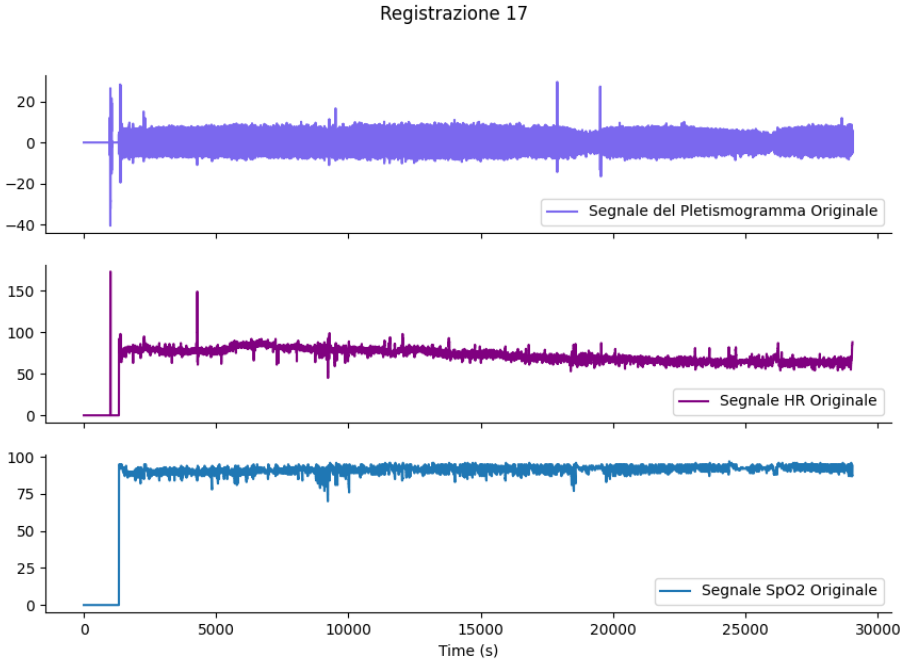


Figura 3.3. PPG, HRV, SpO2 originali della registrazione 17

La funzione process() restituisce:

- **RR_list**: la lista delle distanze picco-picco in ms;
- **peaklist**: la lista dei picchi individuati sul segnale in campioni.

Sfruttando i risultati prodotti dalla funzione process() si è calcolato l'Heart Rate (HR) applicando, contemporaneamente, un filtro che andasse ad escludere tutti i valori risultanti inferiori a 35 bpm e superiori a 220 bpm. Per ottenere questo risultato, all'interno di un ciclo for, si è calcolato l'HR sulla distanza picco-picco. Il picco viene rifiutato se l'HR calcolato non risulta corrispondente alla soglia stabilita. Si ripete il calcolo dell'HR col picco successivo riverificandone il valore ottenuto finché non si ottiene un valore corrispondente alla soglia impostata. Si memorizzano in liste separate il calcolo dell'HR ricavato, le nuove distanze picco-picco, le nuove posizioni dei picchi sia in campioni che in millisecondi.

Si è confrontato l'HR ricavato in questo modo con l'HR presente nel file di partenza attraverso alcuni grafici per verificare che la morfologia dei due grafici avesse lo stesso andamento.
Successivamente si è calcolata:

- la **media** dei battiti al minuto ricavata dalle distanze tra i picchi;
- la **media mobile** sulla lista dei valori di HR (su 5 intervalli) a cui si sono sostituiti tutti valori con valore NAN (Not a Number) iniziali con il valore atteso;
- La **deviazione standard** sulla lista dei valori dell'HR.

Si è andato a filtrare ulteriormente il segnale HR per andare ad eliminare tutti i possibili outliers con l'uso della media mobile e della deviazione standard. Si è infatti interessati solo ai picchi sistolici, ma era presente il rischio di avere catturato anche picchi relativi alla parte diastolica che sarebbero andati ad influenzare il calcolo dell'HR.
Per ottenere questo risultato sono stati eliminati tutti quei valori risultanti inferiori alla media mobile meno la deviazione standard totale o quei valori risultanti superiori alla media mobile maggiorata del sessanta per cento della deviazione standard. La scelta del valore della deviazione standard, da sommare e da sottrarre, è nata dal confronto grafico del segnale HR ricavato con quello presente nel file di partenza, rilevato direttamente in fase di monitoraggio medico.
Naturalmente i due segnali HR non potevano risultare identici, trattandosi il secondo di un segnale calcolato, ma ci si è assicurati che fossero il più possibile sovrapponibili in modo che l'HR del file originale fosse il più possibile inviluppato all'interno dell'HR calcolato. Si è testato l'algoritmo con segnali provenienti da registrazioni diverse ciascuna associata ad un soggetto diverso.

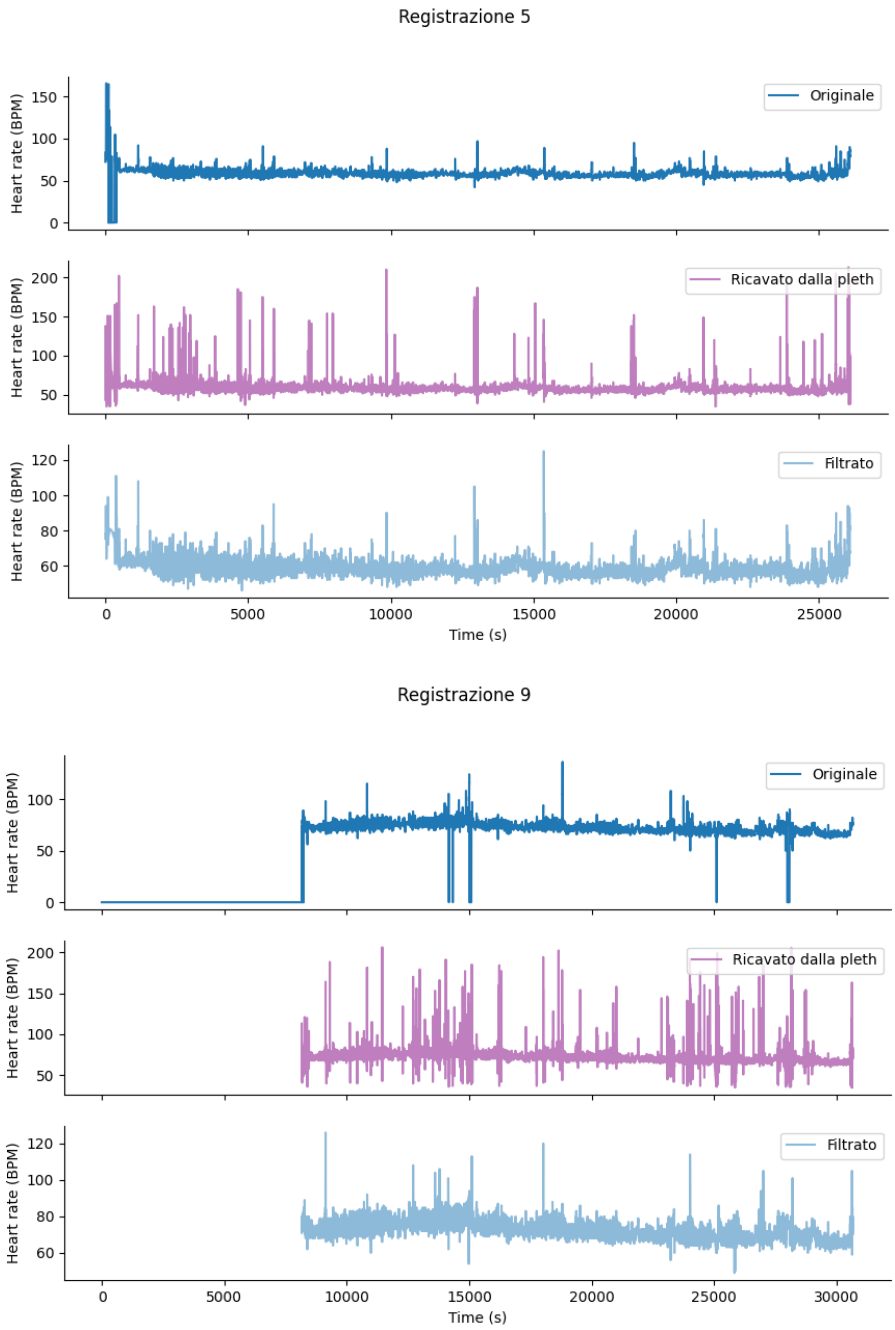


Figura 3.4. Visione separata del segnale originale e dei due derivati delle registrazioni: 5 e 9

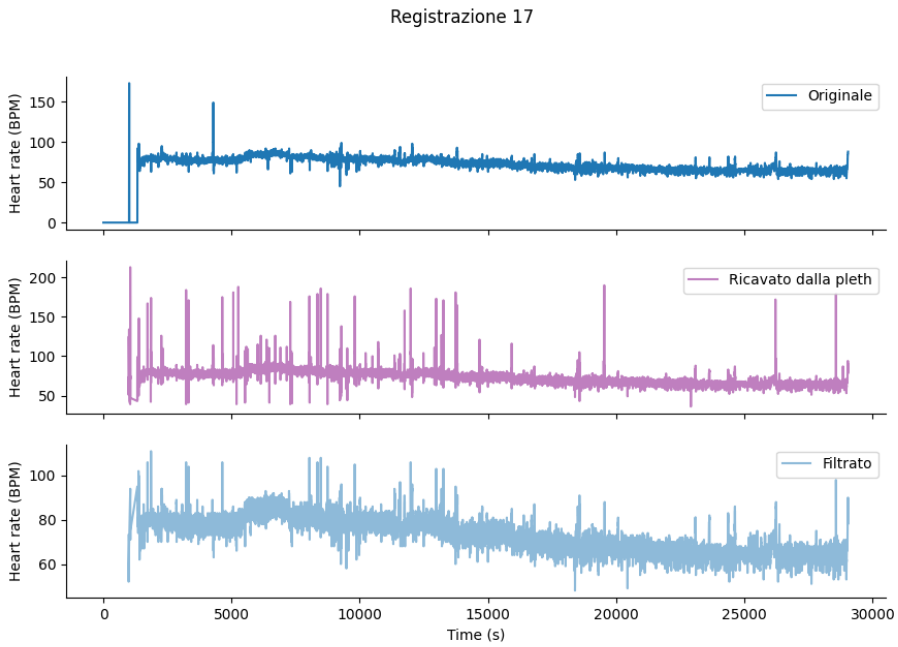


Figura 3.5. Visione separata del segnale originale e dei due derivati della registrazione 17

Si sono scelte in particolare tre registrazioni come base su cui lavorare:

- un soggetto sano con **OSAS assente**;
- un soggetto classificato con **OSAS moderata**;
- un soggetto classificato con **OSAS grave**.

Per ogni valore di HR trovato si è selezionato, dalla registrazione originale, il valore di SpO2 corrispondente, nella stessa unità di tempo. Questa operazione si è resa necessaria per l'identificazione degli eventi apneici/ipoapneici, nella fase successiva, attraverso un determinato pattern. Il pattern è identificabile attraverso l'uso dell'HRV, ma potrebbe raccogliere non necessariamente solo eventi apneici/ipoapneici in quanto lo stesso pattern si rispecchia in altri fenomeni (per

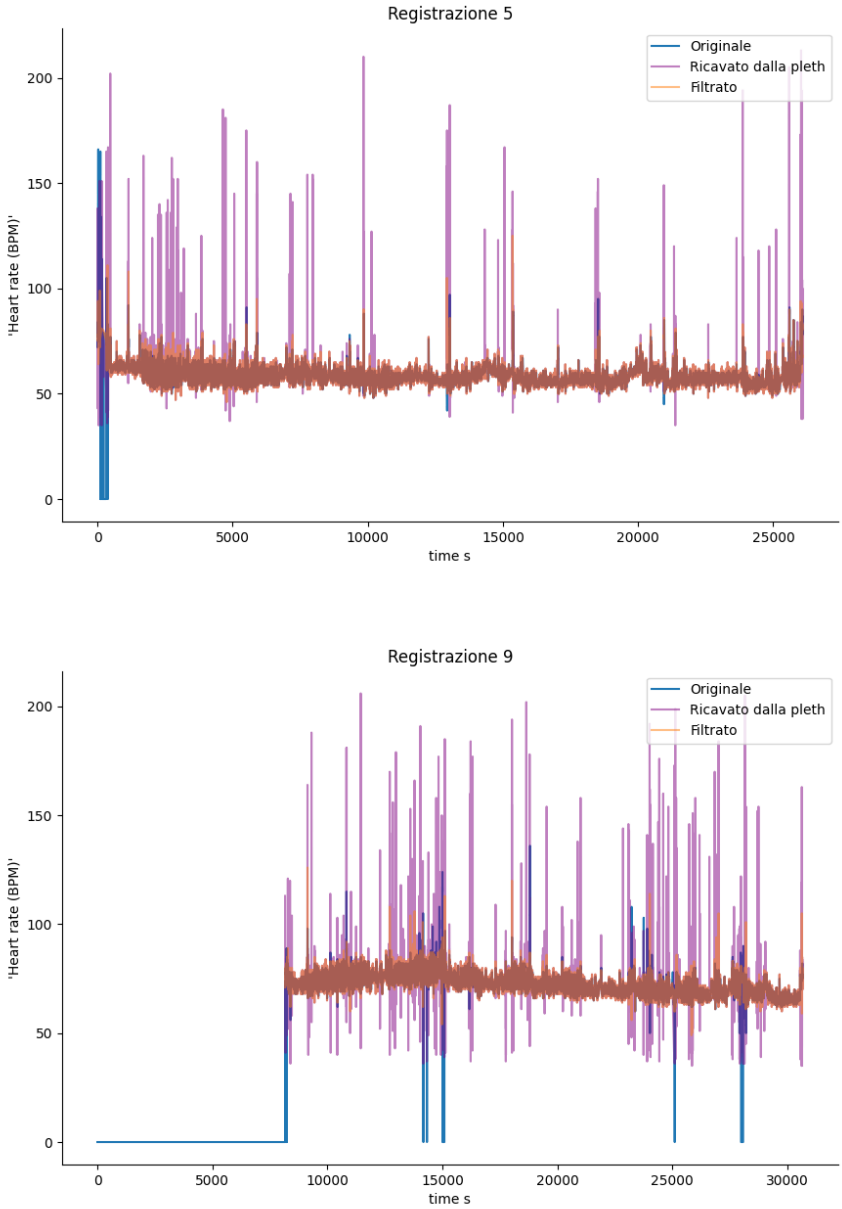


Figura 3.6. Visione del segnale originale con la sovrapposizione dei due derivati delle registrazioni: 5 e 9

esempio nei sogni o in certe variazioni di fase del sonno). Per discriminare tra pattern corretto e non corretto, nell'identificazione degli eventi, è stato quindi utile

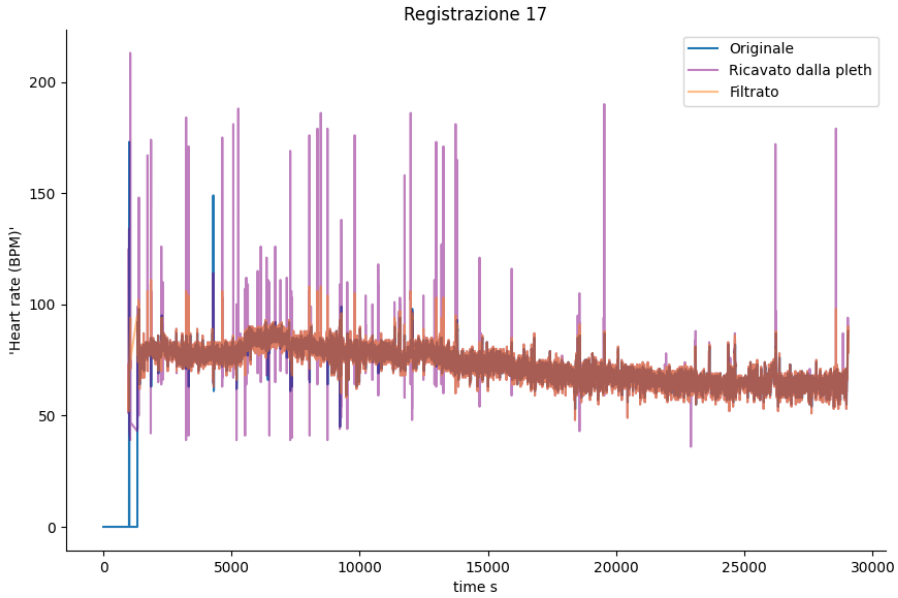


Figura 3.7. Visione separata del segnale originale e dei due derivati della registrazione 17

associare l'SpO2. Tutti i dati ricavati sono stati memorizzati in un file per poter essere utilizzati nella fase successiva.

3.3 Introduzione al pattern per il riconoscimento delle apnee

Una volta che ci si è assicurati che il segnale dell'HR ricavato fosse sufficientemente sovrapponibile a quello della registrazione e, dopo avere selezionato la corrispondente saturazione dell'ossigeno, si è passati allo studio di un algoritmo che fosse in grado di identificare, attraverso un pattern, gli eventi apneici, sia in soggetti classificati come sani, sia in soggetti in cui fosse stata riscontrata la presenza di OSA con diversa intensità e uso di farmaci quali, per esempio, i beta-bloccanti.

3.4 Pattern

Si è seguito il modello teorico degli eventi apneici definito dall'American Academy of Sleep Medicine (AASM) secondo il quale durante un evento apneico si verificano tre fasi principali:

1. **Arise (Aumento dell'ipercapnia)**: durante la fase iniziale dell'evento apneico, l'accumulo di biossido di carbonio nel sangue aumenta gradualmente. In questa fase si può avere una riduzione dell'HR (aunento dell'HRV) in risposta del sistema nervoso autonomo.

2. **Stabilizzazione**: in risposta alla segnalazione di ipercapnia, il sistema nervoso centrale attiva una serie di meccanismi di stabilizzazione per ripristinare il normale equilibrio respiratorio. L'HR si stabilizza.

3. **Arousal (sveglia)**: se la fase di stabilizzazione non riesce a ripristinare il flusso dell'aria, si attiva da parte del cervello il meccanismo di risveglio chiamato arousal. In questa fase la persona si risveglia parzialmente assumendo uno stato di vigilanza leggero. Questo causa una contrazione dei muscoli delle vie aeree superiori e il ripristino del flusso dell'aria. In questa fase L'HR aumenta (diminuisce l'HRV).

Oltre all'HR si è considerata anche la saturazione dell'ossigeno (SpO2). Durante gli eventi apneici, l'apnea può causare una diminuzione dell'ossigeno a causa della mancata ventilazione che può innescare un meccanismo di risveglio. Nell'algoritmo si è considerata una desaturazione maggiore del tre per cento rispetto alla media in cui non venivano trovati eventi apneici/ipoapneici rispetto a quelli individuati dal pattern.

3.5 Realizzazione pattern

Per riuscire a determinare le varie fasi del pattern (discesa, stabilizzazione e salita) si è aggiunta una colonna al file di partenza contenente i dati dell'HR, dell'SpO2 e il timestamp. Nella prima colonna si sono memorizzate tutte le differenze di tutti i valori adiacenti dell'HR presenti, sottraendo il valore di x della riga successiva al valore di x della riga corrente; in questo modo sono state determinate:

- le **discese** con le differenze negative;
- la **stabilizzazione** con le differenza pari a zero;
- le **salite** con le differenze positive.

Una volta determinato il pattern con la corretta sequenza si è andato a valutare il tempo tra l'inizio della discesa e l'inizio della risalita. Se il tempo trascorso risulta maggiore o uguale a 10 secondi si può essere in presenza di un evento apneico e, per questo motivo, si sono raccolti in liste separate i valori di HR trovati e gli intervalli temporali in cui l'evento veniva riscontrato. Questa raccolta dati ha permesso di valutare, successivamente, in quei dati intervalli di tempo, l'andamento dell'SpO2.

3.6 Valutazione SpO2

Una persona sana in genere ha un SpO2 che oscilla intorno al 96-98%. Valori inferiori indicano ipossia che può essere lieve, moderata o grave. L'American Academy of Sleep Medicine (AASM), una società medica specializzata nello studio dei disturbi del sonno, definisce un evento di desaturazione dell'ossigeno come una diminuzione di almeno il 3% dell'SpO2 rispetto al livello di base, associato ad una durata di almeno 10 secondi. Questa definizione viene utilizzata per diagnosticare l'apnea ostruttiva del sonno (OSA) e altri disturbi respiratori durante il sonno.
Per ottenere un valore di SpO2 di riferimento che fosse il più possibile indicativo

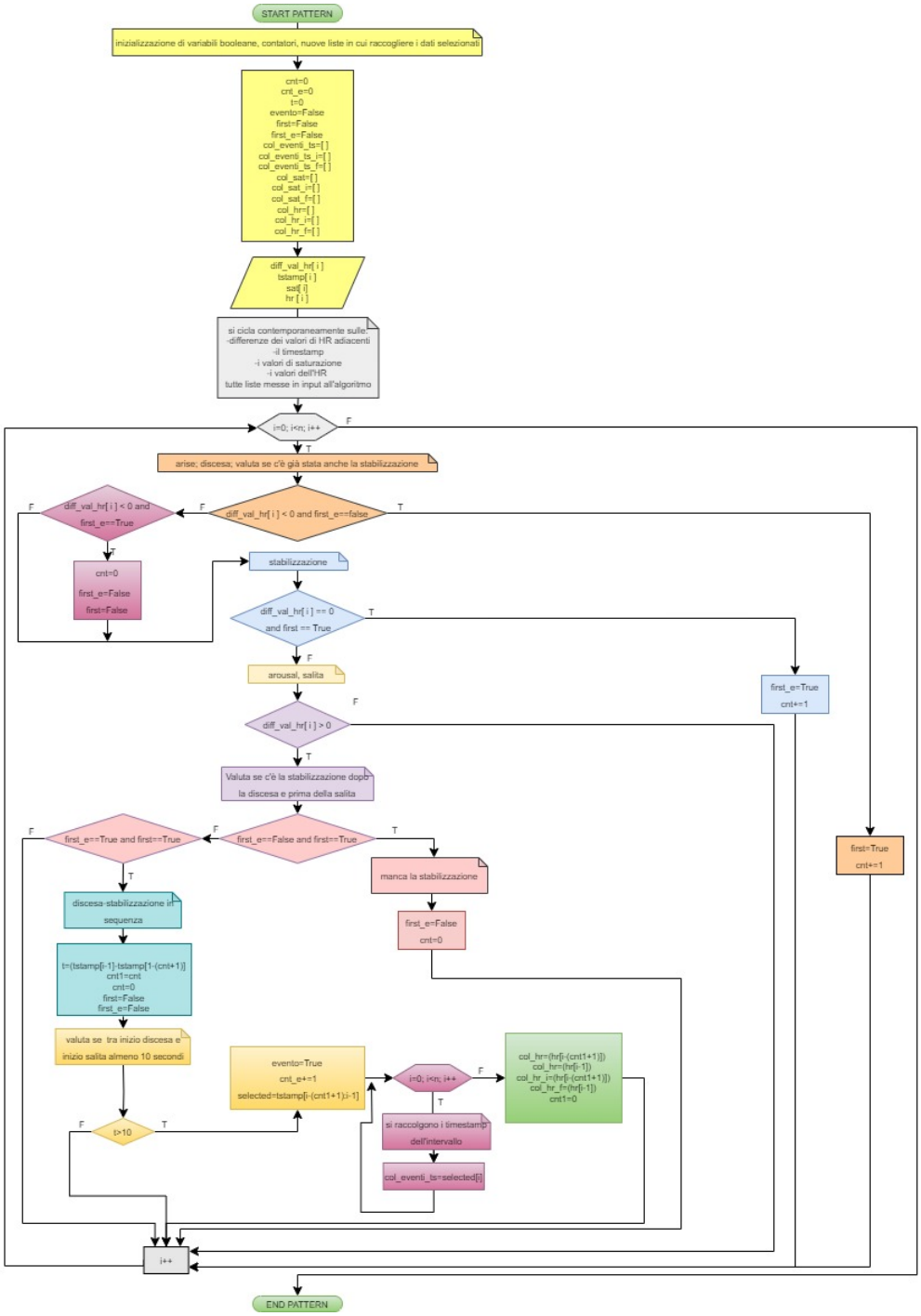


Figura 3.8. Flow chart del modello con arousal

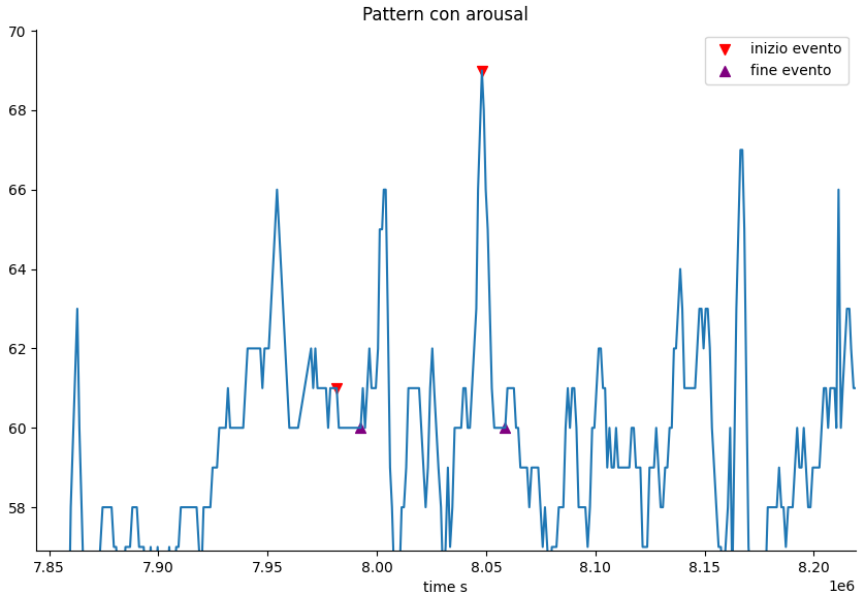


Figura 3.9. Dettaglio grafico di modello con arousal

di un momento in cui la persona non avesse alcun problema di apnee si è calcolata una prima media sulla saturazione su tutti i valori presenti nel file di riferimento. Si sono raccolti tutti i valori dell'SpO2 nei momenti in cui non si erano riscontrati eventi. Si sono filtrati tutti quei valori di saturazione inferiori alla media e si sono memorizzati solo quelli superiori alla media, con i relativi timestamp. Si è ricalcolata la media su questi nuovi valori e si è epurata la lista ripetendo il procedimento per altre due volte in modo da ottenere un valore di riferimento dell'SpO2, in funzione del soggetto trattato, il più possibile attendibile.
Si è usato questo valore, diminuito di tre punti percentuali, per analizzare la lista di eventi trovati precedentemente solo con la valutazione dell'HR. In questo modo si sono eliminati tutti gli eventi sopra la soglia e si è fatto il calcolo del totale degli eventi trovati in modo da poter confrontare il valore trovato dall'algoritmo con il totale di eventi apneici/ipoapneici trovati del medico nella sua analisi.

3.7 Modifica pattern

Nel caso di pazienti che fanno uso di farmaci, come i beta-bloccanti, si ha una riduzione dell'attività del sistema nervoso simpatico in quanto vengono bloccati i recettori beta-adrenergici. L'uso di questi farmaci può andare a inibire l'arousal in questo tipo di soggetti. Per questo motivo si è reso necessario modificare il pattern per renderlo efficace in questi casi specifici.

Il pattern non seguirà più il modello discesa-stabilizzazione-salita in quanto verrà eliminato l'arousal finale. Questo implica che rimarrà inalterato per le prime due fasi (discesa e stabilizzazione) ma potrà ancora scendere e stabilizzarsi. Si andrà a individuare l'evento solo nel momento in cui ci sarà la risalita dopo le diverse discese e stabilizzazioni. Dal momento che l'evento della desaturazione dell'ossigeno può non essere contemporaneo rispetto al verificarsi del pattern per quelle che sono le dinamiche interne biologiche, si è presa una finestra di osservazione, prima dell'evento trovato e una finestra di osservazione dopo l'evento trovato, pari a 20 secondi. In seguito, sono stati confrontati i risultati ottenuti con le apnee rilevate dal medico.

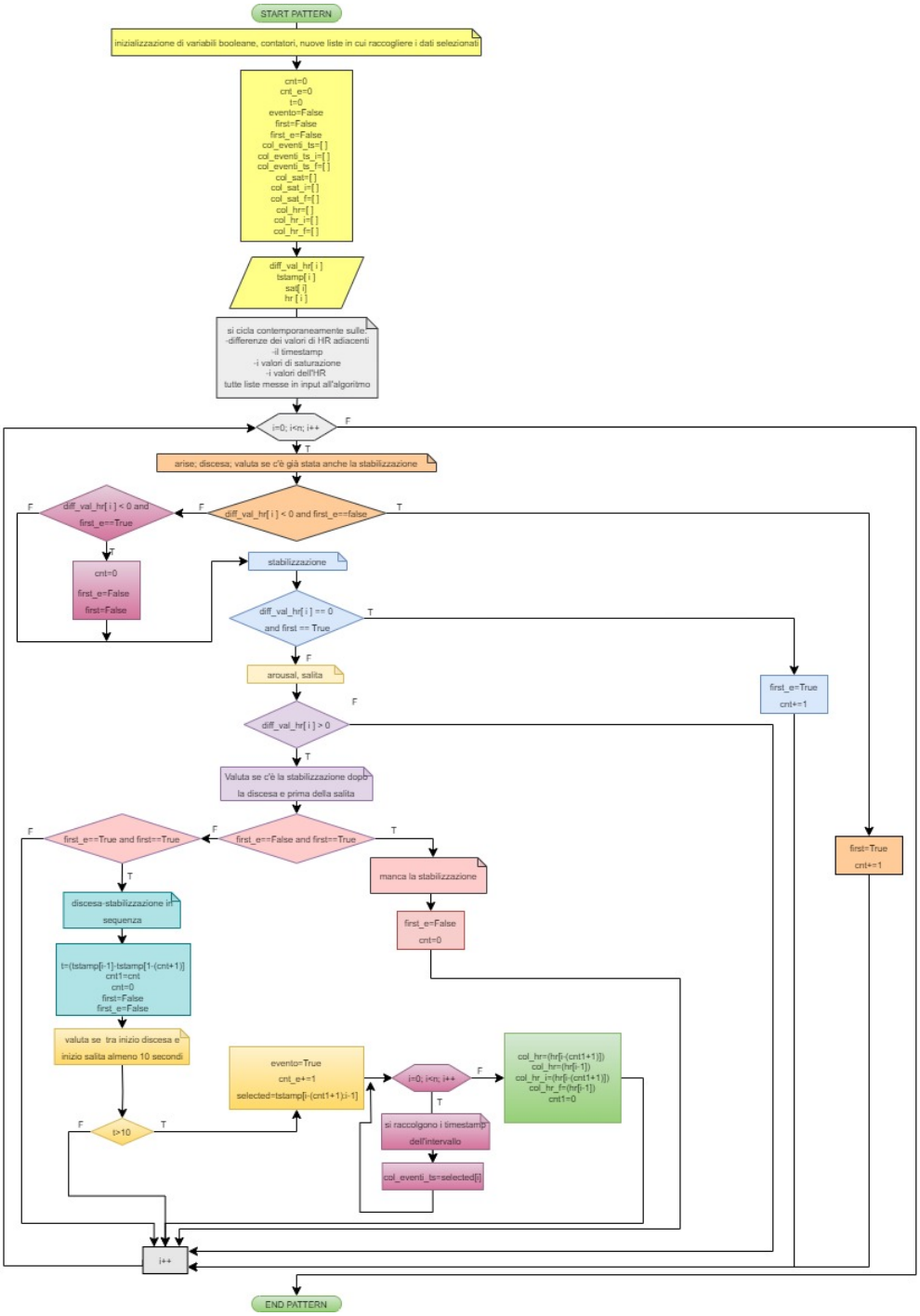


Figura 3.10. Flow chart del modello senza arousal

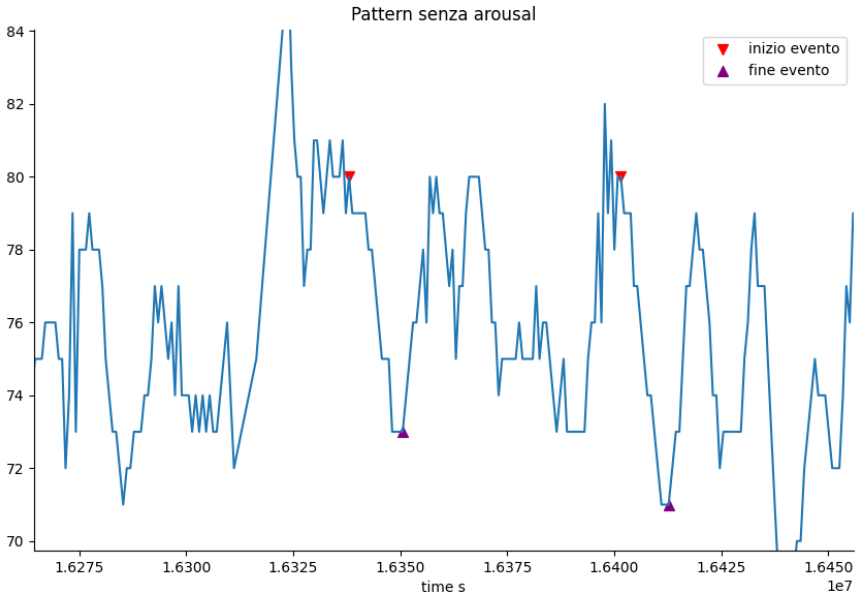


Figura 3.11. Dettaglio grafico di modello senza arousal

3.8 Risultati

Per ogni soggetto è stata fornita la registrazione simultanea di diversi segnali, attraverso la polisonnografia standard, fatta durante un'intera notte di sonno (registrazione 5, registrazione 9, registrazione 17). Queste tre registrazioni sono state scelte in funzione delle diverse caratteristiche dei soggetti trattati. Da queste registrazioni sono stati estratti il segnale fotopletismografico, i valori della frequenza cardiaca e i valori della saturazione dell'ossigeno al variare del tempo.
É stato fornito un altro file di report medico in cui erano indicate tutte le fasi del sonno attraversate durante la notte ed il numero di eventi apneici/ipoapneici per ciascuna persona, se presenti. Si è calcolato il valore dell'AHI in funzione della durata del sonno e il numero di apnee/ipopnee verificate dal personale medico con la seguente formula:

$$AHI = \frac{\sum_{i=1}^{n} apnee/ipopnee}{OreTotaliSonno} \tag{3.1}$$

Sia il numero di eventi che l'AHI sono stati usati come parametri di confronto per i risultati ottenuti con le due versioni dell'algoritmo realizzato. Si è considerando che nella prima registrazione (5) il soggetto non faceva uso di farmaci, mentre nelle altre due sì (9 e 17).
Si sono ricercati gli eventi in tre modalità diverse: sfruttando solo la variabilità della frequenza cardiaca, solo la saturazione o con la combinazione della variabilità della frequenza cardiaca e la saturazione dell'ossigeno.
Di seguito si hanno i risultati in forma tabellare delle tre modalità provate e dei risultati ottenuti (Figura 3.12).
Si osserva che, i risultati dedotti attraverso l'uso dell'algoritmo, con l'uso combinato di HRV e SpO2, sono molto simili a quelli ottenuti attraverso lo scoring manuale del medico, che legge l'intera polisonnografia. Questi, pur avendo numero di eventi diversi, hanno range corrispondenti, in considerazione della classificazione della gravità dell'OSA attraverso il calcolo dell'AHI. Si può quindi evidenziare che:

- La prima registrazione indica in entrambi i casi un'assenza di sindrome di apnea ostruttiva con valore di AHI minore di 5, nello specifico in entrambi si hanno zero apnee.

- La seconda registrazione indica in entrambi i casi un'OSA moderata con un valore di AHI compreso tra 15 e 30.

- La terza registrazione indica in entrambi i casi un'OSA severa con un valore di AHI maggiore di 30.

HR					
Record	n. apnee Scoring	AHI Scoring	n.apnee Algoritmo	AHI Algoritmo	Tempo Totale Sonno
Registrazione 5	0	0	14	1,96	7 ore 7 minuti
Registrazione 9	109	17,87	73	11,96	6 ore 6 minuti
Registrazione 17	442	60,13	45	6,1	7 ore 21 minuti

SpO2					
Record	n. apnee Scoring	AHI Scoring	n.apnee Algoritmo	AHI Algoritmo	Tempo Totale Sonno
Registrazione 5	0	0	34	4,76	7 ore 7 minuti
Registrazione 9	109	17,87	1556	255,08	6 ore 6 minuti
Registrazione 17	442	60,13	11915	1621,09	7 ore 21 minuti

HR+SpO2					
Record	n. apnee Scoring	AHI Scoring	n.apnee Algoritmo	AHI Algoritmo	Tempo Totale Sonno
Registrazione 5	0	0	0	0	7 ore 7 minuti
Registrazione 9	109	17,87	129	21,15	6 ore 6 minuti
Registrazione 17	442	60,13	432	58,78	7 ore 21 minuti

Figura 3.12. Tabelle con risultati ottenuti solo con l'HR, solo con l'SpO2, con entrambi i parametri.

Sicuramente, come in tutti gli studi, i risultati possono essere ulteriormente migliorati, ma in linea di massima, avere ottenuto risultati corrispondenti a quelli di riferimento può essere considerato soddisfacente.

3.9 Conclusioni

Lo studio realizzato aveva lo scopo di valutare la presenza di apnee notturne in soggetti con caratteristiche fisiche biologiche diverse attraverso uno strumento che ne automatizzasse il riconoscimento. Ci si proponeva di dare una indicazione puramente informativa della quantità di apnee, una valutazione della probabile presenza di una patologia che non costituisse una diagnosi ma che stimolasse il soggetto a fare un ulteriore controllo medico preventivo.
Si sono sfruttati gli studi presenti in letteratura indicanti le fluttuazioni nella modulazione autonoma dell'HR che si riflettono sulla variabilità della frequenza cardiaca e sulla saturazione dell'ossigeno. Questo è stato confermato essere un indicatore dell'attività del sistema nervoso autonomo fornendo informazioni sul sistema simpatico e parasimpatico ed il suo equilibrio. Per poter automatizzare il riconoscimento delle apnee si è fatto riferimento ad un modello teorico che doveva essere riconosciuto in modo automatico attraverso un algoritmo.
La difficoltà maggiore nell'automatizzare questo processo è che ci sono sostanziali differenze fisiologiche tra gli individui, conseguentemente le frequenze cardiache di base sono diverse per ciascuno di essi così come la relativa saturazione.
I dati usati sono stati estrapolati da alcuni segnali della polisonnografia. L'algoritmo è stato programmato per identificare le apnee notturne in funzione di un modello sufficientemente deterministico in base agli studi scientifici presenti attualmente, la cui applicazione è fatta su segnali che, pur rispecchiando un certo modello di comportamento, possono variare a seconda dell'individuo o all'uso che questo fa di alcuni farmaci.
Nel caso specifico è stato necessario cambiare il pattern di lettura in funzione dell'assunzione di farmaci che riducono la forza di contrazione del muscolo cardiaco e la frequenza cardiaca. Il pattern risulta variato essendoci un'inibizione dell'arousal e se ne è dovuto tenere conto.

Si possono avere un certo numero di falsi positivi e di falsi negativi per cui si deve cercare di trovare un equilibrio in modo da ottenere risultati il più possibile attendibili.
Dal momento che la lettura si basa soprattutto sulla variabilità della frequenza cardiaca è probabile che il pattern di riferimento lo si riscontri in altri momenti che non siano eventi apneici/ipoapneici quali, per esempio, i momenti di veglia ed il movimento nel sonno.
Per poter dedurre correttamente i valori della variabilità della frequenza cardiaca si è filtrato il segnale e si sono eliminati gli outliers assicurandosi che l'andamento del segnale ricavato rispecchiasse lo stesso andamento di quello del segnale originale di partenza.
Per ovviare alle difficoltà delle differenze fisiologiche degli individui si è cercato di trovare il valore della media della saturazione di ciascun soggetto considerando i momenti in cui non venivano riscontrate apnee attraverso l'HRV. Si è usato questo dato, l'SpO2, come discriminante combinato all'HRV per eliminare i falsi positivi secondo le linee guida fornite dall'AASM sulla desaturazione dell'ossigeno in presenza di disturbi del sonno.

3.10 Sviluppi futuri

Nel periodo in cui viviamo si dà molta importanza sia benessere fisico che psicologico della persona. Con la diffusione di dispositivi indossabili ed in grado di misurare con facilità l'attività del nostro cuore e del nostro sistema nervoso, il monitoraggio dell'HRV può diventare alla portata di tutti. Può essere un modo per imparare a prendersi cura di sé e prevenire problematiche prima che queste si manifestino in maniera troppo grave. D'altra parte, se applicato, non solo ai prodotti di consumo ma in dispositivi più sofisticati, può offrire ai ricercatori l'opportunità di ottenere una panoramica più dettagliata del sonno e dei cambiamenti fisiologici

durante esso anche fuori dai laboratori, usando metodi non invasivi e raccogliendo una maggiore varietà di dati. Alcuni sviluppi futuri potrebbero essere:

- **Miglioramento degli algoritmi di analisi**: rendere gli algoritmi di analisi più precisi nel valutare la qualità del sonno e del rilevamento delle apnee basandosi sui pattern dell'HRV. Si potrebbe usare un apprendimento automatico addestrando gli algoritmi su un grande set di dati per migliorare la capacità diagnostica.

- **Monitoraggio in tempo reale e avvisi**: molti dispositivi indossabili permettono di registrare i dati dell'HRV durante il sonno e di visualizzarli successivamente. Monitorare in tempo reale l'HRV potrebbe permettere di capire meglio i cambiamenti che avvengono durante il sonno incluse le apnee e inviare avvisi tempestivi in caso si rilevino anomalie. Questo permetterebbe una diagnosi tempestiva delle apnee e permetterebbe di adottare interventi preventivi.

- **Monitoraggio a lungo termine e analisi dei dati**: monitorare costantemente l'HRV con dispositivi indossabili permetterebbe una valutazione continua delle apnee del sonno nel corso del tempo. Questi dati potrebbero essere analizzati per individuare altri eventuali pattern che possano aiutare nella diagnosi e nel trattamento delle apnee notturne.

- **Trattamento personalizzato**: utilizzando i dati dell'HRV raccolti dai dispositivi indossabili potrebbe essere possibile personalizzare i trattamenti per le apnee del sonno. I dispositivi potrebbero rilevare i momenti in cui le apnee del sonno si verificano più frequentemente durante la notte e adattare automaticamente la terapia CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) per fornire la pressione adeguata in base alle esigenze individuali.

- **Monitoraggio remoto e condivisione dei dati**: i dispositivi indossabili potrebbero consentire il monitoraggio remoto delle apnee del sonno. I dati dell'HRV potrebbero essere trasmessi a medici o specialisti del sonno tramite connessione wireless, consentendo loro di valutare i progressi e apportare modifiche al trattamento a distanza.

È importante sottolineare che molti di questi sviluppi potrebbero richiedere ulteriori ricerche e validazioni scientifiche per garantirne l'efficacia e la sicurezza. Tuttavia, l'uso dell'HRV con dispositivi indossabili offre un grande potenziale per migliorare la nostra comprensione e gestione del sonno.

Lista degli acronimi usati

AASM: American Academy of Sleep Medicine

AF: Atrial Fibrillation, Fibrillazione Atriale

AHI: Apnea/Ipopnea Index

ANS: Autonomic Nervous System, Sistema Nervoso Autonomo.

CO2: Anidride Carbonica

CPAP: Continuous Positive Airway Pressure

CSA: Central Sleep Apnea, Apnea Centrale del Sonno

CSR: Respirazione di Cheynestokes

ECG: ElettroCardioGramma/ ElettroCardioGrafo

EDR: Respirazione Derivata dall'ECG

EEG: ElettroEncefaloGramma

EMG: ElettroMioGrafia

EOG: ElettroOculoGramma

FA: Fibrillazione Atriale.

FC: Frequenza Cardiaca

HR: Heart Rate, frequenza cardiaca

HRM :Heart Rate Monitor

HRV: Heart Rate Variability, variabilità della frequenza cardiaca

HTN: Hypertension, ipertensione

NAN: Not a Number

NREM: Non Rapid Eye Movement Sleep

OSA: Obstuctive Sleep Apnea, apnea ostruttiva del sonno

OSAS: Sindrome delle Apnee Ostruttive nel Sonno

PG: PoliGrafia

PPG: PhotoPlethysmoGraphy, fotopletismogramma

PSG: PoliSonnoGrafia

REM: Rapid Eye Movement

SCD: Sudden Cardiac Death, morte cardiaca improvvisa

SDB: Sleep Desordered Breathing, respirazione disordinata del sonno

SNA: Sistema Nervoso Autonomo

SpO2: Saturazione dell'Ossigeno

Bibliografia

[1] pulsossimetro, 2018.

[2] Psg, 2020.

[3] Abdullah Al-Shamrani and Adel S Alharbi. Diagnosis and management of childhood sleep-disordered breathing: Clinical approach. *Saudi Medical Journal*, 41(9):916, 2020.

[4] Hans Berger. Ueber das elektrenkephalogramm des menschen. *Journal für Psychologie und Neurologie*, 1930.

[5] Anna Lo Bue, Adriana Salvaggio, and Giuseppe Insalaco. Il sonno e le apnee: dall'età evolutiva all'età adulta. *Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio*, 31:254–261, 2016.

[6] Gastone Castellani, Dott Nico Curti, and Andrea Bartolucci. Previsione dell'eta biologica mediante segnali ppg.

[7] Aparecida Maria Catai, Carlos Marcelo Pastre, Moacir Fernades de Godoy, Ester da Silva, Anielle Christine de Medeiros Takahashi, and Luiz Carlos Marques Vanderlei. Heart rate variability: are you using it properly? standardisation checklist of procedures. *Brazilian journal of physical therapy*, 24(2):91–102, 2020.

[8] Martin R Cowie. Sleep-disordered breathing—do we have to change gears in heart failure? *Current heart failure reports*, 13:255–265, 2016.

[9] Charles A Czeisler, Gary S Richardson, Richard M Coleman, Janet C Zimmerman, Martin C Moore-Ede, William C Dement, and Elliot D Weitzman. Chronotherapy: resetting the circadian clocks of patients with delayed sleep phase insomnia. *Sleep*, 4(1):1–21, 1981.

[10] R DEGANI and GV ALLl. Acquisizione in linea di segnali bioelettrici.

[11] William Dement and Nathaniel Kleitman. Cyclic variations in eeg during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 9(4):673–690, 1957.

[12] Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation*, 93(5):1043–1065, 1996.

[13] IG Fomina, GK Makhnach, and DA Zateyshchikov. Heart rate variability in bronchial asthma patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 6(5):42–45, 2007.

[14] William Henry Howell. A contribution to the physiology of sleep, based upon plethysmographic experiments. *The Journal of Experimental Medicine*, 2(3):313, 1897.

[15] SLEEP COMPUTING COMMITTEE OF THE JAPANESE SOCIETY OF SLEEP RESEARCH SOCIETY (JSSR):, Tadao Hori, Yoshio Sugita, Einosuke Koga, Shuichiro Shirakawa, Katuhiro Inoue, Sunao Uchida, Hiroo Kuwahara, Masako Kousaka, Toshinori Kobayashi, et al. Proposed supplements and amendments to 'a manual of standardized terminology, techniques and

scoring system for sleep stages of human subjects', the rechtschaffen & kales (1968) standard. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 55(3):305–310, 2001.

[16] Atul Malhotra, Indu Ayappa, Najib Ayas, Nancy Collop, Douglas Kirsch, Nigel Mcardle, Reena Mehra, Allan I Pack, Naresh Punjabi, David P White, et al. Metrics of sleep apnea severity: beyond the apnea-hypopnea index. *Sleep*, 44(7):zsab030, 2021.

[17] Gemma Pelargonio, Antonio Dello Russo, Gabriele Ferrario, and Gaetano A Lanza. Anatomia del sistema di conduzione cardiaco. 2010.

[18] RK Tripathy. Application of intrinsic band function technique for automated detection of sleep apnea using hrv and edr signals. *Biocybernetics and Biomedical Engineering*, 38(1):136–144, 2018.

[19] Paul van Gent. Python heart rate analysis toolkit documentation, 2018.

[20] Paul Van Gent, Haneen Farah, Nicole Van Nes, and Bart Van Arem. Heartpy: A novel heart rate algorithm for the analysis of noisy signals. *Transportation research part F: traffic psychology and behaviour*, 66:368–378, 2019.

[21] Baile Xie and Hlaing Minn. Real-time sleep apnea detection by classifier combination. *IEEE Transactions on information technology in biomedicine*, 16(3):469–477, 2012.

[22] SN Zaidi and SM Collins. Orthostatic stress induced changes in heart rate variability, pulse transit time and qrs duration. *J. Bioeng. Biomed. Sci*, 6:1–6, 2016.