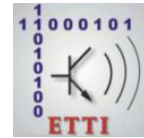




UNIVERSITATEA NAȚIONALĂ DE  
ȘTIINȚĂ ȘI TEHNOLOGIE POLITEHNICA  
BUCUREȘTI



Școala Doctorală de Electronică, Telecomunicații  
și Tehnologia Informației

Decizie nr. 83 din 19-07-2024

# TEZĂ DE DOCTORAT

**Ing. Lucian EVDOCHIM**

---

CONTRIBUȚII LA ACHIZIȚIA ȘI ANALIZA  
ELECTRONICĂ A SEMNALELOR BIOLOGICE

CONTRIBUTIONS TO ELECTRONIC ACQUISITION  
AND ANALYSIS OF BIOLOGICAL SIGNALS

---

## COMISIA DE DOCTORAT

<b>Prof. dr. ing. Ion MARGHESCU</b> Univ. Națională de Știință și Tehnologie Politehnica București	Președinte
<b>Prof. dr. ing. Lidia DOBRESU</b> Univ. Națională de Știință și Tehnologie Politehnica București	Conducător de doctorat
<b>Prof. dr. ing. Cristian RAVARIU</b> Univ. Națională de Știință și Tehnologie Politehnica București	Referent
<b>Prof. dr. ing. Liviu GORAȘ</b> Univ. Tehnică "Gheorghe Asachi" din Iași	Referent
<b>C.S.I dr. ing. Liviu COȘEREANU</b> Institutul Național de Cercetare-Dezvoltare Aerospațială „Elie Carafoli”	Referent

**BUCUREȘTI 2024**



## **Mulțumiri**

În primul rând mulțumesc doamnei Prof. Dr. Ing. Lidia Dobrescu, care în calitatea de conducător de doctorat, s-a implicat permanent în elaborarea articolelor științifice, în susținerea domeniului curent de cercetare interdisciplinar și în final în verificarea tezei de doctorat. Această activitate nu ar fi fost încununată de succes fără îndrumările, încrederea și înțelegerea acordată pe parcursul acestor ani.

În al doilea rând vreau să mulțumesc conducerii și colegiilor din cadrul Institutului Național de Cercetare și Dezvoltare în Microtehnologie, departamentul Microfluidicii. Suportul tehnic de care am beneficiat, oferit de către Dr. Ing. Eugen Chiriac și Dr. Ing. Marioara Avram, a contribuit semnificativ la obținerea rezultatelor experimentale prezentate.



# Cuprins

Capitolul 1 Introducere .....	1
1.1    Prezentarea domeniului de doctorat .....	1
1.2    Scopul tezei .....	2
1.3    Conținutul tezei .....	3
Capitolul 2 Caracterizarea activității cardiovasculare cu ajutorul semnalelor electrice .....	5
2.1    Sincronizarea semnalelor cardiovasculare .....	7
2.3    Evaluarea relației debit-presiune pe baza semnalelor digitale .....	8
Capitolul 3 Caracterizarea morfologică a semnalului electric al presiunii arteriale .....	9
3.1    Unda de recul (TDW) .....	9
3.1.1    Originea undei de recul .....	9
3.2    Unda dicrotică (DCW) .....	10
3.2.1    Originea undei dicrotice .....	11
3.2.2    Caracterizarea semnalelor electrice în faza DCW .....	11
3.3    Variația semnalului sub incidența influențelor externe (compresia artificială) .....	11
Capitolul 4 Analiza și prelucrarea semnalului optoelectronic al fotopletismografiei .....	13
4.1    Modelul optic al deformației eritrocitelor .....	13
4.1.1    Procedeu experimental .....	14
4.1.2    Rezultate experimentale .....	14
4.2    Modelul optic PPG .....	15
4.2.1    Funcția de transfer .....	16
4.2.2    Desincronizarea semnalului PPG .....	17
4.2.3    Surse de zgomot în semnalul PPG .....	18
Capitolul 5 Aplicații medicale pe baza tehnicii PPG .....	19
5.1.1    Definirea limitelor LVET .....	19
5.1.2    Rezultatele determinării LVET .....	20
5.2    Aplicația 2: Detecția binară a stării hipertensive .....	22
5.2.1    Cuantificarea detecției stării hemodinamice .....	23
Capitolul 6 Concluzii .....	25
6.1    Rezultate obținute .....	25
6.2    Contribuții originale .....	28
6.3    Lista lucrărilor originale .....	29
6.3.1    Articole științifice indexate în Jurnale Științifice Internaționale .....	29
6.3.2    Articole științifice indexate în baza Clarivate-Web of Science .....	30

6.3.3 Articole științifice indexate în alte baze de date BDI .....	31
6.3.4 Alte participări la manifestări științifice .....	32
6.4 Perspective de dezvoltare ulterioară .....	33

# Capitolul 1

## Introducere

### 1.1 Prezentarea domeniului de doctorat

Prelucrarea și procesarea datelor în format digital reprezintă un important progres din ultimul secol în domeniul tehnologiei informației. Acest pas a avut un impact profund în diverse domenii ale societății și industriei, ducând la transformări majore ale modului și proceselor de lucru ce implică activitatea umană. Dintre acestea, printre domeniile relevante se numără: îmbunătățirea eficienței și a productivității în cadrul cercetării și dezvoltării, accelerarea tehnologiilor inovatoare și îmbunătățirea factorilor decizionali.

Analiza semnalelor biomedicale achiziționate prin metode electronice reprezintă o tendință tehnologică în expansiune, dictată de nevoia îmbunătățirii monitorizării stării de sănătate atât în cadrul clinic, cât și în cel personal. Această nouă direcție este promovată în special de popularitatea dispozitivelor portabile inteligente precum: ceasuri, brățări, plasturi și inele. Prin urmare, avansul în tehnologia senzorilor a permis captarea și înregistrarea unor semnale complexe, precum ritmul cardiac, activitatea cerebrală sau nivelurile de glucoză din sânge, cu o precizie și o acuratețe ridicată. Sinergia dintre puterea de procesare a informației și capacitatea senzorilor de a măsura diverși stimuli, au transformat modul de monitorizare a sănătății. Atât cadrele medicale cât și utilizatorii obișnuiți au o accesibilitate crescută de evaluare a parametrilor vitali în timp real și de detecție a posibilelor anomalii. Această integrare a tehnologiei și a procesării informației aduce beneficii semnificative în prevenirea și gestionarea afecțiunilor medicale, îmbunătățind astfel calitatea vieții și reducând costurile asociate cu tratamentele și îngrijirile medicale.

Un domeniu relevant este reprezentat de monitorizarea neinvazivă a sistemului cardiovascular caracterizat cu ajutorul dispozitivelor inteligente portabile. Această tendință a devenit semnificativă începând cu anul 2013, când primul ceas inteligent a integrat determinarea ritmului cardiac cu ajutorul tehnologiilor optoelectronice, cea mai reprezentativă fiind fotopletismografia. Astfel, monitorizarea stării de sănătate cu ajutorul dispozitivelor inteligente devine o unealtă puternică pentru înțelegerea și gestionarea afecțiunilor cardiovasculare. Acest lucru contribuie la îmbunătățirea diagnosticului, a planificării intervențiilor și a gestionării postoperatorii într-o manieră mai precisă și personalizată.

Prin unificarea domeniului electronic și tehnologiei informației cu cel al fiziologiei se creează noi markeri de evaluare a stării de sănătate față de cei tradiționali existenți. Această sinergie aduce în prim plan o nouă paradigmă în monitorizarea și gestionarea sănătății, care integrează în mod inteligent datele fiziologice cu tehnologia digitală. Astfel, în locul evaluărilor izolate și a măsurătorilor sporadice, utilizatorii beneficiază acum de o abordare continuă a sănătății lor, bazată pe date obiective și înregistrări în timp real. Având avantajul tehnologiilor portabile, caracterizate exclusiv prin senzori biomedicali, un utilizator nu numai că poate beneficia de o monitorizare îmbunătățită, dar și de una personalizată. Prin urmare, această convergență între tehnologia digitală și fiziologie deschide noi orizonturi în gestionarea sănătății și promovează o abordare preventivă și personalizată în îngrijirea medicală.

## 1.2 Scopul tezei

Obiectivul esențial al tezei este de a aduce contribuții semnificative în domeniul procesării și interpretării semnalelor biomedicale achiziționate prin intermediul sistemelor electronice. Această arie este deosebit de actuală și pertinentă în contextul dat, deoarece, în ciuda progreselor remarcabile, nu s-a atins încă un nivel ridicat de maturitate. Astfel, există o nevoie continuă de cercetare și dezvoltare a unor noi metode și algoritmi care să permită o interpretare mai precisă și mai eficientă a semnalelor biomedicale. Însă, pentru a aduce contribuții semnificative într-o manieră pragmatică și fezabilă, sunt necesari anumiți pași critici.

Un obiectiv necesar este reprezentat de înțelegerea mecanismelor fiziologice achiziționate prin mijloacele sistemelor electronice. Această etapă implică o analiză detaliată a proceselor biologice implicate în generarea semnalelor biomedicale esențiale, cum ar fi presiunea arterială și pulsul arterial. În teză se investighează modul în care aceste procese fiziologice pot fi cuantificate și măsurate utilizând tehnologii electronice, cum ar fi senzorii piezoelectrice pentru măsurarea presiunii arteriale sau metodele optoelectronice pentru înregistrarea puls oximetriei. Întrucât ultima metodă este una de actualitate, fiind reprezentată de popularitatea dispozitivelor inteligente portabile, prezenta teză de doctorat va defini un model asociat. Acesta va avea rolul de a oferi o imagine clară asupra originii semnalului optic dar și a interacțiunii cu sistemul cardiovascular.

Cu ajutorul cunoștințelor dobândite, teza de doctorat va explora ariile de monitorizare neinvazivă cu sistemele electronice din punct de vedere al fezabilității. Înțelegerea limitărilor tehnice, în special cele asociate metodei optoelectronice, vor defini noi abordări în vederea procesării și interpretării a semnalului achiziționat. Cea mai importantă activitate este cea de detecție corectă a evenimentelor cardiovasculare și de segmentare a informației. Diversele condiții de măsură caracterizate în special de natura nelineară și cuasi-staționară a sistemelor biologice vor fi evaluate în interacțiunea cu



informația extrasă. Prin urmare, acest pas va duce la definirea de noi algoritmi de semnal în scopul unei interpretări corecte a datelor măsurate.

Valorificarea rezultatelor investigațiilor va converge în definirea de aplicații medicale cu potențial semnificativ în gestionarea afecțiunilor cardiovasculare. Aceste aplicații vor explora două dimensiuni ale gestionării posibilelor afecțiuni cardiovasculare: monitorizarea activă și detecția de evenimente hemodinamice. În prima dimensiune, accentul se pune pe caracterizarea performanțelor cardiace într-un context temporal, implicând monitorizarea continuă a parametrilor modulați periodic ce definesc performanțele cardiovasculare. Monitorizarea activă în această dimensiune oferă posibilitatea de a identifica și de a interveni prompt în cazul unor anomalii sau fluctuații care ar putea indica probleme de sănătate. În cea de-a doua dimensiune, accentul se pune pe detecția variațiilor morfologice ale semnalului, cu scopul de a identifica și de a interpreta schimbările hemodinamice care pot indica o înrăutățire a performanțelor sistemului cardiovascular. Prin identificarea și evaluarea acestor variații morfologice, se poate oferi o monitorizare mai precisă și mai sensibilă a stării hemodinamice, permițând astfel intervenții preventive și gestionare mai eficientă a afecțiunilor. Prin explorarea celor două dimensiuni anterior menționate aplicații medicale emergente au potențialul de a maximiza eficiența procesului de diagnostic, planificării tratamentului și managementului evoluției a stării de sănătate.

### **1.3 Conținutul tezei**

Lucrarea de față este organizată astfel încât să prezinte consecvent metodele de procesare și interpretare a semnalelor biomedicale electrice asociate sistemului cardiovascular. După capitolul introductiv teza este organizată după cum urmează:

În capitolul 2, se prezintă principalele caracteristici ale semnalelor electrice specifice sistemului cardiovascular. Se vor defini elemente fizice implicate în modulația formelor de undă achiziționate precum: debitul sangvin, presiunea arterială, și impedanța arterială. De asemenea se vor prezenta diferite scenarii cardiovasculare ce influențează acești parametri și totodată morfologia semnalelor de măsură de tip digital.

În capitolul 3, cu ajutorul unei analize exhaustive a bazelor de date digitale, se vor propune mecanisme hemodinamice ce duc la diferite comportamente morfologice ale semnalului înregistrat. Cele mai reprezentative componente ale formei de semnal întâlnite și în literatură sunt: unda de recul și unda dicrotică. Aceste mecanisme propuse sub formă de model vor fi investigate sub diverse scenarii în scopul unui factor decizional eficient pentru managementul pacientului. Constatările date în urma analizei și interpretării a semnalului electric al presiunii arteriale vor reprezenta fundamentul inițial pentru investigațiile asupra tehnicii fotopletismografice.

Al patrulea capitol, va începe cu investigarea originii semnalului optoelectronic, PPG, întrucât reprezintă o tehnologie populară prezentă în dispozitivele portabile inteligente. Pe baza unui experiment practic, se va defini un model asociat pentru a înțelege legătura dintre comportamentul cardiovascular și morfologia semnalului înregistrat. Cu ajutorul bazelor de date digitale, se va analiza fezabilitatea acestei tehnici în scopul caracterizării stărilor hemodinamice. Se vor prezenta sursele de zgomot care afectează procesul de interpretarea a formei de undă, dar și limitările tehnice ce provin intrinsec din comportamentul biologic uman.

Cu nivelul de maturitate îmbunătățit al interpretării semnalelor digitale anterior menționate, în capitolul 5 se vor prezenta aplicații medicale. Acestea se vor axa pe procesarea semnalului optoelectronic PPG în vederea unei caracterizări cardiovasculare sau hemodinamice avansate. Se vor analiza două dimensiuni independente ale formei de undă: dimensiunea temporală și cea morfologică. În primul caz, aplicația propusă va determina performanța perioadei cardiace pe când în cel de-al doilea va detecta prezența anomaliilor, ce se traduc în disfuncții cardiovasculare.

În ultimul capitol se vor prezenta concluziile investigațiilor individuale pe baza rezultatelor obținute, contribuțiile originale, lista lucrărilor și direcțiile de dezvoltare în domeniul interpretării semnalelor biomedicale achiziționate prin metode digitale.

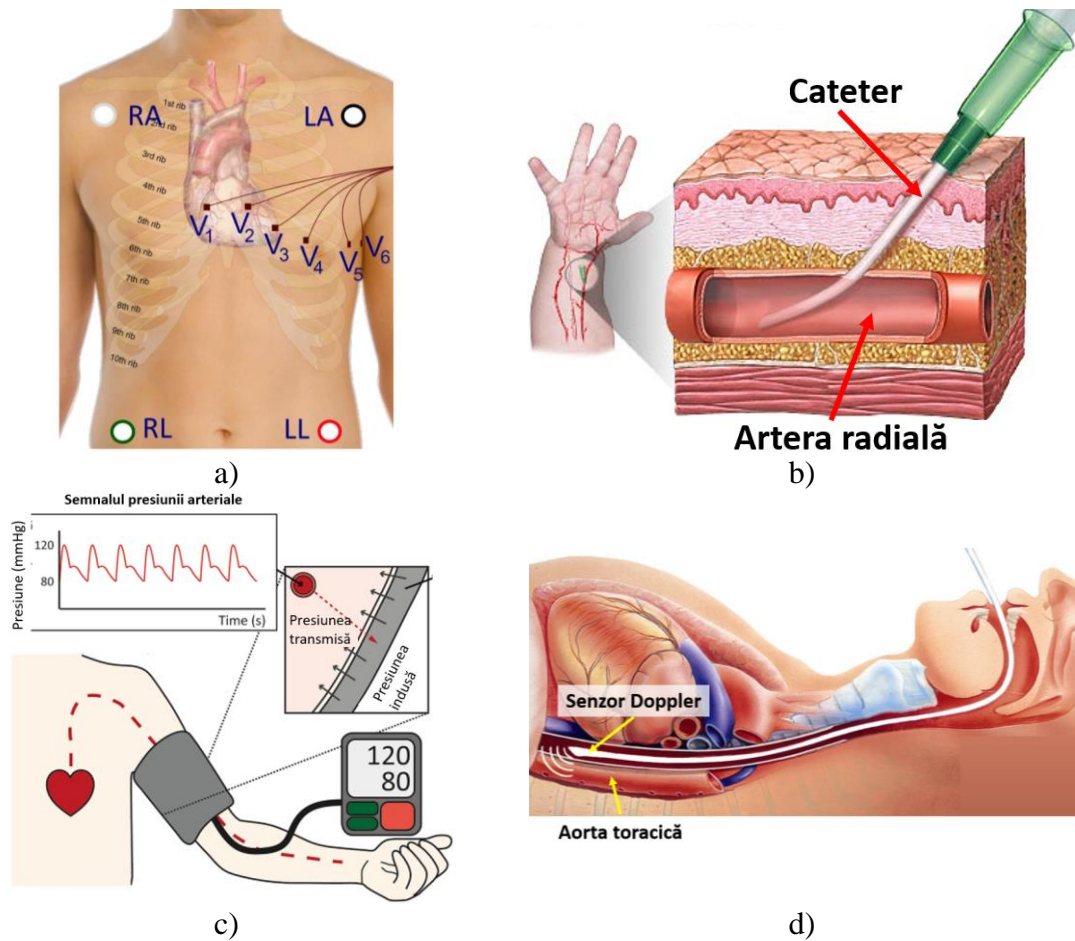
# Capitolul 2

## Caracterizarea activității cardiovasculare cu ajutorul semnalelor electrice

Monitorizarea stării de sănătate cu ajutorul dispozitivelor tehnologice a devenit din ce în ce mai importantă datorită mai multor factori, inclusiv avansul tehnologic, creșterea conștientizării privind sănătatea personală și necesitatea de a gestiona bolile cronice. Printre cele mai importante aspecte privind utilitatea acestor dispozitive se numără: prevenția, detecția, managementul și tratamentul bolilor cronice [1,2,3].

În acest sens, monitorizarea sistemului cardiovascular cu ajutorul dispozitivelor și aparaturii medicale reprezintă o activitate esențială. Din punct de vedere medical performanța acestuia este caracterizată în principal de performanța individuală a funcționării inimii și de cea a vaselor de sânge [11,12]. În acest moment există o gamă largă de dispozitive medicale ce procesează digital informația cardiovasculară achiziționată precum: imagistica computerizată (CT) [13], ecocardiografia Doppler tisulară (TDI) [14], ecografia Doppler vasculară [15], electrocardiograma (ECG) [16], presiunea arterială invazivă [17]. În contextul dispozitivelor portabile, ce reprezintă un pas precursor al celor inteligente precum ceasuri și brățări, cele mai populare metode de evaluare care au ca rezultat un semnal temporal interpretabil sunt:

- Electrocardiograma (ECG) [18], Figura 2.1 a) – tehnica de măsură ce constă în înregistrarea activității bioelectrice ale inimii cu ajutorul senzorilor de tip capacitiv. Câmpul electric generat de către semnalele contracțiilor cardiace este obținut prin plasarea unui electrod de referință și a cel puțin 2 electrozi de achiziție.
- Presiunea arterială invazivă (ART) [19], Figura 2.1 b) – tehnica de măsură ce constă în înregistrarea activității mecanice ale circulației sangvine caracterizată prin presiunea hidrodinamică din interiorul vaselor de sânge. Această metoda implică introducerea invazivă a unui senzor de presiune, denumit cateter, în interiorul vaselor de sânge principale.



**Figura 2.1** Achiziția semnalelor electronice în mediul clinic: (a) semnalul ECG, (b) semnalul ART, (c) semnalul ABP, (d) semnalul FLOW; Preluare imagine [S1, S2, S3, S4]

- Presiunea arterială neinvazivă (ABP) [20], Figura 2.1 c) - tehnica de măsură ce constă în înregistrarea activității mecanice a circulației sangvine caracterizată prin presiunea hidrodinamică ce se exercită pe pereții vaselor de sânge. Această tehnică de contact constă în plasarea unui senzor de presiune într-un manșon elastic ce se înfășoară în jurul vaselor majore de presiune. Din punct de vedere fizic valorile presiunii înregistrate cu această tehnică sunt asemănătoare cu cele ale metodei invazive, chiar dacă tehnica este diferită.
- Debitul sangvin (FLOW) [21], Figura 2.1 d) - tehnica de măsură ce constă în înregistrarea activității mecanice a circulației sangvine caracterizată prin debitul sangvin din interiorul vaselor de sânge. Această tehnică de contact constă în plasarea unui senzor piezo- electric în apropierea vaselor majore de sânge. Folosind metoda Doppler, viteza sangvină este determinată ca prim parametru necesar compunerii debitului în cauză.

## 2.1 Sincronizarea semnalelor cardiovasculare

Semnalele anterior menționate, asociate activității cardiovasculare urmează o anumită succesiune din punct de vedere al formei de undă. Din punct de vedere istoric, evoluția periodică a acestora este definită pe durata a două faze cardiace. Aceste perioade delimitate își au originea din comportamentul inimii ce are ca prim rol funcția de pompare sangvină [29,30]:

- Perioada sistolică – delimitează timpul de contracție al ventriculelor inimii ce au ca scop injecția de volum sangvin în circulația periferică dar și în circulația pulmonară. Concomitent cu această fază, atriile inimii se află în proces de relaxare având ca scop preluarea de volum sangvin ce provine din circulația pulmonară.
- Perioada diastolică – delimitează timpul de relaxare al ventriculelor inimii după faza de injecție sangvină. De această dată, atriile inimii se vor afla în proces de contracție, având ca scop realimentarea cu volum sangvin a ventriculelor adiacente.

Prima iterația a digramei a fost definită de fiziologul american Carl Wiggers în anii 1920 [33, 34], o dată cu dezvoltarea metodelor de măsură în domeniul de față. Însă limitările tehnologice din anii respectivi, precum frecvența de răspuns a aparaturii de măsură, au îngreunat o definiție clară a sincronizării semnalelor, ducând la erori sistematice. Într-o primă instanță problema era dată de alinierea corectă dintre punctul de start al semnalului ECG și a celui ART. Aceste impedimente au fost rezolvate mult mai târziu, în perioada anilor 1980 [35, 36], o dată cu avansul tehnologiei electronice și a informației.

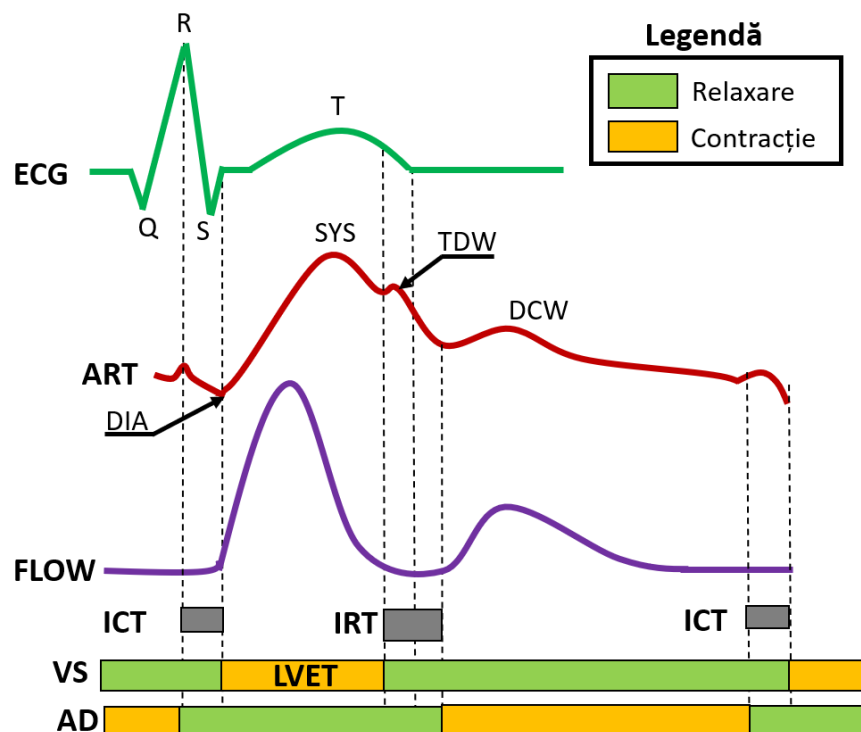


Figura 2.4 Fazele ciclului arterial și corespondența acestora cu semnalele electronice.

## 2.2 Parametrii funcționali ai circulației sangvine

Experimental [47,48] s-a observat ca peretele vaselor sangvine posedă un coeficient  $k$  dinamic proporțional cu gradul deformației induse, stresul mecanic, ce are loc pe durata unui ciclu cardiac. Acest comportament provine din structura internă a peretelui vascular, format din straturi cuantificate ale fibrelor de colagen și a celor elastice. Cu cât evoluează gradul deformației mecanice, cu atât se limitează deformația permisivă a fibrelor elastice conducând global către un comportament preponderent rigid al segmentului vascular în cauză. Această tranziție ce consumă rezerva elastică disponibilă se numește *activarea fibrelor elastice*. Întrucât activarea se produce succesiv, coeficientul  $k$  va evolua în aceeași manieră conducând deci și la o evoluție proporțională a presiunii arteriale induse, conform ecuației anterioare. De remarcat, că în cazul unei activități motorii precum cea de vasoconstricție, fibrele musculare deja activate sunt echivalente a unei mase suplimentare de fibre rigide. Acest lucru va conduce la o evoluție timpurie a presiunii arteriale induse (linia de culoare mov) față de cazul unei activități motorii reduse (linia de culoare albastră), reprezentată de efectul vasodilatației. Altfel spus, gradul succesiunii a punctelor de inflexiune este proporțional cu raportul dintre rezervorul fibrelor elastice și a celor rigide. Cu cât acest raport este definit în defavoarea comportamentului elastic cu atât funcția presiune-deformație va evolua mai rapid.

## 2.3 Evaluarea relației debit-presiune pe baza semnalelor digitale

Înțelegerea parametrilor ce descriu funcționalitatea cardiovasculară este critică în procesul de prelucrare a informației achiziționate în vederea interpretării din punct de vedere medical. De asemenea, prezența comportamentelor nelineare este importantă pentru a dezvolta algoritmi de analiză nu numai a formei de undă dar și a valorilor numerice asociate precum presiunea maximă arterială și viteza de curgere. Corespondența dintre funcționarea sistemului arterial și a semnalelor ce își au originea din acest proces, fie de natură mecanică sau achiziționate electric, este necesară și pentru a dezvolta în continuare tehnologii medicale. Acest aspect se va investiga în detaliu în următoarele secțiuni, unde extragerea corectă a caracteristicilor de semnal va îmbunătăți procesul predictiv cu privire la evaluarea stării de sănătate.

# Capitolul 3

## Caracterizarea morfologică a semnalului electric al presiunii arteriale

### 3.1 Unda de recul (TDW)

Dinamica circulației arteriale în conjunctură cu interfețele biomecanice, valvele semilunare, va introduce în morfologia semnalului, mecanic sau electric, caracteristici suplimentare față de cele prezentate anterior. În acest caz, o primă componentă de undă poartă denumirea de undă de recul, TDW, precum a fost menționată în diagrama cardiovasculară din Figura 2.4. Întrucât în literatura curentă originea acestei componente reprezintă un subiect încă în dezbateri, lucrarea de față își propune definirea unui mecanism plauzibil susținut de scenariile reale ale stărilor hemodinamice. Scopul principal constă în utilizarea modelului obținut în viitoarele predicții cardiovasculare ce stau la baza interpretării atât a semnalului ART dar și a celui precedat de tip PPG.

#### 3.1.1 Originea undei de recul

O primă informație relevantă în deducerea originii componentei TDW, dar omisă în contextul sistemelor biologice este efectul loviturii de berbec (din engl. Water Hammer, adnotat WH). Acest efect hidraulic a fost raportat pentru prima dată de către Joukowsky [50, 51], în urma investigațiilor asupra comportamentelor sistemelor lichide și gazoase. Fenomenul definește că o schimbare bruscă a inerției sau a direcției de curgere a fluidului implică apariția unui surplus de presiune hidrodinamică. Altfel spus, schimbarea bruscă a mărimii energiei cinetice de curgere va fi convertită în altă formă de energie mecanică. În sistemele civile de transport al fluidelor, acest fenomen apare în momentul închiderii supapelor sau a valvelor de distribuție. Apariția acestui efect este una nedorită, întrucât conversia forțată a energiei mecanice, ce implică apariția turbulențelor, duce la distrugerea pereților tuburilor de transport. Pentru a diminua acest fenomen în interiorul sistemelor rigide, se folosesc elemente speciale hidraulice ce au în componența lor un element cu o caracteristică elastică astfel încât să atenueze forțele interne nedorite.

Efectul Water Hammer are două manifestări date de comportamentul fluidului la ambele capete, aval și amonte, ale zonei în care se induce conversia energiei mecanice, precum este ilustrat în Figura 3.1. Prima manifestare, ce apare în zona de amonte față de locul conversiei, va genera o presiune hidrodinamică pozitivă ( $+P_w$ ) dată de tendința de aglomerare a volumului de lichid. Cea de-a doua variație ce apare în zona de aval va genera o presiune hidrodinamică negativă ( $-P_w$ ) dată de tendința de rarefiere a volumului lichidului. Detalierea acestor două manifestări în contextul sistemelor biologice va fi analizată în detaliu ulterior.

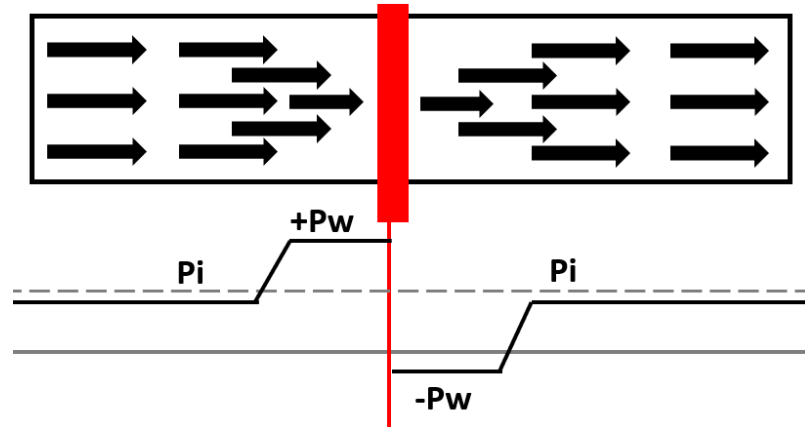


Figura 3.1 Variațiile efectului Water Hammer.

### 3.1.2 Caracterizarea semnalelor electrice în faza TDW

O altă observație cu privire la acest parametru este dată de prezența unui trend când este corelat cu valoarea sistolică asociată. Astfel, este prezent un trend de tip pozitiv unde amplitudinea relativă a vitezei de curgere este proporțională cu elevația presiunii sistolice. Întrucât s-a demonstrat că gradientul de declin al presiunii și al debitului sangvin este elevat în stările hipertensive, valvele semilunare se vor închide mai devreme față de cazul unei stări normotensive. Astfel, apariția TDW va avea loc la un timp mai scurt față punctul maxim sistolic ce va implica deci și o valoare mai apropiată a vitezei de curgere în raport cu cea maximă.

## 3.2 Unda dicrotică (DCW)

Cea de-a doua componentă prezentă în forma de undă a semnalelor cardiovasculare, conform diagramei din Figura 2.4, apare la scurt timp după cea anterior analizată. În literatura de specialitate sunt folosite două denumiri populare: *incisură* sau *dicrotă* [55, 56]; în lucrarea de față se va folosi termenul de *componentă* sau *undă dicrotică*, DCW. La momentul de față, originea apariției acestei componente este încă în dezbateri, propunându-se mecanismul reflexiei undelor. În lucrarea de față se va propune un



mecanism echivalent, întrucât cel actual are o probabilitate mică de apariție dată fiind caracteristica elastică a sistemului arterial.

### **3.2.1 Originea undei dicrotice**

În timpul circulației periferice, debitul sangvin se întoarce către inimă dar în locația atriului drept. Ciclicitatea activității cardiace va implica fenomenul de contracție a atriului la scurt timp după faza de ejeție ventriculară. În acest context, debitul sangvin aflat în mișcare este forțat în a-și disipa inerția întrucât camera contractată a atriului drept nu mai permite o preluare de lichid. Astfel, din punct de vedere hidrodinamic, apar condițiile necesare pentru efectul WH pozitiv. Chiar dacă la interfața dintre circuitul arterial periferic și atriul drept nu există o valva biologică, întreruperea bruscă și temporară a fluxului sangvin este suficientă pentru efectul în cauză. Ca efect, debitul este forțat să își disipe energia cinetică curentă în imediata vecinătate a sistemul. Acest fenomen va duce la apariția unui front pozitiv de presiune arterială, conform teoriei lui Joukowski. Pentru a analiza consecvent efectul WH pozitiv, se vor defini ecuații fizice asemănător cazului TDW, plecând de la teorema conservării energiei mecanice.

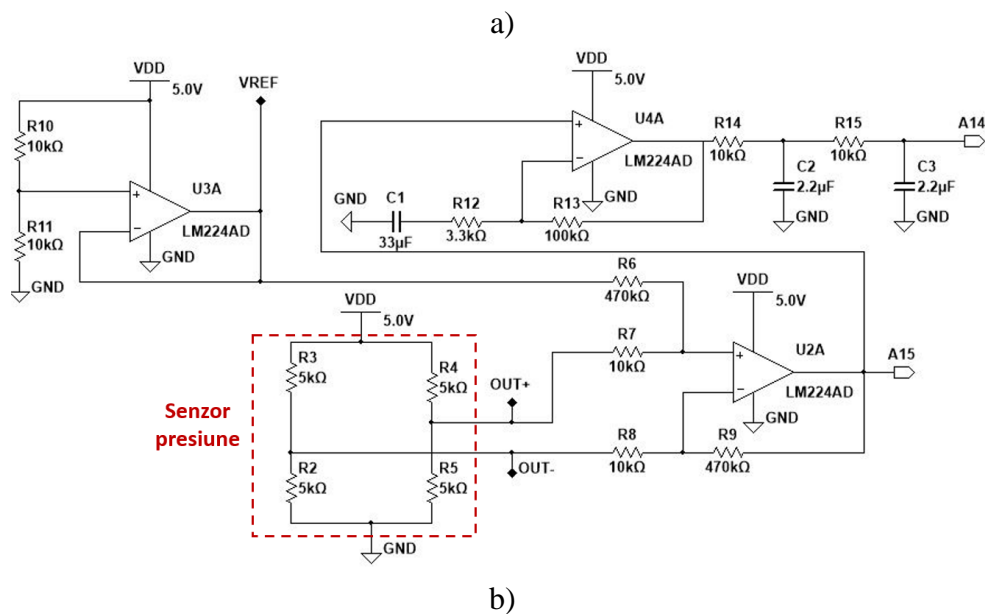
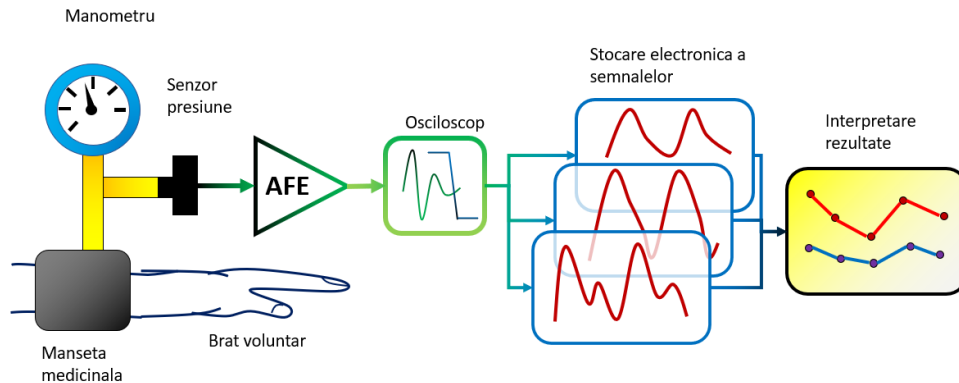
### **3.2.2 Caracterizarea semnalelor electrice în faza DCW**

După extragerea vitezei de curgere relative în timpul fazei DCW de la fiecare pacient și centralizând rezultatele, se observă o medie de 6,57% din amplitudinea de vârf-la-vârf asociată. Altfel spus, în timpul efectului WH, viteza de curgere tinde către o valoare nulă din viteza maximă inițială. Acest efect este dat de contracția atriului drept ce provoacă un front de oprire a debitului sangvin ce se îndreaptă către acesta. Precum s-a definit anterior, se observă că oprirea forțată a inerției lichidului (semnalul FLOW) duce la apariția unui surplus de presiune arterială (semnalul ART). Apariția adițională a presiunii ce se observă în forma de undă ART este componenta DCW. În momentul când presiunea nou formată tinde să se atenueze sau să se disipe, se observă o nouă creștere a vitezei de curgere pe baza morfologiei semnalului FLOW. Efectul provine din schimbul energiilor mecanice, astfel atenuarea componentei DCW va cauza o nouă stare de curgere a masei sangvine aflate în sistem. Noua viteză imprimată, FLOW\_DCW, are o amplitudine mult mai redusă față de cea indusă de efectul ejeției ventriculare deci susține mecanismul mecanic propus.

## **3.3 Variația semnalului sub incidența influențelor externe (compresia artificială)**

Pentru a testa acest efect al influenței externe pe un spectru mai larg al presiunii induse, s-a proiectat un experiment echivalent condiției. Metoda de testare s-a bazat pe tehnica

Korotkoff [60], vizând comportamentul mecanic local al sistemului arterial. Astfel, procedeul de măsură precum este ilustrat în Figura 3.13 conține următorii pași:



**Figura 3.13** Procedeul de măsurare al influenței presiunii externe induse: a) schema bloc a procedurilor, b) schema electrică a modului AFE.

Modulul AFE precum este ilustrat în Figura 3.13 b) are funcția de a amplifica semnalul provenit de la senzorul de presiune (ilustrat cu chenarul de culoare roșie), atașat la manșonul medical. Conversia dintre mărimea mecanică și cea electrică are loc prin intermediul elementelor așezate în configurație Weathstone, R2 - R5. Semnalului diferențial i se atașează o valoare de tensiune fixă prin intermediul AO U3A. Valoarea de referință este aleasă la mijlocul intervalului de alimentare, 2.5 V. Această tehnică este necesară următorului bloc de procesare întrucât se dorește amplificarea componentei alternative a semnalului util și repetarea componentei continue. Astfel, configurația blocului ce include AO U4A, are rolul de a amplifica componenta AC cu un factor de aproximativ 34 V/V și doar a o repeta pe cea continua DC, factor de amplificare de 1 V/V. Semnalul obținut la portul A14 este interfațat cu intrarea osciloscopului digital pentru stocarea semnalului obținut.

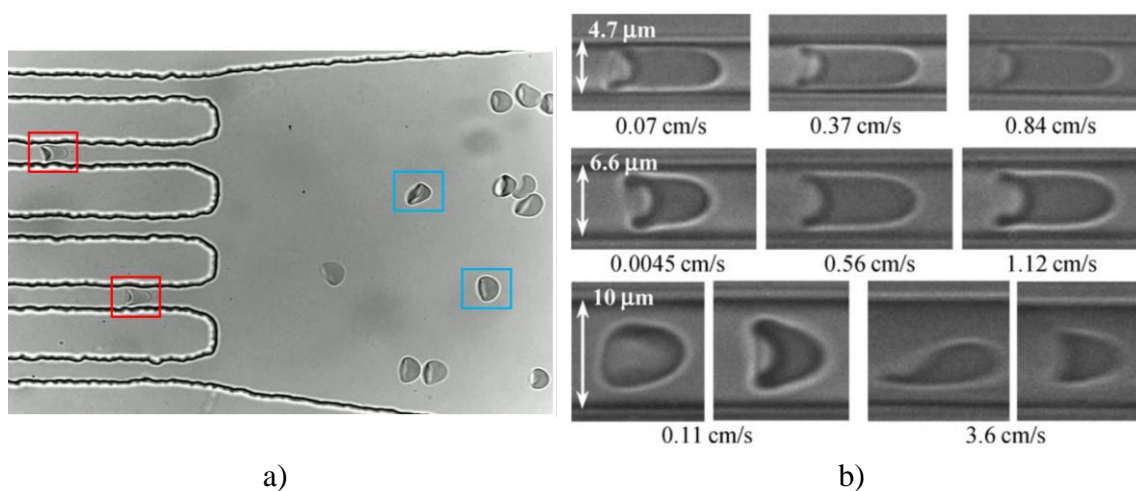
# Capitolul 4

## Analiza și prelucrarea semnalului optoelectronic al fotopletismografiei

Tehnica fotopletismografiei (PPG) este o tehnologie optoelectronică veche de aproximativ un secol, menționată pentru prima dată de către omul de știință german M. R. Bonsmann în anul 1934 sub denumirea de „*metoda fotocelulei*” [63], inițial proiectată pentru studii în domeniul farmacologiei. Această metodă are la bază o sursă de lumină incoerentă pentru iluminarea țesutului uman și o fotodiodă pe post de detector optic al fluxului luminos de după interacțiunea cu acesta. Cercetătorul Alrick B. Hertzman a preluat aceasta tehnică neinvazivă pentru investigații în domeniul fiziologiei umane, cu precădere în studiul comportamentului vascular periferic [64, 65].

### 4.1 Modelul optic al deformației eritrocitelor

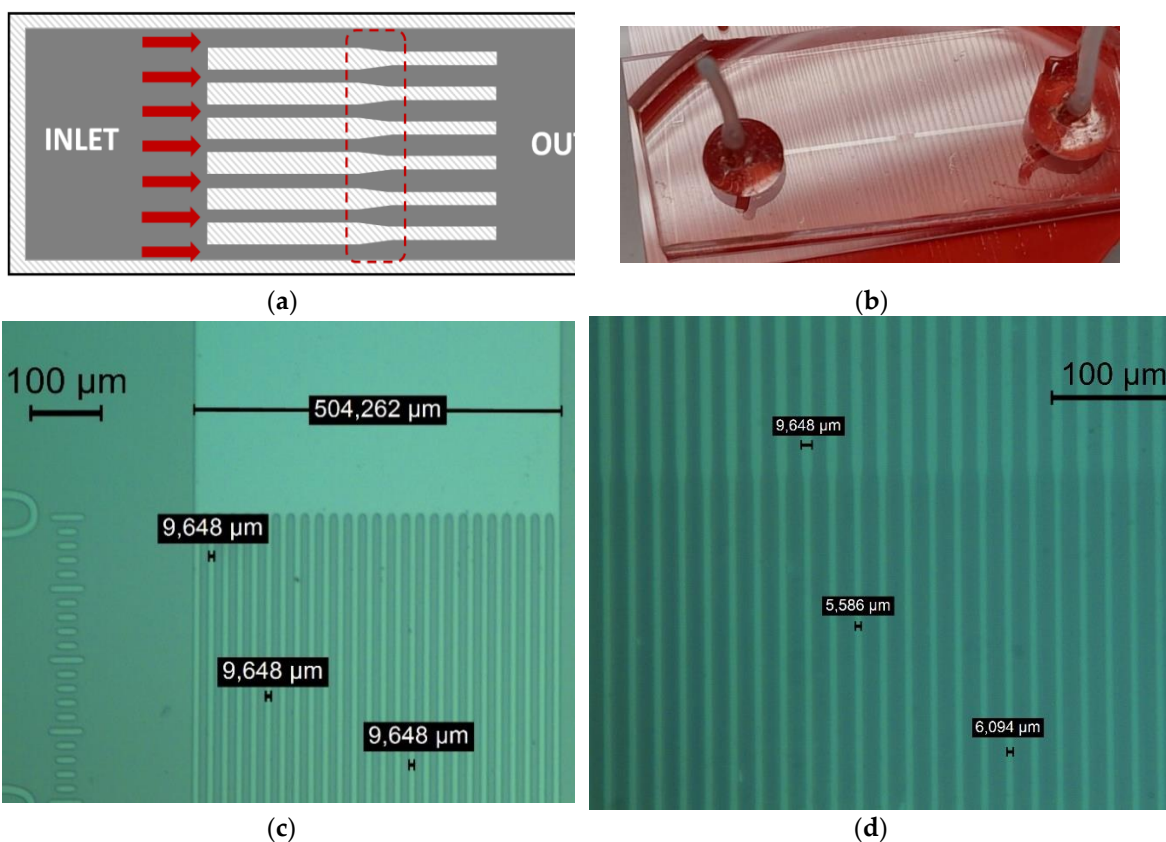
Așezarea în funcție de profilul vitezei va supune întreaga structură a eritrocitelor la forțe mecanice, în special cele de deformare. Precum s-a prezentat anterior cel mai important comportament în analiza de față este dat de abilitatea deformării reversibile. Studii relevante [82, 83] au validat acest caracter nu numai în condiții de curgere continue precum regimul microcirculației, dar și în condiții tranzitorii precum zonele de joncțiuni din rețeaua capilară, Figura 4.6 (a) și (b).



**Figura 4.6** Evidențe ale deformării eritrocitelor în capilare: (a) deformarea între regimul microcirculației (chenar roșu) și cel al macrocirculației (chenar albastru), (b) gradul de deformare în funcție de viteza de deplasare și diametrul capilarului.

### 4.1.1 Procedeu experimental

Pentru a clarifica originea semnalului PPG și a defini un model funcțional în acest scop, s-a proiectat un studiu experimental al deformării celulelor roșii într-o rețea capilară sintetică, in vitro [A1]. Canalele sintetice au fost concepute special pentru a imita patologia umană, cu accent deosebit pe două lățimi: 10  $\mu\text{m}$  și 6  $\mu\text{m}$ . O zonă de tranziție a fost incorporată între regiuni, ilustrată în Figura 4.7 (a) cu chenar roșu întrerupt. Lungimea fiecărui tip de canal s-a proiectat la valoarea de 500  $\mu\text{m}$  pentru a imita dimensiunea unui capilar uman real.



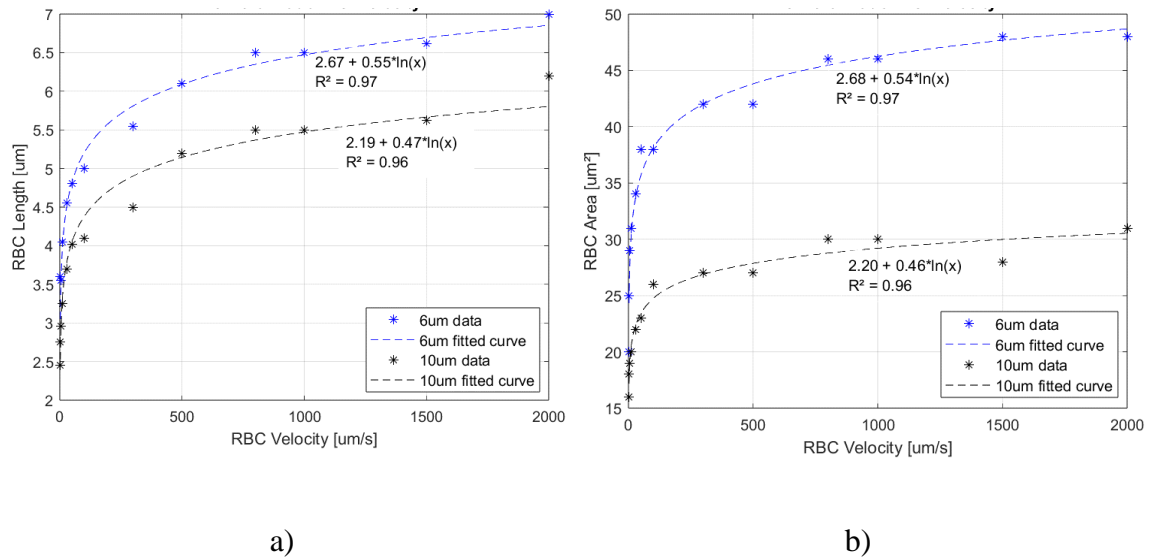
**Figura 4.7** Caracteristicile rețelei de capilare sintetice: (a) conceptul modelului, (b) rezultatul implementării fizice, (c) rețeaua capilarelor cu diametrul de 10  $\mu\text{m}$ , (d) rețeaua capilarelor cu diametru de 6  $\mu\text{m}$ .

### 4.1.2 Rezultate experimentale

Rezultatele experimentului sunt prezentate sub forma comportamentului deformării, caracterizate prin lungimea finală și suprafața laterală corespunzătoare în raport cu viteza de deplasare a RBC. Cu toate acestea, datorită cheagurilor de eritrocite rezultate din efectul de adeziune la peretele materialului PDSM, unele microcanale au devenit disfuncționale dezactivând astfel zonele ROI prezentate. Acest efect nedorit a crescut valoarea inițială a

vitezei de bază, deoarece rata de curgere s-a redistribuit către căile disponibile. Chiar dacă acest dezavantaj a scăzut capacitatea de urmărire a deplasării eritrocitelor, experimentul a fost repetat pe mai multe seturi de microcanale astfel încât s-au colectat suficiente date pentru scopul de față.

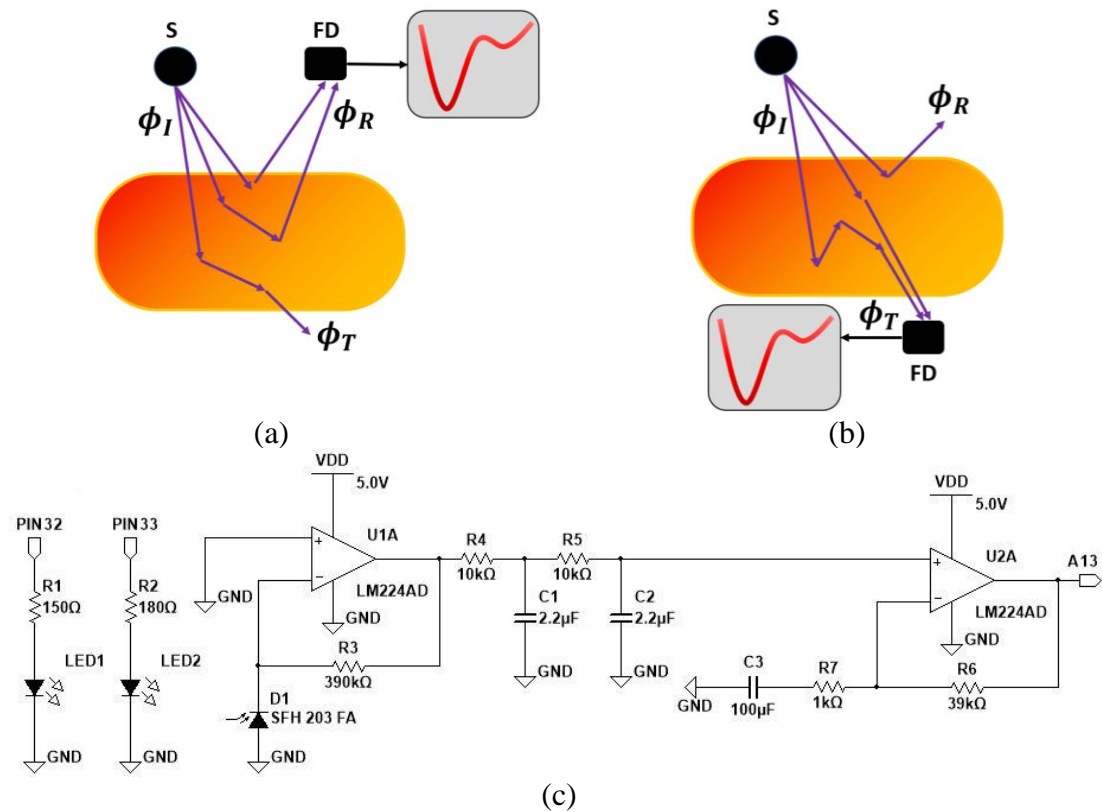
În Figura 4.9 (a), primul parametru semnificativ, lungimea medie a RBC, este reprezentată în funcție de vitezele de curgere măsurate. Se observă într-un prim caz că elongația celulară se conformează unei dependențe logaritmice precum este evidențiată de funcția de interpolare aferentă.



**Figura 4.9** Funcția rezultată a deformării eritrocitelor: (a) deformarea lungimii, (b) deformarea ariei laterale.

## 4.2 Modelul optic PPG

Tehnica fotoplețismografiei (PPG) este o tehnologie optoelectronică veche de aproximativ un secol, menționată pentru prima dată de către omul de știință german M. R. Bonsmann în anul 1934 sub denumirea de „metoda fotocelulei” [63], inițial proiectată pentru studii în domeniul farmacologiei. Această metodă are la bază o sursă de lumină incoerentă pentru iluminarea țesutului uman și o fotodiodă pe post de detector optic al fluxului luminos de după interacțiunea cu acesta. Cercetătorul Alrick B. Hertzman a preluat aceasta tehnică neinvazivă pentru investigații în domeniul fiziologiei umane, cu precădere în studiul comportamentului vascular periferic [64, 65]. Senzorul PPG poate fi configurat în două moduri, în funcție de planul de amplasare a celor două elemente optoelectronice în raport cu țesutul uman, precum este ilustrat în Figura 4.1 a):



**Figura 4.1** Arhitecturi ale tehnicii PPG: (a) modul reflectiv, (b) modul transmisiv, c) schema electrică uzuală pentru procesarea semnalului optoelectronic.

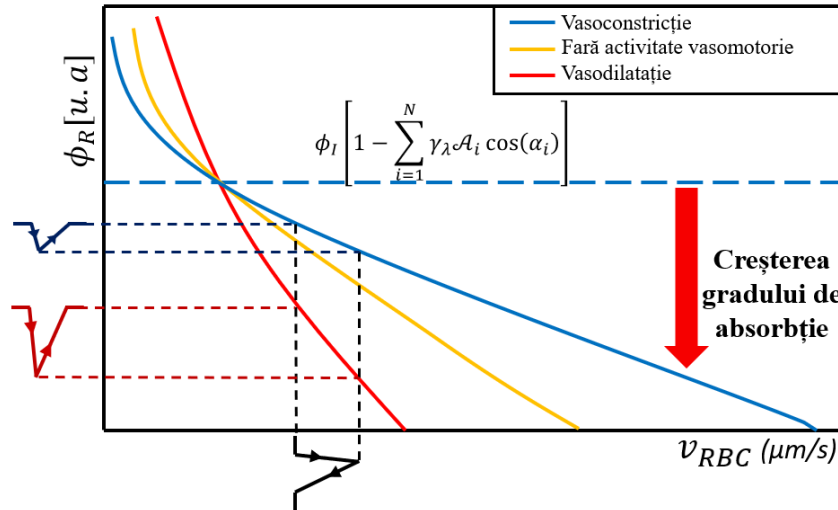
## 4.2.1 Funcția de transfer

Pentru a dezvolta un modelul matematic al tehnicii PPG se vor utiliza rezultatele anterioare ale experimentului practic dar se va face apel și la ramura radiometriei din domeniul fizicii aplicate [91, 92].

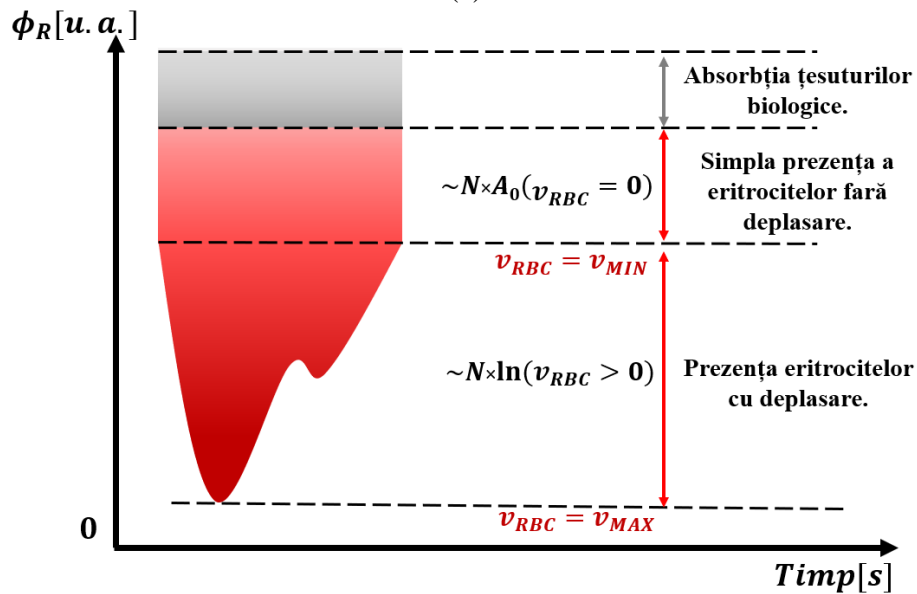
Relația matematică rezultată ce definește corespondența între partea mecanică (deformare) și cea optică (absorbție și reflexie) este, de fapt, o funcție de transfer, așa se ilustrează în Figura 4.11 (a). Numărul de eritrocite, reprezentat de obicei prin activitatea vasomotorie, va defini panta funcției de transfer. Pentru a pune în evidență contribuția acestui parametru în vederea morfologiei semnalului PPG s-au presupus două cazuri prin aplicarea unui stimul mecanic (reprezentat printr-o formă de undă de culoare neagră):

- În cazul vasoconstricției (reprezentat de funcția de culoare albastră), semnalul optic înregistrat va avea o amplitudine redusă față de stimulul incipient. Acest scenariu al activității vasomotorii are un efect de atenuare al semnalului înregistrat. Studii relevante în domeniul interpretării semnalului [98, 99] au raportat amplitudini PPG foarte reduse ce duc la îngreunarea unei detecții corecte a ciclului cardiac.

- În cazul vasodilatației (reprezentat de funcția de culoare roșie), semnalul optic înregistrat va avea o amplitudine elevată față de stimulul incipient. Acest scenariu al activității vasomotorii are un efect de amplificare al semnalului înregistrat.



(a)



(b)

**Figura 4.11** Conversia între deformarea eritrocitelor și semnalul PPG rezultat: a) funcția matematică de transfer, b) interpretarea semnalului PPG în timp.

#### 4.2.2 Desincronizarea semnalului PPG

Modelul optic prezentat anterior caracterizează comportamentul evenimentelor fizice dintr-un singur capilar. În realitate, tehnica optică de față provine dintr-un efect de fractal precum urmează:

- Fiecare globulă roșie este o sursă principală de semnal PPG asociat întrucât gradul deformației este individual.
- Fiecare capilar va avea asociat la rândul său un semnal PPG global, rezultat din semnalele individuale dar suprapuse ale RBC ce îl tranzitează.
- Fiecare regiune a sistemului periferic va avea asociat la rândul său un semnal PPG global, rezultat din semnalele individuale dar suprapuse capilarelor sub analiză.

### **4.2.3 Surse de zgomot în semnalul PPG**

Într-un caz ideal în care circulația periferică, prin rețeaua de capilare, este stabilă și nealterată, semnalul PPG rezultat va fi stabil de asemenea, conform ecuației propuse a modelului. Precum s-a discutat anterior, în realitate, comportamentul biologic este mai complex fiind dat într-o primă instanță de către buclele de feedback.

Analizând circulația într-un capilar, un efect ce are loc pe durata unui ciclu cardiac și influențează caracteristica ecuației propuse este dat de fluctuația numărului de eritrocite per volumul analizat. Astfel, variația vitezei de curgere nu numai că va elonga forma inițială a celulelor dar și va crea efecte de rarefiere și de aglomerare. Înaintea fazei sistolice, în starea vitezei bazale, eritrocitele vor compune o densitate de referință per volumul de analiză. În timpul momentului de maximă presiune, în starea vitezei maxime, fluxul crescut va induce un efect de aglomerare, deci densitatea per volumul de analiză va crește în raport cu valoarea de referință.

## **4.3 Similitudinea între semnalul ART și PPG**

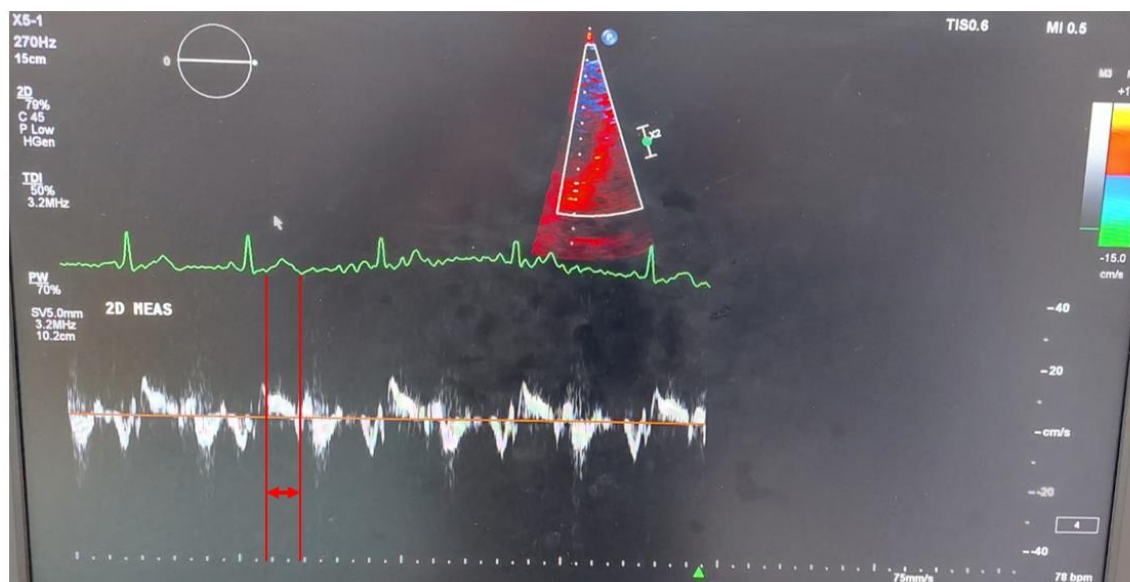
Dezvoltarea modelului mecanic al circulației sanguine cât și al modelului optic a fotopletismografiei, scot în evidență posibilele aplicații medicale în contextul prelucrării digitale. Întrucât tehnica PPG are avantajul de a fi încorporată în dispozitivele portabile precum ceasuri sau brățări inteligente, poate moșteni măsurători din domeniul cardiovascular prezentat în lucrarea de față ce se execută cu dispozitivele tradiționale. Precum s-a arătat anterior, parametrul cauzal și comun pentru presiunea arterială și cel fotopletismografic este debitul sanguin.



# Capitolul 5

## Aplicații medicale pe baza tehnicii PPG

Investigațiile derulate în lucrarea de față asupra circulației periferice, prin definirea unui model mecanic și unul optic aferent, creează baza dezvoltării de aplicații medicale în scopul monitorizării hemodinamice. Precum s-a analizat în capitolele precedente, viteza circulației sangvine concomitent cu comportamentul impedanței dinamice sunt factorii cauzali ce duc la apariția semnalului ART dar și a celui PPG. Astfel, între cele două tipuri de semnale ce se măsoară cu tehnici electronice, există exclusiv o relație de corelație și nu una de cauzalitate. Însă această afirmație nu invalidează tehnica PPG în a extrage informații cardiovasculare, precum s-a susținut cu studiul de similitudine.



*Figura 5.1 Captura ecografie tip TDI cu evidențierea timpului de ejecție ventriculară (delimitare cu liniile de culoare roșie).*

### 5.1.1 Definirea limitelor LVET

Conform diagramei cardiovasculare și a celor prezentate anterior, componenta TDW caracterizează activitatea de închidere a valvelor semilunare. Ca efect, fenomenul de WH

negativ va induce o disturbantă a vitezei de curgere ce se va reflecta și asupra presiunii arteriale.

Întrucât pe baza semnalelor ART și PPG, componenta TDW caracterizează efectul WH negativ dar nu și momentul exact al închiderii valvelor semilunare, toate cele 3 puncte definite vor fi analizate. Adicional, se va considera și primul punct asociat componentei dicrotice (NOTCH) deoarece în studii relevante se raportează ca de fapt acest parametru coincide cu timpul LVET [107, 108, A4]. În contextul lucrării de față, pe baza modelelor definite, aceasta informație este invalidă de aceea se va analiza comparativ cu parametrii TDW.

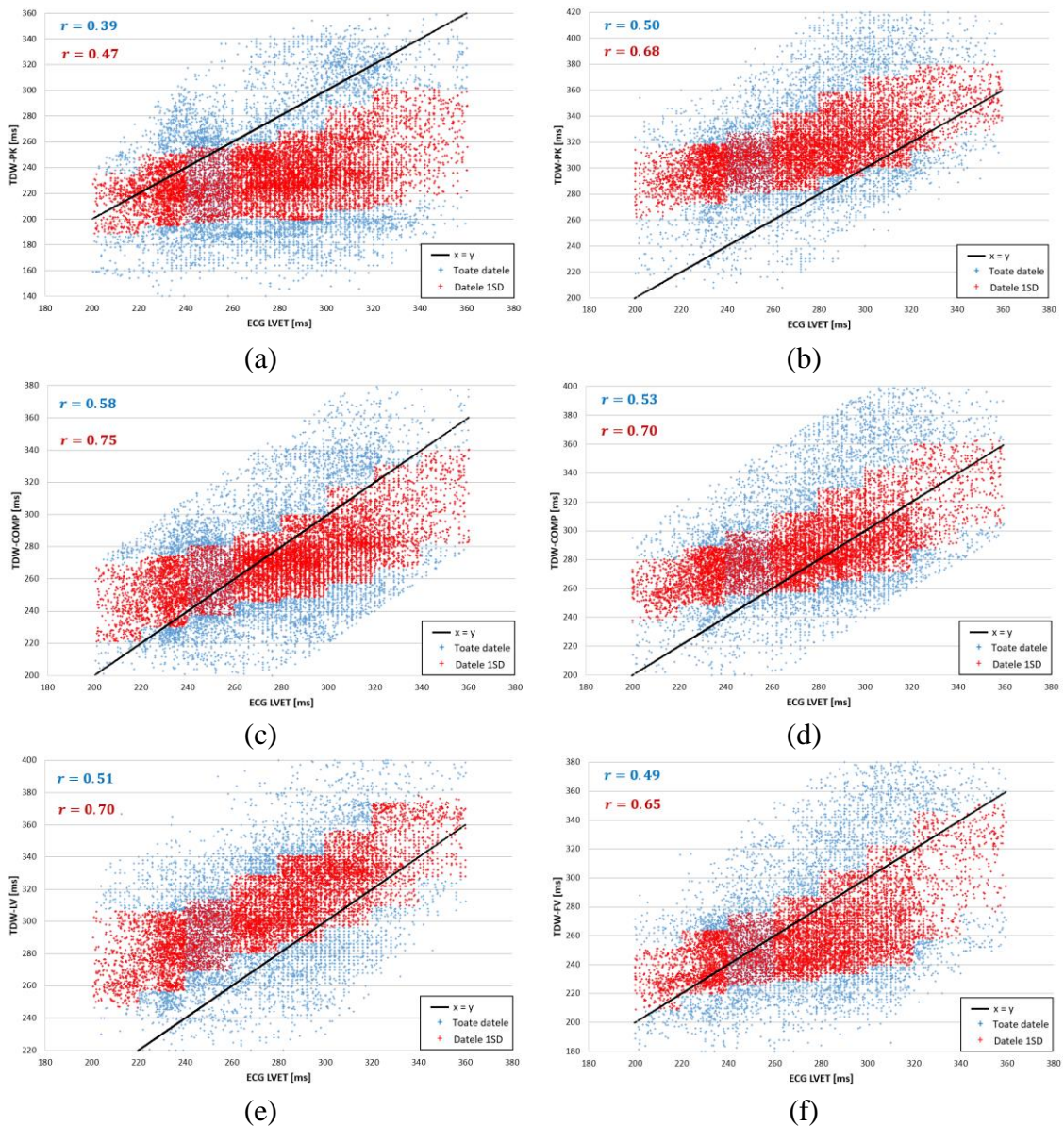
### **5.1.2 Rezultatele determinării LVET**

Rezultatele final unificate sunt prezentate vizual prin diagrame de dispersie, precum sunt ilustrate în Figura 5.5 , și de asemenea susținute de valori numerice, descrise în Tabelul 5.1 și 5.2. Pentru o mai bună interpretare a rezultatelor, digrama de dispersie prezintă și valorile 1 sigma (valorile ce alcătuiesc o pondere de 68% din totalul populației) pe ferestre nesuprapuse de durată a 20 ms. Astfel, sunt definite 8 regiuni în intervalul de analiză 200 ms - 360 ms. Ambele seturi de date sunt susținute și de către coeficientul de corelație de tip Pearson, evidențiat cu culoarea asociată.

Pentru semnalul ART, trendul punctelor de referință selectate este similar cu rezultatul intermediar al cazurilor individuale. Componenta de semnal, TDW\_PK, subestimează LVET real, așa cum arată valorile SD izolate. Deci, contrar așteptărilor definite anterior, indică neîncheierea fazei de închidere a valvelor semilunare. Pe de altă parte, ultima componentă, TDW\_LV, formează un rezultat supraestimat, ceea ce înseamnă că faza închiderii s-a încheiat deja. Prin urmare, în cazul semnalului ART, se indică momentul real de închidere a valvelor semilunare ca având loc între punctele TDW\_PK și TDW\_LV. Prin evaluarea parametrului TDW\_COMP, punctele de date obținute au o regiune largă de suprapunere peste linia de identitate a LVET-ului. Deci, prin introducerea acestui parametru compus se obține o aproximare mai bună a momentului exact de închidere a valvelor. Această afirmație este susținută de către coeficient de corelație Pearson ce atinge valoarea maximă de 0,58 raportat la performanța celorlalte componente. În cazul valorilor izolate cu metod 1 sigma, parametrul TDW\_COMP a obținut un factor R de 0,70.

Pentru semnalul PPG, consistența componentelor TDW urmează un trend identic ca în cazul celui ART. De această dată, prima componentă, TDW\_FV, subestimează durata reală de timp LVET, iar TDW\_PK are efectul opus de supraestimare. Acest rezultat este dat de către efectul întârzierii prin sistemul arterial, deci disturbanta detectată în semnalul optic se va manifesta mult mai târziu decât cea manifestată în apropierea inimii. Din nou, parametrul compus TDW\_COMP, calculat ca media de timp a celor două puncte anterior menționate, obține performanța maximă, cu un coeficient R de 0,53 și 0,70 în cazul

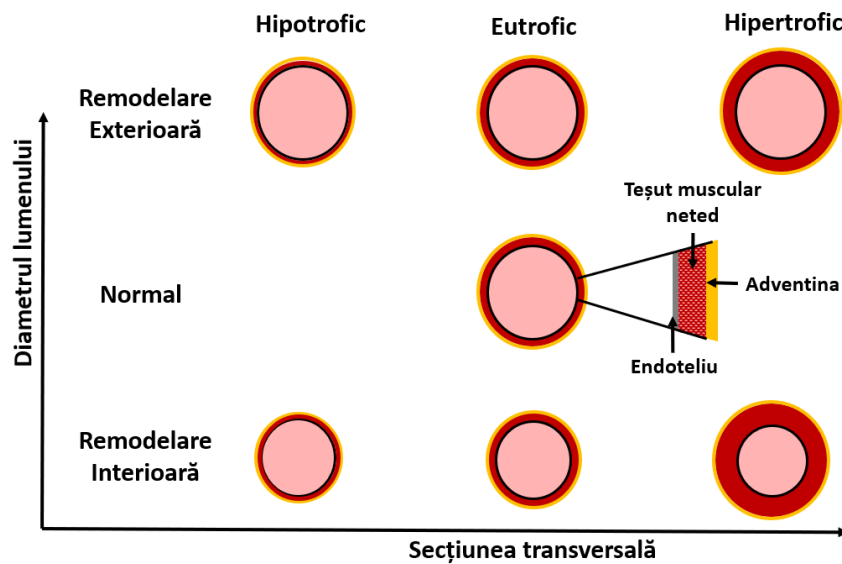
valorilor 1 sigma. Aceste rezultate sugerează fezabilitatea metodei PPG pentru determinări hemodinamice ce sunt caracterizate în domeniul timp. Performanța mai ridicată a estimării pe baza semnalului ART este una predictivă în contextul celor discutate, întrucât semnalul provine zona centrală a rețelei arteriale. Deci, pentru evaluarea LVET cu ajutorul PPG este necesară o atenție sporită în timpul etapei de procesare a semnalului pentru a îmbunătăți acuratețea.



**Figura 5.5** Rezultatele componentelor TDW in populatie in raport cu durata LVET: TDW\_PK in (a) ART si (b) PPG, TDW\_COMP in (c) ART si (d) PPG, TDW\_IV in (e) ART si (f) PPG.

## 5.2 Aplicația 2: Detectia binară a stării hipertensive

Un alt parametru hemodinamic în evaluarea stării de sănătate este reprezentat de către presiunea arterială. Precum s-a analizat în secțiunile precedente, această mărime fizică este rezultatul interacțiunii dintre deplasarea masei sangvine prin sistemul arterial și impedanța asociată cu o caracteristică dinamică. Presiunea arterială este monitorizată într-o primă instanță în spațiul clinic, în special pe durata intervențiilor chirurgicale, fiind deci vitală în managementul pacientului [109, 110]. În afara acestui spațiu clinic, reprezintă de asemenea un marker important pentru prevenția, detecția și evoluția hipertensiunii, o disfuncție cardiovasculară caracterizată prin valori elevate ale acestui parametru.



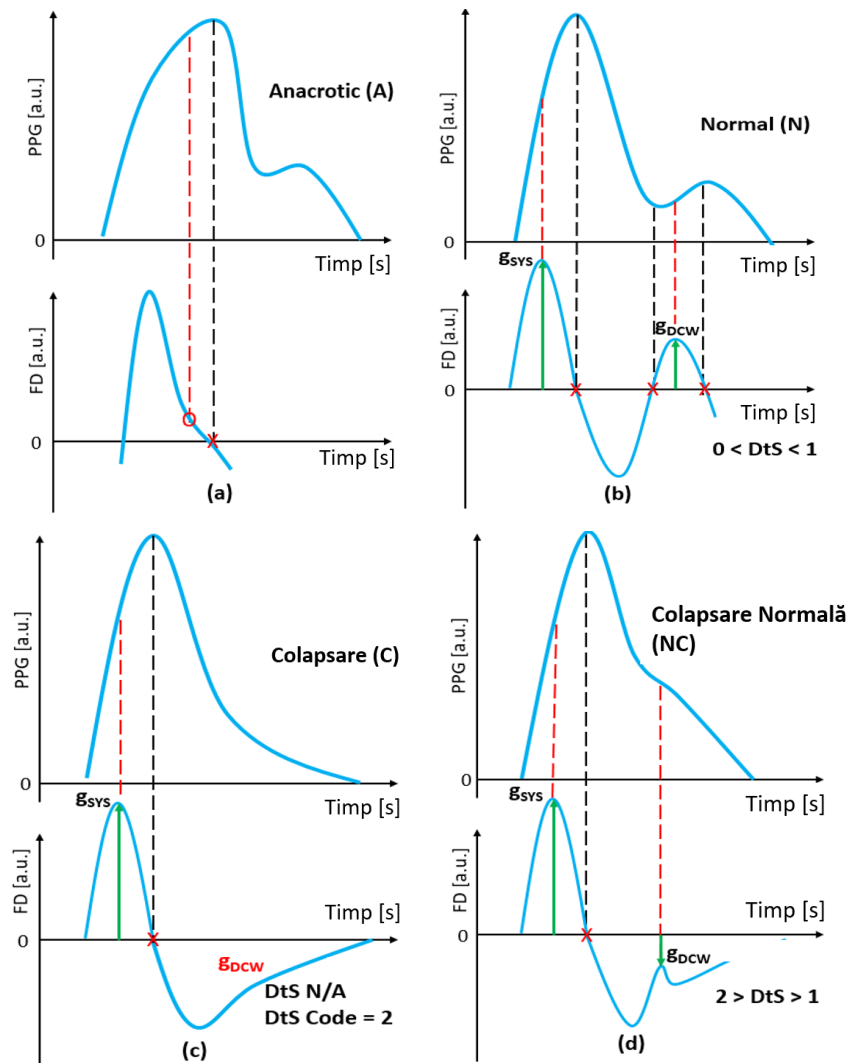
*Figura 5.6 Tipuri de remodelari vasculare.*

Din punct de vedere hemodinamic, remodelarea vasculară reprezintă o schimbare în timp a impedanței arteriale bazale. Ca efect, funcția asociată va avea o evoluție diferită față de cazul propriei rețele arteriale, inițial nemodelată. În condițiile claselor prezentate, remodelarea hipertrofică reprezintă o creștere cantitativă a impedanței arteriale dinamice. Astfel, debitul sangvin ce tranzitează sistemul alterat va conduce la o presiune arterială crescută. În cazul scenariului mecanismului deficitar al angiogenezei, densitatea redusă a capilarelor este echivalentă din punct de vedere electric cu scăderea numărului de rezistențe în configurație paralelă. Ca efect, sursa de pompare (inima) va vedea o impedanță de lucru crescută dată de sistemul arterial. Altfel spus, reducerea spațiului disponibil (volumul global al rețelei) necesar evoluției debitului, se va reflecta printr-un stres adițional exercitat asupra pereților vaselor de sânge. Din nou, interacțiunea dintre volumul sangvin și impedanța totală a sistemului circulator va duce la o presiune arterială elevată.

## 5.2.1 Cuantificarea detecției stării hemodinamice

Pentru a obține un spectru larg informațional cu privire la caracteristica morfologică a semnalului PPG, s-au evaluat diferite baze de date. Metoda de abordare pentru a dezvolta aplicația dorită s-a bazat pe următorii pași:

- Definirea de clase de semnal prin metoda grupării în funcție de observațiile datelor electronice.
- Pre-evaluarea claselor definite în populație în scopul unei posibile diferențieri informaționale.
- Evaluarea claselor în individ concomitent cu investigațiile premergătoare folosind tehnici de Machine Learning.



**Figura 5.8** Clasele morfologice definite pe baza componentelor de semnal: a) clasa A, b) clasa N, c) clasa C, d) clasa NC.

## 5.2.2 Rezultatele detecției hemodinamice binare

Evaluarea stării hemodinamice exclusiv pe procesarea semnalului PPG este necesară a fi una relativă în cadrul caracteristicilor de semnal analizate. Aceasta abordare este indicată de natura semnalului optic concomitent cu corelația acestuia cu informația hemodinamică însă de natură mecanică. Deci, evaluările strict absolute în contextul de față reprezintă o tehnică eronată în vederea evaluării comportamentului cardiovascular.

*Tabelul 5.7 Performanțele arhitecturilor ML în cazul combinațiilor de clase*

Parametru	Model	Recuperare [%]	Specificitate [%]	Acuratețe [%]	Precizie [%]	Scor F1	AUC
A, DtS	Ensemble	61	59	62	54	0.58	0.61
NC, DtS	Gaussian SVM	57	62	60	72	0.63	0.58
C, DtS	Gaussian SVM	60	59	58	56	0.58	0.63
A, N	Weighted KNN	56	66	59	81	0.66	0.60
A, N, DtS	Gaussian SVM	61	60	60	58	0.60	0.61
A, NC, DtS	Ensemble	59	59	61	58	0.59	0.60
A, N, NC	Naive Bayes	56	59	58	65	0.60	0.60
A, N, NC, DtS	Ensemble	61	61	63	59	0.60	0.62
A, N, NC, C, DtS	Ensemble	61	61	62	60	0.61	0.60

Pentru aplicația de față, s-au definit independent 4 clase morfologice rezultate în urma investigației în rândul populației dar și în urma analizei mecanice cu privire la comportamentul hemodinamic. Această tehnică reprezintă un punct de pornire pentru detecția episoadelor hipertensive ce duc la predispoziții disfuncționale ale sistemului arterial.

# Capitolul 6

## Concluzii

Lucrarea de față a prezentat confluența între domeniul tehnologiei informației, cu cel al fiziologiei umane și a fizicii aplicate în acest sens. Astfel, s-a abordat o tendință de actualitate și în continuu progres, cea a tehnologiilor electronice neinvazive în scopul monitorizării a stării de sănătate. Această direcție este reprezentată preponderent de către dispozitivele portabile inteligente precum: ceasuri, brățări, inele și plasturi. Pentru a dezvolta algoritmi de procesare a informației ce converg în aplicații medicale noi sunt necesare investigații și analize interdisciplinare. Cea mai reprezentativă și de actualitate tehnologie optoelectronică în acest context este fotoplețismografia (PPG).

Maturitatea în continuă creștere a acestei tehnologii neinvazive lasă loc cercetării și dezvoltării de noi tehnici de procesare a semnalului incluzând algoritmi noi în scopul factorului decizional. În plus, evoluția în domeniul senzorilor și al dispozitivelor de comunicare a datelor deschide calea către monitorizarea continuă și non-invazivă a pacienților în timp real. Integrarea acestor tehnologii în sistemele de sănătate poate contribui semnificativ la îmbunătățirea managementului bolilor cronice, reducerea costurilor și creșterea accesului la îngrijiri de calitate. Totuși, cu toate avantajele pe care le aduc, tehnologiile neinvazive de monitorizare ridică și anumite provocări, precum asigurarea confidențialității datelor, validarea clinică și integrarea lor în practica medicală curentă.

În concluzie această teză prezintă abordări originale în domeniul procesării și interpretării ale semnalelor biomedicale în format digital. Investigațiile desfășurate au adus un grad de noutate cu privire la înțelegerea corelației dintre comportamentul cardiovascular și morfologia formelor de undă înregistrare. De asemenea, cu ajutorul modelelor matematice propuse s-au definit posibile aplicații medicale rezultate ale tehnicii PPG, cu un grad ridicat de confidență.

### 6.1 Rezultate obținute

Interpretarea semnalelor digitale în vederea testării tehnicilor neinvazive de măsură, în scopul extragerii și interpretării de informații cardiovasculare, s-a evaluat etapizat. Prin acest tip de abordare s-a prezentat originea semnalelor asociate sistemului arterial și implicațiile acestora în vederea unei procesări digitale.

În al doilea capitol al tezei, punctul incipient investigației a fost reprezentat de interpretarea semnalului electric al presiunii arteriale (ART). Informația mecanică ce este translatată digital sub formă de semnal electric, prezintă o morfologie unică rezultată din procesul circulației sangvine în cadrul sistemului arterial. Parametri fizici reprezentativi acestui proces biologic, debitul sangvin, presiunea și impedanța arterială, modulează forma semnalului înregistrat. Astfel, un sistem circulator caracterizat de o impedanță crescută va crea un semnal cardiovascular nu doar cu o amplitudine elevată, dar și cu gradienti rapizi. Analizând dependența dintre procesele cardiovasculare și informația digitală achiziționată, atât pe cale individuală cât și din constatările menționate în literatură, s-a definit un model matematic în scopul predicției.

Un rezultat important derivat din acest model este dat de comportamentul dinamic al impedanței arteriale. O primă caracteristică a naturii nelineare este dată de prezența unui punct de funcționare optim (procesul circulator) astfel încât transportul sangvin să se desfășoare cu un grad de maximă eficiență. Acest comportament nelinear promovează recuperarea rapidă a procesului circulator în cazul unei deficiențe hemodinamice. În plus, are și rolul de a limita o posibilă evoluție nefavorabilă ce ar duce la disfuncții critice ale sistemului arterial. Prin urmare, abstractizarea funcționării a sistemului circulator cu analogia legii lui Ohm este fundamental greșită, neglijând aspecte importante ale acestuia. Parametrul cauzal al procesului de circulație sangvină este reprezentat de către viteza de curgere. În urma interacțiunii cu impedanța de tip dinamic a sistemului va rezulta și apariția presiunii arteriale. În acest context, cel din urmă parametru nu va avea aceeași direcție de evoluție în raport cu cel cauzal.

În al treilea capitol, componentele semnalului electric derivate din comportamentul mecanic, TDW și DCW, apar în urma efectului Water Hammer, un fenomen superficial tratat în literatură în contextul sistemelor biologice elastice. Înțelegerea variabilității morfologiei de semnal în acest context, contribuie la dezvoltarea de noi algoritmi de detecție și de decizie în scopul evaluării stării hemodinamice ale pacientului. Influențele externe precum procesul respirator influențează local comportamentul sistemului arterial și deci modulează forma semnalului înregistrat. Înțelegerea clară a morfologiei rezultate reprezintă o precondiție pentru procesarea semnalului PPG pentru o monitorizare cardiovasculară neinvazivă în sinergie cu tehnologiile portabile.

În cel de-al patrulea capitol s-a investigat originea semnalului optoelectronic PPG cu suportul unui experiment practic. Contrar modelelor actuale propuse în literatură, semnalul este efectul dintre interacțiunea luminii incidente cu deformarea mecanică a globulelor roșii (eritrocite) strict în regimul micro circulației. Acest efect al deformării se reduce odată cu fenomenul curgerii sangvine în vase cu diametrul mai mare decât dimensiunea fizică a globulelor. Legea logaritmică care guvernează acest mecanism conține o saturație a deformării la viteze mai mari ale fluxului. Prin urmare, morfologia semnalului optoelectronic este corelată cu comportamentul hemodinamic prin intermediul unei funcții de transfer, definite în cadrul lucrării de față. Întrucât fiecare ciclu cardiac modulează debitul sangvin diferit în concordanță cu buclele de feedback biologice,



semnalul PPG va avea o natura cvasi-staționară. Altfel spus, pe parcursul unei înregistrări electronice nu vor exista două perioade cu morfologie identică, caracterizată din punct de vedere numeric.

În ultimul capitol, intersecția dintre două investigații anterior menționate a convers într-un sens pragmatic, și anume dezvoltarea de aplicații medicale. Procesând și evaluând informațiile în format digital pe dimensiuni diferite de analiză, s-au prezentat două procedee de interpretare a semnalului PPG. Primul procedeu se bazează exclusiv pe dimensiunea temporală, având ca obiectiv determinarea timpului de ejeție ventriculară, un parametru relevant în caracterizarea performanței cardiace. Utilizarea semnalului optoelectronic în acest sens prezintă un grad ridicat de încredere chiar dacă anumite limitări tehnice sunt prezente. Acestea se pot diminua cu tehnici avansate de procesare de semnal, însă neexistând un sistem valid de pași de lucru în momentul de față, metodele sunt alese la liberul arbitru. Cea de-a doua aplicație se bazează strict pe morfologia undei PPG, mai exact pe caracterizarea cantitativă a componentelor, accentul fiind pe cea dicrotică. Evaluând concomitent variația acestui parametru în rândul populației s-au definit 4 clase morfologice. Acestea reprezintă datele de intrare pentru un algoritm cu arhitectura de Machine Learning, pentru detecția episoadelor hipertensive. Rezultatele cu un grad de încredere mediu sugerează utilitatea semnalului PPG în scopul aplicației de față, însă o rafinare a claselor definite cât și dezvoltarea unei baze de date cuprinzătoare sunt necesare pentru creșterea acurateței.

Pe baza articolelor publicate ce au prezentat un gradului mare de originalitate, și al înțelegerii fenomenelor la granița dintre interpretarea semnalelor digitale și al domeniului cardiovascular am fost selectat ca revizor la reviste prestigioase (un număr de peste 15 revizii pe parcursul stagiului doctoral) [Anexa 2]. De asemenea, contribuțiile științifice aduse de către lucrarea de față fac scopul cererii de brevet cu nr. A00063/Feb-2024 [Anexa 3].

În concluzie lucrarea a prezentat perspective noi de procesare a semnalelor electrice asociate informației presiunii arteriale și a fotoplețismografiei. Originea componentelor primare de undă a fost definită în acest sens contribuind la o înțelegere mai clară a proceselor hemodinamice. Rezultatele obținute reprezintă fundamentul de bază pentru a defini noi markeri cardiovasculari dar și noi tehnici de interpretare morfologică în vederea unei monitorizări îmbunătățite a stării de sănătate. Cu precădere, se pune accent pe dezvoltarea tehnologiilor neinvazive, precum PPG, întrucât popularitatea acestuia a crescut odată cu tendința ascendentă a dispozitivelor portabile inteligente.

## 6.2 Contribuții originale

Pe parcursul cercetării în scopul lucrării de față, au fost aduse contribuții semnificative în domeniul procesării și interpretării a semnalelor electrice asociate monitorizării fiziologiei umane, cu precădere în domeniul hemodinamic și cardiovascular:

[CO-1] Dezvoltarea unui model mecanic funcțional ce corelează scenariile cardiovasculare cu forma de semnal ART digital asociat.

[CO-2] Definirea parametrilor hemodinamici primari ce conduc la modularea semnalului ART.

[CO-3] Definirea originii componentelor de semnal, DCW și TDW, ce se reflectă și în morfologia semnalului ART.

[CO-4] Caracterizarea componentelor TDW și DCW în scopul interpretării morfologiei formei de undă.

[CO-5] Proiectarea și desfășurarea experimentului practic al presiunii arteriale externe induse pentru analiza influențelor externe asupra morfologiei semnalului digital.

[CO-6] Definirea tehnicilor de izolare informațională a datelor digitale pentru diminuarea erorilor sistematice.

[CO-7] Derularea experimentului practic, studiul deformabilității eritrocitelor, în vederea înțelegerii originii semnalului PPG.

[CO-8] Dezvoltarea unui model mecanic funcțional al originii semnalului optoelectronic PPG.

[CO-9] Caracterizarea formei de semnal PPG, rezultată în urma scenariilor cardiovasculare cuprinzând și înțelegerea morfologiei specifice.

[CO-10] Definirea unei funcții de transfer între natura mecanică a circulației sangvine și cea optoelectronică a semnalului asociat.

[CO-11] Caracterizarea limitărilor tehnice ce contribuie la apariția erorilor sistematice în urma procesării semnalului PPG.

[CO-12] Derularea testului de fezabilitate dintre semnalul ART și PPG în scopul extragerii informației cardiovasculare pe căi optoelectronice.

[CO-13] Definirea claselor morfologice de semnal și analiza prevalenței a acestora în populație.

[CO-14] Proiectarea de algoritmi software, cu statut de proprietate intelectuală (IP), în vederea extragerii punctelor fiduciale ale semnalelor electrice ART și PPG.

[CO-15] Proiectarea de algoritmi software, cu statut de proprietate intelectuală (IP), în vederea determinării timpului de ejecție ventriculară (LVET).

[CO-16] Proiectarea unei arhitecturi de tip Machine Learning pe baza semnalului PPG, cu statut de proprietate intelectuală (IP), în vederea factorului decizional asupra stării hipertensive.

[CO-17] Depunerea cererii de brevet cu nr. A00063/Feb-2024 [Anexa 3] în urma cunoștințelor dobândite asupra domeniului optoelectronic al procesării și interpretării semnalului PPG.

## 6.3 Lista lucrărilor originale

### 6.3.1 Articole științifice indexate in Jurnale Științifice Internaționale

[A1] Red Blood Cells' Area Deformation as the Origin of the Photoplethysmography Signal,

*Evdochim, L (Evdochim, Lucian)*; Chiriac, E (Chiriac, Eugen) ; Avram, M (Avram, Marioara) ; Dobrescu, L (Dobrescu, Lidia) ; Dobrescu, D (Dobrescu, Dragos) ; Stanciu, S (Stanciu, Silviu) ; Halichidis, S (Halichidis, Stela). Dec 2023 , **SENSORS** . Volume23 Issue23, eISSN.1424-8220, IDS Number AI9A8, DOI 10.3390/s23239515, **WOS:001117942900001**, Five Year **Impact factor 4.1** , *Category Quartile Q2*.

[A2] Left Ventricular Ejection Time Estimation from Blood Pressure and Photoplethysmography Signals Based on Tidal Wave,

*Evdochim, L*; L. Dobrescu; D.Dobrescu' S.Stanciu; S. Halichidis, Oct 2023 | **APPLIED SCIENCES-BASEL**, Volume 13, Issue 19, eISSN 2076-341, IDS Number U2TQ 9, DOI 10.3390/app131911025, **WOS:001083382900001**, Five Year **Impact factor 2.9**, *Category Quartile Q2*.

[A3] Hypertension Detection Based on Photoplethysmography Signal Morphology and Machine Learning Techniques,

*Evdochim Lucian*, Dragoș Dobrescu, Stela Halichidis, Lidia Dobrescu, Silviu Stanciu, **APPLIED SCIENCES-BASEL**, Volume 13, Issue 16, eISSN2076-3417, IDS Number 4B9ZE9, DOI 10.3390/app12168380, **WOS: 000846124700001**, Five Year **Impact factor 2.9**, *Category Quartile Q2*.

[A4] Roadmap of Photoplethysmography Technology in Advanced Cardiovascular Assessment,

*Lucian Evdochim*, Adrian Florescu, Lidia Dobrescu, Romanian Journal of Military Medicine, Volume 127, Issue2, Published Feb 2024, ISSN 1222-5126, eISSN 2501-2312, <https://doi.org/10.55453/rjmm.2024.127.5.10>, în curs de indexare, Five Year **Impact factor 0.3**

[A5] OSIM: A00063/Feb2024, Senzor neinvaziv pentru estimarea vitezei de curgere sangvină în microcirculație,

*Lucian Evdochim*

### 6.3.2 Articole științifice indexate in baza Clarivate-Web of Science

[B1] Reflection Coefficient in Pressure Pulse of Human Blood Flow,

*L. Evdochim*; Aleksei E. Zhdanov; Vasiliu I. Borisov; D. Dobrescu. 2020 13th International Conference on Communications (COMM). Year: 2020 | Conference Paper | Publisher: IEEE, ISBN 978-1-7281-5611-8, IDS Number BQ6NO, DOI 10.1109/comm48946.2020.9142027, **WOS:000612723900011**.

[B2] Blood Mixers for Transfusion Therapy: Blood Flow Estimation Based on PPG Technique,

*L. Evdochim*; Aleksei E. Zhdanov; Vasiliu I. Borisov; D. Dobrescu; Leonid G. Dorosinsky. 2020 13th International Conference on Communications (COMM). Year: 2020 | Conference Paper | Publisher: IEEE, ISBN978-1-7281-5386-5, IDS Number BQ6NT, DOI 10.1109/comm48946.2020.9142037, **WOS:000612835700069**.

[B3] Blood Mixers for Transfusion Therapy: Method of Blood Flow Velocity Determination Based on Photoplethysmogram,

*Lucian Evdochim*; Aleksei E. Zhdanov; Vasiliu I. Borisov; Leonid G. Dorosinsky. 2020 Ural Symposium on Biomedical Engineering, Radioelectronics and Information Technology (USBREIT). Year: 2020 | Conference Paper | Publisher: IEEE, ISBN978-1-7281-5386-5, IDS Number, BQ6NT, DOI 10.1109/memea49120.2020.9137214, **WOS:000612835700069**.

[B4] OculusGraphy: Ocular Examination for Toxicity Evaluation Based on Biomedical Signals,

Zhdanov, AE; *Evdochim, L*; (...); Dorosinskiy, LG, 8th International Conference on E-Health and Bioengineering (EHB), 2020 INTERNATIONAL CONFERENCE ON E-HEALTH AND BIOENGINEERING (EHB), ISBN 978-1-7281-8803-4, ISSN 2575-5137, eISSN 2575-5145, IDS Number BR3FU, **WOS:000646194100158**.

[B5] Advanced Electro-Optical Analysis of Photoplethysmogram Signal,

*L. Evdochim*; D. Dobrescu; L. Dobrescu. 2019 IEEE 31st International Conference on Microelectronics (MIEL), ISBN 978-1-7281-3419-2, ISSN 2159-1660, IDS Number BP8HA, DOI 10.1109/miel.2019.8889633, **WOS:000565455600057**.

[B6] Transmural Pressure Evaluation from Blood Volume Optical Analysis.

*Lucian Evdochim*; Dragoș Dobrescu; Lidia Dobrescu; Stela Halichidis. 2019 E-Health and Bioengineering Conference (EHB). Year: 2019 | Conference Paper | Publisher: IEEE., ISBN 978-1-7281-2603-6, ISSN 2575-5137, eISSN 2575-5145, IDS Number BP5YO, DOI 10.1109/ehb47216.2019.8969929, **WOS:000558648300061**.

### 6.3.3 Articole științifice indexate în alte baze de date BDI

[C1] Dicrotic Notch Detection in Various Photoplethysmography Signals Morphologies, **Lucian Evdochim**; Dragos Dobrescu; Lidia Dobrescu; Alexandru Florin Săvulescu; Stela Halichidis. 2022 E-Health and Bioengineering Conference (EHB). Year: 2022 | Conference Paper | Publisher: IEEE, ISBN 978-166548557-9, DOI 10.1109/EHB55594.2022.9991651, **indexată SCOPUS**.

[C2] Blood Pressure and Photoplethysmography Waveform Classification by Signal's Morphology, **Lucian Evdochim**; Aleksei E. Zhdanov; Lidia Dobrescu; Dragos Dobrescu; Anton Yu. Dolganov. 2022 Ural-Siberian Conference on Biomedical Engineering, Radioelectronics and Information Technology (USBREIT). Year: 2022 | Conference Paper | Publisher: IEEE, ISBN 978-166548557-9, DOI 10.1109/EHB55594.2022.9991651, **indexată SCOPUS**.

[C3] Blood Pressure and Photoplethysmography Signal Pairs Characterization by Dicrotic Notch, **Lucian Evdochim**; Aleksei E. Zhdanov; Lidia Dobrescu; Dragos Dobrescu; Anton Yu. Dolganov. 2022 IEEE 23rd International Conference of Young Professionals in Electron Devices and Materials (EDM). Year: 2022 | Conference Paper | Publisher: IEEE, ISSN 23254173, ISBN 978-166549804-3, DOI 10.1109/EDM55285.2022.9855034 **indexată SCOPUS**.

[C4] Photoplethysmography Signal Behavior in Relation with External Stimuli: Temperature and Compression Force, **Lucian Evdochim**; Aleksei E. Zhdanov; Lidia Dobrescu; Dragos Dobrescu; Anton Yu. Dolganov. 2022 IEEE 23rd International Conference of Young Professionals in Electron Devices and Materials (EDM). Year: 2022 | Conference Paper | Publisher: IEEE, Conference Proceedings. ISSN 23254173, ISBN 978-166549804-3, DOI 10.1109/EDM55285.2022.9855035, **indexată SCOPUS**.

[C5] Data Analytics of BP-PPG Dataset: Noninvasive Blood Pressure Assessment by Using Photoplethysmography Fiducial Points, **Lucian Evdochim**; Aleksei E. Zhdanov; Lidia Dobrescu; Dragos Dobrescu. 2022 International Conference on Business Analytics for Technology and Security (ICBATS). Year: 2022 | Conference Paper | Publisher: IEEE, ISBN 978-166540920-9, DOI 10.1109/ICBATS54253.2022.9759027, **indexată SCOPUS**.

[C6] Development of a Weight Sensor Based on Strain Gauge Transducer, Zhdanov, Aleksei E.; **Evdochim, Lucian**; Dorosinskiy, Leonid G., IEEE Ural-Siberian Conference on Computational Technologies in Cognitive Science, Genomics and Biomedicine, CSGB 2021Novosibirsk, Yekaterinburg26 May 2021through 28 May

2021Code 170711 ISBN 978-166543149-1, DOI 10.1109/CSGB53040.2021.9496002, **indexată SCOPUS.**

[C7] Electric Drive Control System Based on a Reversible Motor Driver, Zhdanov, Aleksei E.; Dorosinskiy, Leonid G. Borisov, Vasiliu I.; ***Evdochim, Lucian;*** IEEE Ural-Siberian Conference on Computational Technologies in Cognitive Science, Genomics and Biomedicine, CSGB 2021Novosibirsk, Yekaterinburg26 May 2021through 28 May 2021Code 170711 ISBN 978-166543149-1, DOI 10.1109/CSGB53040.2021.9496025, **indexată SCOPUS.**

[C8] Blood Mixers for Transfusion Therapy:Photoplethysmogram application for blood velocity determination, ***Lucian Evdochim;*** Aleksei E. Zhdanov; Vasiliu I. Borisov; Dragos Dobrescu; Leonid G. Dorosinsky. 2020 IEEE International Symposium on Medical Measurements and Applications (MeMeA). Year: 2020 | Conference Paper | Publisher: IEEE, ISBN978-172815386-5, DOI 10.1109/MeMeA49120.2020.9137214, **indexată SCOPUS.**

[C9] Correlation Between Blood Pressure and Body Mass Index for Transfusion Therapy Setup, ***Lucian Evdochim;*** Vasiliu I. Borisov; Konstantin E. Negodyaev; Aleksei E. Zhdanov; Leonid G. Dorosinskiy. 2021 Ural Symposium on Biomedical Engineering, Radioelectronics and Information Technology (USBREIT), ISBN 978-172817691-8, DOI 10.1109/USBREIT51232.2021.9455034, **indexată SCOPUS.**

[C10] Group Delay Effect Analysis Between Arterial Blood Pressure and Photoplethysmography Waveforms, ***Lucian Evdochim,*** Dragos Dobrescu, Lidia Dobrescu, Silviu Stanciu, Stela Halichidis. 2023 E-Health and Bioengineering Conference (EHB), în **curs de indexare SCOPUS .**

[C11] Elastic Water Hammer Effect in Arterial Network: Origin of the Tidal and the Dicrotic Wave in Blood Pressure Waveforms, ***Lucian Evdochim,*** Aleksei E. Zhdanov, Anton Yu. Dolganov, Lidia Dobrescu, Dragos Dobrescu. 2024 Ural Symposium on Biomedical Engineering, Radioelectronics and Information Technology (USBREIT), în **curs de indexare SCOPUS .**

### **6.3.4 Alte participări la manifestări științifice**

[D1] Advances in Photoplethysmography Signal Processing for Blood Hypertension Management, ***Lucian Evdochim,*** Dragos Dobrescu, Stela Halichidis, Lidia Dobrescu, Silviu Stanciu, Doctoral Symposium on Electronics, Telecommunications & Information Technology 2023

## 6.4 Perspective de dezvoltare ulterioară

Domeniul prelucrării și interpretării semnalelor biomedicale digitale este unul dinamic care introduce permanent noi algoritmi de procesare. De asemenea extragerea informațiilor despre starea de sănătate și conversia lor în format digital conduce la dezvoltarea de noi senzori și arhitecturi de calcul.

Interpretarea semnalului electric al presiunii arteriale trebuie investigată și în alte scenarii reale în afara celor operatorii cuprinse în bazele de date folosite. Aici se numără monitorizarea pre și post operatorie unde pacientul nu se află sub influența medicației vasoactive. De asemenea, este necesară dezvoltarea unui sistem de detecție al componentelor de semnal, TDW și DCW, agreat într-o primă fază de jucătorii importanți în domeniul dat. Aici se încadrează și un factor de decizie cu privire la evaluarea stării hemodinamicii întrucât componenta TDW nu este mereu prezentă în forma de semnal, fiind nedetectabilă.

Investigațiile conduse în capitolul 3 cu privire la tehnica PPG reprezintă un punct de plecare pentru îmbunătățirea tehnologiei. O posibilă direcție este dată de reproiectarea sensorului optoelectronic astfel încât sensibilitatea detecției deformării eritrocitelor prin interacțiunii luminii sa fie îmbunătățită. De asemenea este nevoie de dezvoltarea unor algoritmi complecși ce pot detecta mișcările sensorului astfel încât să înlăture artefactele de semnal față de informația utilă.

Limitările tehnice ce apar în cadrul aplicațiilor medicale trebuie minimizezate pentru o acuratețe de decizională crescută. Un punct de plecare este reprezentat de evaluarea simultană a componentelor de semnal pentru a detecta stările hemodinamice și deci a aplica tehnici de compensare a parametrilor înregistrați.





## BIBLIOGRAFIE

1. Guk, K.; Han, G.; Lim, J.; Jeong, K.; Kang, T.; Lim, E. K.; Jung, J. Evolution of Wearable Devices with Real-Time Disease Monitoring for Personalized Healthcare. *Nanomaterials* **2019**.
2. Shelley, K. H. Photoplethysmography: Beyond the Calculation of Arterial Oxygen Saturation and Heart Rate. *Anesthesia & Analgesia* **2007**.
3. Charles F. Babbs. The origin of Korotkoff sounds and the accuracy of auscultatory blood pressure measurements. *Journal of the American Society of Hypertension*, Volume 9, Issue 12, **2015**.
4. Steven Harp, Todd Carpenter, John Hatcliff; A Reference Architecture for Secure Medical Devices. *Biomed Instrum Technol* 1 September **2018**.
5. Ellwein, L.M., Tran, H.T., Zapata, C. et al. Sensitivity Analysis and Model Assessment: Mathematical Models for Arterial Blood Flow and Blood Pressure. *Cardiovasc Eng* 8, 94–108, **2008**.
6. Mitchell, J. R.; Wang, J. Expanding application of the Wiggers diagram to teach cardiovascular physiology. *Advances in Physiology Education*. **2013**.
7. Biering-Sørensen, T.; Querejeta Roca, G.; Hegde, S. M.; Shah, A. M.; Claggett, B.; Mosley, T. H.; Butler, K. R.; Solomon, S. D. Left ventricular ejection time is an independent predictor of incident heart failure in a community-based cohort. *European journal of heart failure* **2018**.
8. Paul M. L. Janssen. Myocardial contraction-relaxation coupling. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 299:6, H1741-H1749, **2010**.
9. Badgujar, K. C., Badgujar, A. B., Dhangar, D. V., & Badgujar, V. C. Importance and use of pulse oximeter in COVID-19 pandemic: general factors affecting the sensitivity of pulse oximeter. *Indian Chemical Engineer*, 62(4), 374–384. **2020**.
10. Igor Gurov, Mikhail Volkov, Nikita Margaryants, Aleksei Pimenov, Andrey Potemkin. High-speed video capillaroscopy method for imaging and evaluation of moving red blood cells, *Optics and Lasers in Engineering*, Volume 104, **2018**.
11. Paul Gasser, Josef Flammer. Blood-Cell Velocity in the Nailfold Capillaries of Patients with Normal-Tension and High-Tension Glaucoma, *American Journal of Ophthalmology*, Volume 111, Issue 5, **1991**.
12. Chih-Chieh Wu, Geoffrey Zhang, Tzung-Chi Huang, Kang-Ping Lin. Red blood cell velocity measurements of complete capillary in finger nail-fold using optical flow estimation, *Microvascular Research*, Volume 78, Issue 3, **2009**.
13. Ebrahimi, S., Bagchi, P. A computational study of red blood cell deformability effect on hemodynamic alteration in capillary vessel networks. *Sci Rep* 12, 4304, **2022**.
14. William Ross McCluney. *Introduction to Radiometry and Photometry*, Second Edition. ISBN 1608078345, 9781608078349, **2014**.
15. Zhao ZM, Xin YJ, Wang LX. Measurement and analysis of absorption spectrum of human blood.. PMID: 18422137. **2008**.
16. Tusman, G.; Acosta, C. M.; Pulletz, S.; Böhm, S. H.; Scandurra, A.; Arca, J. M.; Madorno, M.; Sipmann, F. S. Photoplethysmographic characterization of vascular tone mediated changes in arterial pressure: An observational study. *Int. J. Clin. Monit. Comput.* **2018**.
17. Aymen, A. A.; Kirk, H. S. Photoplethysmography. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* **2014**.
18. Allen J, Overbeck K, Stansby G, Murray A. Photoplethysmography Assessments in Cardiovascular Disease. *Measurement and Control*.;39(3):80-83, **2006**.
19. Liu, SH., Zhu, ZY., Lai, SH., Huang, TS. Using the Photoplethysmography Technique to Improve the Accuracy of LVET Measurement in the ICG Technique. In: Pan, JS., Ito, A., Tsai, PW., Jain, L. (eds) *Recent Advances in Intelligent Information Hiding and Multimedia Signal Processing. IHH-MSP 2018. Smart Innovation, Systems and Technologies*, vol 110. Springer, Cham, **2019**.
20. Ernesto L. Schiffrin. Vascular Remodeling in Hypertension: Mechanisms and Treatment. *J Hypertension* **2011**.
21. Liu D, Gorges M, Jenkins, SA. The University of Queensland Vital Signs Dataset: Development of an Accessible Repository of Anesthesia Patient Monitoring Data for Research. *Anesth Analg*;114(3):584-9, **2012**.