[Voortgezette validatie van een ‘vital signs’ monitor prototype voor gebruik in de eerste lijn / ambulante setting]

[Djamayl Engelen, KU Leuven]

Promotor: [prof. dr. Bert Vaes, KU Leuven]

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: [2017 – 2019]

Deze masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van zowel de promotor(en) als de auteur(s) is overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie i.v.m. het overnemen en/of gebruik en/of realisatie van gedeelten uit deze publicatie, wendt u tot de universiteit waaraan de auteur is ingeschreven.

Voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor(en) is eveneens vereist voor het aanwenden van de in dit afstudeerwerk beschreven (originele) methoden, producten, schakelingen en programma's voor industrieel of commercieel nut en voor de inzending van deze publicatie ter deelname aan wetenschappelijke prijzen of wedstrijden.

Inhoudsopgave

1. Abstract: 4

2. Inleiding 4

3. Methode: 7

3.1. Literatuuronderzoek 7

3.2. Correlatieonderzoek 7

3.2.1. Proefpersonen: 7

3.2.2. Hardware: 8

3.2.3. Software: 8

3.2.4. Signaalverwerking: 9

3.2.5. Meetopstelling en -protocol: 9

3.2.6. Gegevensverwerking: 11

3.3. Marktonderzoek 12

4. Resultaten: 12

4.1. Literatuuronderzoek: 12

4.2. Correlatieonderzoek: 14

4.2.1. Proefpersonen: 14

4.2.2. Determinatiecoëfficienten en significantiewaarden: 14

4.3. Marktonderzoek: 16

5. Discussie: 18

5.1. Bespreking van de bevindingen 18

5.1.1. De systolische bloeddruk lijkt beter te correleren met de PAT dan de diastolische bloeddruk 18

5.1.2. De maximale piek van de PPG curve als eindpunt voor de PAT lijkt het beste te correleren met de bloeddruk 18

5.1.3. De inverse van de PAT lijkt in dit onderzoek beter te correleren met continue bloeddruk. Het alternatief model lijkt beter te correleren met de manuele bloeddruk, vooral voor de systolische bloeddruk en de gemiddelde arteriële druk. 19

5.1.4.De markt en ontwikkeling van de ‘vital sign’ toestellen is groot en actief en verschillende commerciële toestellen die continue bloeddruk kunnen meten of de hardware hiervoor bezitten zijn beschikbaar 21

5.2. Vervolgonderzoek 22

5.3. Sterktes en zwaktes 23

5.3.1. Sterktes 23

5.3.2. Zwaktes 23

6. Conclusie: 24

7. Referenties 24

1. Abstract:

Achtergrond: Dit onderzoek bouwt verder op de ontwikkeling van het toestel dat in iedere setting op een snelle en eenvoudige manier vitale parameters kan meten. In dit artikel wordt vooral onderzoek gedaan naar de kansen op de markt en naar de betrouwbaarheid van het volgen van bloeddrukschommelingen op basis van PAT (pulsatie aankomsttijd).
Methode: Met een marktonderzoek via Google en een SWOT analyse werd de kans van het toestel op de markt geëvalueerd. Op basis van een literatuuronderzoek naar correlatiestudies tussen PAT en bloeddruk werd nagegaan wat andere onderzoeksgroepen vaststelde. Met behulp van rustmetingen en beenspieroefeningen werd met het prototype de correlatie tussen PAT-schommelingen en bloeddrukschommelingen (manueel en continu) onderzocht via lineaire regressie bij 10 verschillende proefpersonen. Er werd ook onderzocht of een alternatief model op basis van PAT, PIR (pulse intensity ratio) en hartslag de correlatie kan verbeteren.
Resultaten: De gemiddelde correlatiecoëfficiënt tussen PAT en bloeddruk in de literatuur is 0.78 ± 0.23 voor de systolische druk en 0.48 ± 0.28 voor de diastolische. In huidig onderzoek werd een correlatiecoëfficiënt van maximaal 0.94 ± 0.04 gevonden tussen het alternatief model en de manuele systolische bloeddruk tijdens de beenspieroefening. In rust, voor de andere bloeddruktypes (diastolische en gemiddelde arteriële druk) en voor de PAT was dit < 0.5. Voor de continue bloeddruk was dit 0.78 ± 0.16, 0.67 ± 0.06 en 0.51 voor respectievelijk systolische, diastolische en gemiddelde arteriële druk. Voor het alternatief model was dit < 0.5. Met het marktonderzoek werden 4 toestellen gevonden die de continue bloeddruk in combinatie met andere vitale parameters konden meten en 7 toestellen die potentieel bruikbaar zijn voor het multiparametrisch concept uit deze studie (inclusief een model op basis van PAT voor het volgen van bloeddrukschommelingen).
Conclusie: Het lijkt dat PAT vooral met de systolische bloeddruk correleert, beter bij integratie in een model met verschillende andere parameters. Verder onderzoek is nodig. In de vorm van een modulair toestel heeft het idee van dit toestel zeker een plaats op de markt.

2. Inleiding

In zo goed als iedere subdiscipline binnen de geneeskunde leveren vitale parameters belangrijke informatie over de toestand en homeostase van de patiënt. Ze geven bijvoorbeeld informatie over de evolutie van een ziekte/toestand, het effect van medicatie en kunnen ook voorspellende factoren zijn in de predictieve of preventieve geneeskunde (bijvoorbeeld hartslag variabiliteit(1)). Doordat ze zoveel belangrijke informatie kunnen leveren is het vaak van levensbelang dat deze parameters met uiterste nauwkeurigheid gemeten worden. De belangrijkste vitale parameters zijn de bloeddruk, de hartslag, de lichaamstemperatuur, de zuurstofsaturatie van het arterieel bloed en de ademhalingsfrequentie. Tabel 1 geeft weer waar deze parameters (behalve de bloeddruk) voor staan en hoe ze gemeten kunnen worden.

Vitale Parameter	**Functie**	**Meetmethode(n)**
Hartslag	Weerspiegelt de activiteit van autonoom zenuwstelsel en conductief weefsel van het hart	- Manuele telling (tactiel of auscultatoir) - Druksenoren - Geluidsensoren - Elektrocardiografie - Lichtreflectiviteit

Lichaamstemperatuur	Weerspiegelt functioneren van de hypothalamus op gebied van thermoregulatie. Beïnvloed door (patho)fysiologische processen (bv. schildklierstoornissen, infecties, maligniteiten) en exogene factoren (bv. onderkoeling, luchtvochtigheid)	Rectaal, axillair, oraal, auriculair, dermaal. Rectaal en oraal blijken het meest nauwkeurig (2). Ze worden gemeten op basis van: - Fysische eigenschappen van kwik in thermometer - Een bimetaal - Een weerstandsthermometer - Een thermokoppel - Infrarood licht
Zuurstofsaturatie en arteriële pulsatiegolf	Cardiorespiratoire toestand	- Arteriële punctie met bepalen zuurstofspanning - Fotoplethysmografie op basis van reflectie van infrarood licht in functie van gebonden zuurstof aan hemoglobine - Huidveranderingen op video-opname (3).*
Ademhalingsfrequentie	Weerspiegelt de relatieve zuurstofnood van het lichaam in combinatie met de saturatie	- Manuele telling (visueel of auscultatoir) - Thoraxexpansie - Amplitudevariatie van de R-piek op het ECG door thoraxexpansie - Intervalvariatie van het RR-interval op het ECG door preloadvariatie van het hart bij respiratie - Huidimpedantie
Elektrocardiogram	Geeft informatie over hartritme, geleiding binnen het hart en toestand hartspierweefsel.	Op basis van potentiaalverschillen tussen 2 punten op het lichaam (via afleidingen van Einthoven en de precordialen) gegenereerd door netto depolarisatieimpuls binnen het hart in de tijd.

Tabel 1: Belangrijkste vitale parameters en hun functie en meetmethode. ECG = elektrocardiografie. LED = light emitting diode.
**Geen weergave van de arteriële pulsatiegolf mogelijk*

De bloeddruk is een van de belangrijkste parameters omdat het een weerspiegeling is van de perfusie van het lichaam en wordt beïnvloed door de vaatweerstand en het debiet aan bloed dat het hart levert. Het hartdebiet wordt beïnvloed door het hartritme, het volume bloed dat in het hart aanwezig is, de knijpkracht van de hartspier (inotropie) en de vaatweerstand. Deze laatste wordt beïnvloed door het autonoom zenuwstelsel (endogeen bv. bij stress of exogeen bv. door omgevingstemperatuur of medicatie), het aantal bifurcaties van het vaatsysteem en het proces van atherosclerose.
Niet-continue bloeddruk kan op verschillende manieren gemeten worden en gebeurd klassiek via

een sfygmomanometer via de tonen van Korotkoff met een gestandaardiseerd protocol (4) . Het kan ook automatisch gemeten worden via de oscillometrische methode (5).

Continue bloeddruk wordt klassiek gemeten op basis van een invasieve arteriële katheter maar kan ook vrij betrouwbaar gemeten worden op niet invasieve wijze met de 'volume-clamp' methode van Penaz (6). Deze methode is echter gevoelig voor bewegingsartefacten, is belastend voor de vingers van arterieel belaste patiënten en heeft intermittente kalibratie nodig om betrouwbaar te blijven. Een andere en veelbelovende methode om bloeddruk en/of bloeddrukvariaties te volgen op continue wijze is gebaseerd op de pulsatiegolf snelheid (Pulse Wave Velocity (PWV)) (7–10)). Deze parameter wordt uiteraard bepaald door de weerstand die het bloed ondervindt wanneer het door de arteries stroomt en is afhankelijk van de dichtheid van het bloed, de diameter van het bloedvat en de druk die geleverd wordt door het hart. De bloeddruk zorgt dus voor een bepaalde energie om het bloed snelheid te geven (PWV) maar een deel van die energie gaat verloren bij het uitzetten van de bloedvaten waardoor de diameter veranderd. De mate waarin dit gebeurd is afhankelijk van de elasticiteit van de vaatwand dat individueel verschillend is door bijvoorbeeld de graad van atherosclerose. Zoals de elasticiteit zijn er nog andere eigenschappen die de vaatweerstand en dus de PWV beïnvloeden. Er kan hier een onderscheid gemaakt worden in statische factoren (bv. naast elasticiteit ook lengte en oppervlakte van het arterieel systeem) en dynamische factoren (bv. veranderingen in diameter van de arteriolen door het autonoom zenuwstelsel door positionele veranderingen, veranderingen in orthosympatische / parasympatische balans, recruitment van bloedvaten) (8,9,11,12).
Door deze variabelen is het moeilijk of zelfs onmogelijk om universele modellen op basis van PWV te formuleren die de absolute bloeddruk voor iedereen even betrouwbaar voorspellen en zal het nodig zijn om regelmatig kalibraties uit te voeren om hiervoor te compenseren (10). In de literatuur probeert met hier rekening mee te houden door nieuwe parameters te includeren in deze modellen die wel rekening houden met bijvoorbeeld de activiteit van het parasympatisch / orthosympatich zenuwstelsel zoals de pulse intensiteitsratio (PIR) die gecorreleerd wordt met de arteriële diameter en hartslag (9,13).

In de literatuur hanteert men tegenwoordig niet de PWV in correlatieonderzoeken met de bloeddruk omdat hiervoor de lengte van het arterieel systeem gekend moet zijn. Het is eenvoudiger om de tijd te meten die een pulsatiegolf nodig heeft om van punt A naar B te stromen. Dit noemt men ookwel de pulsatie aankomst tijd (PAT) of de pulsatie transitie tijd (PTT). Deze twee definities verschillen er in dat het beginpunt van de PAT vanwaar gemeten wordt de R-piek van het ECG is en van de PTT de echte arteriële pulsatie (bv. gemeten met fotoplethysmografie of ballistocardiografie) op een bepaald punt proximaal van punt B. Het distale meetpunt wordt bij beide gemeten door fotoplethysmografie (14) doch worden nieuwe technieken onderzocht zoals op basis van video-opnames (3).
Doordat de R-piek bij de PAT als beginpunt gekozen wordt bevat deze ook de latentietijd tussen het elektrische signaal van de hartactivatie en de effectieve expulsie van bloed uit het hart. Deze tijd wordt de pre-ejectie periode (PEP) genoemd en is een extra dynamische variabele in de duur van de PAT. Het wordt beïnvloed door medicatie, geleidingsstoornissen, lichaamspositie en de activiteit van het autonoom zenuwstelsel (12,15). Of dit de betrouwbaarheid van bloeddrukvoorspellingen ten goede komt of juist niet blijft nog niet volledig duidelijk (12,16–19).

Ook de plaats op de PPG (fotoplethysmogram) curve dat gebruikt wordt voor het timen van het aankomstpunt van de pulsatiegolf is belangrijk omdat verschillende punten op de curve verschillende soorten informatie bevatten (bijvoorbeeld weerkaatste golven). De meeste studies zijn het erover eens dat de basis van de PPG curve het beste correleert met de bloeddruk als het geïncludeerd wordt

in de PAT of PTT doch is erg gevoelig voor bewegingsartefacten en ruis waardoor dikwijls het punt van maximale helling (maximale eerste afgeleide) genomen wordt (16,17,20–24).

Ondanks deze moeilijkheden is er sinds de jaren 60 toch continu onderzoek gaande naar modellen om een betrouwbare voorspelling van de bloeddruk te baseren op de PTT of PAT (7–12,14,25–27), (15–24) (28–37) (38–47), (48–57), (13,58–66), (67–76), (77–80). Dit komt doordat het een hele eenvoudige en compacte manier is van meten en enkel beroep doet op meetinstrumenten die in situaties waar meten van continue bloeddruk van belang is altijd al aanwezig zijn.

Samengevat kan men stellen dat de PAT en PTT als bloeddrukcorrelaat in veel studies veelbelovende resultaten leveren maar dat er nog enkele obstakels en gaten in de wetenschap hierrond bestaan; namelijk welke parameters zorgen voor een betere correlatie samen met de PAT of PTT met het oog op correctie voor andere vasoreactieve veranderingen hierboven aangehaald, hoe betrouwbare correlaties zonder periodieke kalibratie te verwezenlijken zijn, of gebruik van de PEP de correlatie verbetert of juist verslechtert (dus gebruik van PTT) en welk punt van de PPG curve het beste fungeert als eindpunt van de PAT of PTT. Daarnaast blijft het een belangrijke vraag in welke vorm dergelijk principe in combinatie met het meten van andere vitale parameters een plaats op de markt kan verwezenlijken zodat het zonder te veel extra materiaal een praktisch en eenvoudig te gebruiken hulpmiddel is.

Dit onderzoek wordt uitgevoerd in een poging om een antwoord te vinden op de meeste voorgaande vragen. Het is een onderzoek dat plaatsvindt in samenwerkingsverband tussen KU Leuven en IMEC Leuven (Interuniversitair Micro-Elektronica Centrum) en maakte deel uit van een afstudeerproject. In voorafgaand onderzoek (94) werd een prototype ontwikkeld dat meerdere vitale parameters kon meten (3 lead ECG, zuurstofsaturatie, hartslag, PPG en PAT) en dit prototype wordt tevens in dit onderzoek gebruikt voor het verdere onderzoek naar de correlatie tussen PAT en bloeddruk. Allereerst wordt er gekeken naar de correlaties tussen PAT en bloeddruk die in de literatuur beschreven werden en welk punt op de PPG curve in de literatuur het best naar voor komt als eindpunt voor de PAT. Aan de hand van zelfontwikkelde software werd een nieuw model op basis van PAT, hartslag en PIR onderzocht op correlatie met de bloeddruk. Uiteindelijk werd de markt van de ‘vital signs’-toestellen onderzocht op soortgelijke principes en werd nagedacht over hoe en in welke vorm de principes van hierboven een plaats zouden hebben op deze markt.

3. Methode:

3.1. Literatuuronderzoek

Aan de hand van de Scopus zoekmachine (Elsevier, Amsterdam (NL)) wordt in de literatuur gezocht naar artikelen betreffende de correlatie tussen PAT en bloeddruk. Dit wordt gedaan aan de hand van de zoekstreng “TITLE-ABS-KEY((blood W/1 pressure) AND (PAT OR PTT) AND (arrival OR transit) AND continuous)”. Aan de hand van titel en abstract wordt naar artikelen gezocht dewelke deze correlatie onderzochten. Van de artikelen dewelke een lineaire correlatie onderzochten en correlatiecoëfficiënten berekenden wordt een forrest plot gemaakt dewelke gestructureerd wordt op basis van het PPG punt dat gehanteerd werd om de PAT te berekenen (basis van de curve, top van de curve en de maximale helling van de curve).

3.2. Correlatieonderzoek

3.2.1. Proefpersonen:

Inclusiecriteria zijn volwassen personen tussen de 18 en 30 jaar. Exclusiecriteria zijn personen in deze leeftijdscategorie die roken, cardiovasculaire medicatie gebruiken en/of comorbiditeiten hebben. Proefpersonen werden gerekruteerd door het uitnodigen van kennissen van de onderzoekers. De

proefpersonen mochten geen cafeïne drinken voorafgaand aan het onderzoek. Alle proefpersonen gaven hun geïnformeerde toestemming en het studieprotocol werd goedgekeurd door het medisch ethisch comité van UZ Leuven.

3.2.2. Hardware:

Voor een gedetailleerde beschrijving zie thesis van dr. Tim Verstraelen (94). De apparatuur bestaat uit de volgende onderdelen:

- Het prototype bestaande uit een module voor het 2-lead ECG (elektrocardiogram) (IMEC, Leuven, België), een module voor het PPG (fotoplethysmogram) – signaal (NONIN, Plymouth, USA) en een module voor uit uitzenden van de signalen via bluetooth (BlueRadios, Colorado, USA). Het ECG signaal wordt opgevangen door plakelektroden (Medi-Trace schuimelektroden, Cardinal Health, Ohio, USA). Het PPG signaal wordt opgevangen door 2 NONIN 8000A vingerclips en een NONIN 8000J flexibele teenelektrode en wordt uitgestuurd via de NONIN OEM III module. De data wordt lokaal op het device opgeslagen op een USB-schijf dewelke via een USB kabel kan worden uitgelezen op een computer. De data is volledig anoniem en niet herleidbaar tot de betreffende proefpersoon.
- Het referentietoestel bestaat uit de Nexus 10 MKII (Mind Media, Herten, Nederland) dat in staat is een ECG signaal op te vangen en te verwerken (ook met plakelektroden type Medi-Trace) evenals een PPG signaal en SpO2 (perifere zuurstofsaturatie) signaal via twee vingerclips. Via dit systeem wordt ook het referentiesignaal voor de continue niet-invasieve bloeddruk verwerkt dat afkomstig is van het CNAP-systeem (cnsystems, Graz, Zwitserland). Ook deze data blijft volledig annoniem.
- Ter vergelijking worden er ook enkele metingen uitgevoerd met manuele bloeddrukmetingen als referentiesignaal voor de bloeddruk. Deze worden uitgevoerd aan de hand de tonen van Korotkoff via een gestandaardiseerd protocol (4) met een hand-sfygmomanometer en stethoscoop.

3.2.3. Software:

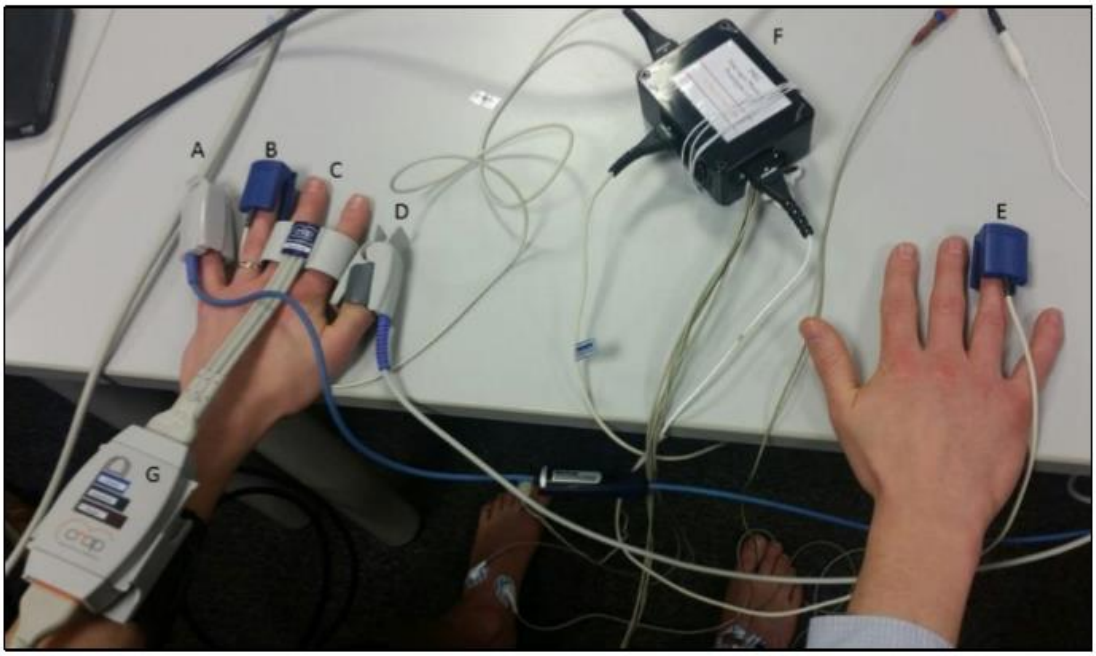
- IBISDeviceConnect (IMEC Leuven): aansturen van het prototype (meting activeren, PPG sensor selectie) via bluetooth.
- IBIS_vital_2 python script (IMEC Leuven): conversie van data van het prototype naar data hanteerbaar voor MATLAB (MathWorks, Massachusetts, USA).
- Biotrace (MindMedia, Herten, Nederland): Aansturen (via bluetooth) en verwerken van signalen van het NEXUS 10 MKII referentietoestel.
- MATLAB: verschillende algoritmes:
    - Piekdetectie in ECG- en PPG-signalen (dr. Djamayl Engelen). Hieruit afgeleid de hartslag en PAT (IMEC Leuven) en de PIR (PPG intensiteit ratio, dr. Djamayl Engelen) en een alternatief model in plaats van de PAT (op basis van PIR, hartslag en PAT, cfr inleiding, dr. Djamayl Engelen).
    - Alignatie in de tijd van het signaal van het prototype met het referentiesignaal (IMEC Leuven en dr. Djamayl Engelen).
    - Bepalen systolische, diastolische en gemiddelde arteriële bloeddruk en bijbehorende PAT of alternatief model bij zowel de continue bloeddruk (IMEC Leuven, dr. Djamayl Engelen) en de manuele bloeddruk (dr. Djamayl Engelen).
- IBM SPSS (IBM New York, USA): statistische verwerking (lineaire regressie analyse).
- Microsoft Office (tekstverwerker, forrest plots).

3.2.4. Signaalverwerking:

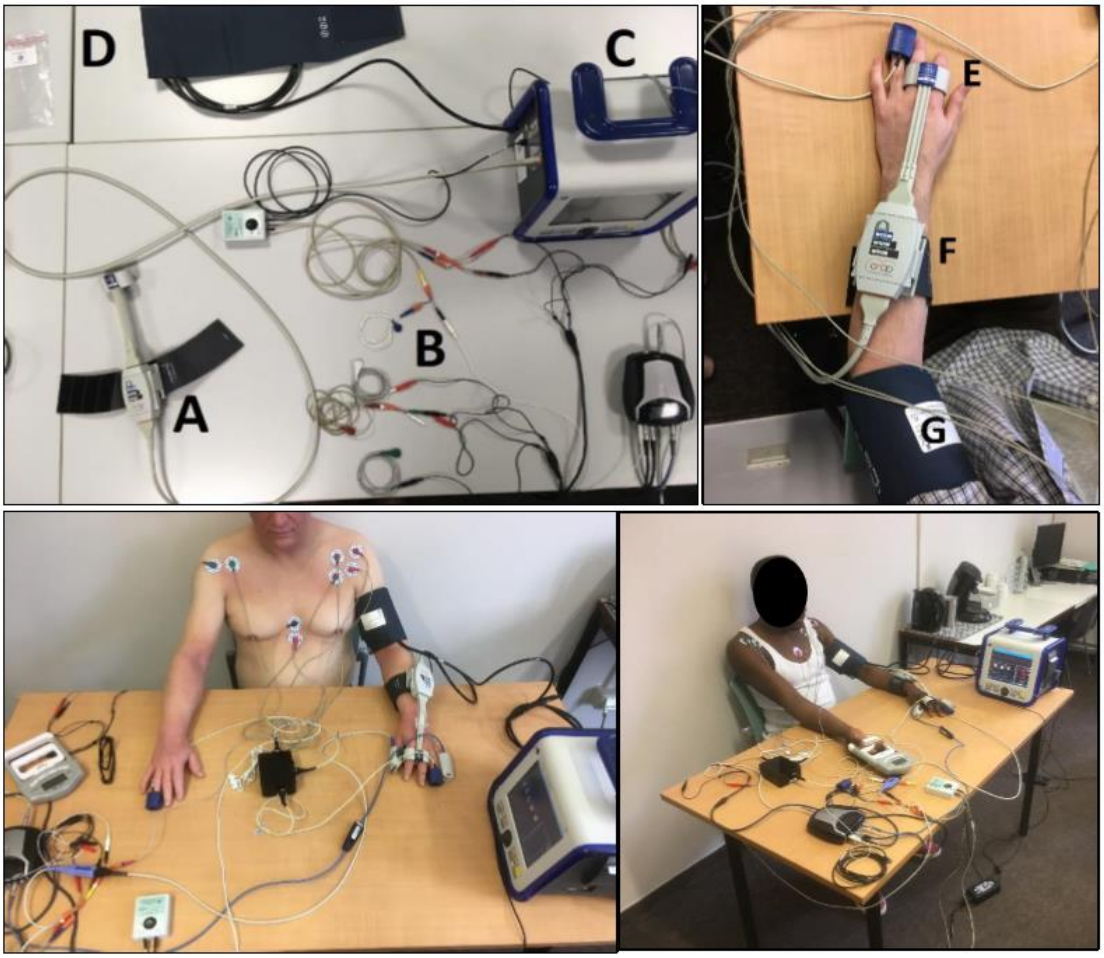
- ECG: Afleiding I en III volgen rechtstreeks uit de meetapparatuur, volgens de principes van Einthoven wordt vervolgens afleiding III bepaald. Piekdetectie gebeurd op basis van een algoritme gebaseerd op een discrete 'wavelet transform' die gebruik maakt van de moederwavelet Daubechies 4 waarmee op 4 niveaus een decompositie plaatsvind. Het vierde niveau werd gebruikt voor piekdetectie op basis van het gebruik van dynamische amplitudedrempels en dynamische piekbreedten.
- PPG: de signalen volgen rechtstreekts uit de meetapparatuur. Pulsedetectie volgt uit de piekdetectie van de eerste afgeleide van de PPG signalen via discrete 'wavelet transform' die gebruik maakt van de Daubechies 3 moederwavelet waarmee een decompositie op 3 niveaus plaatvind. Met behulp van aan dynamische amplitudedrempel en filtering op basis van dynamische piekbreedte werd per pulsatie het maximale punt van de eerste afgeleide van het signaal en van het originele signaal bepaald.
- PIR: Dit wordt berekend door de ratio van het maximale punt op de PPG curve en het punt van maximale helling te berekenen.
- Hartslag: op basis van het RR interval wordt dit omgerekend naar slagen per minuut met behulp van de sampling frequentie van de apparatuur.
- PAT: Tijd van de ECG piek tot aan het eerstvolgende PPG punt dat nog vóór de volgende ECG piek komt. Er wordt een lopend gemiddelde met interval 9 berekend over deze gegevens na het verwijderen van uitschieters om variaties door bijvoorbeeld de ademhaling te corrigeren. Er werd gekozen voor de PAT in plaats van PTT omwille van beperkingen van beschikbare apparatuur.
- Alternatief model voor PAT: De inverse van PAT wordt vermenigvuldigd met de hartslag en de PIR. Hierover wordt een lopend gemiddelde met interval 9 berekend na verwijderen van uitschieters om variaties door bijvoorbeeld de ademhaling te corrigeren.
- Bloeddruk: Systolische bloeddruk is het lokale maximum van het continue bloeddruksignaal, diastolische bloeddruk het lokale minimum en de MAP (gemiddelde arteriële druk) wordt berekend door de systolische druk op te tellen bij tweemaal de diastolische en vervolgens te delen door 3. De respectievelijke bloeddrukwaarden bij de manuele meting worden op klassieke wijze volgens Korotkoff bepaald. Over de continue waarden wordt een lopend gemiddelde met interval 9 berekend na verwijderen van uitschieters om variaties door bijvoorbeeld de ademhaling te corrigeren.

3.2.5. Meetopstelling en -protocol:

De meetopstelling (figuren 1 en 2) en het meetprotocol (figuur 3) zijn gelijkaardig aan deze die gebruikt werden in de thesis van dr. Tim Verstraelen (94). Er wordt in dit onderzoek echter alleen gebruik gemaakt van de rustmetingen en de quadriceps oefeningen.



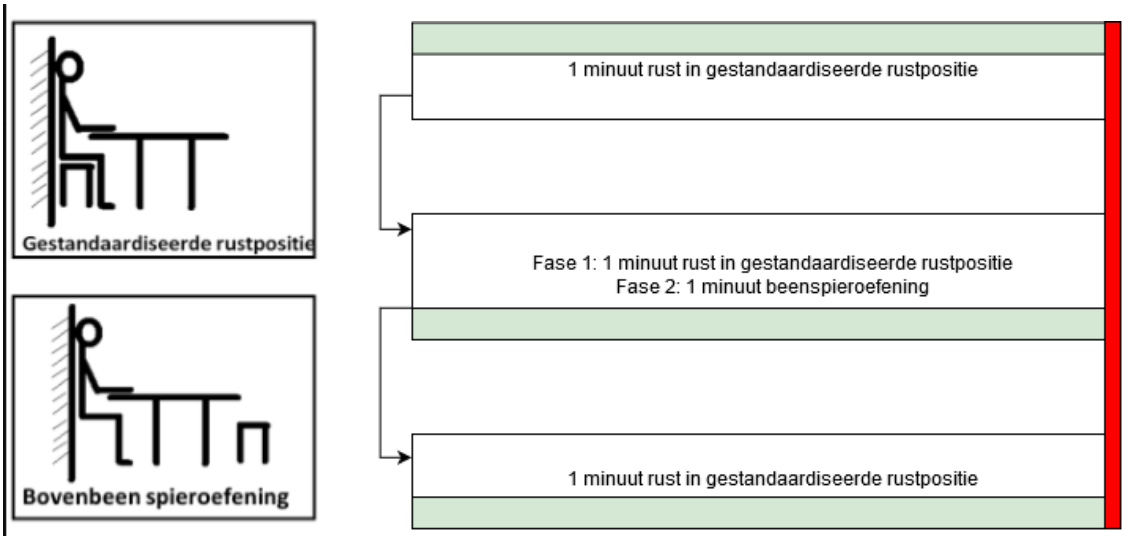
Figuur 1: Opstelling van het prototype en deel van het referentietoestel (Nexus). A: PPG sensor Nexus, B: PPG sensor 1 van prototype, C: CNAP vingercuffs, D: SpO2 sensor Nexus, E: PPG sensor 2 van prototype, F: prototype behuizing. De teen PPG-elektrode van het prototype is hier niet goed te zien. Foto gemaakt door dr. Tim Verstraelen (94).



Figuur 2: Opstelling van het referentietoestel. A: Vingercuff module CNAP, B: ECG aansluitingen en CNAP aansluitingen naar de Nexus, C: CNAP toestel, D: Bloeddrukmanchet voor kalibratiemetingen van CNAP, E: aangesloten vingercuffs van CNAP, F:

Aangesloten vingercuffmodule, G: aangesloten bloeddrukmanchet. Linksonder en rechtsonder het prototype en het referentiemodel aangesloten. Fotos gemaakt in samenwerking met dr. Tim Verstraelen (94).

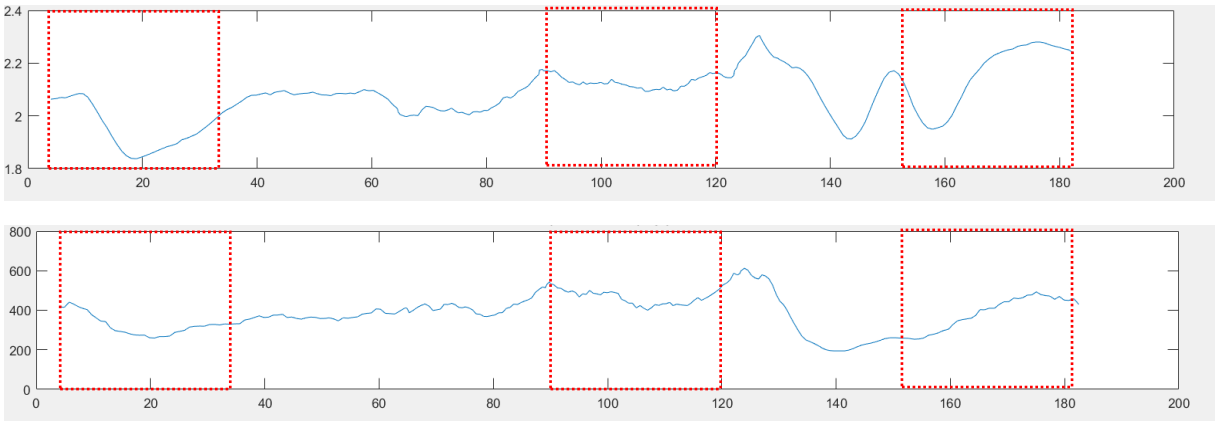
Voor iedere proefpersoon worden er 3 rustmetingen uitgevoerd (1 met elke PPG sensor van het prototype) in de gestandaardiseerde rustpositie (figuur 3) en 1-2 quadriceps oefeningen (afhankelijk van het vermogen van de proefpersoon om twee oefeningen achter elkaar uit te voeren) (figuur 3). De manuele bloeddrukmetingen worden net voor het starten van de meting genomen (pretest), op de piek (einde) van de oefening / aan het einde van de rustperiode (test) en aan het einde van de rustfase (posttest) en worden telkens dubbel gemeten (met een zo beperkt mogelijk interval tussen de twee metingen van dezelfde fase) met het berekenen van het gemiddelde nadien.



Figuur 3: Links: lichaamsposities tijdens de metingen. Linksboven de gestandaardiseerde rustpositie, linksonder de houding tijdens de beenspieroefening. Rechts: Meetprotocol. Iedere meting bestaat uit 1 minuut in de rustpositie gevolgd door een van de oefeningen uit de middelste balk gevolg door nog 1 minuut in de rustpositie. De groene balk in iedere stap geeft het moment van manuele bloeddrukmeting weer indien van toepassing. De rode balk het moment dat het prototype, de nexus en de CNAP meten. Na het doorlopen van de 3 stappen wordt de CNAP losgemaakt met een pauze waarna hij weer terug aangesloten wordt en gekalibreerd wordt. De Nexus en het prototype stoppen dan ook met meten.

3.2.6. Gegevensverwerking:

Met de data die verkregen wordt door de metingen wordt de inverse van de PAT gealigneerd met de systolische, diastolische en gemiddelde arteriële bloeddruk. Hetzelfde wordt gedaan voor het alternatief model van de PAT. Voor elk van de manuele bloeddrukmetingen wordt een gemiddelde van 5 en van 30 seconden van de inverse van de PAT en het alternatief model berekend in de betreffende meetfase (pretest, test, posttest) (figuur 4). Voor de continue bloeddruk wordt de data als dusdanig gebruikt ter correlatie en wordt ook een correlatie gemaakt nadat er over de bloeddrukwaarde en de inverse van de PAT / alternatief model een gemiddelde wordt berekend per 5 meetpunten. Enkel metingen met een goed PPG, ECG en continue bloeddruksignaal die goed gealigneerd konden worden werden gebruikt. Deze gealigneerde data wordt vervolgens middels een lineaire regressieanalyse tegen elkaar uitgezet in een scatterplot en de determinatie coëfficiënten worden berekend met SPSS voor zowel de rustmetingen als de quadricepsmetingen en zowel voor de continue bloeddrukmetingen als voor de manuele bloeddrukmetingen. Een determinatie coëfficiënt van meer dan 0.5 toont een positieve en relevante correlatie aan. Extreme uitschieters worden verwijderd uit de resultaten en worden bepaald door het maken van boxplots in SPSS waarbij uitschieters aangegeven worden als losse punten ver buiten de boxplot.



Figuur 4: Boven: inverse van de PAT tijdens een beenspieroefening. Onder: alternatief model tijdens een beenspieroefening. De rode kaders geven aan wat met een meetfase bedoeld wordt. Het eerste kader komt overeen met de pretest fase, het tweede met de testfase en het derde met de post-test fase. De PAT of het alternatief model wordt over het bereik hiervan gemiddeld en dan gecorreleerd met de bloeddrukken die ook tijdens deze fase gemeten werden. In deze figuur zijn de kaders 30 seconden breed. Er werd ook onderzoek gedaan met 5 seconden brede intervallen.

3.3. Marktonderzoek

Aan de hand van een 'SWOT'-analyse wordt een marktonderzoek uitgevoerd. Dit is een acronym dat staat voor sterktes (strengths), zwaktes (weaknesses), kansen (opportunities) en bedreigingen (threats). Om te weten waar de kansen liggen voor een toestel zoals het prototype uit dit onderzoek is het nodig te kennen welke soortgelijke toestellen er op de markt zijn. Hiervoor wordt een zoekopdracht uitgevoerd via de zoekmachine van Google met de afzonderlijke zoektermen "vital signs monitor", "health monitor device" en "vital signs device" en er worden twintig pagina's van de respectievelijke zoekresultaten gescreend op titel en beschrijvende tekst. Vervolgens wordt gekeken of de toestellen voldoen aan de volgende inclusiecriteria:

- Het apparaat is draagbaar en draadloos en eenvoudig aansluitbaar
- Het apparaat is in staat meerdere vitale parameters te meten
- Het apparaat is in staat continue bloeddruk te meten of alternatief een ECG- samen met een PPG-signaal te kunnen meten (voor berekening van de PAT).
- Het apparaat bezit een duidelijk scherm voor presentatie van de data

Na het verzamelen van deze informatie wordt de 'SWOT'-analyse verder uitgevoerd.

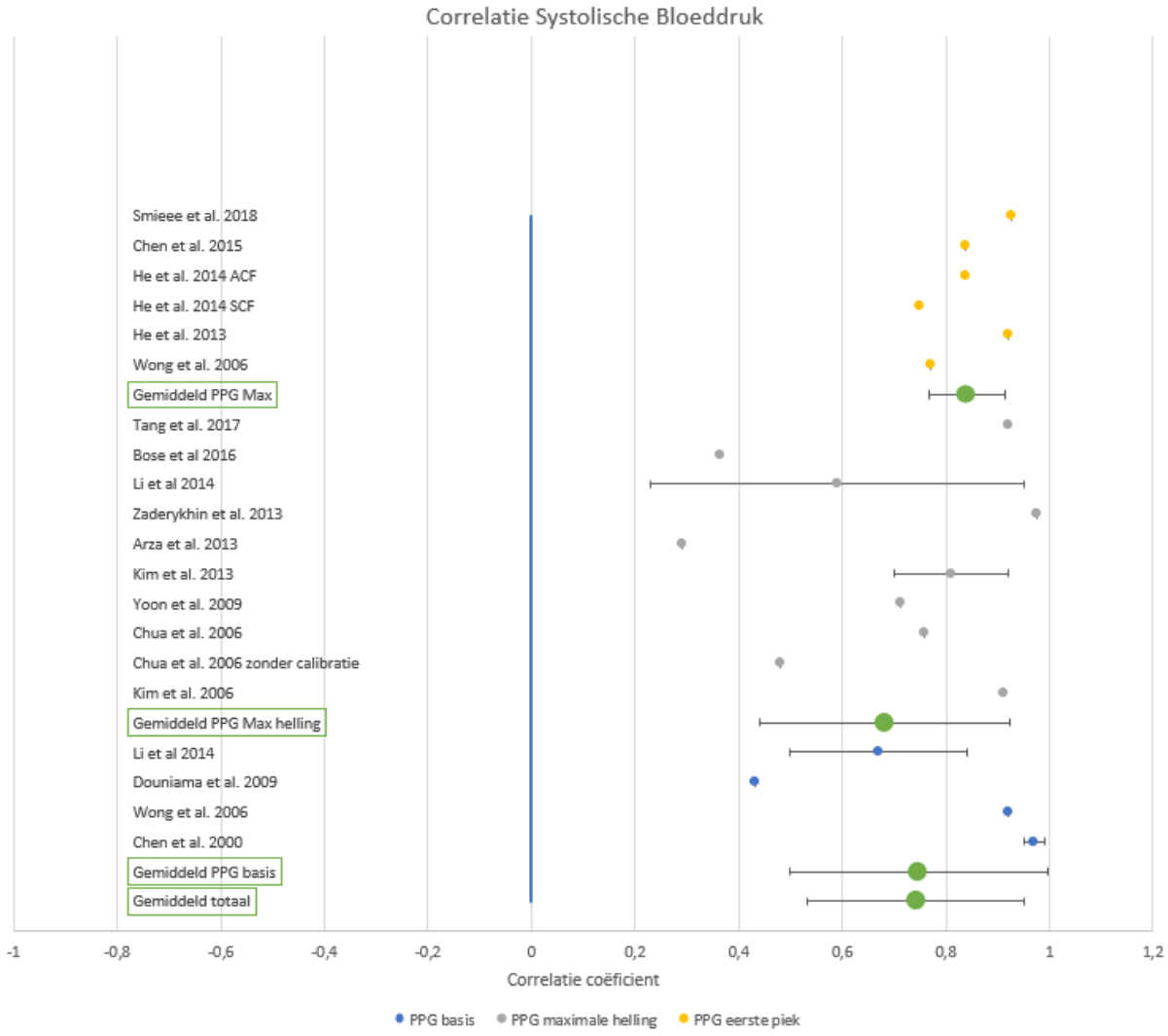
4. Resultaten:

4.1. Literatuuronderzoek:

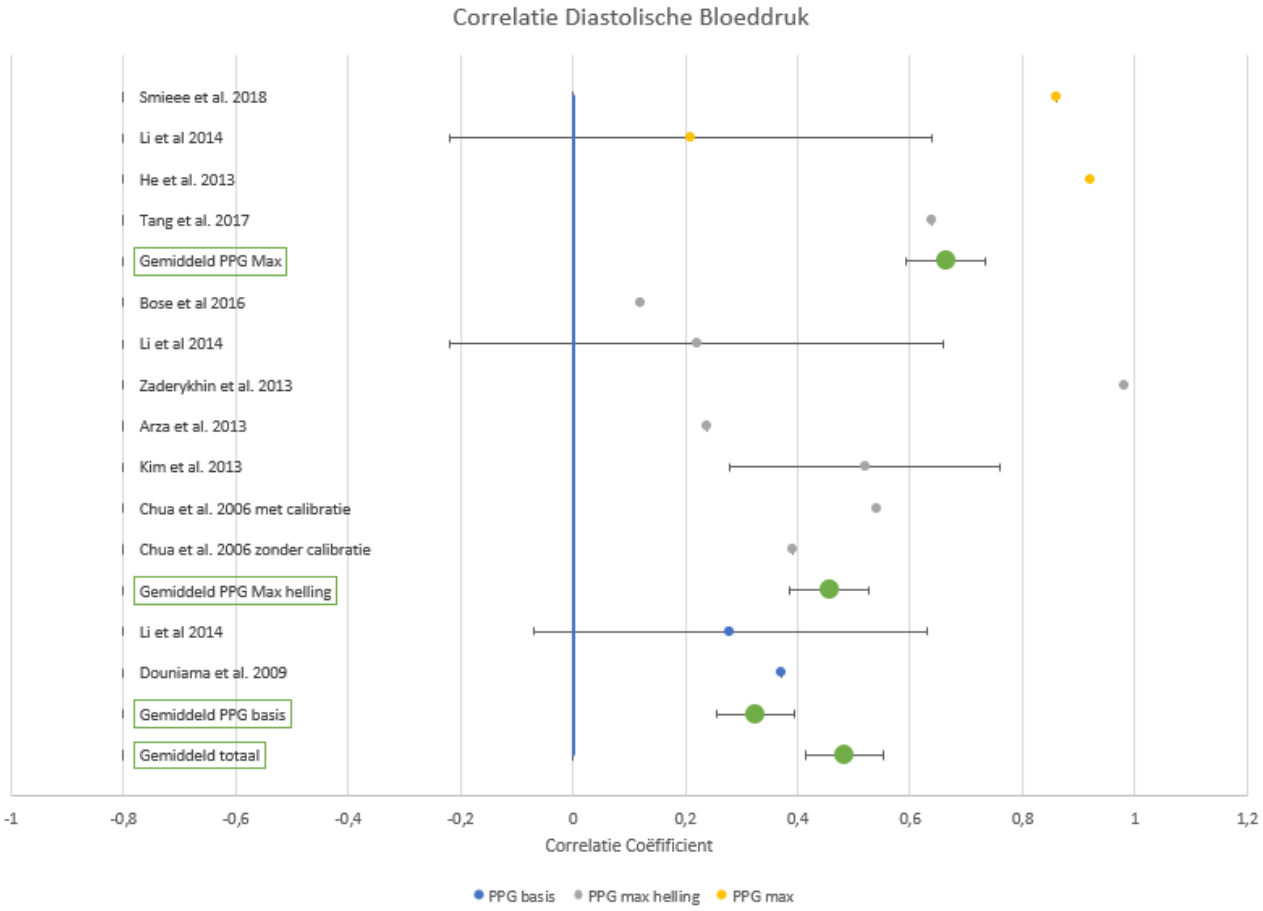
193 artikelen werden gevonden met de hoger vernoemde zoekstreng. Na screening op titel en abstract bleven er 103 over. Hiervan beschreven er 22 artikelen een correlatie coëfficiënt tussen de PAT en de systolische bloeddruk op basis van een lineair model en 14 voor de diastolische bloeddruk figuur 5 en 6).

De gemiddelde correlatiecoëfficiënt tussen PAT en systolische bloeddruk in de literatuur was 0.78 ± 0.23 (figuur 5) en de beste correlatie werd gevonden voor PAT bepalingen met de PPG piek als eindpunt gevolgd door PAT bepalingen met de PPG basis of maximale PPG helling als eindpunt. De correlatiecoëfficiënten van deze laatste twee bevatte wel veel spreiding. Voor de PPG piek als eindpunt van de PAT werden er maar 5 resultaten gevonden die hiermee een correlatieonderzoek uitvoerden en waarvan er 3 van deze 5 afkomstig waren van dezelfde auteur en 2 hiervan gebruikten een speciale filter in de signaalverwerking.

De gemiddelde correlatiecoëfficiënt tussen PAT en diastolische bloeddruk in de literatuur was 0.48 ± 0.28 (figuur 6) en de beste correlatie werd gevonden voor PAT bepalingen met de PPG piek als eindpunt gevolgd door de PAT bepalingen met maximale PPG helling als eindpunt gevolgd door de PPG basis als eindpunt. Voor deze resultaten werd er minder spreiding gevonden dan voor de gemiddelde correlatiecoëfficiënten tussen PAT en systolische bloeddruk. Voor de PPG piek en PPG basis als eindpunt voor PAT werden er maar weinig studies gevonden (2-3). Voor de maximale helling van de PPG curve waren dit er 6 waarvan er 1 zowel met als zonder kalibratie de correlatie met bloeddruk onderzocht dus in totaal waren er 7 resultaten.



Figuur 5: Meta-analyse van lineaire correlatiestudies tussen PAT en de systolische bloeddruk.



Figuur 6: Meta-analyse van lineaire correlatiestudies tussen PAT en de diastolische bloeddruk

4.2. Correlatieonderzoek:

4.2.1. Proefpersonen:

In totaal werden er 10 verschillende proefpersonen gerekruteerd met een leeftijdsbereik van 22 jaar tot 29 jaar en waren niet onderhevig aan een of meer van de hoger genoemde exclusiecriteria. De gemiddelde leeftijd was 26 jaar. Het ging om 5 mannen en 5 vrouwen. In totaal werden er 6 waarden verwijderd omwille van extreme uitschieters. In totaal werden 30 rustmetingen en 21 metingen tijdens het uitvoeren van de beenspieroefening uitgevoerd. Tabel 2 en 3 geven de determinatie coëfficiënten weer met bij elk bloeddruktype het aantal metingen dat na uitselectie van slechte signalen overbleef.

4.2.2. Determinatiecoëfficienten en significantiewaarden:

Voor de continue bloeddruk (tabel 2) werden er enkel voor de inverse van de PAT correlatiecoëfficiënten boven de 0.5 gevonden en enkel indien er geen gemiddelde om de 5 meetpunten berekend werd behalve voor de metingen tijdens de beenspieroefeningen bij de gemiddelde arteriële druk waar de coëfficiënten nagenoeg gelijk waren. Voor de gemiddelde arteriële druk werd in rust ook een correlatiecoëfficiënt lager dan 0.5 gevonden. De correlatiecoëfficiënt voor de diastolische druk was beter dan voor de systolische druk en de gemiddelde arteriële druk had de laagste coëfficiënt. Metingen tijdens het uitvoeren van de beenspieroefening hadden een betere correlatiecoëfficiënt dan voor de rustmetingen behalve voor de metingen tijdens beenspieroefeningen voor de gemiddelde arteriële druk in correlatie met het alternatief model indien er geen gemiddelde per 5 punten genomen werd.

Voor de manuele bloeddrukmetingen (tabel 3) werden er voor de rustmetingen lage correlatiecoëfficiënten gevonden met een grote spreiding met weinig verschil indien een groter bereik van gemiddelde PAT per meetfase genomen werd als correlaat voor de bloeddrukken. Bij het correleren van manuele bloeddruk en inverse PAT werden er tevens lage correlatiecoëfficiënten gevonden tijdens de beenspieroefeningen die niet verbeterde met een groter gemiddelde PAT bereik per meetfase. Voor het alternatief model werden er tijdens beenspieroefeningen lage coëfficiënten gevonden voor de diastolische druk, eveneens onafhankelijk van het bereik waarover een gemiddelde PAT berekend werd per meetfase maar werden er wel correlatiecoëfficiënten groter dan 0.5 gevonden voor de systolische druk, toenemend als een groter bereik van gemiddelde PAT per meetfase gehanteerd werd en voor de gemiddelde arteriële druk indien er een groter bereik van gemiddelde PAT per meetfase gehanteerd werd. De diastolische druk heeft dus een lagere correlatie in dit onderzoek dan de gemiddelde arteriële druk en de systolische druk en de systolische druk de hoogste.

Bloeddruktype	**Inverse PAT**	**Alternatief model**
Diastolisch RUST (7)	0,66 ± 0,21	0,26 ± 0,19
Diastolisch RUST* (7)	0,27 ± 0,28	0,27 ± 0,20
Diastolisch QUAD (4)	0,89 ± 0,10	0,47 ± 0,19
Diastolisch QUAD* (4)	0,43 ± 0,19	0,48 ± 0,18
Systolisch RUST (7)	0,63 ± 0,82	0,009 ± 0,286
Systolisch RUST* (7)	0,002± 0,365	0,01 ± 0,31
Systolisch QUAD (4)	0,71 ± 0,31	0,35 ± 0,42
Systolisch QUAD* (4)	0,30 ± 0,22	0,22 ± 0,43
MAP RUST (7)	0,31 ± 0,22	0,31 ± 0,09
MAP RUST* (7)	0,42 ± 0,13	0,06 ± 0,0.19
MAP QUAD (4)	0,511 ± 0,09	0,09 ± 0,12
MAP QUAD* (4)	0,51 ± 0,10	0,41 ± 0,32

Tabel 2: Gemiddelde determinatiecoëfficiënten tussen PAT en continue bloeddruk. Waarden boven de 0.5 hebben een grijze opgevulde kleur.
*PAT = pulsatie aankomst tijd, MAP = mean arterial pressure (gemiddelde arteriële druk), QUAD = beenspieroefening, RUST = rustmetingen *Gemiddelde per 5 waarden*
Tussen haakjes staat per bloeddruktype het aantal metingen die gebruikt werden.

Bloeddruktype	**Inverse PAT**	**Alternatief model**
Diastolisch RUST (8)	0,35± 0,67	0,30 ± 0,44
Diastolisch RUST* (8)	-0,03 ± 0,74	0,31 ± 0,50
Diastolisch QUAD (4)	-0,26± 0,68	-0,17 ± 0,21
Diastolisch QUAD* (4)	-0,13 ± 0,60	-0,09 ± 0,32

Systolisch RUST (8)	0,30± 0,64	-0,27 ± 0,16
Systolisch RUST* (8)	0,23 ± 0,67	-0,23 ± 0,69
Systolisch QUAD (4)	0,45 ± 0,33	0,86 ± 0,14
Systolisch QUAD* (4)	0,47 ± 0,24	0,94 ± 0,04
MAP RUST (8)	0,38 ± 0,48	0,085 ± 0,529
MAP RUST* (8)	0,34 ± 0,52	0,15 ± 0,51
MAP QUAD (4)	0,43 ± 0,48	0,41 ± 0,40
MAP QUAD* (4)	0,32± 0,51	0,59± 0,20

Tabel 3: Gemiddelde determinatiecoëfficiënten tussen PAT en manuele bloeddruk. Waarden boven de 0.5 hebben een grijze opgevulde kleur.
*PAT = pulsatie aankomst tijd, MAP = mean arterial pressure (gemiddelde arteriële druk), *Gemiddelde 30 seconden per meetfase in plaats van 5 seconden, QUAD = beenspieroefening, RUST = rustmetingen*
Tussen haakjes staat per bloeddruktype het aantal metingen die gebruikt werden.

4.3. Marktonderzoek:

Tabel 4 toont gevonden toestellen die op zijn minst een ECG in 1 afleiding kunnen meten in combinatie met de saturatie of die al in staat zijn continue bloeddruk te meten. Er werden er 10 gevonden met het marktonderzoek. 4 konden al continue bloeddruk meten, de overige 6 konden geen continue bloeddruk meten maar wel het ECG en saturatie. 3 toestellen zijn nog niet FDA goedgekeurd. Het toestel dat het dichts bij het prototype uit dit onderzoek in de buurt komt is de Visi Mobile maar is niet in Europa beschikbaar.

Tabel 5 toont toestellen die aangesloten kunnen worden en werken bij zowel bewuste als bewusteloze of zeer verzwakte patiënten waarbij ze zelf niks moeten doen. Mouthlab, Equivital en Lifestone zijn moeilijk te gebruiken in deze al deze situaties. SNAP 40 is een toestel dat niet in tabel 4 vermeld wordt omdat deze voorlopig geen ECG kan meten doch is een interessante optie in de toekomst als dit wel zou kunnen. Het meet wel hartslag, zuurstofsaturatie en ademhalingsfrequentie (op basis van thoraxbewegingen) naast intermittente bloeddruk en beweging.

In de literatuur werd er tevens veel activiteit gevonden rond eigengemaakte prototypes met wisselende resultaten (16,81,82–89, 90,91)

Prototype / **Commerciele devices**	**ECG**	**HR**	**Continue BD**	**SpO2**	**RR**	**Accuraatheid voor meten absolute bloeddruk (mmHg)**
	3 LEAD	+	PAT/ALT MOD	+	Impedantie ECG	
Caretaker Medical	-	+	PDA	+	ECG	-0.57 ± 7.34 SYST (96) -2.52 ± 6.47 DIAST (96)

						1.01 ± 5.33 MAP (96)
ViSi Mobile	3-5 LEAD	+	PAT*	+	Impedantie Thoraxexpansie	< 5 ± ≤ 8 gemiddeld (97)
MouthLab (niet FDA gekeurd)	3 LEAD	+	PAT et al.****	+	Microfoon	-1.8 ± 12 SYST (98) 0.6 ± 8 DIAST (98)
HealthPatch	1 LEAD	+	PAT**	+***	ECG Thoraxexpansie	
Equivital	1 LEAD	+	-	+	ECG Thoraxexpansie Impedantie	
Cosinuss One (niet FDA gekeurd)	1 LEAD	+	-	+	+	
Checkme Pro	2 LEAD+	+	-	+	-	
Lifestone (niet FDA gekeurd)	1 LEAD	+	-	+	+	
Athena GTX	3 LEAD	+	-	+	-	
MESI mTablet	12 LEAD	+	-	+	-	

Tabel 4: Commerciële toestellen in staat continue bloeddruk te meten.
*ECG: elektrocardiogram, BD: bloeddruk, SpO2: zuurstofconcentratie, RR: ademhalingsfrequentie, ALT MOD: alternatief model uit deze studie, PAT: pulsatie aankomsttijd, HR: hartslag, PDA: pulse decompositie analyse, *PAT met lopend , gemiddelde over 20 seconden, **In toekomst beschikbaar, *** Via losse module, ****Naast PAT ook 11 andere parameters o.b.v. volume eigenschappen en tijdseigenschappen van het PPG signaal (95), + een lead tegelijk te zien.*

Device	**Opbouw**	**Display**	**Waveforms**	**Batterijduur/ meetduur**	**Beschikbaar in EU**
ViSi Mobile	Bovenarm module met vingercuff (PAT timing en SpO2), ecg electroden en bloeddrukmanchet	Ja, alles op module en monitor	1 van de 3 op module (PPG, ECG of RR) en alles op monitor	12-24 uur	Nee
Caretaker Medical	Polsmodule met vingercuff (PDA en SpO2)	Ja, bloeddruk op module en alles op monitor	Ja op monitor	Onbekend	Nee
SNAP 40	Bovenarmmodule met bloeddrukmanchet, LEDs met verschillende golflengten voor PPG/SpO2, weerstandsthermometer en accelerometer/gyroscoop	Ja, op monitor	Nee	36 uur, onbeperkte meting per sessie	Ja
VitalPatch	Kleefpleister met ECG elektroden, LEDs voor Spo2 meting,	Ja, op monitor	Ja via monitor	120 uur	Nee

	accelerometer, thermistors				
MESI mTablet	Losse draadloze modules met 12 lead ecg, spirometer, bloeddrukmanchet (x4 voor EAI) en saturatiemeter	Ja op monitor	Vermoedelijk mogelijk	10 uur batterijduur, 60 metingen per batterij.	Ja
Athena GTX	Bovenarm module met bloeddrukmanchet, saturatiemeter en 3 ECG elektroden	Ja op device beperkte parameters, op monitor alles	Ja, op monitor	4.5 uur aan data meting	Nee
Cosinuss One	In en rond het oor module	Ja losse monitor	PPG wel, ECG niet	10 uur	Ja

Tabel 5: Commerciële toestellen met potentie voor gebruik zoals bedoeld in deze studie, eventueel na toevoegen van optie voor PAT bepaling. PAT: pulsatie aankomst tijd, SpO2: zuurstofsaturatie, PPG: fotoplethysmograaf, ECG: elektrocardiogram, RR: ademhalingsfrequentie, PDA: pulsatie decompositie analyse, LED: light emitting diode, EAI: enkel arm index.

5. Discussie:

5.1. Bespreking van de bevindingen

De belangrijkste bevindingen uit het voorgaande zijn:

1. De systolische bloeddruk lijkt beter te correleren met de PAT dan de diastolische bloeddruk
2. De maximale piek van de PPG curve als eindpunt voor de PAT lijkt het beste te correleren met de bloeddruk
3. De inverse van de PAT lijkt in dit onderzoek beter te correleren met continue bloeddruk. Het alternatief model lijkt beter te correleren met de manuele bloeddruk, vooral voor de systolische bloeddruk en de gemiddelde arteriële druk.
4. De markt van de 'vital sign' toestellen is groot en actief en verschillende commerciële toestellen die continue bloeddruk kunnen meten of de hardware hiervoor bezitten zijn beschikbaar.

5.1.1. De systolische bloeddruk lijkt beter te correleren met de PAT dan de diastolische bloeddruk

Dit volgt zowel uit de resultaten van het literatuuronderzoek als de resultaten van de metingen in dit onderzoek met het alternatief model. Chen et al. en andere onderzoeksgroepen haalde aan dat de PAT vooral hoogfrequente schommelingen weerspiegeld en dus vooral correleert met de systolische druk (8,79). De frequentieband van PAT tussen 0.00053 en 0.004 Hz lijkt de meeste informatie te bevatten betreffende de systolische druk. De andere frequenties bevatten vooral ruis, artefacten door ademhaling en andere storende componenten. De laagfrequente schommelingen in bloedruk (diastolische druk) zijn meer afhankelijk van vasoreactieve veranderingen en worden beter door regelmatige kalibratie of andere modellen bepaald.

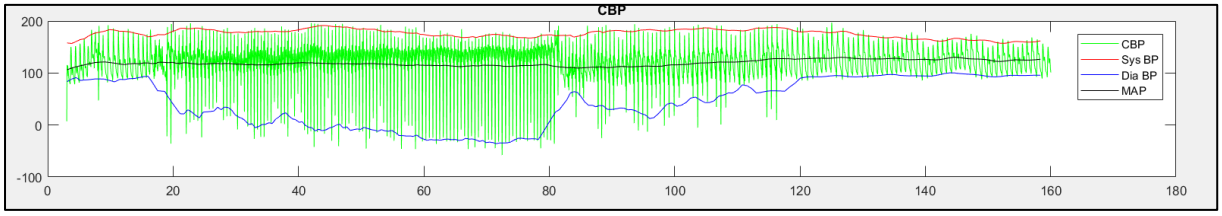
5.1.2. De maximale piek van de PPG curve als eindpunt voor de PAT lijkt het beste te correleren met de bloeddruk

Het probleem van de maximale piek van de PPG curve dat in de literatuur echter vaak wordt aangehaald is dat deze veel beïnvloed wordt door gereflecteerde golven van voorafgaande bloeddrukpulsaties waardoor het niet puur gevormd wordt door de betreffende pulsatie op dat moment (41,44,74). De PPG basis is daarnaast erg gevoelig voor bewegingsartefacten doordat het zo dicht tegen de basislijn ligt wat maakt dat het alleen in ideale omstandigheden betrouwbaar kan zijn

tenzij er meer geavanceerde signaalverwerkingsalgoritmen ontwikkeld worden. Het voordeel van de maximale helling van de PPG curve, ookwel het maximum van de eerste afgeleide van de PPG curve, is dat het eenvoudig te detecteren is, meestal weinig ruis bevat en geen componenten van reflecterende pulsaties bevat. Hierdoor is dit ook het meest gebruikte eindpunt voor de PAT in de literatuur (cfr resultaten). Om deze redenen werd in dit onderzoek gebruik gemaakt van de maximale helling van de PPG curve, mede ook doordat de resultaten van het literatuuronderzoek veel spreiding bevatte met betrekking tot hun correlatiecoëfficiënt en doordat het aantal studies dat de PPG basis en maximale piek onderzocht klein was.

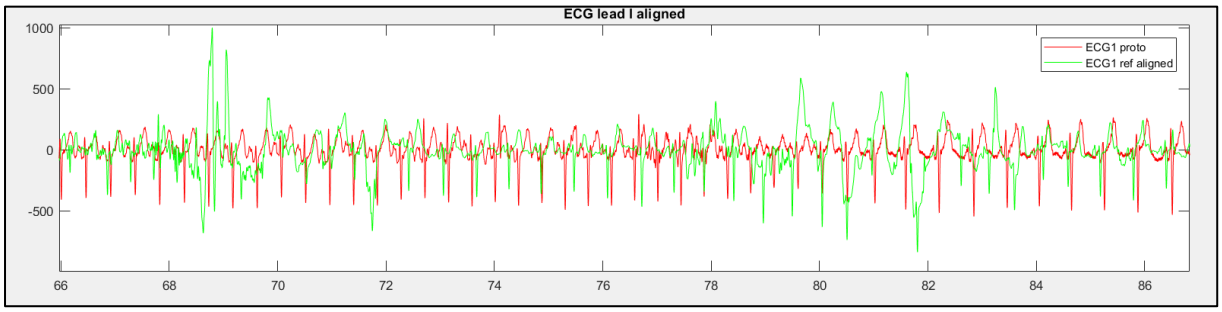
5.1.3. De inverse van de PAT lijkt in dit onderzoek beter te correleren met continue bloeddruk. Het alternatief model lijkt beter te correleren met de manuele bloeddruk, vooral voor de systolische bloeddruk en de gemiddelde arteriële druk.

Het gegeven dat de resultaten van de continue bloeddruk en de manuele bloeddruk elkaar tegenspreken op gebied van het best voorspellende model kadert vermoedelijk in de beperkte betrouwbaarheid van het referentietoestel van de continue bloeddruk, de CNAP. Dit toestel was al enige tijd niet meer gevalideerd en gaf met momenten niet-fysiologische output (figuur 7) en foutmeldingen dat er iets mis was met de module van de vingermanchet. Hierdoor kan het dus in vraag getrokken worden of de resultaten hiervan te vertrouwen zijn.



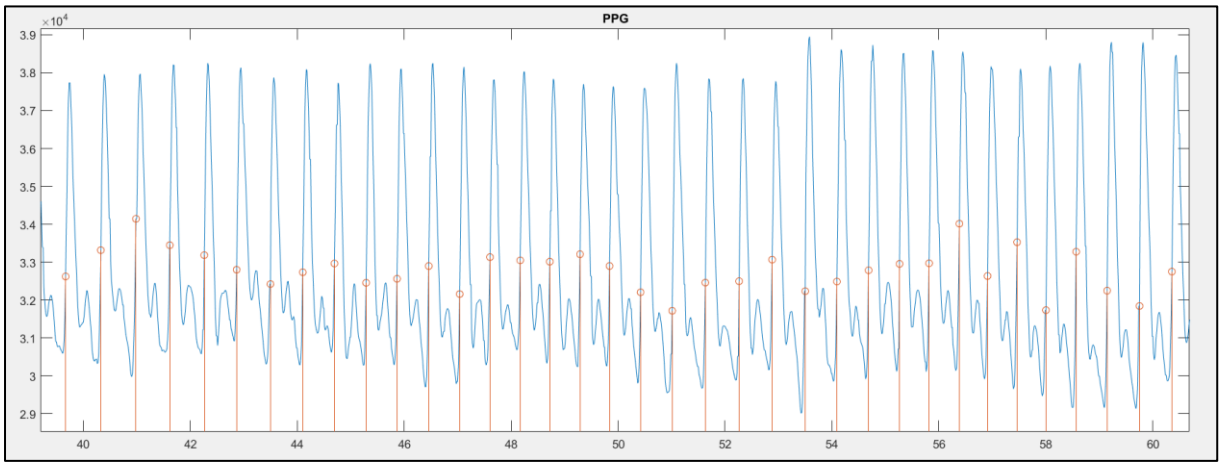
Figuur 7: signaal van continue bloeddrukmeting met het CNAP toestel gedurende een beenspieroefening. Het groene signaal is het CNAP signaal, de rode, zwarte en blauwe lijnen zijn respectievelijk de systolische druk, gemiddelde arteriële druk en de diastolische druk met een lopend gemiddelde van 9.

Buiten dit gegeven was het ook zo dat de CNAP een aanzienlijke hoeveelheid ruis op het ECG signaal van de Nexus teweeg bracht (figuur 8). Dit werd herhaaldelijke keren bevestigd en kon niet verholpen worden zonder dit apparaat los te koppelen. Vandaar werden er ook bloeddrukmetingen gedaan met een manuele sfygmomanometer. Het probleem met de ruis veroorzaakt door de CNAP is dat de ECG pieken soms niet betrouwbaar bepaald konden worden door het detectiealgoritme omdat het signaal dusdanig verstoord was dat deze pieken met het blote oog nauwelijks meer te onderscheiden waren van de rest van het signaal. Het gevolg is dat de alignatie van het prototype met de Nexus soms erg slecht was wat (figuur 8) ook maakt dat het moeilijk werd om de continue bloeddruk (Nexus) te correleren met een slecht gealigneerd prototype signaal waaruit de PAT en het alternatieve model berekend werd.



Figuur 8: ECG signaal waarbij alignatie niet lukt door storing via het CNAP toestel. Het groene signaal is het signaal van het referentietoestel (Nexus) en het rode signaal is van het prototype.

Op verschillende manieren werd softwarematig getracht dit te corrigeren (continue bloeddruk rechtstreeks correleren met het ECG van het prototype op basis van tijd, filteren op basis van 'wavelet transform', selectie van het ECG met de minste ruis door een correlatiealgoritme tussen het ECG van het prototype en de 2 Nexus ECGs) doch zonder voldoende resultaat. Al deze factoren maken dat de resultaten van de metingen met continue bloeddruk met de nodige voorzichtigheid geïnterpreteerd moeten worden. De kwaliteit van de ECGs van beide toestellen was beduidend beter zonder gebruik van de CNAP, dus bij manuele bloeddrukmetingen (cfr foto). Piekdetectie was hier dan ook erg eenvoudig en betrouwbaar. Dit maakt dat de resultaten van de manuele metingen vermoedelijk het meest betrouwbaar zijn en het resultaat dat de systolische bloeddruk beter correleert met de PAT of het alternatief model komt ook overeen met de resultaten uit de literatuur (cfr. Literatuuronderzoek). Het resultaat dat de correlatie voor de diastolische druk niet echt verbeterd met gebruik van het alternatief model ten opzichte van de inverse van de PAT (alhoewel er wel een kleinere standaarddeviatie gezien wordt) terwijl de PIR volgens de literatuur correleert met de diastolische bloeddruk (13) zou verklaard kunnen worden doordat PPG signaal dat ter hoogte van de teen vaak een slecht signaal gaf wat de PAT bepalingen minder betrouwbaar maakte. Dit zal deels veroorzaakt kunnen worden door de kwaliteit van de sensor aan de teen (een plakelektrode) en door tractie op de kabel die vrij kort was. Het signaal van de PPG sensoren bevatte ook regelmatig uitgesproken schommelingen in basislijn (figuur 9) waardoor de PIR en PAT metingen minder betrouwbaar zouden kunnen worden door het feit dat lokale minima minder duidelijk te herleiden waren of ook fluctueerde in hoogte. Door een correctie naar 0 door te voeren voor elke beat (absolute waarde van het laagste punt van de beat optellen bij elk punt op de curve van die beat) werd getracht dit deels te corrigeren maar dit is niet perfect. Een andere belangrijke factor dat in acht genomen moet worden is het feit dat PIR beïnvloed wordt door de mechanische bevestiging aan de vinger (strakker versus losser) omdat dit de amplitude beïnvloed. Het zou beter zijn rekening te houden met relatieve veranderingen in de PIR omdat deze onafhankelijk van de bevestiging dezelfde informatie geven. De PIR is daarnaast ook gevoelig voor bewegingsartefacten.



Figuur 9: PPG signaal waarop de fluctuerende basislijn te zien is. De bruine punten komen overeen met de maximale helling in een PPG beat.

Alternatieve modellen als aanvulling op modellen enkel gebaseerd op de PAT zijn echter wel interessant omdat ze een oplossing voorstellen voor de moeilijkheden die in de literatuur vaak aangehaald worden en de correlatie tussen PAT en bloeddruk minder nauwkeurig maken (bijvoorbeeld fluctuerende vaatdiameter en elasticiteit).

5.1.4.De markt en ontwikkeling van de 'vital sign' toestellen is groot en actief en verschillende commerciële toestellen die continue bloeddruk kunnen meten of de hardware hiervoor bezitten zijn beschikbaar.

Om voor het concept van dit onderzoek (een vital signs toestel dat naast de standaard vitale parameters ook continu schommelingen in bloeddruk kan volgen) een plek op de markt te vinden tussen alle bestaande apparatuur zal er nagedacht moeten worden over de sterktes en zwaktes van dit concept en tevens de bedreigingen van en de kansen op de bestaande en aanstaande markt:

Sterktes: Uiteraard het feit dat bloeddrukschommelingen op continue basis in plaats van discrete (niet-continue) basis gemeten kunnen worden zonder invasieve technologie is een zeer groot voordeel in de ambulante maar ook de intramurale praktijk. Het zorgt ervoor dat bijvoorbeeld een bloeddrukval bij acute bloeding direct opvalt of dat het effect van parenterale medicatie gevolgd kan worden in de tijd. Hierop kan dan geanticipeerd worden. Het probleem van het gebruik van PAT dat in de literatuur vaak naar voor komt is dat de modellen geen rekening houden met de dynamische diameter van de bloedvaten en de variabele PEP. Door gebruik te maken van de PIR en de hartslag in een model samen met de PAT werd getracht om hier wel deels rekening mee te houden. Een ander sterk punt is dat dit model toegepast kan worden bij veel commercieel beschikbare apparatuur in het geval dat deze een standaard ECG en PPG kunnen afnemen en dus geen extra accessoires nodig zijn en wat maakt dat bestaande apparatuur eventueel softwarematig gemodificeerd zou kunnen worden. Doordat het principe van het volgen van bloeddrukschommelingen niet als ambitie heeft om de absolute bloeddruk te meten, vallen veel problemen die in de literatuur aangehaald worden ook weg. Bijvoorbeeld de nood aan regelmatige kalibratie omwille van vasoreactieve veranderingen. Doordat er hier gekeken wordt naar relatieve veranderingen in bloeddruk zal dit veel minder frequent nodig zijn. Enerzijds omdat er geen absolute drukken nodig zijn die moeten voldoen aan de terechte strenge criteria van de AAMI (American Association fort he Advancement of Medical Instrumentation)(92) en anderzijds omdat het alternatief model enkele correcties hiervoor bezit. Op dit moment is het doel van volgen van bloeddrukvariaties in plaats van het voorspellen van de absolute bloeddruk ook voor het eerst als hoofddoel vooropgesteld.

Zwaktes: Omdat er gebruik gemaakt wordt van een ECG signaal en PPG signaal zijn de metingen gevoelig voor bewegingsartefacten, spiertrillingen en ademhaling. Door gebruik te maken van filters, wavelet transformatie en lopende gemiddelden werd getracht om hiermee om te gaan met vaak goede resultaten. De apparatuur zal hier echter altijd gevoelig aan blijven doch met meer geavanceerde signaalbewerkingsalgoritmen en detectiealgoritmen in combinatie met bewegingsdetectie zouden de resultaten nog minder beïnvloed kunnen worden door deze externe factoren. Het PPG signaal is tevens ook gevoelig voor perifeer vaatlijden, shocktoestanden en externe koude waardoor de doorbloeding in de acra minder zal zijn en het signaal van minder goede kwaliteit. Dit zou ook de nauwkeurigheid van de metingen kunnen beïnvloeden en moet zeker in acht genomen worden wanneer het toestel in deze omstandigheden wordt aangesloten.

Bedreigingen: Kijkend naar de resultaten van de marktanalyse zijn er enkele bedrijven die al een commercieel toestel uitgebracht hebben met vrij betrouwbare resultaten bij het voorspellen van de continue bloeddruk in absolute waarden en vele hiervan zijn goedgekeurd door de FDA. In de literatuur is er tevens veel activiteit rond het topic van PAT en continue bloeddruk en vele prototypes worden ontwikkeld met wisselvallige resultaten. Wat duidelijk is is dat er op veel vlakken gewerkt wordt aan toestellen die vitale parameters meten en zeker de modulaire toestellen beginnen een opmars te maken.

Kansen: Doordat de ambitie van het prototype van dit onderzoek vooral ligt bij het volgen van de bloeddruktrend is er ten opzichte van de andere toestellen op de markt een voordeel vanwege het feit dat er minder frequent kalibratie nodig is. Toekomstig onderzoek moet uitwijzen of dit eventueel

zonder kalibratie zou kunnen. Daarnaast is er ten opzichte van de andere toestellen een ogenschijnlijk voordeel in voorspellende waarde door de inclusie van de PIR en hartslag in het alternatief model. Dit alternatief model zou nog verder verfijnd kunnen worden door andere parameters te includeren (zoals hartslag variabiliteit, diastolische en systolische tijd, parameters uit de tweede afgeleide, etc).
Om op grote schaal gebruikt te worden zal dit principe gecombineerd moeten worden met het vermogen van meten van andere vitale parameters zoals het prototype op dit moment ook kan maar het is hierbij belangrijk dat het toestel in zijn geheel ook daadwerkelijk veel gebruikt wordt. Aangezien het vermoedelijk vooral buiten de muren van de praktijk gebruikt zal worden in de huisartsgeneeskunde en in eerder dringende omstandigheden moet het compact, licht en eenvoudig en snel aansluitbaar zijn. De al bestaande commerciële toestellen zijn hier eigenlijk al vrij sterk in. Het toestel zou echter een belangrijke plaats op de markt innemen als het de gebruiker er niet toe verplicht een losstaand toestel te gebruiken maar als hij/zij hiervoor de apparatuur dat in de dagelijkse kliniek gebruikt wordt kan gebruiken. Dit zorgt naast gebruiksgemak en eenvoud ook voor minder materiaal dat meegenomen moet worden en voor interoperabiliteit. Een dergelijk toestel zou best bestaan uit losse modules die afzonderlijk gebruikt kunnen worden met evenveel gebruiksgemak en betrouwbaarheid als de conventionele instrumenten en die met een gemeenschappelijke module kunnen communiceren om hier hun gegevens te combineren. Op deze manier kunnen ook gecombineerde parameters zoals de PAT of het alternatief model geïntegreerd worden op softwarematige wijze. De bestaande toestellen die commercieel beschikbaar zijn en de continue bloeddruk meten zijn hiertoe niet instaat en dit project ziet een kans om dit te verwezenlijken op een zelfstandige wijze of in samenwerking met een partner. Een uitstekend voorbeeld zou de mTablet van MESI zijn waarbij de bloeddruk, saturatie en het ECG op conventionele wijze gemeten kunnen worden aan de hand van losse en draadloze modules en communiceren met een gemeenschappelijke tablet. De device meet alles dat men aansluit waardoor bijvoorbeeld een ECG met 12 afleidingen maar ook met 1 afleiding en alles ertussen afgenomen kan worden. Tevens bestaat de mogelijkheid om ook spirometrie en een bepaling van de enkel – arm index uit te voeren met afzonderlijke modules. Het zou ideaal zijn om softwarematig de mogelijkheid van het meten van de trend in continue bloeddruk hieraan toe te voegen.

5.2. Vervolgonderzoek

In de toekomst is het interessant dat er op vier hoofdvlakken verder onderzoek uitgevoerd wordt. Ten eerste op het gebied van verbetering van het multiparametrisch correlatiemodel voor de bloeddruk waarbij dus niet alleen de PAT of PTT gebruikt wordt maar tevens andere hemodynamische parameters. Hierbinnen zijn er 4 domeinen waar vooral onderzoek nodig is:

- Correlatieonderzoek voor de systolische bloeddruk. Het hoofdcorrelaat is hier de PAT binnen de hoger aangehaalde frequentieband maar door vasoreactieve veranderingen en intraindividuele verschillen in vaatwandeigenschappen zijn andere parameters nodig die hiervoor compenseren zodat kalibraties niet meer nodig zijn. Interessante parameters zijn deze die rekeningen houden met de activiteit van het autonoom zenuwstelsel zoals de hartslag variabiliteit, de hartslag zelf (zoals in dit onderzoek gebruikt werd) en parameters die rekeningen houden met de lokale hemodynamiek en zo compenseren voor de lokale veranderingen zoals de oppervlakte ratio van de systolische over de diastolische tijd van de PPG curve en bepaalde tijdsparameters binnen een PPG curve (24,25,79).
- Correlatieonderzoek voor de diastolische bloeddruk. Dit zijn vooral de laagfrequente veranderingen in bloeddruk en lijken nog meer dan systolische bloeddruk te correleren met vasoreactieve veranderingen en hier kunnen parameters zoals de PIR een indicatie van geven (13,60).

- Onderzoek naar de vorm van het verband tussen bloeddruk en voorspellende modellen. Het meeste onderzoek werd gedaan naar lineaire verbanden doch sommige auteurs onderzochten ook niet-lineaire correlatiemodellen waarmee er meestal betere resultaten gevonden werden dan met de lineaire modellen (11,14,42,45,47,50,54–56,59,74,93). Volgens Patzak et al. (11) is de relatie tussen bloeddruk en PAT tevens lineair bij lage bloeddrukken en non-lineair bij hoge bloeddrukken en Xu et al. (79) geeft aan dat de dynamiek van het autonoom zenuwstelsel belangrijk is in het voorspellen van de bloeddruk omdat de baroreflex zorgt voor non-lineaire verbanden in een bepaalde bloeddrukrange. In de toekomst is het dus belangrijk dat hier rekening mee gehouden wordt, waarschijnlijk met behulp van adaptieve algoritmen. De laatste jaren komen er ook studies uit die zich wenden tot machine learning (27,75), neurale netwerken (70) en meer geavanceerde algoritmen (44,68) met erg goede resultaten.
- Onderzoek of de PAT of de PTT beter correleert met de bloeddruk.

Ten tweede is belangrijk dat er op gebied van signaalverwerking meer nauwkeurige en dynamische algoritmes gebruikt worden voor het filteren van de signalen en het herkennen van pieken en andere parameters best op een dynamische manier in de vorm van een neuraal netwerk of met machine learning zodat rekening gehouden kan worden veranderingen in ruis, lichaamspositie en andere situationele veranderingen.

Ten vierde zou het interessant zijn om metingen uit te voeren bij verschillende populaties van proefpersoonen of in verschillende omstandigheden zoals gezonde personen, personen met comorbiditeiten, metingen in verschillende lichaamshoudingen en metingen bij verschillende omgevingstemperaturen.

Ten vierde zal er een beslissing genomen moeten worden over de vorm die het concept uiteindelijk krijgt. Zoals aangehaald is een modulair toestel het meest interessant en er bestaan toestellen op de commerciële markt die hiervoor een kandidaat zouden zijn. Het zou ook eigenhandig ontwikkeld kunnen worden.

5.3. Sterktes en zwaktes

5.3.1. Sterktes

In dit onderzoek gebeurde er een vrij uitgebreid literatuuronderzoek waarbij de literatuur vanaf het begin van het onderzoek naar de PAT in correlatie met de bloeddruk tot aan de meest recente onderzoeken gelezen werd waardoor een goed inzicht verkregen werd over de problemen met dit concept en over potentiele oplossingen hiervoor. Een goede review over dit onderwerp bestaat niet. Door dit literatuuronderzoek was het ook mogelijk om alle bevindingen betreffende de correlaties tussen bloeddruk en PAT overzichtelijk bij elkaar te zetten om een duidelijk overzicht te krijgen van de spreiding hiervan.
Het vorige onderzoek binnen dit project (94) richtte zich vooral op de validatie van het prototype. Door hierop verder te bouwen op gebied van software (betere filtering, betere piekdetectie en gebruik van het alternatief model) werd een poging ondernomen om een deel van het geleerde uit de literatuur toe te passen en werd een basis gelegd voor vervolgonderzoek op dit gebied.
Door het marktonderzoek en de analyse van de kansen die het concept uit deze studie op de markt heeft werden er wel degelijk interessante opportuniteiten gevonden wat het eenvoudiger maakt om financiering voor doorontwikkeling te verkrijgen.

5.3.2. Zwaktes

Door de technische mankementen van de apparatuur moeten de resultaten van de metingen in dit onderzoek met voorzichtigheid geïnterpreteerd worden. Er zullen meer metingen moeten gebeurden

met een betrouwbaar referentiemodel zonder dat dit teveel ruis teweegbrengt op de signalen van de overige toestellen. Van alle meetresultaten zijn er door kwaliteitsproblemen eveneens maar weinig metingen overgebleven waarmee data-analyse uitgevoerd kon worden.

Op gebied van statistiek zijn er ook enkele kanttekeningen: de manuele bloeddrukmetingen bestaan uit 3 meetpunten (pretest, test, posttest) waardoor een lineaire regressie minder betrouwbaar is en de gevonden correlatie mogelijks gevonden kan worden op basis puur toeval. Echter als meerdere metingen soortgelijke resultaten geven (zoals in dit onderzoek het geval is voor het alternatief model voor systolische bloeddruk) dan is het meer waarschijnlijk dat er wel kern van waarheid in zit. In de rustmetingen zijn de bloeddrukvariaties dusdanig klein wat een lineaire regressie niet betrouwbaar maakt omdat de PAT en het alternatief model ook wel wat variaties van kleine aard kennen die mogelijks los staan van een verband tussen beide (bijvoorbeeld op basis van subtiele artefacten en vaatdynamiek).

6. Conclusie:

Het principe van het volgen van bloeddrukschommelingen aan de hand van de PAT of het alternatief model is zeker een goede kandidaat voor inclusie in een toestel dat verschillende vitale parameters meet maar vergt wel nog verder onderzoek met een betrouwbaar referentietoestel voor continue bloeddruk en verbeterde algoritmes. De PAT alleen is vermoedelijk onvoldoende betrouwbaar maar in combinatie met andere hemodynamische parameters en zeker indien gebruikt gemaakt wordt van neurale netwerken en artificiële intelligentie lijkt dit een veelbelovend principe te zijn. Het feit dat er verschillende commerciële toestellen met FDA goedkeuring bestaan op basis van dit principe en er in de literatuur veelbelovende studies bestaan spoort eveneens aan om dit onderzoek verder te zetten. Naast hetgeen dat op de markt bestaat is er zeker nog een plaats voor het modulair toestel dat hier voorgesteld wordt waarbij het zich voldoende onderscheidt van hetgeen al bestaat.

7. Referenties

1. Camm A, Malik M, Bigger J, Breithardt G, Cerutti S, Cohen R. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use.Title. Circulation. 1996;1(93):1043–65.
2. Schmitz T, Bair N, Falk M, Levine C. A comparison of five methods of temperature measurement in febrile intensive care patients. Am J Crit Care. 1995;4(4):286–92.
3. Huang P, Lin C, Chung M, Lin T, Fellow BWI. Image Based Contactless Blood Pressure Assessment using Pulse Transit Time. 2017 Int Autom Control Conf. 2017;1–6.
4. Bramwell C, Maurice C, Cotton T, Evans W, Gilchrist A, Hay J, et al. STANDARDIZATION OF METHODS OF MEASURING THE ARTERIAL BLOOD PRESSURE. Blood Press. 1938;261–7.
5. Borow KM, Newburger JW. Noninvasive estimation of central aortic pressure using the oscillometric method for analyzing systemic artery pulsatile blood flow: Comparative study of indirect systolic, diastolic, and mean brachial artery pressure with simultaneous direct ascending ao. Am Heart J. 1982;103(5):879–86.
6. Molhoek G, Wesseling K, Settels J, van Vollenhoven E, Weede H, de Wit B, et al. Evaluation of the Penàz servo-plethysmo-manometer for the continuous, non-invasive measurement of finger blood pressure. Basic Res Cardiol. 1984;79(5):598–609.

7. Williams JGL, Williams B. Arterial Pulse Wave Velocity as a Psychophysiological Measure. Psychosom Med. 1965;27(5):408–14.

8. Chen W, Kobayashi T, Ichikawa S, Takeuchi Y, Togawa T. Continuous estimation of systolic blood pressure using the pulse arrival time and intermittent calibration. Med Biol Eng Comput. 2000;38(5):569–74.

9. Ding X, Member S, Zhang Y. Photoplethysmogram Intensity Ratio : A Potential Indicator for Improving the Accuracy of PTT-Based Cuffless Blood Pressure Estimation. 2015 37th Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc. 2015;398–401.

10. McCarthy BM, Vaughan CJ, O'Flynn B, Mathewson A, Mathúna CÓ. An examination of calibration intervals required for accurately tracking blood pressure using pulse transit time algorithms. J Hum Hypertens. 2013;27(12):744–50.

11. Patzak A, Gesche H, Grosskurth D, Gert K. Continuous blood pressure measurement by using the pulse transit time : comparison to a cuff-based method. Eur J Appl Physiol. 2012;112:309–15.

12. Hennig A, Patzak A. Continuous blood pressure measurement using pulse transit time. Somnologie. 2013;17:104–10.

13. Ding X, Zhang Y, Liu J, Dai W, Tsang HK. Continuous Cuffless Blood Pressure Estimation Using Pulse Transit Time and Photoplethysmogram. IEEE Trans Biomed Eng. 2016;63(5):964–72.

14. Vaini E, Lombardi P, Rienzo M Di, Gnocchi FDC. Aortic-Finger Pulse Transit Time vs . R-derived Pulse Arrival Time : a Beat-to-Beat Assessment. Comput Cardiol. 2015;253–6.

15. Kim S, Song J, Park J, Kim J, Park Y, Hwang G. Beat-to-Beat Tracking of Systolic Blood Pressure Using Noninvasive Pulse Transit Time During Anesthesia Induction in Hypertensive Patients. Anesth Analg. 2013;116(1):94–100.

16. Špulák D, Roman Č, Fabián V. Parameters for Mean Blood Pressure Estimation Based on Electrocardiography and Photoplethysmography. 2011 Int Conf Appl Electron. 2011;1–4.

17. Winokur ES, He D Da, Charles GS. A Wearable Vital Signs Monitor at the Ear for Continuous Heart Rate and Pulse Transit Time Measurements. 34th Annu Int Conf IEEE EMBS. 2012;2724–7.

18. Deb S, Nanda C, Goswami D, Mukhopadhyay J, Chakrabarti S. Cuff-less Estimation of Blood Pressure using Pulse Transit Time and Pre-ejection Period. 2007 Int Conf Converg Inf Technol. 2007;941–4.

19. Zhang G, Gao M, Xu D, Olivier NB, Mukkamala R. Pulse arrival time is not an adequate surrogate for pulse transit time as a marker of blood pressure. J Appl Physiol [Internet]. 2011;111(6):1681–6. Available from: http://jap.physiology.org/cgi/doi/10.1152/japplphysiol.00980.2011

20. Wong MYM, Zhang YT. The Relationship between Pulse Transit Time and Systolic Blood Pressure on Individual Subjects after Exercises. Proc 1st Distrib Diagnosis Home Healthc Conf. 2006;37–8.

21. Zhang X-Y, Zhang Y-T. The effect of local mild cold exposure on pulse transit time The effect of local mild cold exposure on pulse transit time. Physiol Meas. 2006;27:649–60.

22. Yoon Y, Cho JH, Yoon G. Non-constrained Blood Pressure Monitoring Using ECG and PPG for Personal Healthcare. J Med Syst. 2009;33:261–6.

23. Sheng H, Schwarz M, Boercsoek J. A wireless wearable body sensor network for continuous noninvasive blood pressure monitoring using multiple parameters. Recent Res Circuits, Syst Commun Comput 1 [Internet]. 2011;308–14. Available from: http://www.wseas.us/e-library/conferences/2011/Tenerife/CSCC/CSCC-48.pdf

24. Li Y, Wang Z, Zhang L, Yang X, Song J. Characters available in photoplethysmogram for blood pressure estimation : beyond the pulse transit time. Australas Coll Phys Sci Eng Med. 2014;(37):367–76.

25. Douniama C, Sauter CU, Couronne R. Blood Pressure Tracking Capabilities of Pulse Transit Times in Different Arterial Segments : A Clinical Evaluation Methods For quantification of the relationships between the. Comput Cardiol. 2009;36:201–4.

26. Cattivelli FS, Garudadri H. Noninvasive Cuffless Estimation of Blood Pressure from Pulse Arrival Time and Heart Rate with Adaptive Calibration. 2009 Sixth Int Work Wearable Implant Body Sens Networks [Internet]. 2009;(1):114–9. Available from: http://ieeexplore.ieee.org/document/5226907/

27. Zaderykhin O, Ali J, Shulgin V I. Adaptive Algorithm for Continuous Monitoring of Blood Pressure Using a Pulse Transit Time. 2013 IEEE XXXIII Int Sci Conf Electron Nanotechnol Adapt. 2013;297–301.

28. Fischer C, Penzel T. Continuous non-invasive determination of nocturnal blood pressure variation using photoplethysmographic pulse wave signals : comparison of pulse propagation time , pulse transit time and RR-interval Continuous non-invasive determination of nocturnal blood. Physiol Meas. 2019;40:1–14.

29. Fung P, Dumont G, Ries C, Mott C, Ansermino M. Continuous Noninvasive Blood Pressure Measurement by Pulse Transit Time. Proc 26th Annu Int Conf IEEE EMBS. 2004;2:738–41.

30. Porta A, Gasperi C, Nollo G, Lucini D, Antolini R, Pagani M, et al. Sequence Analysis of Pulse Transit Time and Systolic Blood Pressure during Dynamic Exercise. Comput Cardiol. 2005;32:849–52.

31. Park EK, Cho BH, Park SH, Lee JY, Lee JS, Kim IY, et al. Continuous measurement of systolic blood pressure using the PTT and other parameters. Proc 2005 IEEE Eng Med Biol 27th Annu Conf. 2005;3555–8.

32. Poon CCY, Zhang YT. Cuff-less and Noninvasive Measurements of Arterial Blood Pressure by Pulse Transit Time. Proc 2005 IEEE Eng Med Biol 27th Annu Conf. 2005;5877–80.

33. Chua CP, Heneghan C. Continuous Blood Pressure Monitoring using ECG and Finger Photoplethysmogram. 2006 Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc [Internet]. 2006;(1):5117–20. Available from: http://ieeexplore.ieee.org/document/4462955/

34. Dingli LI, Yi PAN, Hang C, Shuming YE. The establishment of a non-invasive continuous blood pressure measure system based on pulse transit time. 2008 2nd Int Conf Bioinforma Biomed Eng. 2008;1624–7.

35. Muehlsteff J, Aubert X a, Morren G. Continuous cuff-less blood pressure monitoring based on the pulse arrival time approach: the impact of posture. Conf Proc . Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc. 2008;1691–4.

36. Foo JYA, Wilson SJ. Normalized peripheral transit time to monitor hypertensionin children Brief Communication Normalized peripheral transit time to monitor hypertension in children. J Med Eng Technol. 2009;32(5):343–7.

37. Douniama C, Sauter CU, Couronne R, Parameters AS. Acquisition of Parameters for Noninvasive Continuous Blood Pressure Estimation – Review of the Literature and Clinical Trial. IFMBE Proc 25/IV. 2009;2151–4.

38. Fiala J, Bingger P, Foerstert K, Heilmann C, Beyersdorti F. Implantable Sensor for Blood Pressure Determination via Pulse Transit Time. IEEE SENSORS 2010 Conf. 2010;1226–9.

39. Rassaf T, Muehlsteff J, Such O, Kelm M, Meyer C. The pulse arrival time approach for non-invasive hemodynamic monitoring in low-acuity settings. Med Sci Monit [Internet]. 2010;16(11):MT83-7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20980968

40. McCarthy B, O'Flynn B, Mathewson A. An Investigation of Pulse Transit Time as a Non-Invasive Blood Pressure Measurement Method An Investigation of Pulse Transit Time as a Non-Invasive Blood Pressure Measurement Method. J Phys Conf Ser. 2011;307:1–6.

41. Theodor M, Ruh D, Katharina F, Heilmann C, Zappe H, Seifert A. Implantable Acceleration Plethysmography for Blood Pressure Determination. 35th Annu Int Conf IEEE EMBS. 2013;4038–41.

42. He X, Goubran RA, Fellow I, Liu XP, Senior I. Evaluation of the Correlation Between Blood Pressure and Pulse Transit Time. 2013 IEEE Int Symp Med Meas Appl. 2013;1–4.

43. Arza A, Lázaro J, Gil E, Laguna P, Aguiló J, Bailon R. Pulse Transit Time and Pulse Width as Potential Measure for Estimating Beat-to-Beat Systolic and Diastolic Blood Pressure. Comput Cardiol (2010). 2013;40:887–90.

44. He X, Goubran RA, Liu XP. Secondary Peak Detection of PPG Signal for Continuous Cuffless Arterial Blood Pressure Measurement. IEEE Trans Instrum Meas. 2014;63(6):1431–9.

45. Yibin L, Yangyu G, Shenlong L, Hongyang L, Yang Z, Ning D. Pressure Dominated PTT Calcilation and its relation with BP. 15th Int Conf Biomed Eng IFMBE Proc 43. 2014;842–4.

46. Zhang G, Mccombie SA, Greenstein R, Mccombie DB. Assessing the Challenges of a Pulse Wave Velocity Based Blood Pressure Measurement in Surgical Patients. 2014 36th Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc. 2014;574–7.

47. Alwis D, Pasqual A. Parametric Model between Pulse Transit Time and Systolic and Diastolic Blood Pressures for Non-Invasive Blood Pressure Estimation. 2014 IEEE Conf Biomed Eng Sci. 2014;171–6.

48. Jaiswal A, Pandey E, Swapnil P, Kumar S, Yathav Jayasubha Ravi, Bailur A, Abhinav. An Innovative approach to monitor the Variation in Blood Pressure using Bernoulli Principle , Pulse Transit Time and Heart Rate Variability. 2015 Annu IEEE India Conf. 2015;2–5.

49. Gholamhosseini, Hamid, Haihong Zhang, Jit Biswas, Baig MM. Cuffless, non-invasive and continuous blood pressure monitoring using indirect methods. 2015 IEEE 10th Conf Ind Electron Appl. 2015;233–7.

50. Mazaheri S, Zahedi E. A comparative review of blood pressure measurement methods using pulse wave velocity. 2014 IEEE Int Conf Smart Instrumentation, Meas Appl ICSIMA 2014. 2015;1–5.

51. Patzak A, Mendoza Y, Gesche H, Konermann M. Continuous blood pressure measurement using the pulse transit time : Comparison to intra-arterial measurement Comparison to intra-arterial measurement. Blood Press. 2015;24(4):217–21.

52. Lin H, Xu W, Guan N, Ji D, Wei Y, Yi W. Noninvasive and continuous blood pressure monitoring using wearable body sensor networks. IEEE Intell Syst. 2015;1–48.

53. Xu L, Gao K. Continuous cuffless arterial blood pressure measurement based on PPG quality assessment. Int J Comput Biol Drug Des. 2015;8(2):23–5.

54. Wibmer T, Denner C, Fischer C, Schildge B, Rüdiger S, Kropf-sanchen C, et al. Blood pressure monitoring during exercise : Comparison of pulse transit time and volume clamp methods. Blood Press. 2015;24(6):353–60.

55. Chen X, Li Y, Zhang Y, Deng N. The Evaluation of Cardiovascular Condition Based on Detecting Double Channels of Pulse Transit Time Simultaneously. 2015 Int Symp Bioelectron Bioinforma 14-17 Oct. 2015;111–4.

56. Shahrbabaki SS, Ahmed B, Penzel T, Cvetkovic D. Photoplethysmography Derivatives and Pulse Transit Time in Overnight Blood Pressure Monitoring. 2016 38th Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc. 2016;2855–8.

57. Liu J, Zhang Y, Ding X, Dai W, Zhao N. A Preliminary Study on Multi-Wavelength PPG Based Pulse Transit Time Detection for Cuffless Blood Pressure Measurement. 2016 38th Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc. 2016;615–8.

58. Ding X, Zhang Y, Tsang HK. Impact of heart disease and calibration interval on accuracy of pulse transit time – based blood pressure estimation Impact of heart disease and calibration interval on accuracy of pulse transit time – based blood pressure estimation. Physiol Meas. 2016;37:227–37.

59. Ghosh S, Banerjee A, Ray N, Wood PW, Boulanger P, Padwal R. Continuous Blood Pressure Prediction from Pulse Transit Time Using ECG and PPG Signals. 2016 IEEE Healthc Innov Point-Of-Care Technol Conf. 2016;188–91.

60. Ding X, Member S, Zhang Y, Tsang HK. A New Modeling Methodology for Continuous Cuffless Blood Pressure Measurement. 2016 IEEE-EMBS Int Conf Biomed Heal Informatics. 2016;264–7.

61. Jeong H, Yoshimoto K, Wang T, Ohno T, Yamada K, Kido M. Continuous non-invasive blood pressure during continuous repositioning by pulse transit time continuous repositioning by pulse transit time. Cogent Eng [Internet]. 2016;3:1–17. Available from: http://dx.doi.org/10.1080/23311916.2016.1221202

62. Li Y, Chen X, Zhang Y, Deng N. Noninvasive continuous blood pressure estimation with peripheral pulse transit time. 2016 IEEE Biomed Circuits Syst Conf [Internet]. 2016;66–9. Available from: http://ieeexplore.ieee.org/document/7833726/

63. Xie M, Yang B, Chen C, Guan X, Hong P. Continuous systolic blood pressure measurement based on improved pulse transit time. Chinese Control Conf CCC. 2016;5173–8.

64. Bose SSN, Kumar CS. Improving the performance of continuous non-invasive estimation of blood pressure using ECG and PPG. 12th IEEE Int Conf Electron Energy, Environ Commun Comput Control (E3-C3), INDICON 2015. 2016;1–5.

65. De Alwis WUC, Rajapaksha RNS, Ranaweera NNS, Pitigalaarachchi PAPMB, Pasqual A. Correction factor estimation for a parametric model between pulse transit time and systolic blood pressure, for non-invasive blood pressure estimation. IEEE Reg 10 Annu Int Conf Proceedings/TENCON. 2017;2620–5.

66. Lin W, Wang H, Samuel OW, Member S, Li G, Member S. Using a New PPG Indicator to increase the Accuracy of PTT - based Continuous Cuffless Blood Pressure Estimation. 2017 39th Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc. 2017;738–41.

67. Obata Y, Ong QJ, Magruder JT, Grichkevitch H, Berkowitz DE, Nyhan D, et al. Noninvasive assessment of the effect of position and exercise on pulse arrival to peripheral vascular beds in healthy volunteers. Front Physiol. 2017;8(FEB):1–9.

68. Kachuee M, Kiani MM, Mohammadzade H, Shabany M. Cuffless Blood Pressure Estimation Algorithms for Continuous Health-Care Monitoring. IEEE Trans Biomed Eng. 2017;64(4):859–69.

69. Mishra B, Thakkar N. Cuffless Blood Pressure Monitoring using PTT and PWV Methods. 2017 Int Conf Recent Innov Signal Process Embed Syst. 2017;395–401.

70. Xu Z, Liu J, Chen X, Wang Y, Zhao Z. Continuous blood pressure estimation based on multiple parameters from eletrocardiogram and photoplethysmogram by Back-propagation neural network. Comput Ind [Internet]. 2017;89:50–9. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.compind.2017.04.003

71. Zhang Q, Chen X, Fang Z, Xue Y, Zhan Q, Yang T, et al. Cuff-less blood pressure measurement using pulse arrival time and a Kalman filter. J Micromechanics Microengineering. 2017;27:1–7.

72. A MJ, Mary XA. Performance Measures on Blood Pressure and Heart Rate Measurement from PPG Signal for Biomedical Applications. Proc IEEE Int Conf Innov Electr Electron Instrum Media Technol. 2017;ICIEEIMT 1:311–5.

73. Liu J, Yan BP, Zhang Y, Ding X, Su P, Zhao N. Multi-wavelength Photoplethysmography Enabling Continuous Blood Pressure Measurement with Compact Wearable Electronics. IEEE Trans Biomed Eng. 2018;1.

74. Feng J, Huang Z, Zhou C, Ye X. Study of continuous blood pressure estimation based on pulse transit time , heart rate and photoplethysmography-derived hemodynamic covariates. Australas Phys Eng Sci Med [Internet]. 2018;41(2):403–13. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/s13246-018-0637-8

75. Shari I, Goudarzi S, Bagher M. Artificial Intelligence In Medicine A novel dynamical approach in continuous cu ffl ess blood pressure estimation based on ECG and PPG signals. Artif Intell Med [Internet]. 2018;1–9. Available from: https://doi.org/10.1016/j.artmed.2018.12.005

76. Lin W, Wang H, Samuel OW, Liu G, Huang Z. New photoplethysmogram indicators for improving cuffless and continuous blood pressure estimation accuracy New photoplethysmogram indicators for improving cuffless and continuous blood pressure estimation accuracy. Physiol Meas. 2018;39:1–13.

77. Smieee JME, Khan N. A Highly Integrated Computing Platform for Continuous , Non-Invasive BP Estimation. 2018 IEEE Can Conf Electr Comput Eng. 2018;1–5.

78. Mukherjee R, Ghosh S, Gupta B, Chakravarty T, Engineering C, Engineering C. A Literature Review on Current and Proposed Technologies of Noninvasive Blood Pressure Measurement. Telemed e-Health. 2018;24(3):185–93.

79. Xu Y, Ping P, Wang D, Zhang W. Analysis for the Influence of ABR Sensitivity on PTT-Based Cuff-Less Blood Pressure Estimation before and after Exercise. J Healthc Eng. 2018;2018:1–11.

80. Attarpour A, Mahnam A, Aminitabar A, Samani H. Biomedical Signal Processing and Control Cuff-less continuous measurement of blood pressure using wrist and fingertip photo-plethysmograms : Evaluation and feature analysis. Biomed Signal Process Control [Internet]. 2019;49:212–20. Available from: https://doi.org/10.1016/j.bspc.2018.12.006

81. Kim JS, Chee YJ, Park JW, Choi JW. Related content A new approach for non-intrusive

monitoring of blood pressure on a toilet seat A new approach for non-intrusive monitoring of blood pressure on a toilet seat. Physiol Meas. 2006;27:203–11.

82. Sol J, Proenc M, Ferrario D, Falhi A, Grossenbacher O, Allemann Y, et al. Noninvasive and Nonocclusive Blood Pressure Estimation Via a Chest Sensor. IEEE Trans Biomed Eng. 2013;60(12):3505–13.

83. Töreyin H, Javaid AQ, Ashouri H, Ode O, Inan OT. Towards Ubiquitous Blood Pressure Monitoring in an Armband using Pulse Transit Time. 2015 IEEE Biomed Circuits Syst Conf. 2015;1–4.

84. Tang Z, Tamura T, Sekine M, Huang M, Chen W, Yoshida M, et al. A Chair – Based Unobtrusive Cuffless Blood Pressure Monitoring System Based on Pulse Arrival Time. IEEE J Biomed Heal INFORMATICS,. 2017;21(5):1194–205.

85. He D Da, Winokur ES, Sodini CG, Measuring A, Bcg H. An Ear-Worn Vital Signs Monitor. IEEE Trans Biomed Eng. 2015;62(11):2547–52.

86. Selvaraj N, Reddivari H. Feasibility of Noninvasive Blood Pressure Measurement using a Chest-worn Patch Sensor. 2018 40th Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc. 2018;4961–4.

87. Poon CCY, Wong YM, Zhang Y. M-Health : The Development of Cuff-less and Wearable Blood Pressure Meters for Use in Body Sensor Networks. 2006 IEEE/NLM Life Sci Syst Appl Work. 2006;1–2.

88. Dey J, Gaurav A, Tiwari VN. InstaBP : Cuff-less Blood Pressure Monitoring on Smartphone using Single PPG Sensor. 2018 40th Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc. 2018;5002–5.

89. Kalantar G, Mukhopadhyay SK, Marefat F, Mohseni P, Mohammadi A. WAKE-BPAT : WAVELET-BASED ADAPTIVE KALMAN FILTERING FOR BLOOD PRESSURE ESTIMATION VIA FUSION OF PULSE ARRIVAL TIMES. 2018 IEEE Int Conf Acoust Speech Signal Process. 2018;945–9.

90. Zhang Q, Zhou D, Zeng X. Highly wearable cuff - less blood pressure and heart rate monitoring with single - arm electrocardiogram and photoplethysmogram signals. Biomed Eng Online. 2017;16(23):1–20.

91. Thomas SS, Nathan V, Zong C, Akinbola E, Lourdes A, Aroul P, et al. BioWatch - A Wrist Watch based Signal Acquisition System for Physiological Signals including Blood Pressure. 2014 36th Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc. 2014;2286–9.

92. White WB, Berson AS, Robbins C, Jamieson MJ, Prisant LM, Roccella E, et al. National Standard for Measurement of Resting and Ambulatory Blood Pressures With Automated Sphygmomanometers. Hypertension. 1993;21(4).

93. Dong Y, Kang J, Yu Y, Zhang K, Li Z, Zhai Y. A Novel Model for Continuous Cuff-less Blood Pressure Estimation. 2018 11th Int Symp Commun Syst Networks Digit Signal Process. 2018;1–6.

94. Vaes B, Verstraelen T, Buntinx F, Renier W. Het belang van continue bloeddrukmeting in urgente ambulante setting, onderzoek naar een nieuwe niet-invasieve methode met behulp van photopletysmografie en elektrocardiografie. Masterthesis Huisartsgeneeskunde, KU Leuven. 2018.

95. Fridman GY, Tang, H, Feller-Kopman D, Hong Y. Mouth-Lab: A Tricoder Concept Optimized for Rapid Medical Assessment. Annals of Biomedical Engineering. 2015; 43(9):2175-2184.

96. Gratz I, Deal E, Spitz F, Baruch M, Allen IE, Sealan JE, et al. Continuous Non-invasive finger cuff CareTaker comparable to invasive intra-arterial pressure in patients undergoing major intra-abdominal surgery. BMC Anesthesiology. 2017; 17(48):1-11

97. https://medaval.ie [Internet]. ViSi Mobile System Technical Specifications. [updated 2015 July 22; cited 2019 May 27]. Available from https://medaval.ie/docs/specs/Sotera-VisiMobile-Specs.pdf

98. Fridman GY, Tang HX, Hong Y, Feller-Kopman DJ. MouthLab: A tricorder concept optimized for rapid medical assessment. Annals of Biomedical Engineering. 2015;43(9):2175-2184