

Pulssioksimetri, fotopletysmografia ja unilääketieteen sovellukset

Marika Rissanen
Luonnontieteiden kandidaatin tutkielma
Sovelletun fysiikan koulutusohjelma
Itä-Suomen yliopisto, Sovelletun fysiikan laitos
7. kesäkuuta 2020

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO, Luonnontieteiden ja metsätieteiden tiedekunta

Sovelletun fysiikan koulutusohjelma

Marika Rissanen: Pulssioksimetri, fotopletysmografia ja unilääketieteen sovellukset

Luonnontieteiden kandidaatin tutkielma, 33 sivua, 34 viitettä

Tutkielman ohjaajat: Samu Kainulainen, FM ja Timo Leppänen, FT

Toukokuu 2020

Avainsanat: pulssioksimetri, fotopletysmografia, unisairaudet, sydän- ja verisuonisairaudet, obstruktiivinen uniapnea

Pulssioksimetri on fotopletysmografiaan perustuva laite, jonka fysikaalinen periaate perustuu valon intensiteetin muutoksiin kudoksissa tapahtuvan valon absorption johdosta. Nykyään pulssioksimetriä hyödynnetään unilääketieteessä lähinnä happisaturaatiosignaalin osalta, esimerkiksi obstruktiivisen uniapnean (OSA) diagnostiikassa. Toinen pulssioksimetristä saatava signaali, fotopletysmografiasignaali (PPG), on jäänyt vähemmälle huomiolle.

Tämän kandidaatintutkielman tarkoituksena on perehtyä kirjallisuuskatsauksen avulla pulssioksimetrin toimintaan ja mittaustapoihin sekä siitä saatavan PPG:n käyttöön ja analysointiin lääketieteessä. Lisäksi tutkielmassa on tarkoitus selvittää, kuinka pulssioksimetriä hyödynnetään tällä hetkellä ja mitä tulevaisuuden sovelluksia sillä voisi olla unilääketieteessä sekä erityisesti OSA:n diagnostiikassa.

Pulssioksimetrin on non-invasiivinen, edullinen ja sovellettavissa kannettaviin laitteisiin, minkä ansiosta se on käyttäjäystävällinen sekä helposti saatavilla oleva laite. Pulssioksimetristä saatavia signaaleja voidaan analysoida muun muassa lineaarisilla aika-alue- ja taajuusanalyysillä sekä epälineeaarisilla analyyseillä. PPG:n sisältämä tietoa voidaan käyttää muun muassa verenkierron, verenpaineen, hengityksen ja autonomisen hermoston toiminnan arvioinnissa. Lisäksi PPG:n käyttö yhdessä sydänsähkökäyrän (EKG) kanssa antaa kattavan kuvan sydämen ja verisuonten toiminnasta. Unilääketieteessä PPG:tä voidaan hyödyntää unesta havahtumisten, unenaikaisten hengityskatkojen sekä unihäiriöihin liittyvien verenkiertosairauksien arvioinnissa.

Koska pulssioksimetristä saatava tieto on yhteydessä moniin elimistön toimintoihin, sen käyttömahdollisuudet sekä sovelluskohteet ovat laajat. Unilääketieteessä pulssioksimetristä saatavat signaalit voisivat olla potentiaalinen vaihtoehto niille signaaleille, jotka puuttuvat yksinkertaisemmista unirekisteröintilaitteista. Lisäksi pulssioksimetriä voitaisiin tulevaisuudessa hyödyntää laajemmin unisairauksien sekä niihin liittyvien liitännäissairauksien vakavuuden ja ennustettavuuden arvioinnissa.

Sisältö

1	Johdanto	4
2	Pulssioksimetri	6
2.1	Fotopletysmografia	6
2.2	Tekniikka	7
2.3	Happisaturaation laskeminen	9
2.4	Fotopletysmografiasignaalin aaltomuoto ja sen analyysit	12
3	Pulssioksimetrin sovelluskohteet lääketieteessä	16
3.1	Yhteiskäyttö sydänsähkökäyrän kanssa	16
3.2	Yleiset lääketieteen sovelluskohteet	17
3.3	Unilääketieteen sovelluskohteet	22
3.3.1	Happisaturaatiosignaalin hyödyntäminen	22
3.3.2	Fotopletysmografiasignaalin hyödyntäminen	24
4	Pohdinta	27
	Viitteet	30

1 Johdanto

Pulssioksimetri on laite, jonka fysikaalinen periaate perustuu valon absorptioon kudoksessa. Yleisimmin se koostuu kahdesta valolähteestä, infrapunavalosta ja punaisesta valosta sekä vastaanottavasta ilmaisimesta. Yksinkertaisen tekniikkansa ansiosta se on materiaalikustannuksiltaan hyvin edullinen sekä sovellettavissa kannettaviin mittausratkaisuihin, mikä helpottaa laitteen käyttöä ja saatavuutta.[19]

Alunperin pulssioksimetri kehitettiin määrittämään veren happikyllästeisyyttä, happisaturaatiota (SpO_2), non-invasiivisesti eli ilman ihon rikkoutumista ja kudonvauriota. [26] Myöhemmin on havaittu, että pulssioksimetrin ja siitä saatavan fotopletysmografiasignaalin (PPG) avulla saadaan hyvin monipuolista tietoa kehon ja varsinkin verisuoniston fysiologisesta tilasta, kuten verisuonten seinämien kimmoisuudesta ja siten valtimonkovettumataudista, ateroskleroosista.[2, 19] Monipuolisesti saatavan tiedon, edullisuuden, helppokäyttöisyyden ja pienen kokonsa ansiosta pulssioksimetri on kasvattanut lääketieteellistä hyötyarvoaan sekä vakauttanut asemansa yhtenä yleisimmistä laitteista lääketieteessä.[2, 19] Myös pulssioksimetriin ja PPG:hen liittyvien tutkimusten lukumäärä on kasvanut 2000-luvulla vuosittain.[19]

Obstruktiivinen uniapnea (OSA, engl. obstructive sleep apnea) on todella yleinen, ali-diagnosoitu sairaus, jossa potilaan ylähengitystiet tukkeutuvat unen aikana aiheuttaen osittaisia hengitysteiden tukkeumia (hypopnea) tai täydellisiä hengityskatkoja (apnea). On arvioitu, että maailmanlaajuisesti lähes miljardi 30-69 vuotiasta aikuista ja Suomessakin noin 1,5 miljoonaa 30-69 vuotiasta aikuista sairastaa OSA:a. Kuitenkin vain murto-osalla heistä on diagnoosi.[4] OSA:n diagnosointi on tällä hetkellä kallista sekä aikaa vievää, koska sitä varten potilaalle suoritetaan lääkärin haastattelun lisäksi yöllinen uniapnearekisteröinti joko sairaalassa (unipolygrafia) tai kotona (yöpolygrafia). Rekisteröinnin aikana potilaasta mitataan useita eri signaaleja erilaisten mittauslaitteiden ja -anturien avulla, pulssioksimetri mukaan lukien.[5]

Tällä hetkellä hengityskatkot määritetään aikuisilla pulssioksimetrin sekä hengitysil-mavirtaa mittaavien nenäpaineanturin ja termistorin avulla. Hypopnean määrittelyssä hengitysil-mavirtaussignaalin amplitudin on laskettava $\geq 30\%$ vähintään 10 sekunnin ajaksi aiheuttaen $\geq 3\%$ happisaturatiolaskun tai unesta havahtumisen. Apnea määritellään ≥ 10 sekunnin täydellisenä hengityskatkona (hengityssignaalin amplitu-di tippuu $\geq 90\%$).[5] OSA:n diagnostiikassa yleisimmin käytetty parametri on apnea-hypopneaindeksi (AHI), joka kertoo, kuinka monta apneaa ja hypopneaa potilaalla on keskimäärin tunnissa unen aikana. Potilaalla diagnosoidaan OSA, kun AHI ≥ 5 liitännäisoireiden kanssa tai kun AHI ≥ 15 . Toinen vaihtoehtoinen diagnosoinnis-

sa käytettävä parametri on happisaturaatiolaskuindeksi (ODI). Parametri saadaan selville pulssioksimetrillä mitatun happisaturaatiosignaalista havaittavien happisaturaatiolaskujen avulla ja se kertoo kuinka monta happisaturaatiolaskua potilaalla on tunnissa.[5] Sekä AHI että ODI eivät sisällä tietoa hengityskatkojen patofysiologiasta, eli siitä, mistä ne johtuvat tai mikä ne aiheuttaa. Ne eivät myöskään sisällä tietoa esimerkiksi hengityskatkojen pituudesta tai happisaturaatiolaskujen syvyydestä.[27] Onkin osoitettu, että apneoiden ja hypopneoiden ominaisuuksien huomiointi antaa paremman kuvan OSA:n vakavuudesta kuin pelkästään AHI.[17] Unilääketieteessä PPG:n kliininen käyttö ja siihen liittyvä tutkimus on kuitenkin vähäistä. Varsinkin obstruktiivisen uniapnean diagnostiikassa pulssioksimetristä hyödynnetään vain happisaturaatiosignaalia.[27]

Tämän kandidaatintutkielman tarkoituksena on perehtyä pulssioksimetrin toimintaan ja mittaustapoihin sekä siitä saatavan PPG:n käyttöön ja analysointiin lääketieteessä. Tutkielmassa on tarkoitus selvittää, kuinka PPG:tä on jo hyödynnetty lääketieteessä yleisesti sekä unilääketieteessä ja mitä mahdollisia tulevaisuuden sovelluksia sillä voisi olla unilääketieteen ja OSA:n diagnostiikan näkökulmasta.

2 Pulssioksimetri

Perinteiset kahteen aallonpituuteen perustuvat pulssioksimetrit mittaavat non-invasiivisesti infrapunavalon ja punaisen valon läpäisevyyden muutoksia verikudoksessa.[32] Veri koostuu osittain punasoluista, jotka sisältävät happea kuljettavia hemoglobiinimolekyylejä. Happea sisältävä hemoglobiini, oksihemoglobiini (O_2Hb), absorboi enemmän infrapunavaloa ja happea sisältämätön hemoglobiini, deoksihemoglobiini (HHb), enemmän punaista valoa.[18] Sydämen sykkiminen aiheuttaa veren virtauksen ja siten veritilavuuden vaihteluita verisuonistossa, mikä aiheuttaa muutoksia infrapunavalon ja punaisen valon absorboitumiseen mitattavassa kudoksessa. Tämä sen sijaan aiheuttaa muutoksia valon voimakkuuteen eli intensiteettiin. Valon intensiteetin muutokset riippuvat muun muassa siitä, missä suhteessa veri sisältää O_2Hb :tä ja HHb :tä. Näiden molekyylien aiheuttamien infrapunavalon ja punaisen valon absorptioeron suhteen voidaan määrittää esimerkiksi veren happisaturaatioarvo tietyllä ajanhetkellä.[26, 32]

2.1 Fotopletysmografia

Pulssioksimetrin toiminta perustuu fotopletysmografiaan, jonka fysikaalinen periaate perustuu valon intensiteetin muutoksiin kudoksessa tapahtuvan valon absorption, sironnan, taittumisen ja heijastumisen johdosta.[32] Tekniikan periaate pohjautuu Beer-Lambertin lakiin, jonka mukaan sähkömagneettinen säteily absorboituu homogeeniseen materiaaliin riippuen materiaalin molaarisesta absorptiokertoimesta E , konsentraatiosta C ja säteilyn kulkemasta matkasta D . Kudokset ovat heterogeenisiä materiaaleja, jolloin Beer-Lambertin lain avulla kudoksessa tapahtuva kokonaisabsorbanssi saadaan laskettua eri aineissa tapahtuvan absorption algebrallisena summana

$$A_{tot} = E_1C_1D_1 + E_2C_2D_2 + \dots + E_nC_nD_n, \quad (1)$$

missä A_{tot} on havaittu kokonaisabsorbanssi, E_n aineen molaarinen absorptiokerroin, D_n on valon säteen kulkema matka aineessa n ja C_n on aineen n konsentraatio, kun oletetaan heterogeenisuuden johtuvan n :stä kappaleesta eri materiaaleja.[26]

Beer-Lambertin laki voidaan muuntaa myös muotoon

$$A \equiv \log(I_{in}/I_{out}) = ECD, \quad (2)$$

missä A on aineen absorbanssi, I_{in} on aineeseen tulevan valon säteen intensiteetti, I_{out} on aineen läpäisseen valon säteen intensiteetti ja E molaarinen absorptiokerroin,

D on säteen kulkema matka aineessa ja C on aineen konsentraatio.[3]

Tästä muodosta saadaan yhteys Beer-Lambertin lain ja intensiteetin muutokselle. Lain mukaan sähkömagneettinen säteily absorboituu kohdekudokseen siten, että intensiteetti vaimenee väliaineessa eksponentiaalisesti. Tätä voidaan kudoksissa soveltaa esimerkiksi seuraavan yhtälön mukaisesti

$$I = I_0 F_T 10^{\alpha' d} 10^{-\alpha l}, \quad (3)$$

missä I on kudoksen läpäisseen valon intensiteetti I_0 on kudokseen tulevan valon intensiteetti, F_T valon absorbanssi verta ympäröivässä kudoksessa, d on veren määrä, joka esiintyy ulosvirtauksen yhteydessä, α' ulosvirtaavan veren absorptiovakio, l on valtimoveren määrä joka virtaa kohdekudokseen ja α kohdekudokseen virtaavan veren absorptiovakio.[32] Yhtälö 3 on fotopletysmografiassa keskeisimmässä osassa, sillä pulssioksimetrin tekniikka perustuu intensiteetin muutoksien seuraamiseen.

Alkuperäistä Beer-Lambertin lakia pystytään soveltamaan sellaisenaan, kun materiaalien ominaisuudet ovat lähellä homogeenisiä, jolloin merkittävää siroamista ei tapahdu. Käytännössä kudokset ovat hyvin heterogeenisiä aineita ja valon siroaminen kudoksessa on todella merkittävää. Tämän takia, lakia soveltaessa joudutaan tekemään todella karkeita oletuksia liittyen aineen ominaisuuksiin. Nämä oletukset voivat vaikuttaa merkittävästi esimerkiksi happisaturaation määrittämiseen ja antaa jopa virheellisiä arvioita. Virhelähteistä, kuten siroamisesta, aiheutuvien virheiden minimoimiseksi laissa esiintyviin parametreihin on jouduttu tekemään muutoksia esimerkiksi esittämällä säteen kulkeman matka D numeerisesti lasketun parametrin, keskiarvollisen säteen vaikutusmatkan avulla ” $< l >$ ”, jolloin parametriin on sisällytetty valon siroamisesta aiheutuva valonsäteen kulkeman matkan muuttuminen.[18]

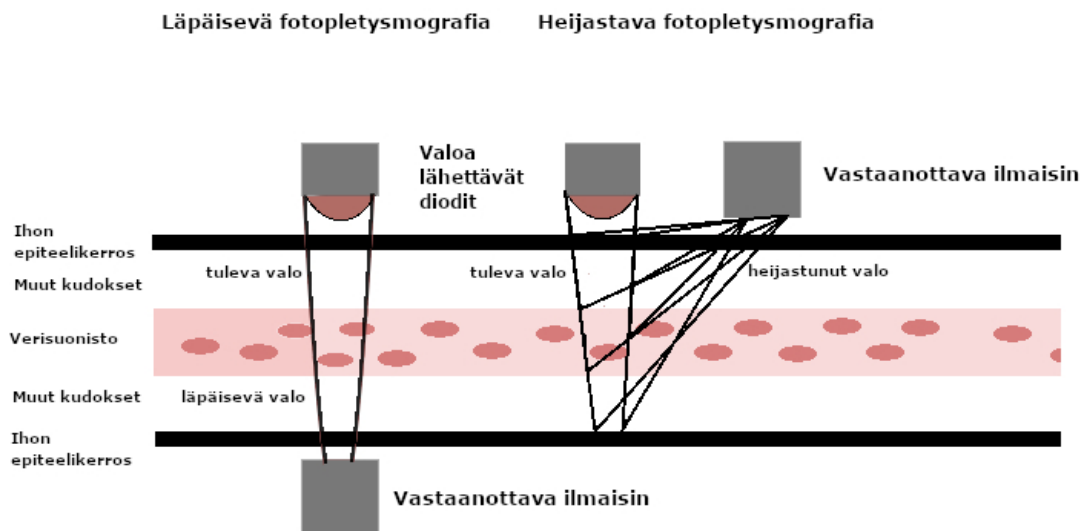
2.2 Tekniikka

Fotopletysmografiaan perustuvista laitteista tunnetuin on pulssioksimetri. Pulssioksimetrin anturi koostuu kahdesta osasta, valoa lähettävästä säteilylähteestä ja vastaanottavasta ilmaisimesta.[1, 26] Happisaturaatiosignaalin saamiseksi säteilylähte (yleensä valoa lähettävä puolijohdediodi) lähettää valoa, joiden aallonpituudet ovat noin 940 nm (infrapunavalo) ja noin 660 nm (punainen valo), kohti kohdekudosta.[26] Säteilylähteen lähettävän valon aallonpituudella on suuri merkitys kolmesta pääsyystä johtuen:

1. Vesi ja esimerkiksi ihon melaniini absorboivat muita aallonpituuksia huomattavasti voimakkaammin kuin infrapunaista ja punaista aallonpituutta.

2. Kyseisillä aallonpituuksilla, absorptiokertoimet ovat likimain vakioita (isobestinen aallonpituus) eivätkä esimerkiksi O_2Hb :n ja HHb :n merkittävät muutokset vaikuta niihin.
3. Aallonpituus vaikuttaa suuresti siihen, kuinka syvälle kudokseen valo pääsee tunkeutumaan tietyllä intensiteetillä.[2]

Yleisimmin PPG muodostetaan infrapunavalon absorptiosignaalista. Tämä johtuu siitä, että infrapunavalon kokonaisabsorptio kudoksessa on pienempi ja infrapunavalo tuottaa ajallisesti vakaamman signaalin verrattuna punaiseen valoon.[1] Säteilyn intensiteetin muutoksia mittaa säteilyä vastaanottava ilmaisimien. Ilmaisimien reagoi muutoksiin synnyttäen sähkövirtaa ja aiheuttaen ilmaisimeen jännite-eroja.[1] Ilmaisimien voi sijaita lähettimen vastapäätä (transmissiivinen eli läpäisevä fotopletysmografia) tai lähettimen vieressä (reflektiivinen eli heijastava fotopletysmografia).[19, 26] Läpäisevä pulssioksimetri mittaa kudoksesta läpimenneen valonsäteiden intensiteetin muutoksia ja heijastava pulssioksimetri mittaa kudoksesta heijastuneen valonsäteiden intensiteetin muutoksia. Läpäisevä tekniikka asettaa huomattavasti enemmän rajoitteita anturin paikalle, verrattuna heijastavaan tekniikkaan. Tästä huolimatta molemmat tekniikat on havaittu yhtä luotettavaksi signaalien muodostumiselle.[2, 18] Läpäisevää fotopletysmografiaa hyödynnetään kun mitattava kohdekudos on esimerkiksi sormi, varvas tai korvanlehti ja heijastavaa fotopletysmografiaa hyödynnetään kun mitattava kohdekudos on esimerkiksi otsa.[1, 32] Läpäisevän ja heijastavan fotopletysmografian toimintaperiaatetta on havainnollistettu kuvassa 1.



Kuva 1: Yksinkertaistettu havaintokuva läpäisevän ja heijastavan fotopletysmografian toiminnasta.

Mittauspaikka sekä pulssioksimetrin huolellinen kiinnittäminen ovat hyvin keskeisessä osassa mitausten onnistumiselle sekä happisaturaationsignaalin ja PPG:n aaltomuodon muodostumiselle.[18] Esimerkiksi huonon kiinnittämisen takia kehon asennonmuutokset voivat aiheuttaa vääristymiä signaaleihin. Yleisimpiä mittauspaikkoja ovat sormi, varvas, korvanlehti ja otsa, koska kyseisissä paikoissa vallitsee hyvä valtimollinen verenkierto. Lisäksi pulssioksimetri on helposti kiinnitettävissä kyseisiin kohtiin.[19] PPG:tä mitattaessa mittauspaikoista aiheutuvat erot näkyvät yleensä saatavan PPG:n aaltomuodon amplitudin korkeudessa.[18] Merkittävänä erona on havaittu, että sormesta mitatun PPG:n amplitudimuutokset vastaavat huomattavasti paremmin sympaattisten ärsykkeiden muutoksiin verrattuna esimerkiksi varpaasta tai korvanlehdestä mitattuun PPG:hen. Tämän vuoksi sormea pidetään luotettavana mittauskohtana, kun halutaan selvittää sympaattisen hermoston toimintaa. Verrattuna sormeen, korvanlehden on havaittu vastaavan hyvin minimaalisesti kehon stressitilan muutoksiin. Tästä syystä esimerkiksi anestesian aikana korvanlehdestä mitattu PPG voi olla luotettavampi kuin sormesta mitattu.[22] PPG voidaan myös mitata useammasta kohdasta yhtä aikaa (2-kanavainen-, 3-kanavainen-, 4-kanavainen- ja 6-kanavainen PPG).[2]

2.3 Happisaturaation laskeminen

Veren happikyllästeisyys esitetään valtimollisen veren happisaturaation (SaO_2) avulla, joka on määritelty

$$SaO_2(\%) = \frac{[O_2Hb]}{[O_2Hb] + [HHb]} \cdot 100\%, \quad (4)$$

missä $[O_2Hb]$ ja $[HHb]$ viittaavat valtimollisen veren oksihemoglobiiniin ja deoksihemoglobiiniin konsentraatio-osuuksiin.[34]

Alunperin pulssioksimetri kehitettiin valtimollisen veren happisaturaation määrittämistä varten.[26] Aikaisemmin SaO_2 oli saatu määritettyä esimerkiksi suoraan valtimoverestä uuttamalla.[21] Nykyään pulssioksimetrinä saatavan happisaturaatioarvon määrittämisessä käytetään hyödyksi Beer-Lambertin lain lisäksi valon intensiteetin läpäisysuhdetta eli transmittanssia T ja modulaatiokerrointa R . [18, 21, 34] T voidaan määrittellä kudoksesta ulostulevan valonsäteen intensiteetin I_{out} ja sisääntulevan valonsäteen intensiteetin avulla I_{in}

$$T = \frac{I_{out}}{I_{in}}. \quad (5)$$

Aikaisemmin yhtälössä (2) esitetyksi absorbanssiksi A saadaan täten valon suhteelli-

sen siirtymän avulla

$$A = -\log(T). \quad (6)$$

Koska absorptanssin muutokset johtuvat sykkeen ja siten veren virtauksen muutok-
sista, voidaan valon suhteellisen siirtymän ajatella muuttuvan ajan funktiona $T(t)$ ja
siten absorptanssin muutos voidaan esittää derivoimalla se ajan suhteen

$$\frac{d(A)}{dt} = -\frac{d\log T(t)}{dt} = -\frac{d\log \left(\frac{I_{out}}{I_{in}}(t) \right)}{dt}. \quad (7)$$

Pulssioksimetri mittaa kahden eri läpäisevän valon aallonpituuden, infrapunavalon ja
punaisen valon, intensiteettien suhdetta ja niiden muutoksia. Intensiteettien muutok-
sien suhde voidaan esittää modulaatiokertoimen R avulla

$$\begin{aligned} R &= \frac{\frac{d\log(I_{out})}{dt} \lambda_1}{\frac{d\log(I_{out})}{dt} \lambda_2} \approx \frac{\frac{AC}{DC} \lambda_1}{\frac{AC}{DC} \lambda_2} \\ &= \frac{((S\beta_{O_2Hb} + (1-S)\beta_{HHb}) \cdot \Delta cHb_a \cdot L)_{\lambda_1}}{((S\beta_{O_2Hb} + (1-S)\beta_{HHb}) \cdot \Delta cHb_a \cdot L)_{\lambda_2}}, \end{aligned} \quad (8)$$

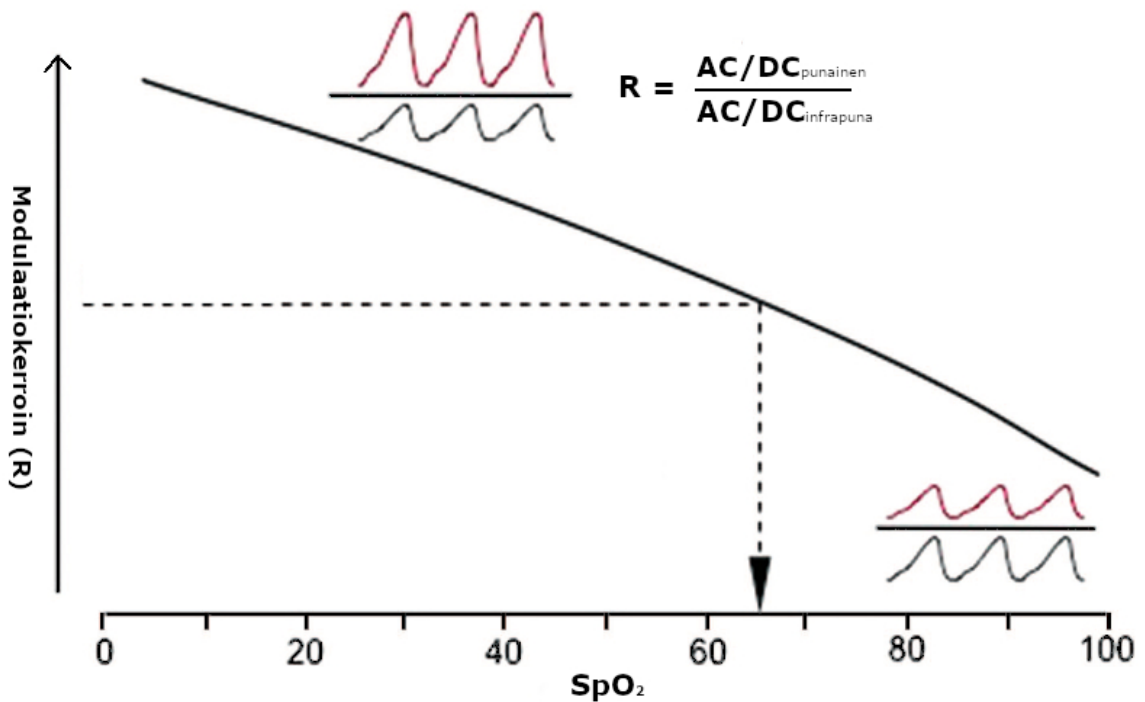
missä R on modulaatiokerroin, λ_1 punaisen valon aallonpituus, λ_2 infrapunavalon aal-
lonpituus, AC (engl. alternating current) vastaa anturiin syntyvää AC-komponenttia
ja DC (engl. direct current) vastaa anturiin syntyvää DC-komponenttia, S on pul-
ssioksimetrillä määritetyn veren happisaturaatio, jonka arvo vaihtelee välillä 0 ja 1,
 β_{O_2Hb} ja β_{HHb} hemoglobiinien absorptiokertoimet, ΔcHb_a on arteriaalisen hemoglo-
biinin konsentraation muutos ja L valon kulkema matka.[18] Olettaen, että punainen
valo ja infrapunvalo kulkevat saman matkan kohdekudoksessa, tästä yhtälöstä saa-
daan ratkaistua veren happisaturaatio

$$S = \frac{\beta_{HHb,\lambda_2} R \left(\frac{\Delta cHb_a \cdot L}{\Delta cHb_a \cdot L} \right)_{\lambda_2} - \beta_{HHb,\lambda_2}}{(\beta_{O_2Hb,\lambda_1} - \beta_{HHb,\lambda_1}) - R \left(\frac{\Delta cHb_a \cdot L}{\Delta cHb_a \cdot L} \right)_{\lambda_1} (\beta_{O_2Hb,\lambda_2} - \beta_{HHb,\lambda_2})}. \quad (9)$$

Pulssioksimetrillä määritetyn happisaturaatioarvon (SpO_2) ja suoraan valtimosta uut-
tamalla määritetyn valtimollisen happisaturaatioarvon (SaO_2) välillä on havaittu ero-
ja. Sen perusteella aallonpituuksien, valtimollisen happisaturaation sekä modulaatio-
kertoimen suhdetta ei voida määrittää täysin tarkasti. Pulssioksimetrillä määritetystä
happisaturaatiosta käytetään SaO_2 sijasta nimitystä SpO_2 , joka viittaa koko olemas-
sa olevaan happisaturaatioon. Yksinkertaistettuna pulssioksimetrillä saatava happi-
saturaatio saadaan laskettua

$$SpO_2 = \frac{k_1 - k_2 R}{k_3 - k_4 R}, \quad (10)$$

missä k_i :t ovat kullekin pulssioksimetrille ominaisia kertoimia.[21] Happisaturaation ja modulaatiokertoimen yhteyttä on esitetty kuvassa 2.



Kuva 2: Modulaatiokertoimen ja pulssioksimetrillä mitatun happisaturaation välinen yhteys. Kun modulaatiokerroin on suurenee, veren happisaturaatioarvo on madaltuu. Tämä näkyy punaisen valon aiheuttaman signaalin suurempana amplitudina verrattuna infrapunavaloon. Tämä johtuu siitä, että happea sisältämättömät HHb-molekyylit absorboivat punaista valoa voimakkaammin ja kun veressä on HHb-molekyylejä enemmän se näkyy suurempana punaisen valon intensiteetin vaihteluna. Kun modulaatiokertoimen arvo on pienenee, veren happisaturaatioarvo kasvaa. Tällöin infrapunavaloa absorboituu enemmän O_2Hb -molekyyleihin, joka näkyy suurempina muutoksina infrapunavalon intensiteetissä. Vastaavasti tällöin punaisen valon intensiteettien muutos heikkenee kun HHb-molekyyliä määrä pienenee. Kuva muokattu lähteestä [18]. R : modulaatiokerroin, $AC/DC_{punainen}$: punaisen valon aallonpituuden synnyttämän AC- komponentin ja DC-komponentin suhde, $AC/DC_{infrapuna}$: infrapunavalon aallonpituuden synnyttämän AC- komponentin ja DC-komponentin suhde, SpO_2 : pulssioksimetrillä määritetty happisaturaatio.

2.4 Fotopletysmografiasignaalin aaltomuoto ja sen analyysit

Kudoksen optisen tiheyden muutoksiin ja siten PPG:n muodostumiseen on todettu vaikuttavan sydämen sykkeestä aiheutuva jaksollinen veritilavuuden kasvaminen sekä pienentyminen, lähettimen ja vastaanottimen välissä oleva kudosis ja mittausaallonpituudella vallitseva vaimenemiskerroin.[18] Teoreettisesti PPG-aaltomuoto muodostuu kahden komponentin, AC- (engl. Alternating current) ja DC- (engl. Direct current) komponentin, avulla. AC-komponentti aiheutuu valtimollisen veren virtauksen muutoksista. AC-komponentti on verrattavissa vaihtovirtaan ja se muodostaa PPG:n aaltomuodon. Staattinen DC-komponentti on verrattavissa tasavirtaan ja se syntyy valon absorptiosta valtimoveressä, laskimoveressä ja ympäröivästä paikallaan olevasta kudoksessa, joita ovat muut tukikudokset, rasvakudos ja epiteelikudos [1, 32]. Kun oletetaan, että valon vaimeneminen aiheutuu ainoastaan veren virtauksen vaihteluista, analyysissä otetaan huomioon ainoastaan AC-komponentti. DC-komponentti eliminoidaan yleensä signaalianalyysistä, sillä se ei sisällä kiinnostavaa tietoa valtimoveressä kulkevasta hapesta [26, 32]. On kuitenkin näytetty, että AC-komponentista voidaan vielä eristää matalataajuinen AC-komponentti (käytetty nimitystä quasi-DC- tai DC-komponentti), joka vaihtelee hitaasti laskimoveren muutoksien, hengityksen, vasomotorisen aktiivisuuden ja verisuonten supistumisen johdosta [1, 2]. Matalataajuisten AC-komponentin avulla PPG:stä saadaan arvokasta tietoa valtimovirtausten lisäksi myös laskimoista ja siellä tapahtuvista veren virtauksen muutoksista sekä hengityksestä [30]. Näitä komponentteja voidaan erottaa korkeataajuisten suodattimien, ylipäästösuodin (engl. high pass filter), ja matalataajuisten suodattimien, alipäästösuodin (engl. low pass filter), avulla ja siten hyödyntää PPG:n jatkoanalyysissä (kuva 3), mikä laajentaa signaalin hyödyntämismahdollisuuksia tutkimuksissa ja kliinisissä sovelluksissa. AC-komponentin ja DC-komponentin muodostumista sekä niiden yhteyttä valon intensiteetin muutoksiin on esitetty kuvassa 4.

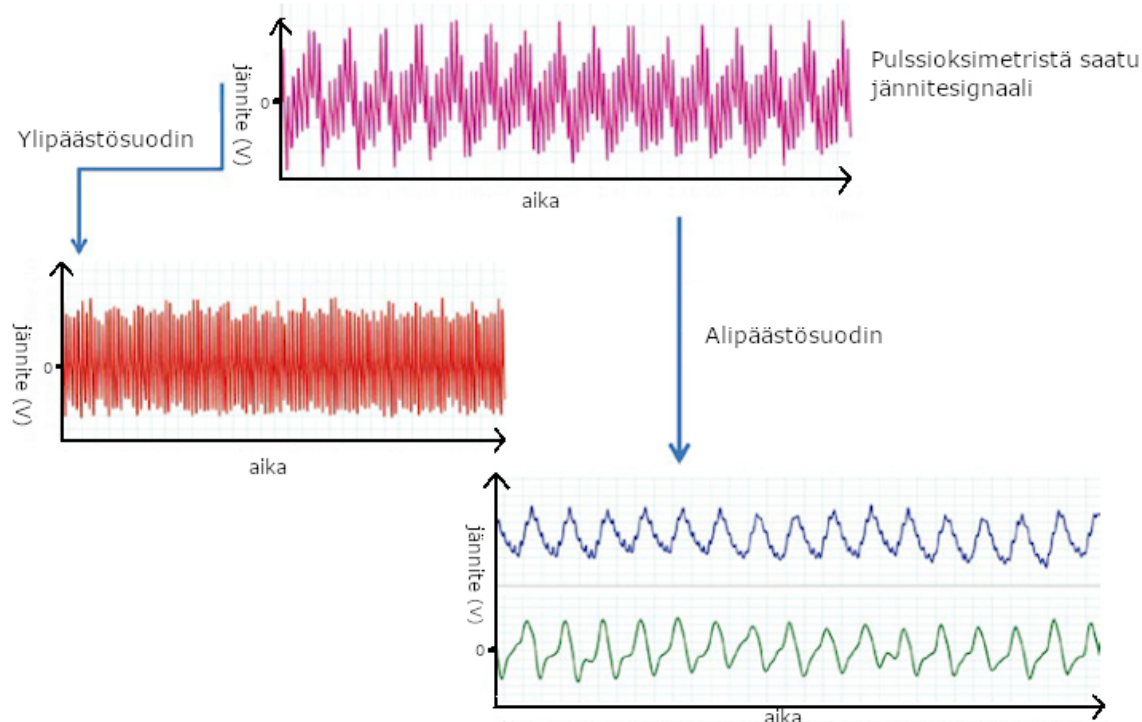
PPG:tä voidaan analysoida lineaaristen ja epälineaaristen analyysien avulla.[19, 27] Lineaariset analyysit voidaan jakaa kahteen alueeseen, joita ovat aika-alueanalyysit ja taajuusalueanalyysit. Aika-alueanalyysissä hyödynnetään signaalin statistisia sekä geometrisiä ominaisuuksia kun taas taajuusalueanalyysissä hyödynnetään signaalin taajuusominaisuuksia. PPG:stä saatavia ominaisuuksia, joita voidaan hyödyntää esimerkiksi aika-alueanalyysissä on esitetty kuvassa 5.

Taajuusalueanalyysien avulla analysoidaan PPG:n taajuutta. Analyysit perustuvat yleensä Fourier-muunnoksiin, sillä signaali voidaan esittää yleensä erilaisten sini- ja kosinimuotoisten funktioiden avulla. Taajuusalueanalyysissä hyödynnetään pääasiassa PPG-aallon jaksonaikaa, joten ne ovat vähemmän alttiita PPG:n häiriöille verrat-

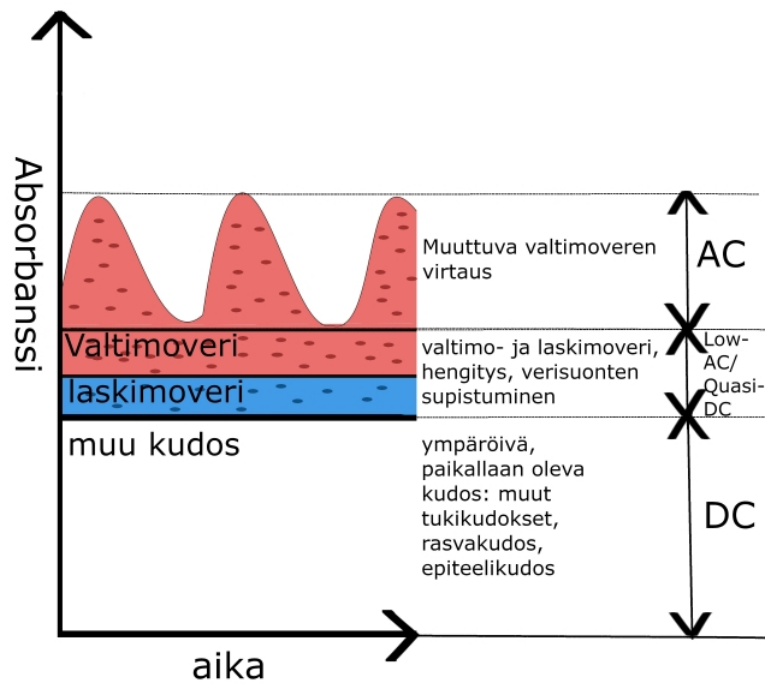
tuna aika-alueanalyysiin, joissa hyödynnetään ja analysoidaan signaalin aaltomuotoa.[1, 19] Taajuusalueanalyysien hyödyntämistä on esitetty kuvassa 6.

Epälineaarisisissa analyysissä käytetään analyttisiä työkaluja, joissa oletetaan, että analysoitava asia ei välttämättä noudata mitään lineaarista ja dynaamista mallia. Yksi PPG:n epälineaarisisista menetelmistä perustuu kaaosteoriaan ja sen avulla on pystytty analysoimaan mm. sykevaihteluita.[19]

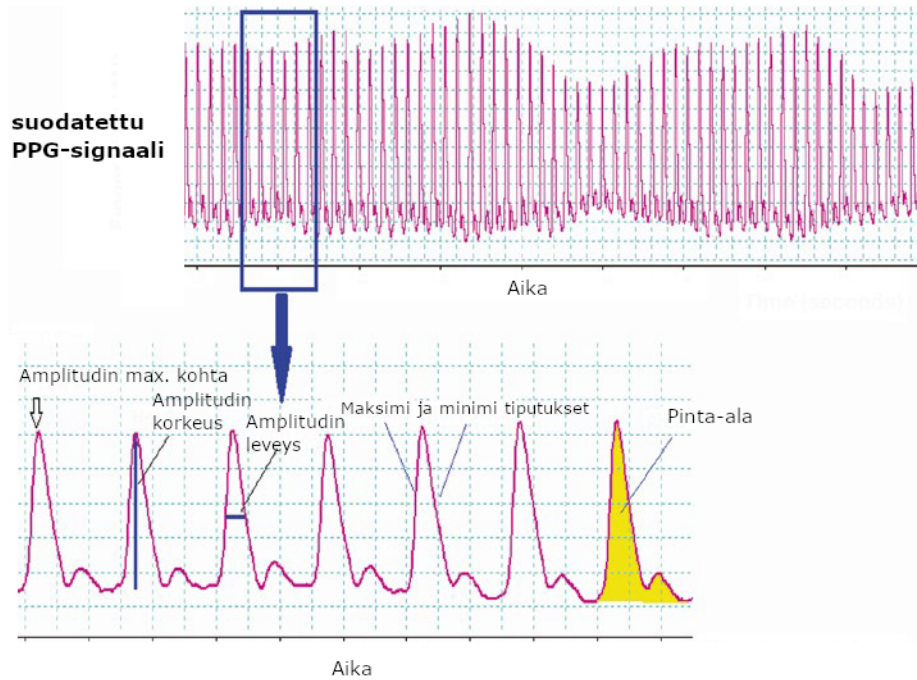
PPG:stä voidaan laskea myös ensimmäinen aikadifferentiaali, joka antaa tietoa pulssiaallon nopeudesta sekä toinen aikadifferentiaali, joka antaa tietoa pulssiaallon muutosnopeuksista. [2, 19, 26]



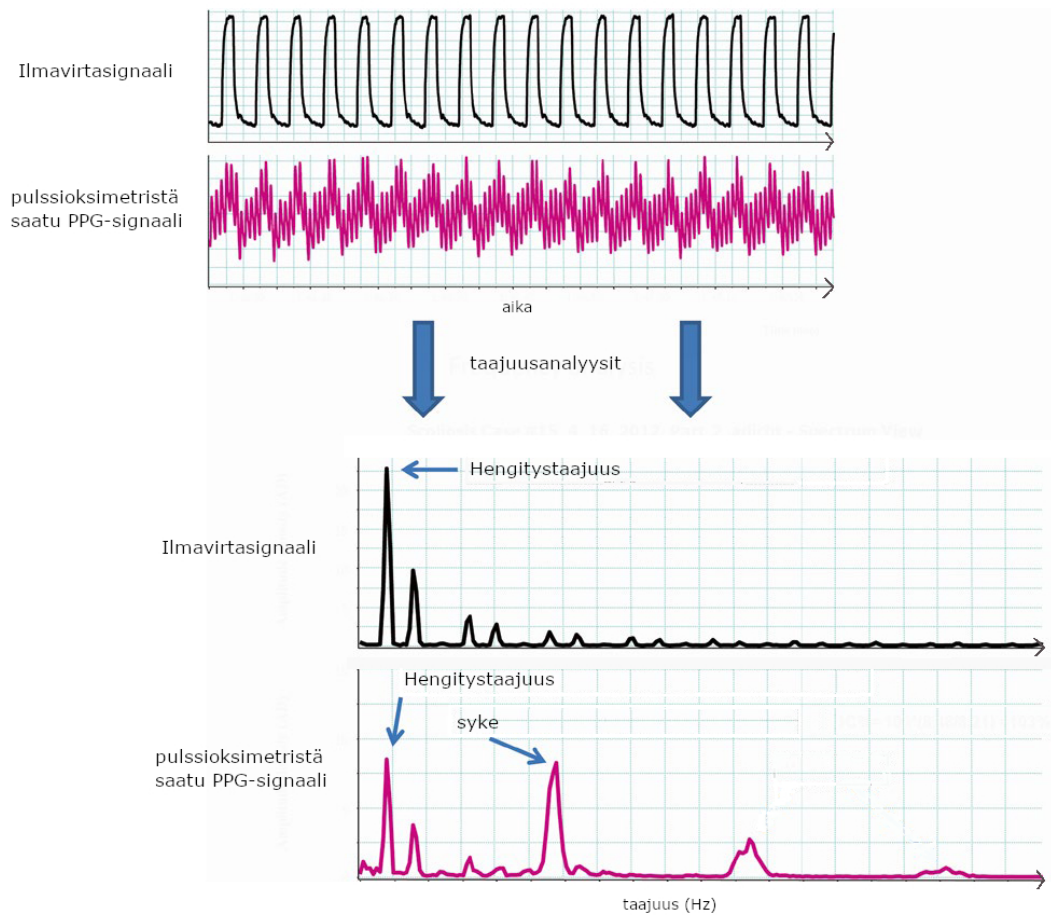
Kuva 3: Ylipäästösuotimen ja alipäästösuotimen vaikutus PPG:n aaltomuotoon. ylipäästösuotimen avulla saadaan eroteltua signaalista PPG:n AC-komponenttia vastaava aaltomuoto ja alipäästösuotimen avulla saadaan eroteltua matalataajuisen AC-komponentti tai DC-komponentti. Kuva muokattu lähteestä [1].



Kuva 4: AC- ja DC-komponenttien muodostumisen yhteys kudoksen absorbanssiin.



Kuva 5: PPG-aaltomuodosta saatavia parametrejä aika-alueanalyysiin, PPG-aallon amplitudin maksimikohta, korkeus, aallon leveys, maksimi ja minimi tiputukset sekä pinta-ala. Kuva muokattu lähteestä [1]. PPG: fotopletysmografiasignaali.



Kuva 6: Ilmavirtasignaalin ja PPG:n hyödyntämistä taajuusalueanalyysiin. Ylemmässä kuvassa esitettyä aaltomuotojen raakadatat ajan funktiona. Alemmassa kuvassa esitettyä taajuusanalyysien avulla määritetyt amplitudien tiheydet taajuuden funktiona, minkä avulla signaaleista on saatu selville hengitystaajuus ja PPG:stä myös syke. Kuva muokattu lähteestä [1]. PPG: fotopletysmografiasignaali.

3 Pulssioksimetrin sovelluskohteet lääketieteessä

PPG:n ominaisuuksia ovat mm. pulssista aiheutuva taajuus, signaalin amplitudi ja aallon muoto, johon vaikuttavat esimerkiksi valtimopulsaatio, hengitysmuutokset sekä valtimoverenpaine.[26] Signaalin amplitudiin on havaittu vaikuttavan esimerkiksi verisuonten laajeneminen sekä supistuminen ja vallitseva verenpaine.[2, 26] On myös havaittu, että PPG:n aaltomuoto korreloi vahvasti ääreisverenkiertoon vaikuttavan autonomisen hermoston sympaattisen vaiheen kanssa.[26, 20] Aaltomuoto voi muuttua ihmisen ikääntyessä, verenkiertoelimistön muutoksien myötä. Lisäksi, aaltomuotoon vaikuttaa myös esimerkiksi fyysinen aktiivisuus sekä unen laatu.[2, 19] Nämä ominaisuudet tekevät PPG:stä hyvin monikäyttöisen ja informaatorikkaan signaalin. PPG:n ja yleisesti pulssioksimetrin hyödynnettävyyttä on tutkittu muun muassa kehon fysiologisen tilan, verenkierron tilan ja autonomisen hermoston tilan seurannassa.[2] Pulssioksimetrin kliinisiä sovelluskohteita on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1: Pulssioksimetrin kliiniset sovelluskohteet. Taulukko koostettu lähteestä [2].

Kliininen ominaisuus	Hyödyntämiskohde
Kehon fysiologinen monitorointi	Happisaturaatio Hengitys Verenpaine Syke Sydämen pumppausteho Hetkellinen syke Keskiarvollinen syke
Verisuoniston tila	Valtimo Laskimo Hiussuonet Veren virtauksen seuranta Sairaudet Komplikaatiot Seinämien kimmoisuus Ikääntyminen
Autonominen hermosto	Sykkeen vaihtelut Verisuoniston hermosto Lämmönsäätely Verenpaine Hermoston tilat

3.1 Yhteiskäyttö sydänsähkökäyrän kanssa

Sydänsähkökäyrän eli elektrokardiogrammin (EKG) avulla mitataan sydämen sähköistä toimintaa. EKG ei kuitenkaan sisällä tietoa veren virtauksesta toisin kuin optisesti ääreisverenkiertoa mittaava pulssioksimetri. Onkin havaittu, että yhdistämällä pulssioksimetri- ja EKG-mittaus, verenkiertoelimistön tilaa voidaan arvioida hyvin

kokonaisvaltaisesti. Esimerkiksi PPG:tä voidaan hyödyntää EKG:ssä havaittujen artefaktien oikeintulkinnassa.[19] Tästä johtuen niiden yhteiskäyttöä esimerkiksi jatkuvan verenpaineen seurantaan sekä sykevaihteluiden seurannassa on tutkittu. Tutkimuksissa on hyödynnetty EKG:n ja PPG:n yhteiskäytössä saatavia parametrejä kuten PAT (engl. pulse arrival time), PTT (engl. pulse transit time) sekä PWV (engl. pulse wave velocity). PAT ja PTT ovat parametrejä, jotka saadaan laskemalla EKG:n R-piikin ja PPG:stä valitun kiintopisteen aikaero yhden sydämen toimintakierron aikana. Kiintopisteenä voidaan käyttää esimerkiksi amplitudimaksimia tai -minimiä. Molemmat parametrit kuvaavat sitä kuinka kauan pulssiaallolla kestää saapua aortasta ääreisverenkiertoon. PTT:n avulla saadaan laskettua PWV, joka kertoo pulssiaallon nopeudesta ja se ne ovat kääntäen verrannollisia toisiinsa nähden.[19, 31]

3.2 Yleiset lääketieteen sovelluskohteet

Yleisin pulssioksimetrin kliininen käyttökohde on veren happikyllästeisyyden eli happisaturaation non-invasiivinen arviointi. Sen sijaan PPG:tä hyödynnetään yleisesti lääketieteessä esimerkiksi ääreisverenkierron virtauksen arvioinnissa ja digitaalisissa hetkellisen verenpaineen mittausjärjestelmissä. Lisäksi on tutkittu, voisiko PPG:n avulla saada lisää tietoa muun muassa hengityksestä, sykkeestä, sydämen pumppaus-tehosta, verenkiertojärjestelmästä ja autonomisen hermoston toiminnasta.[2]

Verenpaine aiheutuu virtaavan veren verisuonten seinämiin kohdistavasta paineesta. Siihen vaikuttaa esimerkiksi valtimollisten verisuonten seinämien elastisuus, paksuus sekä verisuonen koko.[31] Verenpaineen tutkimisessa on hyödynnetty PPG:n AC-komponentin ominaisuuksia. On havaittu, että verenpaine vaikuttaa PPG:n AC-komponentin amplitudiin siten, että verenpaineen noustessa signaalin amplitudi pienenee.[26] Hetkellisen verenpaineen mittauksessa sitä voidaan käyttää yhdessä verenpainemittarin kanssa vahvistamaan verenpainemittarin käyttöä esimerkiksi äänellä ympäristöissä ja vastasyntyneillä. Kun verenpainemittarin mansetin paine on suurimmillaan, PPG:n amplitudi pienenee lähes olemattomaksi ja kun verenpainemittarin mansetti tyhjenee PPG:ssä näkyy korkea pulssipiikki, joka vastaa systolista verenpainetta.[26] Myös jatkuvaa verenpaineen seuranta on tutkittu ja kehitetty yhdistämällä PPG- ja EKG-mittauksen tuottama informaatio. Näissä tutkimuksissa verenpaineen arviointi on perustunut PTT:hen, PAT:hen ja PWV:hen (taulukko 2). Näitä parametrejä analysoimalla on havaittu, että niitä voitaisiin hyödyntää tulevaisuudessa jatkuvassa verenpaineen seurannassa niin sairaala- kuin kotiolosuhteisakin.[2, 31]

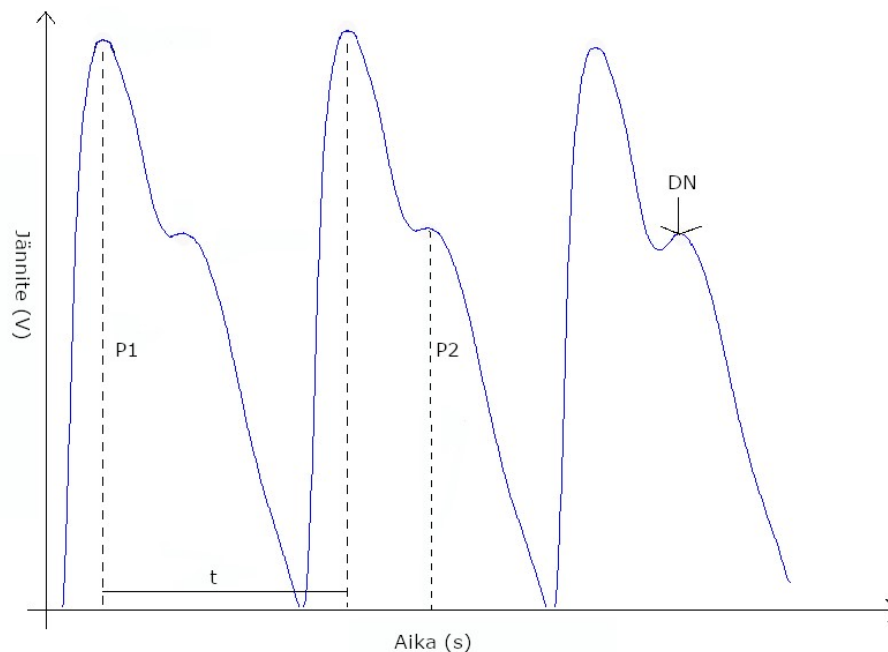
Hengitys- ja verenkiertojärjestelmä ovat hyvin läheisesti kytköksissä toisiinsa.[2, 12] Hengityksen onkin havaittu vaikuttavan PPG:n ominaisuuksiin, kuten taajuuteen, amplitudiin ja perustasoon (taulukko 2). PPG:n taajuusmuutokset kuvaavat hengitystaaajuuden muutoksia, mitkä aiheutuvat sisäänhengityksen ja uloshengityksen aiheuttamista sykemuutoksista. PPG:n amplitudin muutokset ovat yhteydessä hengitysvoimakkuuden muutoksiin. Hengitysintensiteetin muutoksien on havaittu aiheuttavan rintakehän sisäisen paineen vaihteluista. Tämä havaitaan PPG:ssä perustason ja voimakkuuden muutoksina.[12] Myös sykevaihteluissa käytettäviä parametrejä on käytetty hengitystaaajuuksien määrittämiseen. Tutkimuksissa on verrattu esimerkiksi PPG:stä saatua PRV:tä (engl. pulse rate variability) sekä EKG:stä saatua HRV:tä (engl. heart rate variability) toisiinsa. Tuloksissa on havaittu, että PRV:tä voisi hyödyntää hengitystaaajuuden seurannassa HRV:n tilalla.[19] Lisäksi PPG:n hyödyntämistä on tutkittu kontrolloidun konehengityksen seurannassa anestesian aikana ja havaittu, että PPG:stä on havaittavissa myös konehengityksestä aiheutuvat muutokset.[26]

Sydämen syke aiheuttaa vereen pulssiaaltoja, jotka havaitaan PPG:n AC-komponentissa. Tästä johtuen PPG:n on havaittu antavan monipuolista tietoa sykkeestä ja sen muutoksista, minkä takia sen mahdollista käyttöä sykevaihtelujen arvioinnissa on tutkittu.[19] Sykkeen arvioinnissa on hyödynnetty muun muassa sekä aika-alueanalyysijä, taajuusalueanalyysijä, että epälineaarisia analyysijä.[2, 19] Aika-alueanalyysien avulla PPG:stä voidaan määrittää esimerkiksi hetkellinen syke ja keskiarvoinen syke (kuva 7).[19] Koska EKG antaa tietoa sydämen sähköisestä toiminnasta, sykettä voidaan tutkia myös PPG:n ja EKG:n yhteiskäytön avulla esimerkiksi sydämen rytmihäiriöissä. Esimerkiksi äkillinen amplitudin aleneminen PPG:ssä ennen EKG:ssä tapahtuvia muutoksia antaa tärkeän varoituksen liittyen sydämen rytmihäiriöön.[2, 19, 26]

Verisuonten seinämien liike vaikuttaa veren virtaukseen sekä verisuonien poikkipintaalaan. Tämä näkyy myös PPG:n muoto-ominaisuuksissa sekä taajuusominaisuuksissa. PPG:stä voidaan määrittää toinen aikadifferentiaali, joka kuvaa veritilavuuden muutoksien muutosnopeutta. On esitetty, että tämän avulla voidaan mahdollisesti mallintaa verisuonten seinämien elastisuutta ja kimmoisuutta, mikä voisi antaa arvokasta tietoa verisuoniston sairauksista, kuten valtimokovettumataudista, ateroskleroosista.[2, 26] Verisuonten tilaa voidaan arvioida myös monikanavaisen PPG:n avulla, missä eri kehon osista saatuja signaaleja voidaan vertailla toisiinsa. Eri kanavista havaitut PPG:n muotoerot voivat viitata verenkierrölliseen sairauteen.[2] On esimerkiksi havaittu, että PPG:n amplitudi vaimenee, viivästyy tai häviää kun verenkierröllisen sairauden vakavuus kasvaa. Verenkierröllisten sairauksien on havait-

tu vaikuttavan myös pulssiaallon etenemisnopeuteen, ja PPT:tä ja PWV:tä onkin hyödynnetty valtimollisten sairauksien ja niiden komplikaatioiden tutkimisessa (taulukko 2).[2] PPG:n on havaittu antavan tietoa myös laskimoiden sekä mahdollisesti jopa hiussuonten veren virtauksista.[1, 2, 26] PPG:n yksittäisen pulssiaallon laskevas- ta osasta on havaittavissa diroottinen notko (kuva 7), jonka aiheuttaa aorttaläpän sulkeutuminen eli niin kutsuttu toinen sydänääni. Diroottisen notkon havaitseminen muilla mittausten menetelmillä on yleisesti hankalaa, mutta sen ominaisuuksien on ha- vaittu olevan yhteydessä verisuoniterveyteen. Sen on esimerkiksi havaittu häviävän ikääntyvillä potilailla.[1, 2, 26]

Kaikkia edellä esitettyjä toimintoja säätelee autonominen hermosto, johon kuuluu sympaattinen- ja parasympaattinen hermosto. Sympaattinen hermosto vaikuttaa voi- makkaasti esimerkiksi sykkeeseen, minkä on havaittu näkyvän myös PPG:ssä.[2, 19, 20, 26] Sympaattisen ja parasympaattisen hermoston toiminnan selvittämisessä on hyödynnetty sekä PPG:n muoto- että taajuusominaisuuksia.[19] Sykkeen lisäksi on tutkittu, voisiko PPG:tä hyödyntää esimerkiksi verisuonten poikkipinta-alan, lämmön- säätelyn ja hermostollisen säätelyn yhteyden selvittämiseen. Lisäksi monikanavaisen PPG:n avulla on tutkittu signaalin vaihtelevuutta eri paikoista, joka voisi auttaa autonomisen hermoston sympaattisen ja parasympaattisen hermoston aktiivisuuden arvioinnissa.[2]



Kuva 7: Suuntaa antava kuva PPG:n aaltomuodoista. P1 vastaa systolisen pulssiaal- lon amplitudia, P2 diastolisen pulssiaallon amplitudia, DN on diroottisen notkon paik- ka, t on jaksonaika sekunneissa. Hetkellinen syke (HS) saadaan laskettua jaksonajan avulla siten että $HS = 60/t$. Kuva muokattu lähteestä [19].

Taulukko 2: Yhteenveto PPG:n sovelluskohteista lääketieteessä.

Tutkittu käyttötarkoitus			Tutkittava ominaisuus		
Fysiologinen tila	Verenpaine	Hetkellinen	amplitudi, AC		Paine ↑, amplitudi ↓
		Jatkuva	Nopeus, AC	PTT	Paine ↑, PTT ↓, yhdessä EKG:n kanssa
		Jatkuva	Nopeus, AC	PVW	Paine ↑, PWV ↑, yhdessä EKG:n kanssa
Hengitys (kontrol-loitu/spontaani)	Taaajuus	Taaajuus	Taaajuus, AC	RIFV	Hengitystaaajuus
		Tehokkuus	Amplitudi, AC	RIAV	Hengityspaine
			Intensiteetti, AC	RIIV	Rintakehän paine
		Muoto AC	RR	Hengityсноpeus	
Syke	Syke	Hetkellinen syke	Muoto, AC		
		Keskiarvollinen syke	Muoto, AC		
		Rytmihäiriö	Amplitudi, AC		Äkillisesti amplitudi ↓, verrattuna EKG:hen
		Sykevaihtelut	Muoto/taajuus, AC	PRV	
		Sykevaihtelut	Muoto/taajuus, AC	HRV	yhdessä EKG:n kanssa
Verisuonet	Valtimo	Jäykkyys, AC	Nopeus	PVW	Jäykkyys ↑, PWV ↑, yhdessä EKG:n kanssa
		Elastisuus	Kiihtyvyys		Elastisuus ↓, kiihtyvyys
		Sairaudet	Amplitudi, AC		Sairaudet ↑, amplitudi ↓, viivästyy, häviää
		Ikääntyminen	Nopeus, AC	PTT	Ikä↑, PTT↓, yhdessä EKG:n kanssa
		Ikääntyminen	Muoto, AC		Ikä↑, muoto muuttuu, DN häviäminen

Tutkittu käyttötarkoitus			Tutkittava ominaisuus		
	Laskimo Hiussuonet	Ikä, refleksi, virtaus Virtaus	Muoto, DC Muoto, DC		
Autonominen hermosto	SH/PSH	Sykkeen vaihtelut	Muoto/taajuus AC	PRV	SH, syke ↑ PRV ↑
	PSH	Verisuonten hermosto, lämmönsäätely	Muoto		Suonen halkaisijan säätely
	SH/PSH	Hermoston tilat	Muoto/taajuus,		Monikanavaisen PPG:n avulla vertailemalla eri kanavia

AC: AC-komponentti, DC: DC-komponentti, PTT: pulse transit time, PVW: pulse wave velocity, EKG: elektrogardiogrammi, RIFV: respiratory induced frequency variability, RIAV: respiratory induced amplitude variability, RIIV: respiratory induced intensity variability, RR: respiratory rate, PRV: pulse rate variability, HRV: heart rate variability, DN: dicrotic notch, SH: sympaattinen hermosto, PSH: parasympaattinen hermosto, PPG: fotopletysmografiasignaali, ↑: nousu/kasvu, ↓: lasku.

3.3 Unilääketieteen sovelluskohteet

Pulssioksimetrin käyttö kuuluu unilääketieteessä käytetyimpiin tekniikoihin unen rekisteröintisysteemeissä. Tämä johtuu siitä, että American Academy of Sleep Medicine (AASM) ohjeistuksien mukaan pulssioksimetrimittauksen on kuuluttava unirekisteröinteihin.[5] Yleisimmin pulssioksimetristä hyödynnetään happisaturaatiosignaalia happisaturaatiolaskujen havaitsemiseen OSA:n diagnosoinnissa. On kuitenkin tutkittu, että sekä happisaturaatiosignaalin että PPG:n antamaa tietoa voisi hyödyntää unilääketieteessä laajemminkin.[25, 27]

3.3.1 Happisaturaatiosignaalin hyödyntäminen

Happisaturaatiosignaaliin liittyvät tutkimukset ovat keskittyneet paljolti OSA:n tämänhetkisten diagnostisten parametrien automaattiseen arviointiin ja OSA:n diagnosointiin. Lisäksi on tutkittu, voisiko happisaturaatiosignaalin avulla saada tietoa OSA:n vakavuudesta sekä sen liitännäissairauksien ennustettavuudesta.[27]

Kuten PPG:stä, myös happisaturaatiosignaalista on mahdollista laskea erilaisia parametrejä tilastollisten analyysien, aika-alueanalyysien, taajuusalueanalyysien ja epälineaaristen analyysien avulla.[27] Unenaikaiset hengityskatkot näkyvät happisaturaatiosignaalin veressä happikylläisyyden laskuna, happisaturaatiolaskuina. Happisaturaatiosignaalin analyysien avulla kuvataan esimerkiksi happisaturaatiolaskujen ominaisuuksia, kuten syvyyttä ja kestoja (kuva 8). Nykyiset OSA:n diagnostiset parametrit eivät tällä hetkellä huomioi happisaturaatiolaskujen ominaisuuksia. Sen takia on esitetty että happisaturaatiosignaalin ominaisuuksia voisi hyödyntää sekä uniapnean uusien diagnostisten parametrien kehityksessä että liitännäissairauksien tutkimisessa ja ennustamisessa.[24, 27] Happisaturaatiosignaalin analyysien ja niiden mahdollista hyödyntämistä on esitetty taulukossa 3.

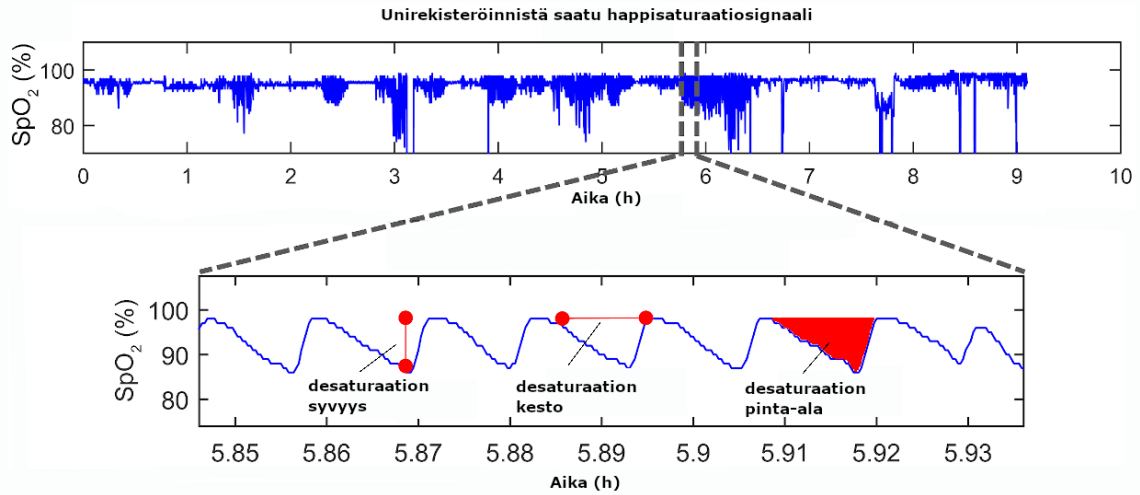
Unihäiriöiden on havaittu olevan läheisesti yhteydessä verenkierron sairauksien kanssa.[16] Esimerkiksi happisaturaatiolaskujen ominaisuuksien yhteyttä OSA:aan liittyviin liitännäissairauksiin on tutkittu ja verrattu nykyisin käytössä oleviin diagnostisiin parametreihin. Tutkimuksissa on havaittu happisaturaatiolaskujen ominaisuuksia kuvaavien parametrien merkittävästi vahvempi yhteys päiväaikaan väsymykseen, kuolleisuuteen sekä sydän- ja verisuonisairauksiin. [11, 16, 24, 27] Edelleen esimerkiksi OSA:sta ja aivoverenkiertohäiriöistä kärsineillä potilailla happisaturaatiolaskujen ominaisuudet ovat olleet vahvemmin yhteydessä eteisvärinänsä kuin AHI ja ODI.[6]

Taulukko 3: Happisaturaatiosignaalianalyysien sovelluskohteita unilääketieteessä. Taulukko koottu lähteestä [27].

Tutkittu käyttötarkoitus	Analyysi	Tutkittava ominaisuus	Sisältämä tieto
HSL:n ominaisuuksien kuvaileminen	aika-alue analyysit	syvyys	HSL:n syvyys
		pituus	HSL:n kesto
		pinta-ala	HSL:n syvyys + kesto
OSA-potilaille tyypilliset SpO ₂ -signaalin ominaisuudet verrattuna terveisiin	Tilastolliset aika-alue analyysit	SpO ₂ :n keskiarvo	alentunut OSA:ssa
		SpO ₂ :n varianssi	laajempi OSA:ssa
		SpO ₂ :n vinous	epätasaisempi OSA:ssa
		SpO ₂ :n kurtoosi	jakauma leveämpi OSA:ssa
		Minimi SpO ₂	matalampi OSA:ssa
		Kumulatiivinen aika merkityn SpO ₂ arvon alapuolella	kertoo tietyn SpO ₂ :n alapuolella vietetystä ajasta
		Delta indeksi	kasvaa OSA:n vakavuuden kasvaessa
Happisaturaatio-signaalin taajuussisällön arviointi	Taajuusalue-analyysit	tehospektrijakauma	Hengitystapahtumien taajuusjakson arviointi
		keskiarvotaaajuus	korkeampi OSA:ssa
		tilastolliset komponentit	
		spektrinen entropia	
happisaturaatio-signaalin epälineaarisuus	epälineaariset analyysit	säännöllisyys	OSA:n liittyvässä happisaturaatiosignaalin vähemmän säännöllisyyttä
		kompleksisuus	OSA:ssa suurempi kompleksisuus
		epälineaarinen variatio	OSA:ssa suurempi

HSL: happisaturaatiolasku, SpO₂: happisaturaatio, OSA: obstruktiivinen uniapnea, IQR: interquartile range, Delta indeksi: kuvaa peräkkäisten pisteiden välisten absoluuttisten erojen keskiarvoa kirjaamisjakson läpi tai suurimman ja pienimmän happisaturaatioarvon erotuksen keskiarvoa määritettyinä ajanjaksoina.

Happisaturaatiosignaalin käyttöä on tutkittu myös OSA:n ennustettavuuden ja vakavuusasteen arvioinnissa.[9, 10] Happisaturaatiosignaalin hyödyntämistä on tutkittu paljon myös automaattisessa diagnostiikassa.[29] On havaittu, että pelkkää happisaturaatiosignaalia voidaan käyttää sairauden vaikeusasteen arviointiin ja se voi olla varteenotettava vaihtoehto hengitystapahtumien arvioinnissa ja automaattisessa diagnosoinnissa varsinkin OSA:n vaikeusasteen kasvaessa. Ongelmana on kuitenkin havaittu, että happisaturaatiosignaalin avulla unesta havahtumiset jäävät havaitse-



Kuva 8: Happisaturaatiosignaalia ja siitä selvitetäviä happisaturaatiolaskujen (desaturaatio) ominaisuuksia, kuten desaturaation syvyys, desaturaation kesto ja desaturaation pinta-ala. Kuva muokattu lähteestä [27]. SpO_2 : happisaturaatio.

matta. Tällöin hengityskatkot, jotka eivät aiheuta happisaturaatiolaskua, mutta aiheuttavat unesta havahtumisen jäävät havaitsematta.[9, 10, 29]

3.3.2 Fotopletysmografiasignaalin hyödyntäminen

PPG:n mahdolliseen hyödyntämiseen liittyviä tutkimuksia on ollut huomattavasti vähemmän verrattuna happisaturaatiosignaaliin. Sen yleisimmät tutkimuskohteet ovat liittyneet univaiheiden sekä unesta havahtumisten ja hengitysvaihteluiden havaitsemiseen unenaikaisissa hengityshäiriöissä. Lisäksi on tutkittu sen hyödyntämistä OSA:n automaattisessa diagnosoinnissa sekä OSA:aan liittyvien verisuonisairauksien arvioinnissa.

Univaiheiden luokittelu ja unesta havahtumisten tunnistaminen perustuvat pitkälti aivosähkökäyrään eli elektroenkefalografiaan (EEG). EEG kuuluu kuitenkin yleisesti osaksi vain sairaalaolosuhteissa suoritettavaan mittaukseen.[13] PPG:tä onkin hyödynnetty univaiheiden ja unesta havahtumisten tunnistamiseen, jotta niitä voitaisiin arvioida myös tilanteissa, joissa EEG:tä ei ole saatavilla. Unen syventyessä parasympaattisen hermoston aktiivisuus kasvaa ja syke laskee. Toisaalta unesta havahtumisessa tapahtuu sympaattisen hermoston aktivoituminen ja syke nousee. Kyseiset sykevaihtelut näkyvät myös PPG:n AC-komponentin muodon ja taajuuden vaihteluna. PPG:stä on eristetty esimerkiksi PWA:n (engl. pulse wave amplitude), PPI (engl. peak-to-peak amplitude), amplitudipiikin alapuolelle jäävä pinta-ala (engl. area under peak), PRV, HR (engl. heart rate) ja RR (engl. respiratory rate).[7, 13, 23, 33] Etenkin PPG:n amplitudin laskut on yhdistetty aivokuoren toiminnan aktiivisuuden

kasvuun havahtumisten aikana, mikä voisi mahdollistaa havahtumisten havaitsemiset PPG:n avulla. [7, 13] Happisaturaatiosignaalin nämä muutokset eivät näy, joten siitä unesta havahtumisista ei ole mahdollista havaita. Sen sijaan on esitetty, että esimerkiksi OSA:n diagnosointia varten tehdyissä unirekisteröinneissä pulssioksimetriä voitaisiin käyttää hengitystapahtumien ja univaiheiden yhtäaikaiseen arviointiin hyödyntäen sekä happisaturaatiosignaalia että PPG:tä. Tällöin happisaturaatiosignaalia käytettäisiin hengitystapahtumien arvioinnissa ja PPG:tä univaiheiden ja unesta havahtumisten arvioinnissa.[23, 33]

PPG:n AC-komponentin on havaittu olevan synkronissa sekä sykkeen että hengitysnopeuden ja niiden muutoksien kanssa. PPG:tä onkin yritetty hyödyntää hengityskatkojen havaitsemiseen sekä OSA:n automaattiseen diagnostiikkaan.[14, 15, 28] PPG:stä aika-alueanalyysillä saaduilla parametreilla pystyttiin havaitsemaan hengityskatkot jopa 97.07 % tarkkuudella.[28] Lisäksi, hengitystapahtumien selvittämiseksi on vertailtu PPG:stä laskettua PRV:tä sekä EKG:stä laskettua HRV:tä ja arvioitu voitaisiinko PRV:tä käyttää HRV:n tilalla tilanteissa joissa EKG:tä ei ole saatavilla. Yhden tutkimuksen nojalla PRV:n havaittiin olevan hyvin monipuolinen vaihtoehto sykevaihteluiden ja hengitystapahtumien arviointiin normaalin unen aikana, mutta häiriintyneen hengityksen aikana HRV olisi ollut parempi vaihtoehto näiden arviointiin.[14]

PPG:n ominaisuuksia on tutkittu myös erilaisten apnea-tyyppien erottamiseksi. Täydelliset hengityskatkot eli apneat voidaan erotella kolmeen eri ryhmään. Obstruktiivisessa apneassa ilmavirta lakkaa, mutta hengityslihasten toiminta jatkuu. Sentraalisessa apneassa on täydellinen hengityskatko, jonka aikana hengityslihasten toiminta keskeytyy. Sekatyypisessä apneassa hengitystapahtuma alkaa sentraalisena apneana, mutta tapahtuman loppua kohden muuttuu obstruktiiviseksi apneaksi. PPG:n avulla on yritetty erotella sekatyypisen apnean sentraaliset- ja obstruktiiviset komponentit, diagnosoinnin tarkentamiseksi. Analyysissä hyödynnettiin aika-alueanalyysijä, joista laskettiin parametrit PWA, PPI ja WW (engl. wavelet decomposition). Tutkimuksissa havaittiin, että näillä parametreilla voitaisiin havaita ainakin obstruktiiviset komponentit.[15]

PPG-aallon ominaisuuksia on tutkittu myös unisairauksien ja niihin liittyvien liitännäissairauksien ennustamisessa. On havaittu, että PWV nousee obstruktiivisen uniapnean vakavuuden kasvaessa. Lisäksi PWV:n kasvu on yhdistetty myös valtimollisten sairauksien kanssa. PWV:n kasvu aiheuttaa myös pulssitilavuuden kasvun, josta voidaan määrittää jäykkyyksindeksi (SI_{DPV} engl. stiffness index derived from digital pulse volume (DPV)), joka saadaan PPG:stä. Tämän avulla on havaittu, että unihäiriöillä,

kuten obstruktiivisella uniapnealla ja unenaikaisella levottomat jalat-oireyhtymällä on yhteyttä valtimollisten seinien jännittyvyyteen.[8]

Taulukko 4: Yhteenvedo PPG:n tutkituista sovelluskohteista unilääketieteessä.

Tutkittu sovelluskohde	Tutkittava ominaisuus	Sisältämä tieto	
Univaiheet	Muoto/taajuus	PRV	Univaiheet/ havahtumiset
	Muoto	PWA	PWA ↓ havahtuminen
	Muoto	PPI	PPI ↓ havahtuminen
	Muoto	Pinta-ala	Pinta-ala ↓ havahtuminen
OSA:n diagnosointi	Muoto/ taajuus	PRV	Heräämiset
	Muoto	Tarkkuus-/ erottelukyky	Automaattinen diagnosointi
Hengitystapahtumien erottelu	Muoto	PWA	Laskee HT:ssa
		PPI	Laskee HT:ssa
		WW	Suurempi amplitudin vaihtelu HT:ssa
Liitännäissairaudet	Muoto/taajuus	PWV	Kasvu yhdistetty verisuonisairauksien sekä unisairauksien kanssa
	Muoto	SI_{DVB}	Verisuonten jäykkyys

PPG: fotopletysmografiasignaali, OSA: obstruktiivinen uniapnea, PRV: pulse rate variability, PWA: pulse wave amplitude, PPI: peak-to-peak interval, WW: wavelet decomposition, HT: hengitystapahtuma, SI_{DVB} : stiffness index derived from digital pulse volume

4 Pohdinta

Tässä kandidaatin tutkielmassa perehdyttiin pulssioksimetrin toimintaan ja siitä mitattavien signaalien analysointiin ja hyödyntämiseen sekä unilääketieteessä että lääketieteessä yleisesti. Nykyään unilääketieteessä pulssioksimetristä hyödynnetään suurimmalta osin happisaturaatiosignaalia ja pulssioksimetristä mitattavan PPG:n tarjoamat mahdollisuudet ovat jääneet vähemmälle huomiolle. Sen sijaan lääketieteessä tutkimuksia pulssioksimetrin ja PPG:n laajemmasta hyödyntämisestä on tehty runsaasti. Koska pulssioksimetri on non-invasiivinen, sovellettavissa kannettaviin laitteisiin sekä edullinen, sen käyttömahdollisuudet ovat laajat. Lisäksi PPG:n ominaisuudet antavat monipuolista tietoa esimerkiksi verenkierrosta, verenpaineesta, hengityksestä ja autonomisen hermoston toiminnasta. Tästä johtuen PPG:tä voitaisiin hyödyntää myös unilääketieteessä monipuolisemmin. Sen on havaittu olevan esimerkiksi hyvä vaihtoehto yksinkertaisemmista unirekisteröintilaitteista puuttuville signaaleille kuten EEG:lle. Lisäksi pulssioksimetriä voitaisiin tulevaisuudessa hyödyntää unisairauksien ja niihin liittyvien liitännäissairauksien vakavuuden ja ennustettavuuden laajemmassa arvioinnissa.

Tällä hetkellä monet diagnostiset menetelmät ovat kalliita ja invasiivisia. Tästä poiketen, pulssioksimetri on edullinen, käyttäjäystävällinen ja non-invasiivinen mittaustekniikka. Pulssioksimetriä voidaan tekniikaltaan pitää hyvin yksinkertaisena laitteena, koska sen toiminta perustuu valolähteeseen ja vastaanottavaan ilmaisimeen. Tämän ansiosta pulssioksimetrin materiaalikustannukset ovat edulliset. Se on yksinkertaisuuden, edullisuuden ja non-invasiivisuuden ansiosta helposti saatavilla sekä sovellettavissa kannettaviin laitteisiin, mikä laajentaa sen saatavuutta sekä käyttäjämukavuutta. Näiden ominaisuuksiensa ansiosta se on varteenotettava vaihtoehto muiden kalliimpien ja vaikeammin saatavien laitteiden tilalle.[1, 2, 26, 19] Esimerkiksi jatkuvan verenpaineen non-invasiiviseen mittaukseen on esitetty myös Doppler-ilmiöön perustuvaa ultraäänimittauslaitetta. Tämä laite vaatii kuitenkin toimiakseen huomattavan paljon enemmän tekniikkaa, minkä takia se on myös kalliimpi ja vaikeammin saatavilla, kuin pulssioksimetri tai EKG.[2]

Pulssioksimetrin yksinkertaisuuden lisäksi siitä mitattavan PPG:n ominaisuudet ovat monipuoliset. On havaittu, että verenkiertoelimistön toiminta on vahvasti yhteydessä muiden elimistön toimintojen, kuten hengityksen ja autonomisen hermoston aktiivatioiden kanssa. Tästä johtuen niiden on havaittu vaikuttavan suuresti myös PPG:n ominaisuuksiin, esimerkiksi sykkeestä aiheutuvan PPG:n AC-komponentin jaksollisuuteen. PPG:n ominaisuuksien ansiosta sitä pystytään hyödyntämään niin lineaarisissa muoto- ja taajuusanalyysissä, kuin epälineaarisissa analyysissä.[1, 2, 19, 26]

Myös muiden signaalien, kuten EKG:n kanssa yhteiskäytössä sen on todettu antavan laajaa ja kokonaisvaltaista tietoa sydämen ja verisuoniston toiminnasta.[2, 19]

Pulssioksimetrillä rekisteröitäviä signaaleja on yritetty hyödyntää unihäiriöiden diagnostiikassa. Yksi nykydiagnostiikan ongelmista on se, että laajat unirekisteröintilaitteet sisältävät monenlaisia mittalaitteita ja antureita, mitkä häiritsevät potilaan luonnollista unta. Tästä johtuen unirekisteröintien avulla ei välttämättä saada todennukaista kuvaa potilaan tavanomaisesta unesta. Lisäksi laajat unirekisteröinnit tehdään yön yli sairaalassa, minkä takia ne ovat kalliita verrattuna esimerkiksi kotona tehtäviin unirekisteröinteihin. Sen sijaan kotona tehtävät yksinkertaistetummat unirekisteröinnit eivät sisällä esimerkiksi EEG:n mittaamista. Tästä johtuen univaiheiden luokittelu ja unesta havahtumiset ovat kyseisten rekisteröintien avulla vaikea selvittää tai jäävät kokonaan huomioimatta.[13] Tutkimuksissa on havaittu, että pulssioksimetri on käyttäjäystävällinen laite. Lisäksi pulssioksimetrillä mitattavan PPG:n on havaittu olevan hyvä vaihtoehto puuttuville signaaleille kuten EEG:lle, koska PPG:tä voitaisiin hyödyntää unesta havahtumisten tunnistuksessa.[13] Tämä mahdollistaisi PPG:n käytön yhdessä happisaturaatiosignaalin kanssa OSA:n automaattisessa diagnostiikassa, missä happisaturaatiosignaalia käytetään hengitystapahutumien arviointiin ja PPG:tä unesta havahtumisten arviointiin.[23, 33] Sen sijaan PPG:n hyödyntämistä univaiheiden tarkassa ja luotettavassa luokittelussa ei olla saatutettu niin hyvää tasoa, joka olisi vertailukelpoinen EEG:n kanssa.[23]

OSA:n diagnostisten parametrien AHI:n ja ODI:n ongelmana on se, että ne eivät ota huomioon hengityskatkojen ominaisuuksia kuten happisaturaatiolaskujen syvyyttä tai hengityskatkojen kestoa. Sen sijaan happisaturaatiolaskujen pituuden ja syvyyden on todettu olevan yhteyksissä sairauden vakavuuden arvioinnissa sekä sairauden liitännäissairauksien ennustettavuudessa AHI:n ja ODI:n verrattuna.[17, 24] Koska hengitys- ja verenkierto ovat läheisesti kytköksissä toisiinsa, pulssioksimetrillä saatavaa happisaturaatiosignaalia sekä PPG:tä voitaisiin hyödyntää unihäiriöiden vakavuuden arvioinnissa, liitännäissairauksien ennustettavuudessa ja diagnostisten parametrien kehityksessä, jotta diagnostiikasta saataisiin potilaskohtaisempaa[23, 27]

Pulssioksimetrin käyttöön liittyy myös rajoitteita, jotka on otettava huomioon pulssioksimetrin käytössä sekä happisaturaatiosignaalia että PPG:tä analysoitaessa. Beer-Lambertin lakia soveltaessa on otettava huomioon kudosten heterogeenisuus. Tämä vaikuttaa suuresti esimerkiksi valon kulkemaan matkaan, koska valon kulkiessa heterogeenisen aineen läpi tapahtuu huomattavaa valon siroamista, taittumista ja heijastumista.[18] Lisäksi valon erilainen absorboituminen erilaisissa kudoksissa on otettava huomioon, koska se vaikuttaa havaitun valon intensiteettiin ja sitä kautta signaa-

lin muodostumiseen. Varsinkin paljon vettä sisältävästä kudoksesta saatu signaali voi olla erilainen kuin vähemmän vettä sisältävässä kudoksessa, koska vesi on todella voimakas absorboija.[2] Pulssioksimetri on myös todella herkkä kehon asennonmuutoksille, minkä takia PPG ja happisaturaatiosignaali ovat myös todella alttiita vääristymille.[2, 18] Varsinkin happisaturaatiosignaalin tapauksessa, jossa vertaillaan kahden eri aallonpituisen valon voimakkuuksia toisiinsa, asennonmuutoksista aiheutuvat vääristymät vaikuttavat happisaturaatiosignaalin muodostumiseen voimakkaammin kuin PPG:hen.[2] Näiden rajoitteiden takia pulssioksimetrin huolellinen käyttö ja kiinnittäminen on tärkeää.[2, 18, 19] Vääränlaisen signaalin havaitsemiselle on yritetty luoda esimerkiksi erilaisia koneoppimismenetelmiä, mitkä havaitsevat hyvälaatuisen ja huonolaatuisen signaalin ennen analyysien suorittamista.[25] Myös happisaturaation arvioinnin oletukset, kuten se että sekä punainen valo, että infrapunavalot kulkevat saman matkan täytyy ottaa huomioon pulssioksimetrin oikeanlaisessa kalibroinnissa. Tämän vuoksi pulssioksimetrit täytyy kalibroida, eikä niistä laskettavaa happisaturaatioarvoa voi käyttää sellaisenaan.[21] Happisaturaation määrittämisongelmia voidaan havaita myös potilailla, joilla on jokin verenkierröllinen sairaus, kuten anemia. Anemiassa hemoglobiinimolekyylien lukumäärä on alentunut. Tällöin deoksihemoglobiinin ja oksihemoglobiinin suhde pienenee vähemmän suhteessa terveisiin potilaisiin eikä todenmukaista happisaturaatioarvoa ole tällöin mahdollista määrittää.[18]

Tässä tutkielmassa tarkasteltiin ainoastaan punaista valoa ja infrapunavaloa hyödynnettävää pulssioksimetriä ja fotopletysmografiaa, koska niitä käytetään yleisimmin kliinisissä tutkimuksissa. PPG:n muodostumiselle voidaan käyttää myös muita aallonpituuksia kuten vihreää valoa.[34] Unilääketieteen pulssioksimetrin sovelluksia tarkasteltiin tässä tutkimuksessa vain aikuisten unihäiriöiden osalta. Lasten unihäiriöt sekä niihin liittyvät pulssioksimetrin ominaisuudet jätettiin huomiotta.

Tällä hetkellä unihäiriöiden diagnostiikka on kallista sekä monimutkaista, mihin pulssioksimetrin edullisuus, non-invasiivisuus ja helppokäyttöisyys tarjoaa potentiaalisen vaihtoehdon. Lisäksi pulssioksimetrillä rekisteröitävän happisaturaatiosignaalin ja PPG:n käyttö- ja hyödyntämismahdollisuudet ovat laajat, koska niiden avulla saadaan monipuolista tietoa erilaisista kehon fysiologisista tiloista. Nämä asiat mahdollistavat pulssioksimetrin monipuolisemman hyödyntämisen tulevaisuudessa. Signaaleja voidaan hyödyntää sekä yhdessä että erikseen varsinkin OSA:n diagnostiikassa. Lisäksi pulssioksimetrillä rekisteröitäviä signaaleja voitaisiin tulevaisuudessa käyttää unihäiriöiden vakavuuden sekä niihin liittyvien litännäissairauksien laajempaan arviointiin.

Viitteet

- [1] Alian AA, Shelley KH. *Photoplethysmography: Analysis of the Pulse Oximeter Waveform*. Monitoring Technologies in Acute Care Environments, eds J. Ehrenfeld and M. Cannesson (New York, NY: Springer). 2013; 165-179
- [2] Allen J. *Photoplethysmography and its application in clinical physiological measurement*. Physiological measurement. 2007; 28: R1-R39
- [3] Ayoagi T. *Pulse oximetry: its invention, theory, and future*. Journal of Anesthesia. 2003; 17 (4): 259-266.
- [4] Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MSM, Morell JM, Nunez CM, Patel SR, Penzel T, Pépin JL, Peppard PE, Sinha S, Tufik S, Valentine K, Mallhotra A. *Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis*. The Lancet Respiratory Medicine. 2019; 7 (8): 687-698.
- [5] Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, Marcus CL, Mehra R, Parthasarathy S, Quan SF, Redline S, Strohl KP, Davidson Ward SL, Tangredi MM. *Rules for Scoring Respiratory Events in Sleep: Update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events*. Journal of Clinical Sleep Medicine. 2012; 8 (5): 597-619.
- [6] Chen CY, Ho CH, Chen CL, Yu CC. *Nocturnal desaturation is associated with atrial fibrillation in patients with ischemic stroke and obstructive sleep apnea*. Journal of Clinical Sleep Medicine. 2017; 13 (5): 729–735.
- [7] Delessert A, Espa F, Rosetti A, Lavigne G, Tafti M, Heinzer R. *Pulse Wave Amplitude Drops during Sleep are Reliable Surrogate Markers of Changes in Cortical Activity*. Sleep. 2010; 33 (12): 1687-1692.
- [8] Drakatos , Higgins S, Pengo MF, Kent BD, Muza R, Karkoulias K, Leschziner G, Williams A. *Derived Arterial Stiffness is Increased in Patients with Obstructive Sleep Apnea and Periodic Limb Movements during Sleep*. Journal of Clinical Sleep Medicine. 2016; 12 (2): 195-202.
- [9] Festic N, Zuberi M, Bansal V, Fredrickson P, Festic E. *Correlation between oxygen saturation and pulse tracing patterns on overnight oximetry with normal desaturation index is an independent predictor of obstructive sleep apnea*. Journal of Clinical sleep Medicine. 2019; 15 (2): 195–200.

- [10] Hang LW, Wang HL, Chen JH, Hsu JC, Lin HH, Shung WS, Chen YF. *Validation of overnight oximetry to diagnose patients with moderate to severe obstructive sleep apnea*. BMC Pulmonary Medicine. 2015; 15 (1):24.
- [11] Kainulainen S, Töyräs J, Oksenberg A, Korkalainen H, Sefa S, Kulkas A, Leppänen T. *Severity of Desaturations Reflects OSA-Related Daytime Sleepiness Better Than AHI*. Journal of Clinical Sleep Medicine. 2019; 15 (8): 1135-1142.
- [12] Karlen W, Raman S, Ansermino JM, Dumont GA. *Multiparameter Respiratory Rate Estimation From Photoplethysmogram*. IEEE Transactions On Biomedical Engineering. 2013; 60 (7): 1946-1953.
- [13] Karmakan C, Khandoker A, Penzel T, Schöbel C, Palaniswami M. *Detection of Respiratory Arousals Using Photoplethysmography (PPG) Signal in Sleep Apnea Patients*. IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics. 2014; 18 (3): 1065-1073.
- [14] Khandoker AH, Karmakar CK, Palaniswami M. *Comparison of pulse rate variability with heart rate variability during obstructive sleep apnea*. Medical engineering and Physics. 2011; 33 (2): 204-209.
- [15] Khandoker AH, Karmakar CK, Penzel T, Glos M, Palaniswami P. *Investigating Relative Respiratory Effort Signals During Mixed Sleep Apnea Using Photoplethysmogram*. Annals of Biomedical Engineering. 2013; 41 (10): 2229-2236.
- [16] Lbarca G, Jorquera J, Dreyse J, Salas C, Leterier F. *Hypoxemic features of obstructive sleep apnea and the risk of mortality: a cluster analysis*. Sleep and Breathing. 2020; doi: 10.1007/s11325-020-02064-7.
- [17] Leppänen T, Särkkä M, Kulkas A, et al. *RemLogic plug-in enables clinical application of apnea-hypopnea index adjusted for severity of individual obstruction events*. Journal of Medical Engineering and Technology. 2016; 40 (3): 119-126.
- [18] Mannheim PD. *The Light-Tissue Interaction of Pulse Oximetry*. Anesthesia and Analgesia. 2007; 105 (6): S10-S17.
- [19] Moraes JL, Rocha MX, Vasconcelos GG, Vasconcelos Filho JE, de Albuquerque VHC, Alexandria AR. *Advances in Photoplethysmography Signal Analysis for Biomedical Applications*. Sensors. 2018; 18 (6): 1984.
- [20] Nitzan M, Babchenko A, Shemesh D, Alberton J. *Influence of thoracic sympathectomy on cardiac induced oscillations in tissue blood volume*. Medical and Biological Engineering and Computing. 2001; 39 (5): 579-583.

- [21] Nitzan M, Noach S, Tobal E, Adar Y, Miller Y, Shalom E, Engelberg S. *Calibration-Free Pulse Oximetry Based on Two Wavelengths in the Infrared — A Preliminary Study*. *Sensors*. 2014; 14 (4): 7420-7434.
- [22] Nijboer JA, Dorlas JC. *Comparison of plethysmograms taken from finger and pinna during anaesthesia*. *British Journal Of Anesthesia*. 1985; 57 (5): 531-534.
- [23] Park JU, Lee HK, Lee J, Urtnasan E, Kim H, Lee KJ. *Automatic classification of apnea/hypopnea events through sleep/wake states and severity of SDB from a pulse oximeter*. *Physiological Measurement*. 2015; 36 (9): 2009-2025.
- [24] Punjabi NM. *COUNTERPOINT: is the apnea-hypopnea index the best way to quantify the severity of sleep-disordered breathing? No*. *Chest*. 2016; 149 (1): 16-19.
- [25] Roebuck A. *A review of signals used in sleep analysis*. *Physiological Measurement*. 2014; 35: R1-R57.
- [26] Shelley K, Shelley S. *Pulse Oximeter Waveform: Photoelectric Plethysmography*. in *Clinical Monitoring*, Carol Lake, R. Hines, and C. Blitt, Eds.: W.B. Saunders Company. 2001; 420–428.
- [27] Terrill PI. *A review of approaches for analysing obstructive sleep apnoea-related patterns in pulse oximetry data*. *Respirology*. 2019; doi: 10.1111/resp.13635.
- [28] Uçar MK, Bozkurt MR, Bilgin C, Polat K. *Automatic detection of respiratory arrests in OSA patients using PPG and machine learning techniques*. *Neural Computing and Applications*. 2017; 28 (10): 2931–2945.
- [29] Uddin MB, Chow CM, Su SW. *Classification methods to detect sleep apnea in adults based on respiratory and oximetry signals: a systematic review*. *Physiological Measurement*. 2019; 39 (3): 03TR01.
- [30] Walton ZD, Kyriacou PA, Silverman DG, Shelley KH. *Measuring venous oxygenation using the photoplethysmograph waveform*. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*. 2010. 24 (4): 295-303.
- [31] Yang S, Zaki WSW, Morgan SP, Cho S-Y, Correia R, Zhang Y. *Blood pressure estimation with complexity features from electrocardiogram and photoplethysmogram signals*. *Optical and Quantum Electronics*. 2020; 52: 135
- [32] Yoshia I, Shimada Y, Tanaka K. *Spectrophotometric monitoring of arterial oxygen saturation in the fingertip*. *Medical and Biological engineering and computing*. 1980; 18 (1): 27-32.

- [33] Zamarron C, Gude F, Barcala J, Rodriguez JR, Romero PV. *Utility of Oxygen Saturation and Heart Rate Spectral Analysis Obtained From Pulse Oximetric Recordings in the Diagnosis of Sleep Apnea Syndrome*. Chest. 2003; 123 (5): 1567-1576.
- [34] Zourabian A, Siegel A, Chance B, Robe M, Boas DA. *Trans-abdominal monitoring of fetal arterial blood oxygenation using pulse oximetry*. Journal of Biomedical Optics. 2000; 5 (4): 391-405.