



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

FACOLTÀ DI INGEGNERIA

Dipartimento di Ingegneria dell'Informazione

Corso di Laurea in Ingegneria Elettronica

Elettrocardiografia seriale supportata da reti neurali artificiali:
revisione della letteratura

Serial electrocardiography supported by artificial neural networks:
literature review

Relatrice:

Prof.ssa Laura Burattini

Correlatrice:

Dott.ssa Agnese Sbroolini

Laureando:

Francesco Aiudi

Anno Accademico 2022/2023

*Ai miei genitori
per l'infinita pazienza*

Abstract

L'elettrocardiogramma (ECG) è un esame cardiologico di tipo strumentale, mediante il quale è possibile investigare l'attività elettrica del cuore, registrata per mezzo di elettrodi posti sulla superficie del corpo. La morfologia fondamentale dell'ECG è data da tre deflessioni (P, QRS e T), che rappresentano la formazione e la diffusione dell'impulso elettrico cardiaco lungo le vie del sistema di conduzione. L'ECG fornisce numerose informazioni sullo stato di salute del cuore, orienta il medico nell'eziologia dei dolori toracici e permette di diagnosticare molti disturbi, tra i quali aritmie cardiache, ischemie, infarto del miocardio, alterazioni funzionali del muscolo cardiaco.

L'elettrocardiografia seriale si basa sul confronto tra due registrazioni ECG successive di uno stesso paziente, dove anche piccole differenze di morfologia possono essere di origine patologica, ed è diventato col tempo uno dei metodi di assistenza diagnostica più importanti nel dominio clinico cardiovascolare.

Le reti neurali artificiali sono modelli matematici, ispirati al funzionamento biologico del cervello umano e implementati su software, in cui delle semplici unità di elaborazione (chiamate neuroni) sono interconnesse tra loro; sono strutture in grado di elaborare grandi quantità di dati in ingresso apparentemente tra loro non correlati, "apprendere" le relazioni esistenti tra questi e i dati di uscita forniti e desiderati dagli esperti umani e produrre in uscita una decisione utilizzabile.

Uno studio di Hedén e altri, pubblicato nel 1997, confrontando le prestazioni delle reti neurali artificiali con quelle di un diffuso programma di interpretazione e di un cardiologo esperto, dimostra che le reti neurali artificiali possono essere utilizzate con successo per migliorare l'analisi automatica dell'ECG per la rilevazione di infarto miocardico acuto.

Uno studio di Sunemark e altri, pubblicato nel 1998, evidenzia che l'analisi seriale per la rilevazione di un infarto miocardico recente sviluppo basata su misurazioni combinate ECG/VGC e la classificazione tramite rete neurale artificiale aumentano la sensibilità a una determinata specificità; tale approccio si rivela oltretutto poco sensibile all'influenza di vari fattori extracardiaci.

Uno studio di Ohlsson e altri, pubblicato nel 2001, sempre in riferimento alla rilevazione di infarto miocardico acuto, vede le prestazioni delle reti neurali artificiali aumentare ulteriormente, anche rispetto a quelle dei programmi di interpretazione tradizionali e di un cardiologo esperto, grazie all'analisi elettrocardiografica seriale; tale utilizzo combinato costituisce quindi un valido sistema di supporto alle decisioni per medici esperti e - ovviamente - meno esperti.

Allo studio di Harrison e Kennedy, pubblicato nel 2005, per il problema clinico dell'identificazione di pazienti con sindrome coronarica acuta non risultano invece differenze significative di prestazioni tra reti neurali artificiali e algoritmi basati sulla regressione logistica: la maggiore semplicità del modello logistico lo fa quindi preferire; tale studio, completamente teorico, risente comunque di diverse limitazioni, indicate dagli stessi autori.

Uno studio di Li e altri, pubblicato nel 2016, presenta un metodo parallelo basato sull'unità di elaborazione grafica (GPU) di un personal computer per la classificazione del battito cardiaco, fase cardine dell'analisi automatica dell'ECG, che riduce drasticamente i tempi di elaborazione e permette di aumentare l'accuratezza raggiunta coi metodi classici di classificazione sostituendoli con nuovi modelli di classificazione automatica, personalizzata sui dati ECG specifici di ogni paziente.

Uno studio di Sbrollini e altri, pubblicato nel 2019, applica con successo in due problemi clinici molto diversi - il rilevamento di insufficienza cardiaca emergente nei pazienti post-infarto e il rilevamento di ischemia acuta in pazienti con un'occlusione coronarica completa, improvvisa e di breve durata - un metodo che unisce la metodologia di classificazione dell'apprendimento profondo con l'elettrocardiografia seriale: tale metodo genera automaticamente reti neurali artificiali ad alte prestazioni, specifiche del problema e facilmente applicabili agli ECG seriali.

Lo sviluppo dell'elettronica medica e della potenza di calcolo dei personal computers, che permetterà di analizzare set di dati di dimensioni sempre maggiori, porta ad affermare che il supporto fornito dalle reti neurali artificiali all'elettrocardiografia seriale sia diventato, anno dopo anno, sempre più imprescindibile.

Indice

Introduzione	I
Capitolo 1 - ANATOMIA E FISIOLOGIA DEL CUORE	1
1.1 Gabbia toracica	1
1.2 Conformazione esterna del cuore	3
1.3 Atri e ventricoli	7
1.4 Valvole in posizioni aperta e chiusa, rapporti valvolari dettagliati	9
1.5 Anatomia del sistema specifico di conduzione	11
1.6 Arterie e vene coronarie	14
1.7 Sistema nervoso autonomo	16
1.8 Il funzionamento del cuore come pompa	16
1.9 Fisiologia del sistema specifico di conduzione	19
Capitolo 2 - ELETTROCARDIOGRAMMA ED ELETTROCARDIOGRAFIA SERIALE	23
2.1 L'elettrocardiogramma normale	23
2.2 Le 12 derivazioni	25
2.3 Il vettorcardiogramma	27
2.4 L'elettrocardiografia seriale	31
Capitolo 3 - RETI NEURALI ARTIFICIALI	32
3.1 Introduzione	32
3.2 Reti neurali lineari	35
3.3 Reti multi-layer	38
3.4 Error Backpropagation	39
3.5 Overfitting	40
3.6 Momentum	41
3.7 Classificazione	42

Capitolo 4 - REVISIONE DELLA LETTERATURA	44
4.1 “Infarto miocardico acuto rilevato nell’ECG a 12 derivazioni da reti neurali artificiali”	46
4.1.1 <i>Scopo</i>	46
4.1.2 <i>Metodo</i>	46
4.1.3 <i>Risultati</i>	48
4.1.4 <i>Discussione</i>	49
4.1.5 <i>Conclusioni</i>	49
4.2 “Analisi seriale VCG/ECG mediante reti neurali”	50
4.2.1 <i>Scopo</i>	50
4.2.2 <i>Metodo</i>	51
4.2.3 <i>Risultati</i>	52
4.2.4 <i>Discussione</i>	56
4.2.5 <i>Conclusioni</i>	56
4.3 “Utilità dell’elettrocardiografia seriale per la diagnosi di infarto miocardico acuto”	57
4.3.1 <i>Scopo</i>	57
4.3.2 <i>Metodo</i>	57
4.3.3 <i>Risultati</i>	59
4.3.4 <i>Discussione</i>	61
4.4 “Modelli di reti neurali artificiali per la previsione di sindromi coronariche acute che utilizzano dati clinici dal momento della presentazione”	62
4.4.1 <i>Scopo</i>	62
4.4.2 <i>Metodo</i>	62
4.4.3 <i>Risultati</i>	64
4.4.4 <i>Discussione</i>	67
4.4.5 <i>Conclusioni</i>	68
4.5 “Un modello di classificazione personalizzata ad alte prestazioni del battito cardiaco per il segnale ECG a lungo termine”	69
4.5.1 <i>Scopo</i>	69

4.5.2 <i>Metodo</i>	69
4.5.3 <i>Risultati</i>	73
4.5.4 <i>Discussione</i>	76
4.5.5 <i>Conclusioni</i>	77
4.6 “Elettrocardiografia seriale per rilevare patologie cardiache emergenti o aggravanti: un approccio di apprendimento profondo”	78
4.6.1 <i>Scopo</i>	78
4.6.2 <i>Metodo</i>	79
4.6.3 <i>Risultati</i>	86
4.6.4 <i>Discussione</i>	90
4.6.5 <i>Conclusioni</i>	91
Discussione e conclusioni	III
Bibliografia	V

Introduzione

A distanza di 120 anni dalla sua prima registrazione, grazie allo strumento derivato da un galvanometro e ideato nel 1903 da Wilhelm Einthoven, l'elettrocardiogramma (ECG) continua ad essere utilizzato per numerosissimi scopi clinici.

L'ECG al momento della presentazione, insieme all'anamnesi del paziente e ai risultati clinici, costituisce oggi il metodo più importante per la diagnosi precoce di varie malattie cardiovascolari causate da aritmie cardiache, che rappresentano la principale causa di morte nelle nazioni industrializzate.

Nei reparti di emergenza degli ospedali, molte persone che si presentano con dolore toracico vengono dimesse dopo poche ore e dopo una diagnosi di angina stabile o di cause non cardiache per tale dolore: tra queste, tuttavia, vi sono persone con una mancata diagnosi di sindrome coronarica acuta o di infarto miocardico; è quindi fondamentale individuare quanto più velocemente possibile un dolore toracico di origine cardiaca, al fine di istituire terapie appropriate e trasferire i pazienti nelle unità di cura coronarica. Al fine di ridurre ulteriormente i tempi di intervento, sono stati sviluppati software che forniscono un'interpretazione automatizzata degli ECG e che costituiscono un valido supporto decisionale per i medici, esperti e meno esperti; tali software hanno raggiunto negli ultimi anni un alto livello di sofisticazione e prestazioni elevate.

Alcune aritmie compaiono, tuttavia, con soluzione di continuità, e rendono difficoltoso il triage precoce dei pazienti ad alto rischio: per la loro individuazione non è sufficiente una registrazione ECG, ma vanno confrontate due o più registrazioni successive dello stesso paziente, dove anche piccole differenze tra le registrazioni possono essere di origine patologica: su tale confronto si basa l'analisi seriale degli ECG, utile anche per verificare l'efficacia di una terapia o di un intervento.

L'analisi seriale degli ECG è oggi ampiamente utilizzata e può essere effettuata da medici, mediante valutazione visiva delle differenze tra i tracciati, oppure da personal computers, attraverso l'utilizzo dei software citati; tra questi software, quelli convenzionali, basati su regole e sulla definizione di soglie per le varie caratteristiche, si sono rivelati molto meno efficaci nell'analisi seriale degli ECG rispetto a quella del singolo ECG, fornendo prestazioni inferiori a quelle di un interprete umano esperto.

Dalla metà del secolo scorso, l'avvento delle reti neurali artificiali, ovvero modelli matematici che si ispirano al funzionamento biologico del cervello umano, ha avuto un impatto enorme sui più svariati campi di applicazione, arrivando a costituire la base delle attuali sofisticate forme di Intelligenza Artificiale; in campo medico, tali reti sono state applicate, negli ultimi anni, agli algoritmi per l'interpretazione automatizzata degli ECG, fornendo prestazioni superiori rispetto a quelle dei software convenzionali e di cardiologi esperti.

Questa tesi presenta alcuni degli studi più importanti, pubblicati fino al 2019, in tema di analisi seriale degli ECG e di reti neurali artificiali utilizzate in campo medicale per la classificazione del battito cardiaco,

ed evidenza come il loro utilizzo combinato si stia rivelando vincente per la diagnosi, il più possibile precoce, di diverse patologie cardiache, e come le prestazioni riscontrate potranno ulteriormente migliorare con l'aumento della disponibilità di dati clinici, di database ECG di grandi dimensioni e della potenza di calcolo dei personal computers.

Capitolo 1

ANATOMIA E FISIOLOGIA DEL CUORE

Il cuore è un organo muscolare cavo presente nella maggior parte degli organismi animali; negli esseri umani ha la forma di un tronco di cono ed è posto all'interno della cavità toracica.

1.1 Gabbia toracica

Il *torace* è la porzione del tronco compresa tra collo e addome; la sua componente scheletrica è denominata *gabbia toracica* (vedere Figura 1.1). La cavità toracica occupa solamente la parte superiore della gabbia toracica. La cavità addominale si spinge in alto fino all'estremità inferiore dello sterno. Queste due cavità sono separate dalla cupola del diaframma, una lamina costituita di una parte tendinea centrale e una parte muscolare periferica. Il torace è delimitato: posteriormente, dai corpi delle dodici vertebre toraciche e dalle porzioni posteriori delle coste; anteriormente dallo sterno, dalle cartilagini costali e dalle porzioni anteriori delle coste; lateralmente, dalle restanti parti delle coste.

Lo *sterno* è un osso piatto e allungato che si trova sulla linea mediana del torace, in posizione molto superficiale; con esso si articolano le clavicole e le prime sette paia di coste.

Le *coste* sono dodici da ogni lato del tronco e consistono di una serie di ossa sottili, curve e piuttosto elastiche, che si articolano posteriormente con le vertebre toraciche e terminano anteriormente con le cartilagini costali. Le prime sette paia di coste si congiungono allo sterno per mezzo delle loro cartilagini, mentre l'ottavo, nono e decimo paio si articolano l'un con l'altro e non raggiungono direttamente lo sterno. L'undicesimo e il dodicesimo paio sono costituiti da coste piccole, poco sviluppate e che terminano con le estremità cartilaginee libere. Gli spazi tra le coste sono chiusi dai muscoli intercostali.

La maggior parte della cavità toracica è occupata dai due *polmoni*, ognuno dei quali è rivestito della sua pleura, una membrana che forma un sacco chiuso; le parti esterne di ogni pleura sono in rapporto con la superficie interna della parete toracica, col diaframma e con il mediastino. Il polmone destro ha tre lobi: superiore, medio ed inferiore; il polmone sinistro è un po' più piccolo e ha due lobi: superiore ed inferiore; le dimensioni inferiori del polmone sinistro sono dovute alla posizione eccentrica del cuore, che si spinge verso la cavità pleurica sinistra.

Il *mediastino* è lo spazio centrale tra le due cavità pleuriche ed è arbitrariamente diviso in mediastino superiore, anteriore, medio e posteriore; il mediastino medio ne costituisce la parte più ampia, che contiene il pericardio, il cuore, le radici dei polmoni e i nervi frenici. Il *pericardio* è una sottile membrana che circonda il cuore, costituita da due strati distinti: il pericardio fibroso (lo strato esterno) e il pericardio

sieroso (lo strato interno, che aderisce perfettamente a tutte le parti piane e a tutte le insenature del cuore). La parte superiore del pericardio è aderente al cuore e prende il nome di epicardio, e in corrispondenza dei grandi vasi sanguigni che dipartono (o entrano) dal cuore le due superfici si fondono. Inferiormente invece il pericardio aderisce al diaframma.

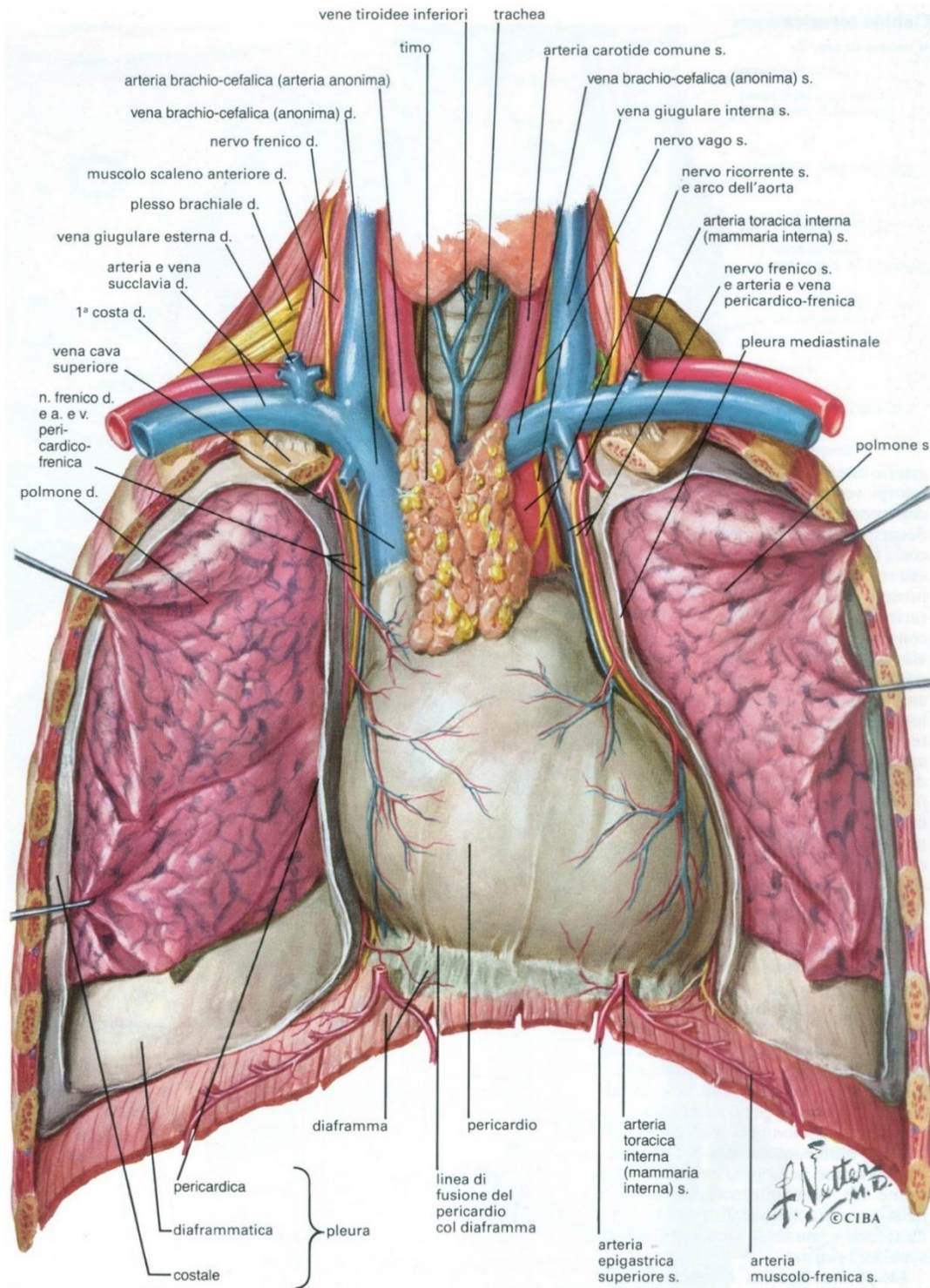


Fig. 1.1 - L'interno della gabbia toracica, con in evidenza gli organi e i vasi principali [1]

1.2 Conformazione esterna del cuore

Dentro il pericardio, come visto, si trova il *cuore*, sospeso, con la sua base, ai grandi vasi. Il cuore occupa una posizione asimmetrica rispetto alla linea mediana del torace, con l'apice diretto anteriormente, inferiormente e verso sinistra; le sue dimensioni sono simili a quelle del pugno di un uomo e il suo peso, in un individuo adulto, si aggira intorno ai 250-300 g.

Il cuore è costituito da quattro cavità funzionalmente appaiate a due a due e poste ai due lati dello stesso; il setto cardiaco separa le due cavità del lato destro da quelle del lato sinistro. Ogni paio di cavità consiste superiormente di un atrio, a parete sottile, e inferiormente di un ventricolo, a parete spessa.

Faccia sterno-costale

Rimuovendo la parete anteriore del torace ed aprendo il pericardio, la maggior parte del cuore che si presenta alla vista è formata dal ventricolo destro, la cui superficie visibile è più o meno di forma triangolare; alla sua destra si trova l'atrio destro (vedere Figura 1.2). L'atrio destro e il ventricolo destro sono separati l'uno dall'altro dal solco atrio-ventricolare (coronario) destro; in esso scorrono da destra a sinistra, avvolte da una quantità variabile di grasso, l'arteria coronaria destra, il ramo circonflesso dell'arteria coronaria sinistra e la grande vena cardiaca.

Alla sinistra del ventricolo destro è visibile una piccola porzione del ventricolo sinistro. Il ventricolo destro e quello sinistro sono separati l'uno dall'altro dal solco interventricolare anteriore; in esso scorrono parallele, ugualmente avvolte da grasso, l'arteria discendente anteriore, ramo dell'arteria coronaria sinistra, e la grande vena cardiaca.

Superiormente, il tronco polmonare origina dal ventricolo destro e lascia il pericardio appena prima della biforcazione nei suoi due rami terminali: le arterie polmonari destra e sinistra; alla sua destra si trova la porzione intrapericardica dell'aorta ascendente, la cui base è coperta dall'auricola destra, una formazione dentellata sacciforme.

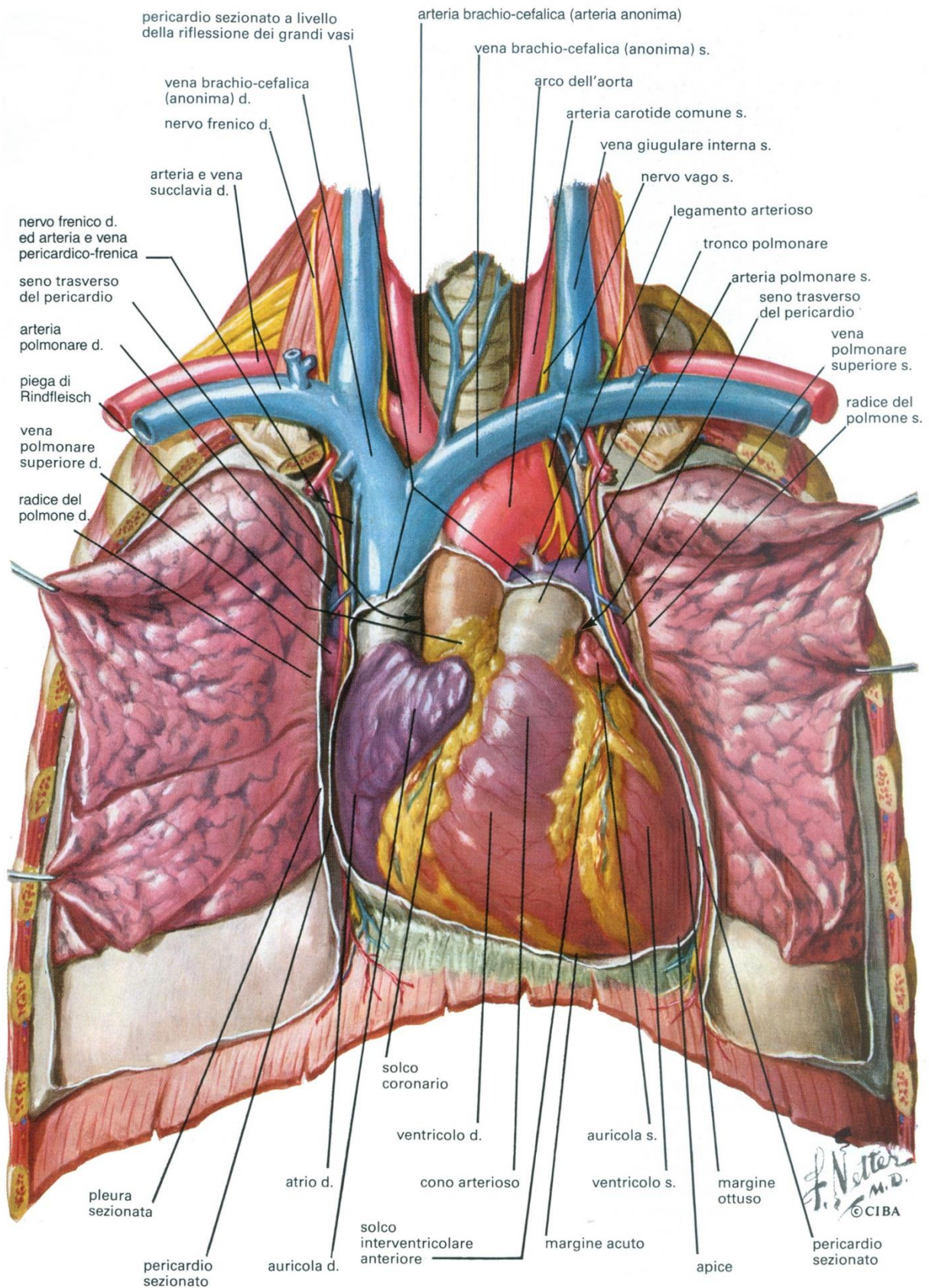


Fig. 1.2 - L'interno della gabbia toracica, con in evidenza la faccia sterno-costale del cuore [1]

Faccia posteriore e faccia diaframmatica

Se si estrae il cuore dal pericardio, se ne possono esaminare la faccia posteriore (base) e la faccia diaframmatica (vedere Figura 1.3).

Le vene cave superiore ed inferiore, i più grandi condotti venosi dell'organismo, sboccano nell'atrio destro; in esso convogliano il sangue deossigenato, refluo da organi e tessuti. La vena cava inferiore si trova in una posizione più mediale rispetto a quella superiore. Un'incisura profonda, denominata solco terminale, separa il versante destro della vena cava superiore dalla base dell'auricola destra.

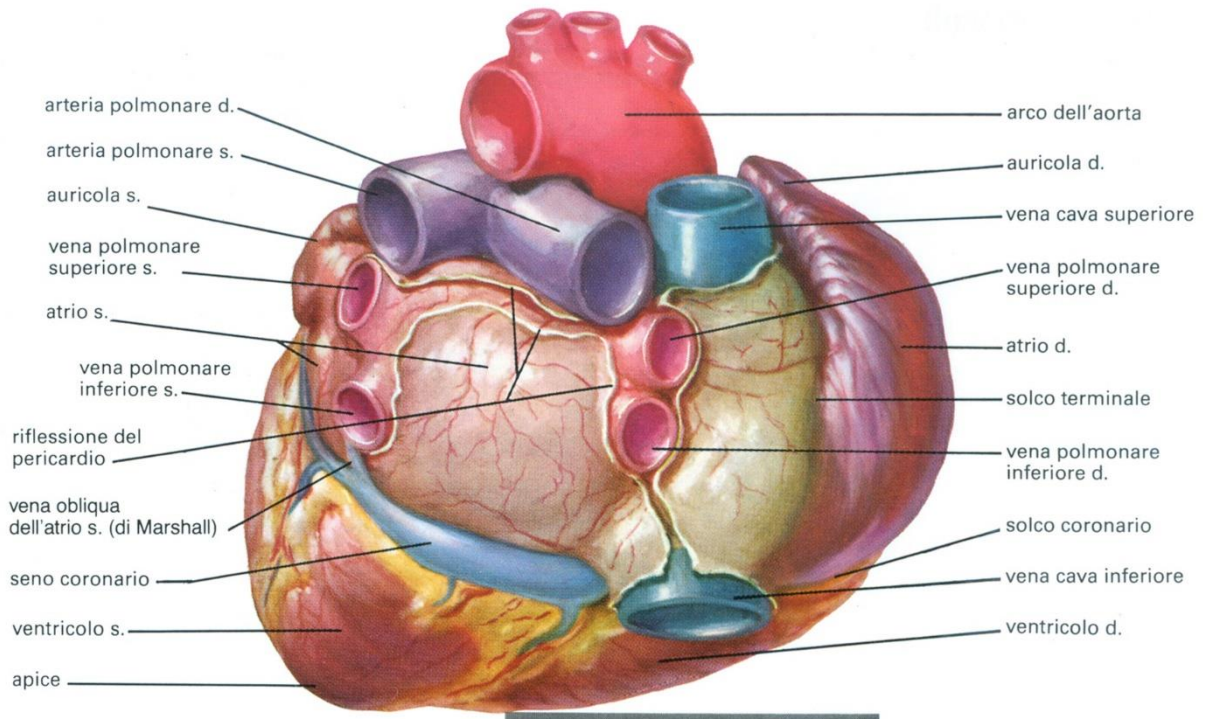
Le vene polmonari destre (di solito due, ma talvolta anche tre) provengono dal polmone destro e incrociano l'atrio destro posteriormente per sboccare nel lato destro dell'atrio sinistro; esse trasportano sangue arterioso, cioè ricco di ossigeno e povero di anidride carbonica.

Le due vene polmonari sinistre, provenienti dal polmone sinistro, sboccano nel lato sinistro dell'atrio sinistro, talvolta attraverso un grosso tronco comune.

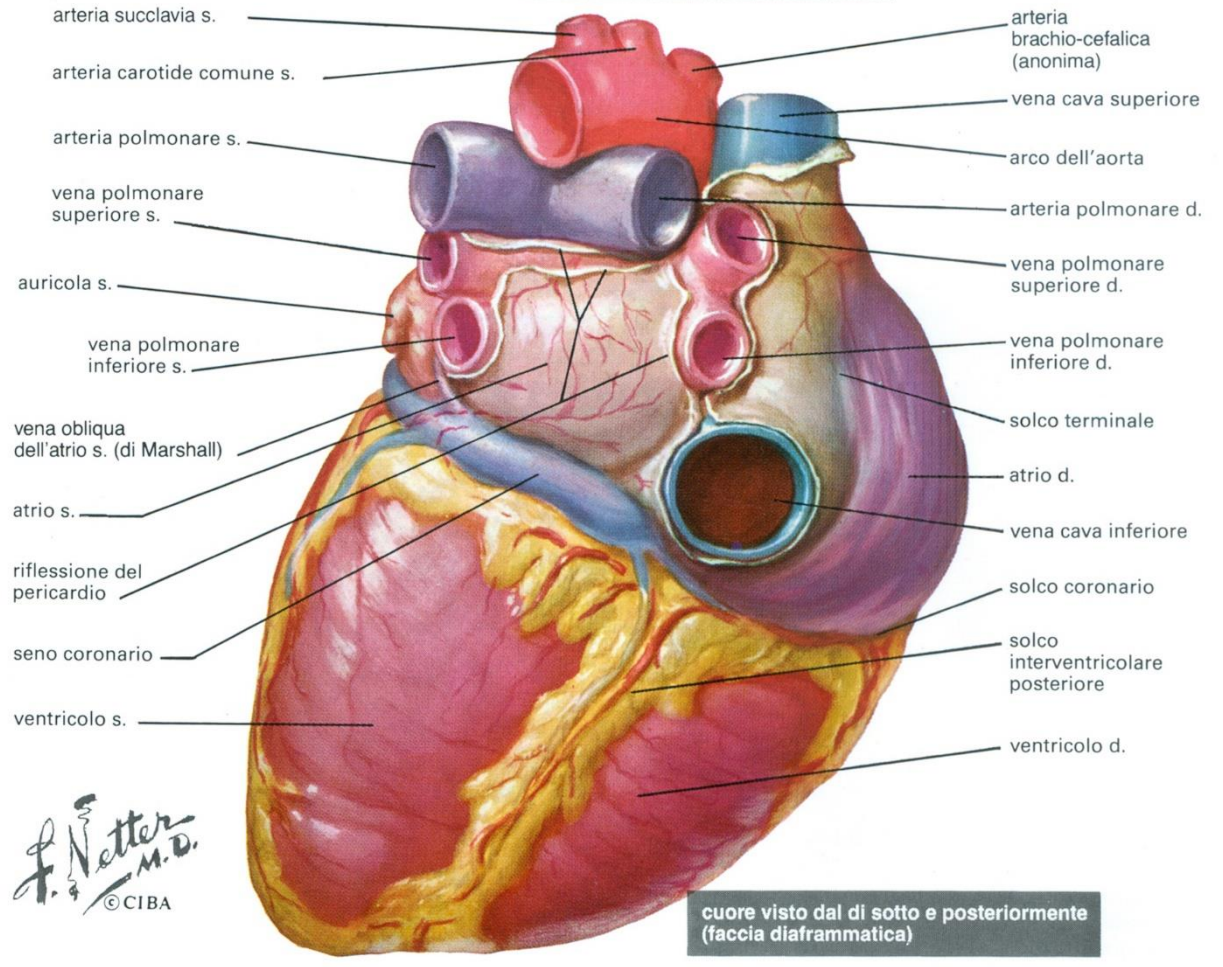
Sulla superficie dell'atrio sinistro giace la biforcazione del tronco polmonare, che trasporta sangue venoso, cioè povero di ossigeno e ricco di anidride carbonica; da tale biforcazione si originano l'arteria polmonare sinistra, che decorre immediatamente verso il polmone sinistro, e l'arteria polmonare destra, che si dirige verso il polmone destro passando dietro la vena cava superiore e al di sopra delle vene polmonari destre. L'arco dell'aorta, la più grande e importante arteria dell'organismo, che trasporta il sangue ossigenato a tutte le parti del corpo tramite la circolazione sistemica, incrocia la biforcazione del tronco polmonare dopo aver originato i suoi tre rami principali: l'arteria brachio-cefalica (anonima), l'arteria carotide comune sinistra e l'arteria succlavia sinistra.

Nella porzione posteriore (diaframmatica) del solco atrio-ventricolare (solco coronario) sinistro, tra l'atrio sinistro e il ventricolo sinistro, si trova il seno coronario, in cui sboccano le vene cardiache; esso ha l'aspetto di una vena corta e larga, ma la sua parete consiste di tessuto muscolare cardiaco. La sua estremità destra ruota verso avanti e verso l'alto per entrare nell'atrio destro.

Le facce diaframmatiche dei ventricoli destro e sinistro sono separate dal solco interventricolare posteriore, che si continua con il solco interventricolare anteriore appena alla destra dell'apice del cuore. Nel solco interventricolare posteriore giacciono, circondate da grasso, l'arteria interventricolare (discendente) posteriore e la vena cardiaca media.



faccia posteriore (base) del cuore



cuore visto dal di sotto e posteriormente (faccia diaframmatica)

F. Netter M.D.
© CIBA

Fig. 1.3 - Faccia posteriore e faccia diaframmatica del cuore [1]

1.3 Atri e ventricoli

Il cuore è come una pompa idraulica che raccoglie il sangue privo di ossigeno, lo spinge a ossigenarsi nei polmoni (piccola circolazione) e lo rimette in circolo (grande circolazione). Per evitare che i due tipi di sangue si mescolino, è strutturato in camere (atri e ventricoli) e valvole che consentono il flusso in una sola direzione (vedere Figura 1.4).

Atrio destro

L'*atrio destro* consiste di due parti: una parte posteriore a parete liscia, in cui sboccano le vene cave superiore e inferiore, e una parte trabecolata a parete molto sottile. Le due parti dell'atrio sono separate da una cresta muscolare, la cresta terminale, più prominente superiormente in prossimità dell'orifizio della vena cava superiore e corrispondente esternamente al solco terminale. A partire dal contorno laterale della cresta terminale, numerosi muscoli pettinati percorrono lateralmente, più o meno paralleli fra loro, la parete libera dell'atrio. La porzione superiore dell'atrio destro è occupata dall'auricola destra, riempita di muscoli pettinati. La parte postero-mediale dell'atrio destro è formata dal setto interatriale. Antero-medialmente, l'orifizio atrio-ventricolare destro, fornito della valvola tricuspide, dà l'accesso al ventricolo destro.

Ventricolo destro

La cavità del *ventricolo destro* può essere divisa arbitrariamente in una porzione postero-inferiore di afflusso, contenente la valvola tricuspide, e in una porzione antero-superiore di efflusso, da cui ha origine il tronco polmonare. La parete della porzione di afflusso del ventricolo destro è percorsa da trabecole carnee, in particolare nella sua parte apicale, mentre la porzione di efflusso del ventricolo destro presenta solamente poche trabecole carnee; la zona sub-polmonare ha invece una parete liscia. Le cuspidi della valvola tricuspide (vedere paragrafo successivo) sono collegate da muscoli papillari alla parete del ventricolo destro, per mezzo di un grande numero di esili strie fibrose, dette corde tendinee. Il tronco polmonare nasce dall'apice del ventricolo destro e decorre posteriormente verso l'alto, biforcandosi, come visto, nelle arterie polmonari destra e sinistra appena dopo aver lasciato la cavità pericardica.

Atrio sinistro

L'*atrio sinistro* è un sacco a parete liscia; nella sua parte destra entrano due (talvolta tre) vene polmonari, mentre nella sua parte sinistra entrano due (talvolta una) vene polmonari. La parete dell'atrio sinistro è più spessa di quella dell'atrio destro. L'auricola sinistra è la continuazione della parte anteriore e superiore sinistra dell'atrio sinistro; la sua forma è molto variabile, in quanto può essere allungata oppure ripiegata in uno o più punti.

Ventricolo sinistro

Il *ventricolo sinistro* ha la forma di un uovo a cui sia stata tolta l'estremità ottusa; a tale livello sono localizzate le valvole mitrale e aortica, l'una accanto all'altra, separate solamente da un setto fibroso. Lo spessore medio della parete del ventricolo sinistro è circa tre volte lo spessore della parete di quello destro. Come nel ventricolo destro, le trabecole carnee sono più numerose e dense all'apice del ventricolo sinistro. Di solito vi sono due robusti muscoli papillari, e ognuno di essi riceve corde tendinee da entrambe le cuspidi della valvola mitrale; è frequente la presenza, lateralmente, di un terzo muscolo papillare. Il setto interventricolare, per la maggior parte di natura muscolare, normalmente protrude nel ventricolo destro in conseguenza del fatto che la sezione trasversa del ventricolo sinistro è quasi circolare; la sua porzione muscolare ha all'incirca lo stesso spessore della restante parete del ventricolo sinistro. La demarcazione tra la parte muscolare e quella membranosa del setto interventricolare è ben definita e viene chiamata lembo marginale. Vedendolo dal ventricolo destro aperto, il setto membranoso è diviso in due parti dall'origine della cuspidi mediale (settale) della valvola tricuspide; conseguentemente, una porzione del setto membranoso si trova tra il ventricolo sinistro e il ventricolo destro (parte interventricolare) e l'altra tra il ventricolo sinistro e l'atrio destro (parte atrio-ventricolare).

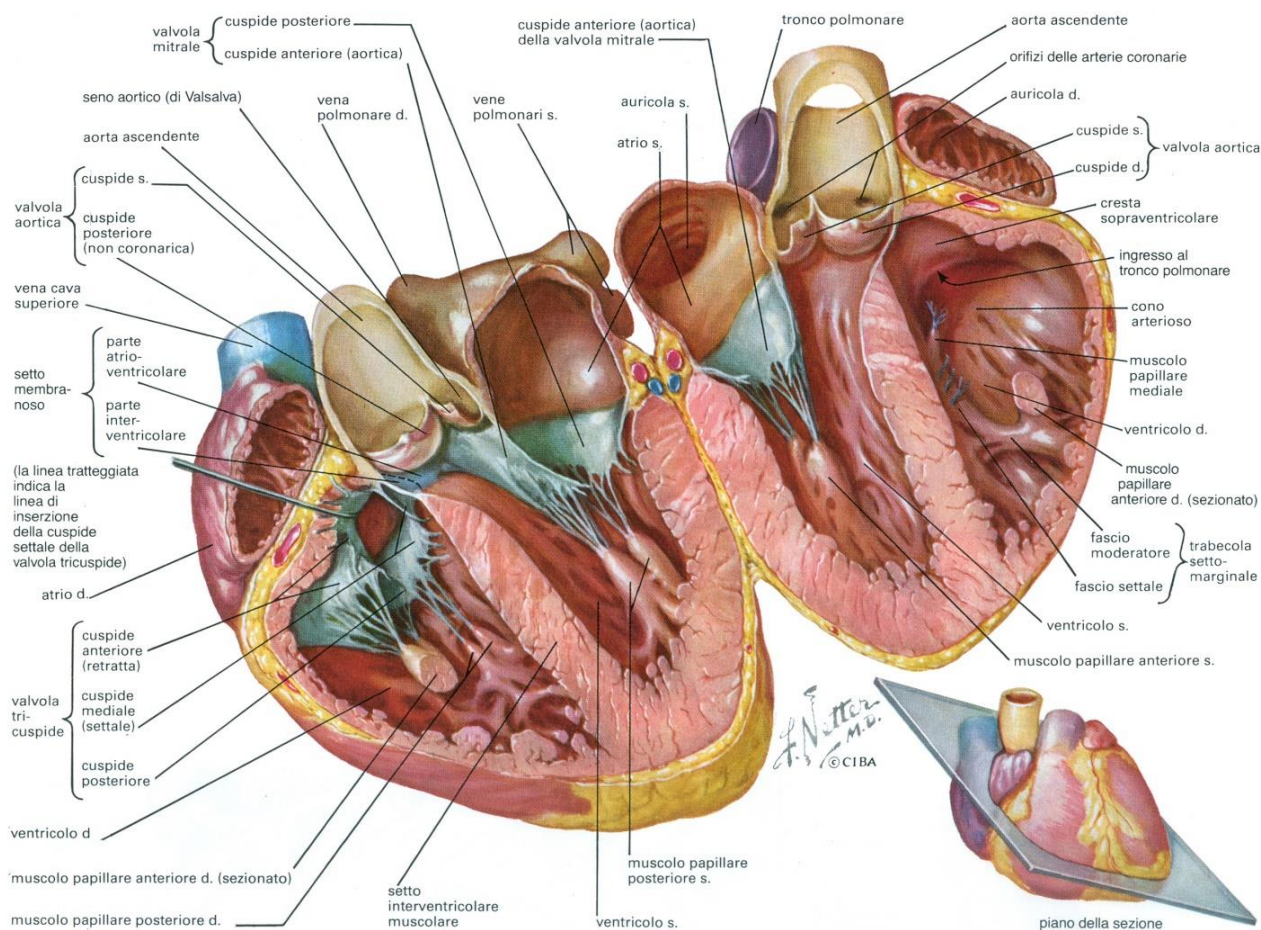


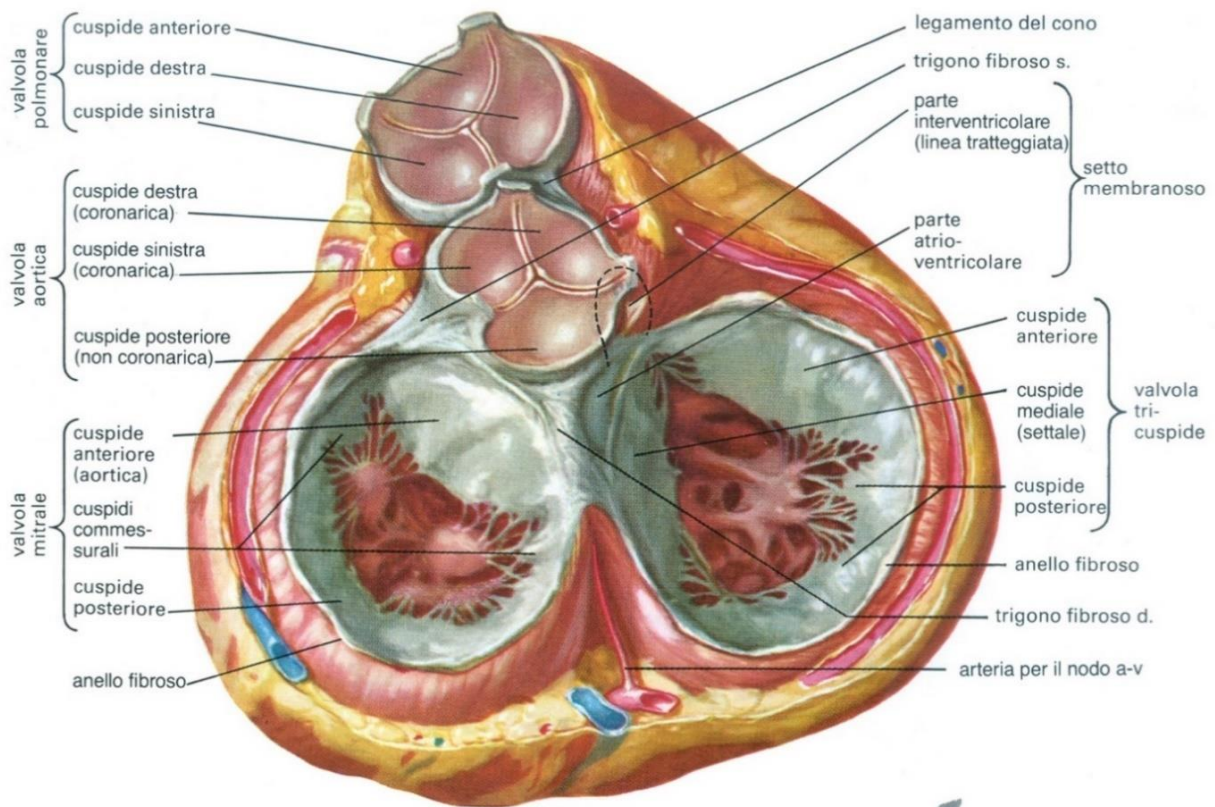
Fig. 1.4 - Sezione del cuore, con in evidenza gli atri e i ventricoli [1]

1.4 Valvole in posizioni aperta e chiusa, rapporti valvolari dettagliati

Ogni apparato valvolare atrio-ventricolare è formato da un certo numero di cuspidi, corde tendinee e muscoli papillari (vedere Figura 1.5).

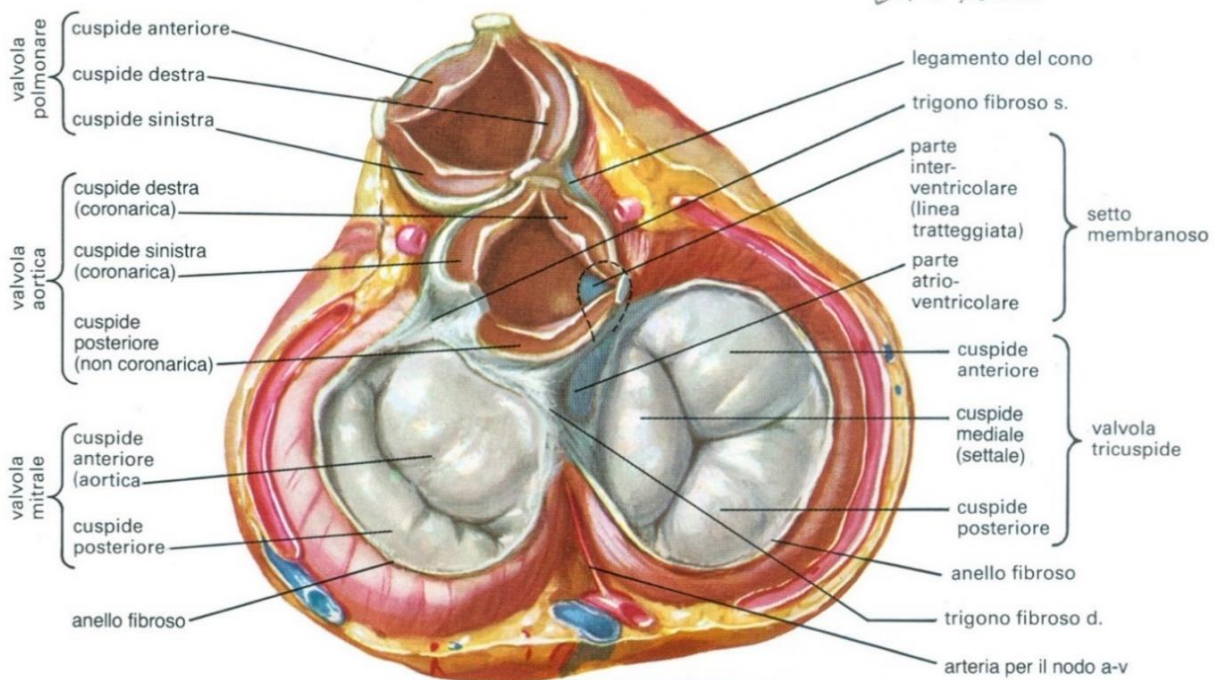
Le *cuspidi* sono membrane sottili, giallastre e lucide, con bordi irregolari, che hanno origine dall'anello fibroso, anch'esso dalla forma irregolare e situato attorno ad ogni orifizio atrio-ventricolare. I margini estremi delle cuspidi sono sottili ed hanno una forma a dente di sega, dovuta all'inserzione delle corde tendinee. Alla chiusura delle valvole atrio-ventricolari, il margine libero di ogni cuspidi si comprime contro quello che gli si trova accanto e ne deriva una chiusura a sicura tenuta.

Le *corde tendinee* possono essere divise in tre gruppi: le corde di primo ordine, che si inseriscono ai bordi estremi della valvola con numerose fibre molto sottili; le corde di secondo ordine, che si inseriscono sulla superficie ventricolare delle cuspidi e sono meno numerose e più robuste; le corde di terzo ordine, che originano dalla parete ventricolare e si trovano molto più vicine all'origine delle cuspidi.



il cuore in diastole: visto dalla base con gli atri asportati

J. Netter M.D.
© CIBA



il cuore in sistole: visto dalla base con gli atri asportati

Fig. 1.5 - Sezione del cuore, con in evidenza gli apparati valvolari [1]

I *muscoli papillari* sono appendici di muscolatura cardiaca che protrudono all'interno delle cavità ventricolari; sono la sede d'inserzione delle corde tendinee e se ne contano tre a destra (per la valvola tricuspide) e due a sinistra (per la valvola mitrale).

La *valvola tricuspide* è formata da una cuspidi anteriore, una mediale (settale) e una o due posteriori. La profondità delle fessure tra le cuspidi è variabile e non raggiunge mai l'anello, quindi le cuspidi non sono completamente separate l'una dall'altra.

La *valvola mitrale* (bicuspidi) è costituita di quattro cuspidi: due grandi, la anteriore (aortica) e la posteriore (murale), e due piccole cuspidi commessurali. Come nel caso della valvola tricuspide, le fessure tra esse non sono mai complete.

La superficie atriale di queste valvole atrio-ventricolari è piuttosto liscia (tranne che in prossimità del bordo libero) e non ben demarcata dalla parete atriale, mentre la superficie ventricolare è molto irregolare a causa dell'inserzione delle corde tendinee.

Le *valvole arteriose* o *semilunari* sono molto differenti per struttura dalle valvole atrio-ventricolari. Ogni valvola è formata da tre cuspidi a tasca, di dimensioni all'incirca uguali. Il passaggio tra il ventricolo e l'arteria è funzionalmente netto e facilmente definibile, ma non esiste un anello circolare ben distinto di tessuto fibroso alla base delle arterie, da cui nascono queste e le cuspidi valvolari; la parete arteriosa si espande internamente in tre tasche dilatate, dette seni di Valsalva, le cui pareti sono molto più sottili di quelle dell'aorta e del tronco polmonare. Le cuspidi delle valvole arteriose sono lisce e sottili. Lungo tutto il bordo di ogni cuspidi vi è un'area molto sottile semilunare, detta lunula. Nella chiusura valvolare, le intere superfici delle lunule adiacenti si applicano l'una all'altra.

1.5 Anatomia del sistema specifico di conduzione

Il tessuto del cuore dedicato alla conduzione del segnale elettrico comprende il nodo seno-atriale, il nodo atrio-ventricolare, il fascio atrio-ventricolare comune, le branche destra e sinistra del fascio atrio-ventricolare comune e le ramificazioni periferiche di tali branche, che costituiscono la rete delle fibre di Purkinje. A queste strutture vanno aggiunte le vie internodali di conduzione dell'atrio destro e un altro gruppo di fibre atriali, che costituiscono il fascio di Bachmann (vedere Figura 1.6).

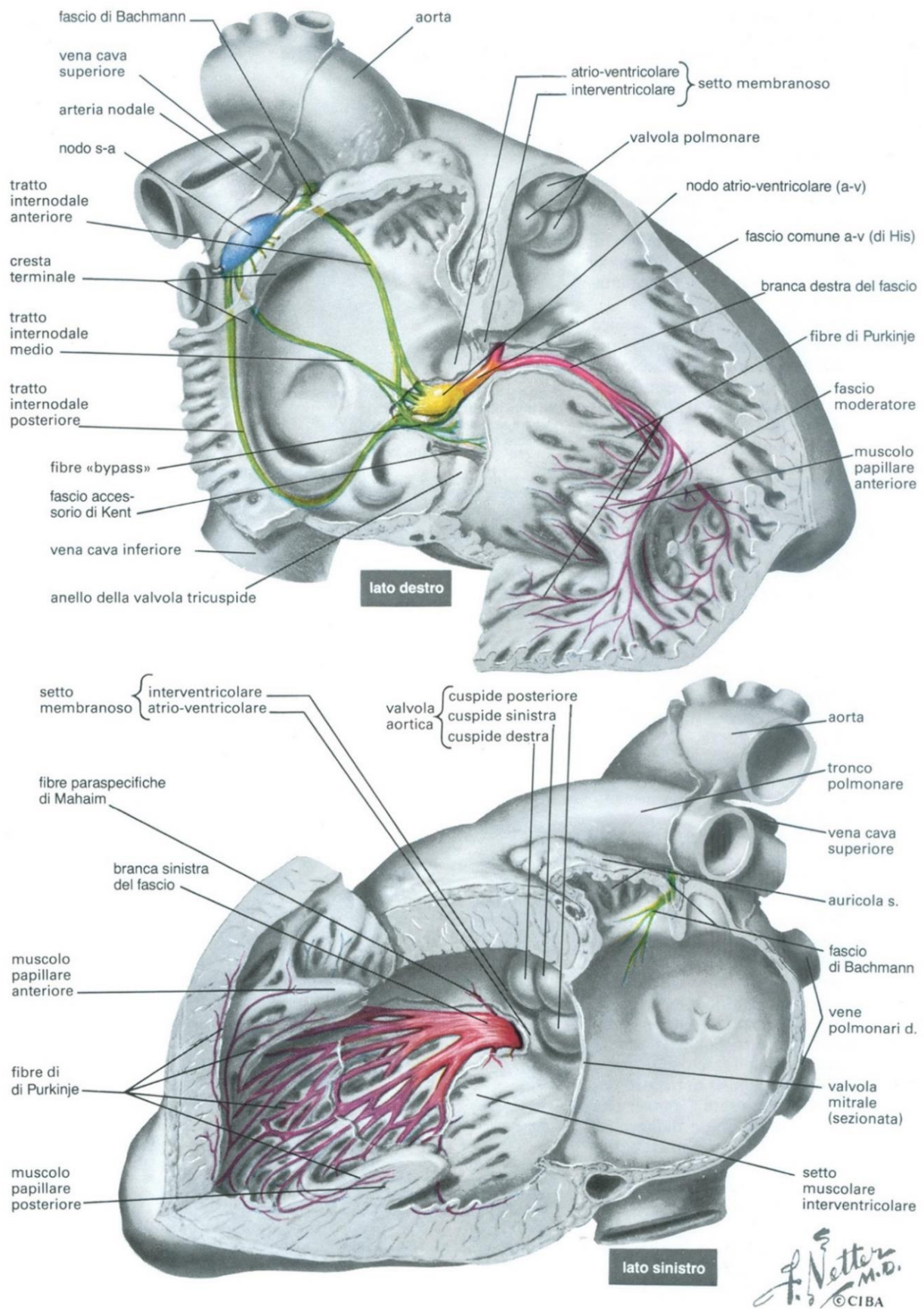


Fig. 1.6 - Lato destro e lato sinistro del cuore, con in evidenza il sistema di conduzione [1]

Il *nodo seno-atriale (s-a)* si trova nella parete dell'atrio destro, alla congiunzione dell'atrio vero e proprio con la vena cava superiore. Dal nodo s-a partono diramazioni verso il basso, lungo il solco terminale in direzione del nodo atrio-ventricolare, e verso l'alto, attorno il versante postero-laterale della vena cava superiore.

Il *nodo atrio-ventricolare (a-v)* si trova sul pavimento dell'atrio destro, a sinistra dell'orifizio del seno coronario. L'estremità superiore del nodo a-v è in continuità con il miocardio atriale e con le fibre dei tratti internodali.

Alla estremità inferiore del nodo a-v, le fibre nodali formano il *fascio atrio-ventricolare comune (o fascio di His)*, che passa lungo il bordo posteriore del setto membranoso, in direzione dell'apice del setto interventricolare muscolare, per dividersi quindi nelle branche destra e sinistra, che decorrono sotto l'endocardio, lungo le due superfici del setto del cuore. La branca sinistra si divide rapidamente, formando una stria di fascicoli che si dispongono sulla superficie settale del ventricolo sinistro. La branca destra si prolunga per qualche tratto senza suddividersi; un suo ramo di solito passa attraverso il fascio moderatore, mentre altre parti si estendono sulla superficie endocardica del ventricolo.

Perifericamente, le due branche del fascio comune si suddividono per formare la rete subendocardica ed intramiocardica delle *fibre di Purkinje*, che si estendono per una distanza variabile nelle pareti ventricolari e sono in rapporto diretto con le fibre della muscolatura ventricolare.

Fibre specifiche e localizzate formano i *tratti internodali* di conduzione dell'atrio destro, distinti in tratto internodale anteriore, medio e posteriore; in particolare, il tratto anteriore origina dalla estremità superiore del nodo del seno, si espande verso sinistra e si divide a formare due rami, uno dei quali si ramifica sopra l'atrio sinistro e prende il nome di *fascio di Bachmann*. La diffusione dell'impulso del seno verso l'atrio sinistro e dal nodo del seno verso il nodo a-v dipende normalmente ed in prima linea dall'attivazione del tratto internodale anteriore e del fascio di Bachmann.

La sola comunicazione anatomica normale tra gli atri e i ventricoli, nel cuore umano, è il nodo atrio-ventricolare con il fascio comune atrio-ventricolare di His. Dal lato atriale, il nodo atrio-ventricolare comunica con l'atrio attraverso le fibre ramificate ed intrecciate dei tratti internodali e, forse, attraverso connessioni con la muscolatura atriale comune. Per quanto riguarda il fascio di His, nella maggior parte dei cuori la sua branca sinistra contrae il suo contatto iniziale funzionale con il miocardio ventricolare sulla superficie endocardica sinistra del setto interventricolare, a qualche distanza e al di sotto della valvola aortica, mentre la sua branca destra contrae il suo primo contatto funzionale con il miocardio ventricolare sotto l'endocardio in prossimità della base del muscolo papillare anteriore.

1.6 Arterie e vene coronarie

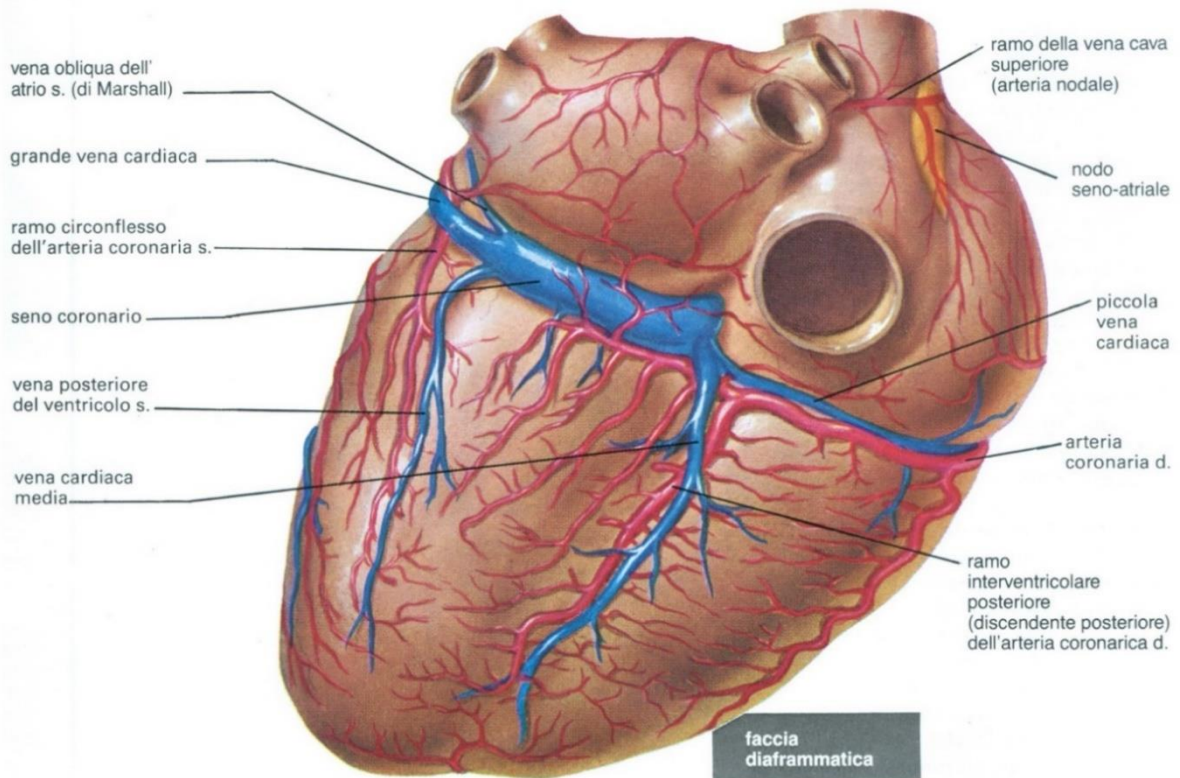
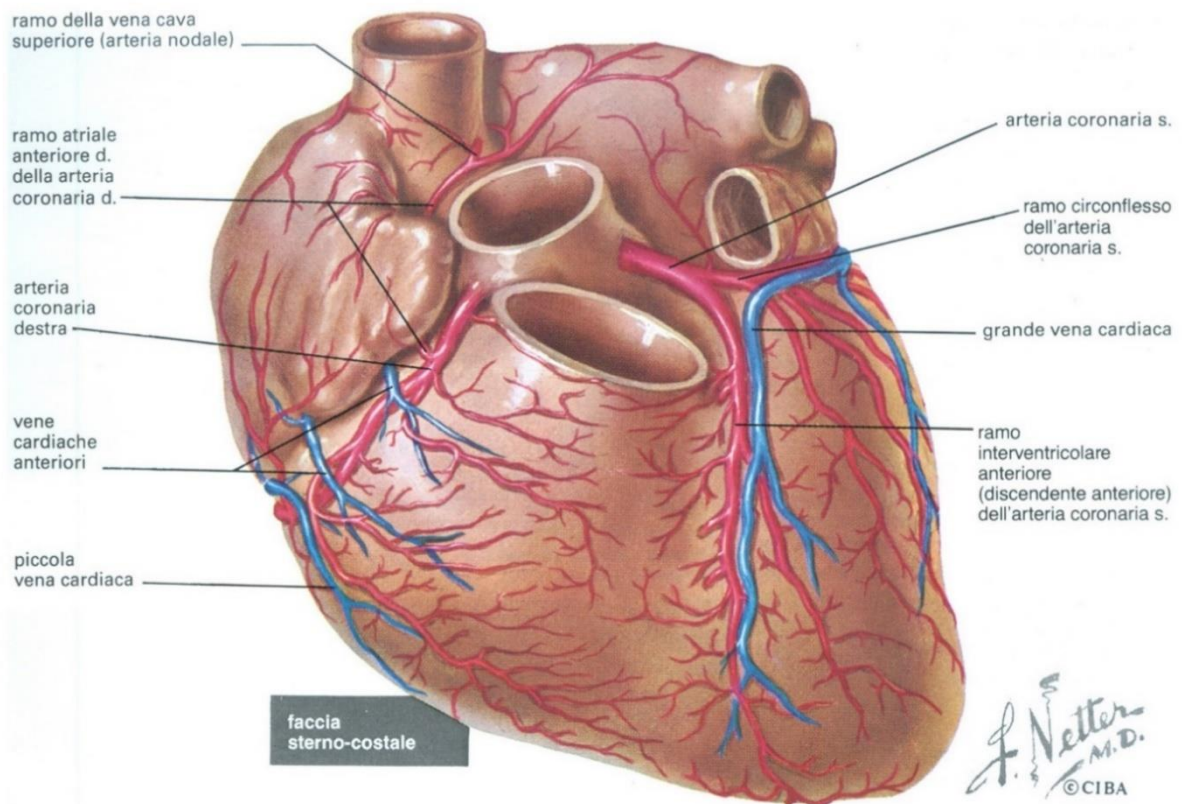


Fig. 1.7 - Faccia sterno-costale e faccia diaframmatica del cuore, con in evidenza arterie e vene coronarie [1]

Il cuore e le porzioni prossimali dei grandi vasi sono vascolarizzati dalle due arterie coronarie.

L'*arteria coronaria sinistra* ha origine vicino all'estremità superiore del seno sinistro di Valsalva, a livello del bordo libero della cuspidè valvolare, e dopo un breve tronco comune si biforca o si triforca (vedere Figura 1.7).

Il *ramo interventricolare (discendente) anteriore* dell'arteria coronaria sinistra decorre verso il basso nel solco interventricolare anteriore, contorna il margine acuto del cuore, appena alla destra dell'apice, e sale per un breve tratto nel solco interventricolare posteriore; tale ramo emette rami collaterali per la parete ventricolare anteriore destra, rami settali ed inoltre un certo numero di rami per le porzioni antero-apicali del ventricolo sinistro. Uno dei rami settali è di solito più grosso degli altri e irrorà la parte media del setto, compreso il fascio di His e le branche del sistema di conduzione.

Il *ramo circonflesso* dell'arteria coronaria sinistra, di solito più piccolo, decorre nel solco atrio-ventricolare sinistro e origina rami diretti alla parte latero-superiore della parete ventricolare sinistra ed all'atrio sinistro; tale ramo termina di solito in corrispondenza del margine ottuso del cuore ma, in qualche caso, raggiunge il punto d'incontro del solco interventricolare posteriore con il solco atrio-ventricolare posteriore, irrorando tutto il ventricolo sinistro e il setto atrio-ventricolare, con o senza l'ausilio dell'arteria coronaria destra.

Nei casi in cui l'arteria coronaria sinistra si divide in tre rami, il terzo ramo, che ha origine tra il ramo interventricolare anteriore e il ramo circonflesso, è semplicemente un ramo ventricolare sinistro.

L'*arteria coronaria destra* ha origine dal seno destro di Valsalva dell'aorta e decorre lungo il solco atrio-ventricolare destro, piegando attorno al margine acuto ed emettendo numerosi rami per la parete ventricolare destra anteriore.

Il *ramo interventricolare (discendente) posteriore* dell'arteria coronaria destra scende lungo il solco interventricolare posteriore senza raggiungere l'apice del cuore e irrorà il terzo posteriore, o più, del setto interventricolare.

Un altro ramo, di solito ben sviluppato e grosso, corre lungo il margine acuto del cuore.

La parte diaframmatica del ventricolo destro è ampiamente irrorata da piccoli rami paralleli provenienti dal ramo interventricolare posteriore e dal ramo del margine acuto. L'arteria coronaria destra termina con numerosi rami per la parete ventricolare sinistra e dà origine anche a un piccolo ramo diretto al nodo atrio-ventricolare.

Tra i rami atriali destri dell'arteria coronaria destra uno assume una grande importanza: il ramo che nasce dall'arteria coronaria destra, poco dopo la sua origine, e sale lungo la parete antero-mediale dell'atrio destro; tale ramo entra nella parte superiore del setto interatriale, riappare come ramo della vena cava superiore (arteria nodale) posteriormente e alla sinistra dell'orifizio della vena cava superiore, decorre attorno a questo e poi lungo (o attraverso) il nodo seno-atriale, fornendo rami diretti alla cresta terminale ed ai muscoli pettinati. Nel cuore umano variazioni delle ramificazioni sono estremamente frequenti.

Per quanto riguarda le *vene cardiache* o *coronarie*, la maggior parte di esse entrano nel seno coronario.

Le tre vene maggiori sono la *grande vena cardiaca*, la *media vena cardiaca* e la *vena posteriore del ventricolo sinistro*; gli osti di queste vene possono essere forniti di valvole uni- o bicuspidali che sono piuttosto ben sviluppate.

Vene minori sono la *vena obliqua dell'atrio sinistro (di Marshall)*, che sbocca nel seno coronario in prossimità dell'orifizio della grande vena cardiaca (il suo ostio non ha mai una valvola), la *piccola vena cardiaca*, che può sboccare nell'atrio destro indipendentemente, e le *vene cardiache anteriori*, che sboccano sempre nell'atrio destro.

Nel setto interatriale esiste un piccolo sistema venoso, e ciò avviene probabilmente anche nelle pareti ventricolari e del setto; si tratta di vene che sboccano direttamente nelle cavità cardiache.

1.7 Sistema nervoso autonomo

Il cuore è innervato dal *sistema nervoso autonomo (SNA)*, cioè quell'insieme di cellule e fibre che innervano gli organi interni e le ghiandole, controllando le cosiddette funzioni vegetative, ossia quelle funzioni che generalmente sono al di fuori del controllo volontario (per tale motivo viene anche definito "sistema autonomo involontario"). Il SNA è parte del sistema nervoso periferico ed è costituito da porzioni anatomicamente e funzionalmente distinte ma sinergiche: il *sistema simpatico* e *parasimpatico*; l'attività del cuore è frutto del bilanciamento di questi effetti opposti:

Sistema simpatico - è responsabile dell'aumento della frequenza cardiaca e dell'aumento della forza di contrazione cardiaca; tre fasci di assoni raggiungono il cuore partendo dai gangli cervicali e si ramificano, formando una rete chiamata plesso cardiaco, che copre la base del cuore; i nervi dal plesso si estendono alle arterie coronarie, al nodo seno-atriale e al tessuto muscolare.

Sistema parasimpatico (o vagale) - è responsabile della diminuzione della frequenza cardiaca, con azione quindi opposta a quella del sistema simpatico; i nervi si estendono principalmente sui nodi seno-atriale e atrio-ventricolare, sui muscoli atriali, sul fascio di His e scarsamente sui muscoli ventricolari.

1.8 Il funzionamento del cuore come pompa

L'esame del funzionamento del cuore come pompa per il sangue può essere eseguito analizzando i fenomeni meccanici che si verificano in esso a seguito della contrazione e del rilassamento delle fibre miocardiche quando sono raggiunte ciclicamente dalle onde di depolarizzazione e di ripolarizzazione.

Una descrizione sintetica della fluidodinamica del cuore è data nel Diagramma di Wiggers (vedere Figura 1.8), dove sono riportati i diagrammi del volume e della pressione negli atri e nei ventricoli. La correlazione temporale tra eventi elettrici ed eventi meccanici può essere stabilita confrontando l'elettrocardiogramma (ECG) riportato nella parte inferiore della figura con i diagrammi di volume e pressione riportati nella parte superiore della stessa.

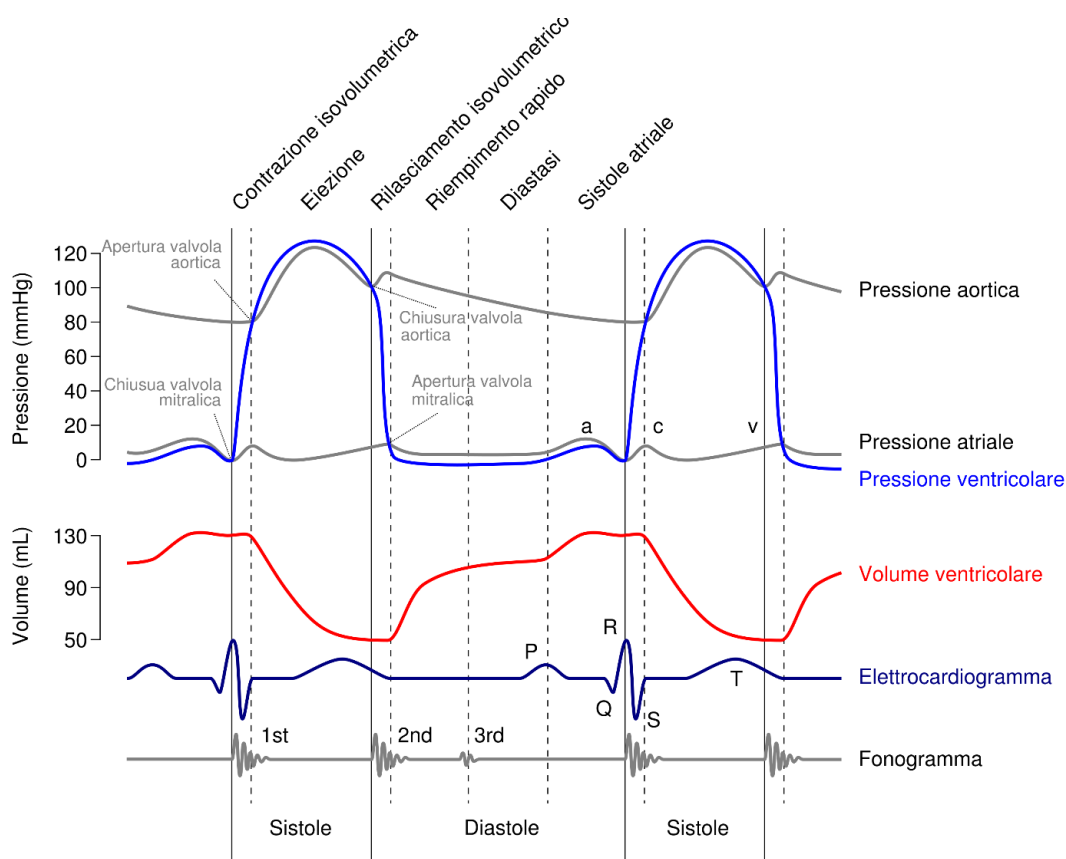


Fig. 1.8 - Il Diagramma di Wiggers [1]

Riservandoci di ritornare (nel Capitolo 2) sul significato degli ECG, è sufficiente precisare ora che l'onda indicata con P corrisponde all'eccitazione degli atri, il complesso QRS corrisponde all'eccitazione dei ventricoli e l'onda T corrisponde alla loro diseccitazione.

Alcuni centesimi di secondo dopo l'inizio dell'eccitazione atriale si ha un aumento di pressione sia negli atri che nei ventricoli; l'aumento di pressione negli atri è dovuto alla contrazione delle fibre di questi, mentre l'aumento (minore) di pressione nei ventricoli è una conseguenza del fatto che in questa fase atri e ventricoli sono comunicanti, in quanto le valvole atrio-ventricolari (la mitrale nel cuore sinistro e la tricuspide nel cuore destro) sono aperte. Le valvole presenti nel cuore e nel sistema venoso sono aperte quando la pressione a monte è maggiore della pressione a valle.

La contrazione atriale raggiunge un massimo e poi diminuisce e la pressione negli atri tende quindi a diventare inferiore a quella dei corrispondenti ventricoli perché, mentre l'atrio si rilascia, le valvole mitrale e tricuspide tendono a chiudersi. La chiusura totale avviene normalmente all'inizio della contrazione ventricolare, che è sempre ritardata rispetto al termine dell'eccitazione atriale a causa della lentezza della propagazione elettrica nel nodo atrio-ventricolare.

In tutta la fase di *diastole* la pressione nell'aorta è maggiore di quella nel ventricolo sinistro e di conseguenza la valvola aortica rimane chiusa; durante questa fase, come si è detto, il ventricolo sinistro è in comunicazione con l'atrio sinistro e con questo si riempie del sangue proveniente dalla vena polmonare. Il ventricolo comincia quindi a contrarsi e la pressione cresce rapidamente senza che vi sia una variazione di volume, in quanto le due valvole, mitrale e aortica, sono chiuse ed il sangue è incomprimibile (*contrazione isometrica* del ventricolo); quando la pressione nel ventricolo sinistro diventa superiore alla pressione nell'aorta, la valvola aortica si apre e il sangue viene pompato nel sistema arterioso; la pressione ventricolare continua a crescere anche se più lentamente, in quanto il ventricolo continua a contrarsi, stavolta con variazione di volume.

Raggiunto un massimo, la pressione intraventricolare e quella aortica (uguali tra loro, in quanto le due cavità sono comunicanti) diminuiscono, in quanto inizia la diseccitazione del ventricolo, come è indicato dalla comparsa dell'onda T nell'ECG; quando la pressione nel ventricolo, per il rilassamento di quest'ultimo, diventa minore della pressione nell'aorta, la valvola aortica si chiude e da questo istante la pressione nel ventricolo precipita senza che vi sia variazione di volume (*rilassamento isometrico* del ventricolo). Questa fase termina quando la pressione nel ventricolo diventa minore della pressione nell'atrio e quindi si apre la valvola mitrale: un nuovo ciclo ha quindi inizio.

Le variazioni di pressione nel ventricolo destro e nell'arteria polmonare sono simili a quelle descritte per il ventricolo sinistro e per l'aorta; le differenze più rilevanti sono costituite da un livello di pressione molto più basso e da un flusso nell'arteria polmonare con variazioni meno brusche.

Nella fase diastole si includono normalmente sia il periodo di rilassamento isometrico sia il successivo periodo di riempimento dell'atrio, cioè dalla chiusura della valvola aortica alla successiva chiusura della valvola mitralica. Per fase di *sistole* si intende invece sia il periodo di contrazione isometrica, sia quello di *eiezione* (detta anche fase isotonica), cioè dalla chiusura della valvola mitralica alla successiva chiusura della valvola aortica.

La pressione nell'aorta è un dato importante ai fini diagnostici, soprattutto se correlato con gli altri segnali del sistema cardiovascolare: ECG e curve di pressione appena viste.

Il complesso QRS dell'ECG rappresenta la depolarizzazione dei ventricoli e quindi la loro contrazione; in questo istante la pressione nel ventricolo sinistro che è di pochi mmHg sale rapidamente, oltrepassa la pressione atriale chiudendo la valvola mitrale e oltrepassa la pressione nell'aorta a 80 mmHg (*pressione diastolica*) permettendo l'apertura della valvola aortica e il conseguente fluire di sangue nell'aorta stessa; aorta e ventricolo sinistro sono in contatto, quindi la pressione dell'aorta segue l'andamento della

pressione ventricolare arrivando sino al massimo di 120 mmHg (*pressione sistolica*). Una volta che il ventricolo sinistro si è svuotato, la pressione scende e la valvola aortica si chiude generando un lieve innalzamento della pressione nell'aorta (dicrotismo). Negli istanti successivi la pressione inizia a scendere lentamente sino alla pressione diastolica di 80 mmHg, dove l'apertura della valvola aortica consentirà la ripetizione del ciclo.

Il medico, quando effettua la classica misura della pressione con il manicotto avvolto attorno al braccio, non fa altro che osservare la pressione massima (sistolica) e la pressione minima (diastolica) nell'arteria brachiale, ipotizzando che questi valori siano correlati con il polso pressorio nell'aorta.

Nei vasi la pressione varia nel tempo; se considero quindi un certo vaso, posso notare che in condizioni normali il suo valore di pressione oscillerà tra un valore massimo e un valore minimo e ciclicamente, ad ogni battito cardiaco, questi valori vengono ripetuti entro delle variazioni ragionevoli e considerabili fisiologiche.

Il massimo pressorio viene raggiunto nel vaso nella fase di sistole quando il sangue viene espulso dal cuore (per i distretti più periferici vi è un piccolo ritardo di propagazione) e il minimo pressorio è raggiunto in diastole appena prima che avvenga la contrazione ventricolare.

La fluttuazione di pressione è più marcata nei primi vasi della circolazione arteriosa, mentre nei vasi più periferici e venosi non vi è praticamente fluttuazione: questo fatto è essenzialmente legato alle caratteristiche di elasticità posseduta dai primi vasi della circolazione sistemica.

1.9 Fisiologia del sistema specifico di conduzione

Se piazziamo un microelettrodo all'interno della cellula di una fibra miocardica ordinaria ed un secondo elettrodo all'esterno della cellula, quando la fibra è a riposo possiamo registrare una differenza di potenziale di circa $80\div 90$ mV, con l'interno della cellula negativo rispetto all'esterno (vedere Figura 1.9). Si possono riconoscere in questo segnale elettrico cinque fasi: *depolarizzazione*, *veloce ripolarizzazione*, *fase plateau*, *ripolarizzazione ritardata* e *potenziale stabile di riposo*. Le prime quattro fasi costituiscono il *potenziale d'azione*; ogni fase è il risultato di scambi di distribuzione di carica attraverso la membrana cellulare cardiaca.

Ci sono quattro tipi di canali che trasportano ioni attraverso la membrana: il *canale sodio veloce* (Na^+ fast), il *canale calcio lento* (Ca^{++} slow), il *canale potassio di riposo* (K^+ resting) e il *canale potassio molto lento* (K^+ very slow). I canali ionici sono dei pori nella membrana cellulare e sono formati da proteine o una serie di subunità proteiche. I canali descritti sono chiamati canali a voltaggio, perché il controllo dell'apertura e chiusura del canale dipende dal potenziale d'azione.

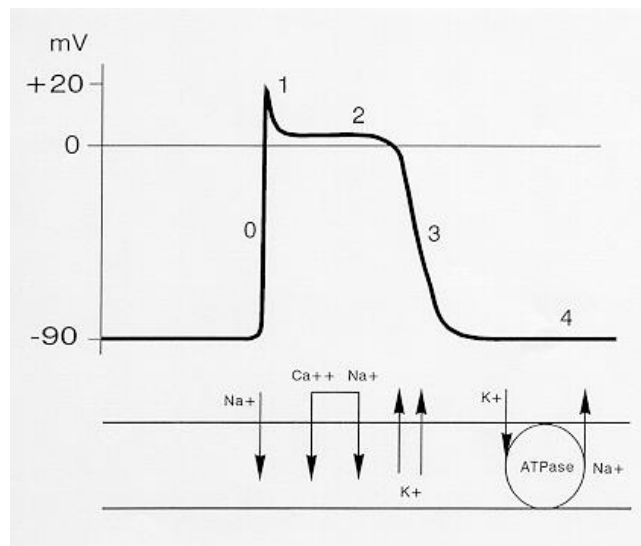


Fig. 1.9 - Il potenziale di azione di una fibra miocardica [1]

Depolarizzazione - un rapido movimento verso l'interno della cellula cardiaca (*miocita*) di ioni sodio Na^+ fast genera la fase di depolarizzazione; l'apertura del canale Na^+ fast viene generata dall'aumento del voltaggio intracellulare che, passando da -90 mV a -65 mV, oltrepassa la soglia necessaria all'apertura di tale canale; il flusso di sodio porta la ddp a $+20$ mV.

Veloce ripolarizzazione - il canale Na^+ fast resta aperto per qualche centesimo di secondo (stato iniziale); appena si chiude (stato finale) la ddp inizia a scendere; ciò è legato all'uscita attraverso la membrana cellulare di ioni positivi di vario genere.

Fase plateau - a questo punto il canale Ca^{++} slow si apre e molti dei canali potassio aperti dall'inizio si chiudono: si crea così una specie di equilibrio che consente al potenziale di mantenersi ad un certo valore positivo, senza scenderne al di sotto; questa fase è importante per il cuore, perché dà il tempo necessario al ventricolo di contrarsi per un tempo sufficiente affinché tutto il sangue venga espulso.

Ripolarizzazione ritardata - l'ingresso del calcio nella cellula durante la fase plateau aveva iniziato la contrazione delle cellule muscolari cardiache; ora i canali Ca^{++} slow iniziano a chiudersi e i canali K^+ slow si aprono: ciò consente alla ddp di ritornare al suo valore di riposo; il processo è anche favorito dalla riapertura del canale K^+ resting.

Durante queste fasi, le concentrazioni di sodio e potassio a cavallo della membrana subiscono delle variazioni, così come la concentrazione di calcio intracellulare è diversa da quella iniziale. Affinché il meccanismo di potenziale di azione possa reiterarsi, i *meccanismi di pompa e di scambio* consentono di ripristinare le condizioni di partenza, riportando potassio nella cellula e reimmettendo sodio e calcio

all'esterno della cellula. Il meccanismo di pompa è costituito dalla *pompa Na/K*, mentre per quanto riguarda il calcio, interviene il *reticolo sarcoplasmatico*, il serbatoio di calcio della cellula.

Affinché il potenziale d'azione si possa propagare portando alla contrazione di tutto il tessuto cardiaco, è necessario che in qualche punto venga generato. Il ruolo di *pacemaker* del cuore è assolto dal nodo seno-atriale, che presenta la proprietà di generare spontaneamente il potenziale d'azione: questo aspetto differenzia i miociti della regione seno-atriale dai miociti delle altre regioni cardiache. La forma stessa del potenziale d'azione di questa regione è diversa da quella del potenziale diviso nelle quattro fasi (vedere Figura 1.10), in quanto non presenta potenziale di riposo, a causa dell'assenza di canali K^+ resting e del fatto che molti canali Na^+ fast sono inattivi a -60 mV. Lo scoccare del potenziale in un miocita genera un'onda di depolarizzazione nei miociti adiacenti sufficiente a superare la soglia dei -65 mV; conseguentemente, anche in essi può scoccare il potenziale d'azione.

La depolarizzazione coordinata del muscolo cardiaco è essenziale affinché il cuore agisca come pompa: esiste per questo del *tessuto conduttivo specializzato* che assicura che il potenziale di azione si propaghi in modo efficiente, ad esempio attraverso gli strati isolanti del tessuto scheletro fibroso che separa gli atri dai ventricoli.

La depolarizzazione delle cellule pacemaker del nodo seno-atriale dà inizio al battito cardiaco, con l'onda di depolarizzazione che si diffonde negli atri; l'impulso può trasmettersi attraverso l'atrio destro nel nodo atrio-ventricolare attraverso tre fasci di tessuto conduttivo, chiamati anteriore, medio e posteriore tratti interatriali. Nell'atrio sinistro esiste un solo tratto interatriale.

Raggiunto il nodo atrio-ventricolare, il potenziale passa in speciali fibre conduttive, che trasportano l'impulso ai ventricoli permettendogli quindi di superare la barriera costituita dallo scheletro fibroso non conduttivo. L'onda di depolarizzazione è rallentata prima di raggiungere il fascio atrio-ventricolare e le fibre del Purkinje, che propagano l'impulso attraverso i ventricoli; questo rallentamento che avviene nel nodo atrio-ventricolare consente che la contrazione degli atri preceda quella dei ventricoli, assicurando quindi il riempimento dei ventricoli stessi prima della contrazione.

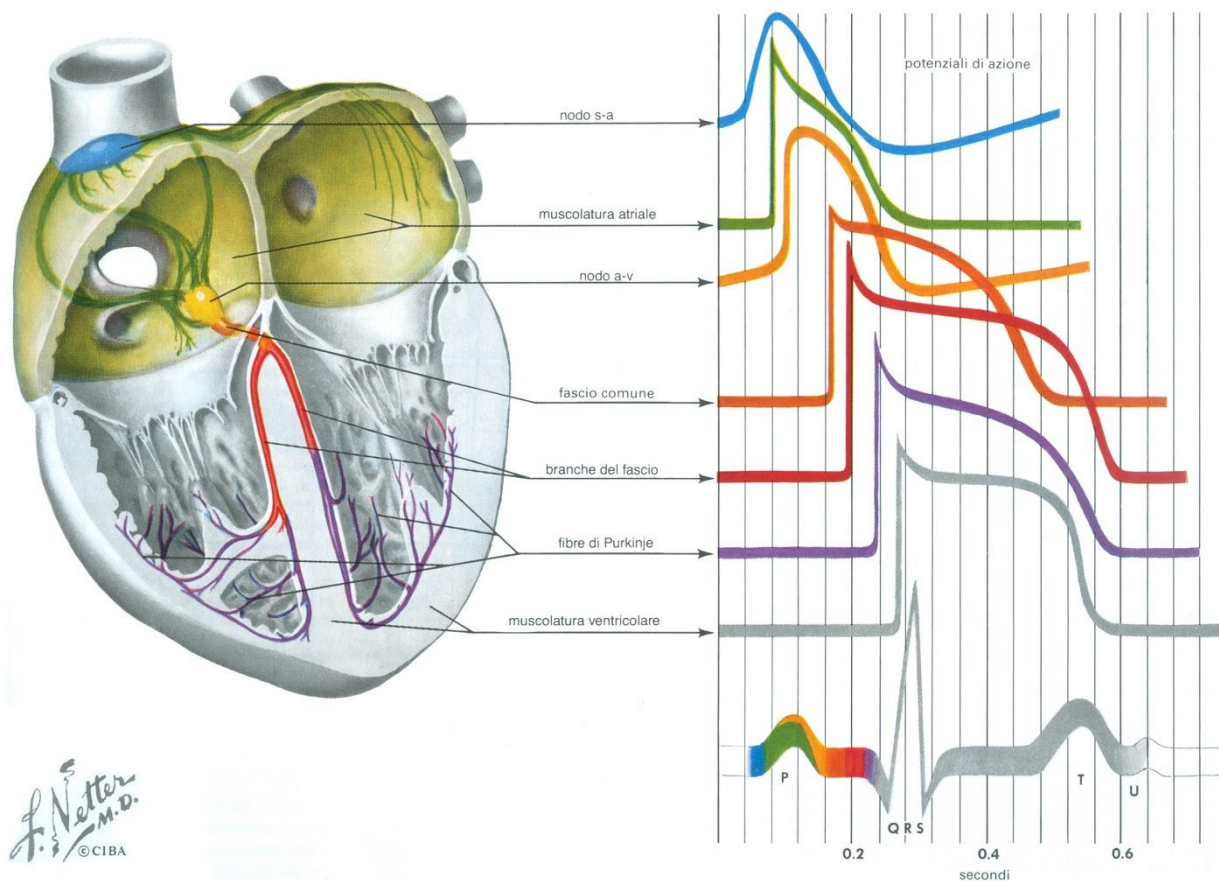


Fig. 1.10 - I potenziali di azione dei vari componenti del sistema specifico di conduzione [1]

Un elemento anatomico importante, che permette la corretta trasmissione nel tessuto cardiaco del potenziale d'azione, è rappresentato dallo strato isolante di tessuto fibroso che riveste i fasci che attraversano il setto interventricolare: ciò consente che i miociti del setto non si contraggano prima del dovuto, ma solo quando l'impulso proviene dalle fibre terminali del Purkinje.

Per ultima, viene raggiunta la superficie esterna del cuore (dall'endocardio all'epicardio).

Il tempo totale impiegato dall'onda per attraversare il cuore è di 220 msec, e per i 250-300 msec successivi il tessuto muscolare presenta refrattarietà, cioè non è più eccitabile.

Capitolo 2

ELETTROCARDIOGRAMMA ED ELETTROCARDIOGRAFIA SERIALE

L'elettrocardiogramma (ECG) è la riproduzione grafica dell'attività elettrica del cuore. Le variazioni di voltaggio nel tempo, dovute alla depolarizzazione e ripolarizzazione del muscolo cardiaco, producono campi elettrici che raggiungono la superficie del corpo, dove sono localizzati degli elettrodi. Lo strumento che consente il rilievo di questo segnale, di solito su un nastro di carta, è l'elettrocardiografo, derivato da un galvanometro e ideato nel 1903 dal fisiologo olandese Wilhelm Einthoven, Premio Nobel per la medicina nel 1924.

2.1 L'elettrocardiogramma normale

Per convenzione il tracciato ECG è riportato su carta millimetrata con il tempo in ascissa (con scala di un secondo ogni 25 mm) e l'ampiezza in ordinata (con scala di 1 mV ogni 10 mm). In tale carta, le linee orizzontali e verticali sono esattamente a 1 mm di distanza; ogni quinta linea, orizzontale e verticale, è più marcata. L'asse orizzontale, leggendo da sinistra a destra, rappresenta il «tempo». Alla velocità standard della carta di 25 mm/s, ogni mm rappresenta 0.04 sec. L'asse verticale corrisponde all'«ampiezza» delle varie componenti elettrocardiografiche.

L'onda P (vedere Figura 2.1) è il risultato della depolarizzazione atriale; nella *derivazione II* (vedere paragrafo successivo) tale onda non deve eccedere i 2.5 mm (0.25 mV) in larghezza e la durata non deve superare 0.11 sec. L'intervallo P-R, che comprende l'onda P e il segmento P-R, è la misura dell'intervallo di tempo dall'inizio della depolarizzazione atriale all'inizio della depolarizzazione ventricolare, e non dev'essere superiore a 0.2 sec per una frequenza superiore a 60 battiti al minuto. L'onda Q è la prima onda diretta verso il basso del complesso QRS, e rappresenta la depolarizzazione settale. L'onda R è la prima deflessione positiva o verso l'alto del complesso QRS e, normalmente, è dovuta alla depolarizzazione dell'apice del ventricolo sinistro; il voltaggio dell'onda R, nelle *derivazioni precordiali* (vedere paragrafo successivo), non dev'essere superiore ai 27 mm. L'onda S è la prima deflessione negativa dopo l'onda R ed è dovuta alla depolarizzazione delle regioni basale e posteriore del ventricolo sinistro. L'onda T è dovuta alle correnti che generano la ripolarizzazione dei ventricoli. L'intervallo Q-T, misurato dall'inizio del complesso QRS al termine dell'onda T, comprende il complesso QRS, il segmento S-T e l'onda T (questi ultimi due costituiscono l'intervallo S-T); l'intervallo Q-T può variare con la frequenza cardiaca, ma non dev'essere superiore a 0.43 sec per una frequenza superiore a 60 battiti al

minuto. L'intero complesso QRS non deve superare 0.1 sec. La ripolarizzazione degli atri occorre durante la depolarizzazione dei ventricoli, per cui è oscurata dal complesso QRS.

La frequenza cardiaca può essere determinata contando il numero di intervalli R-R compresi tra 16 linee del tempo verticali marcate e moltiplicando per 20 (vedere Figura 2.1). Il primo intervallo contato corrisponde alla linea zero del tempo.

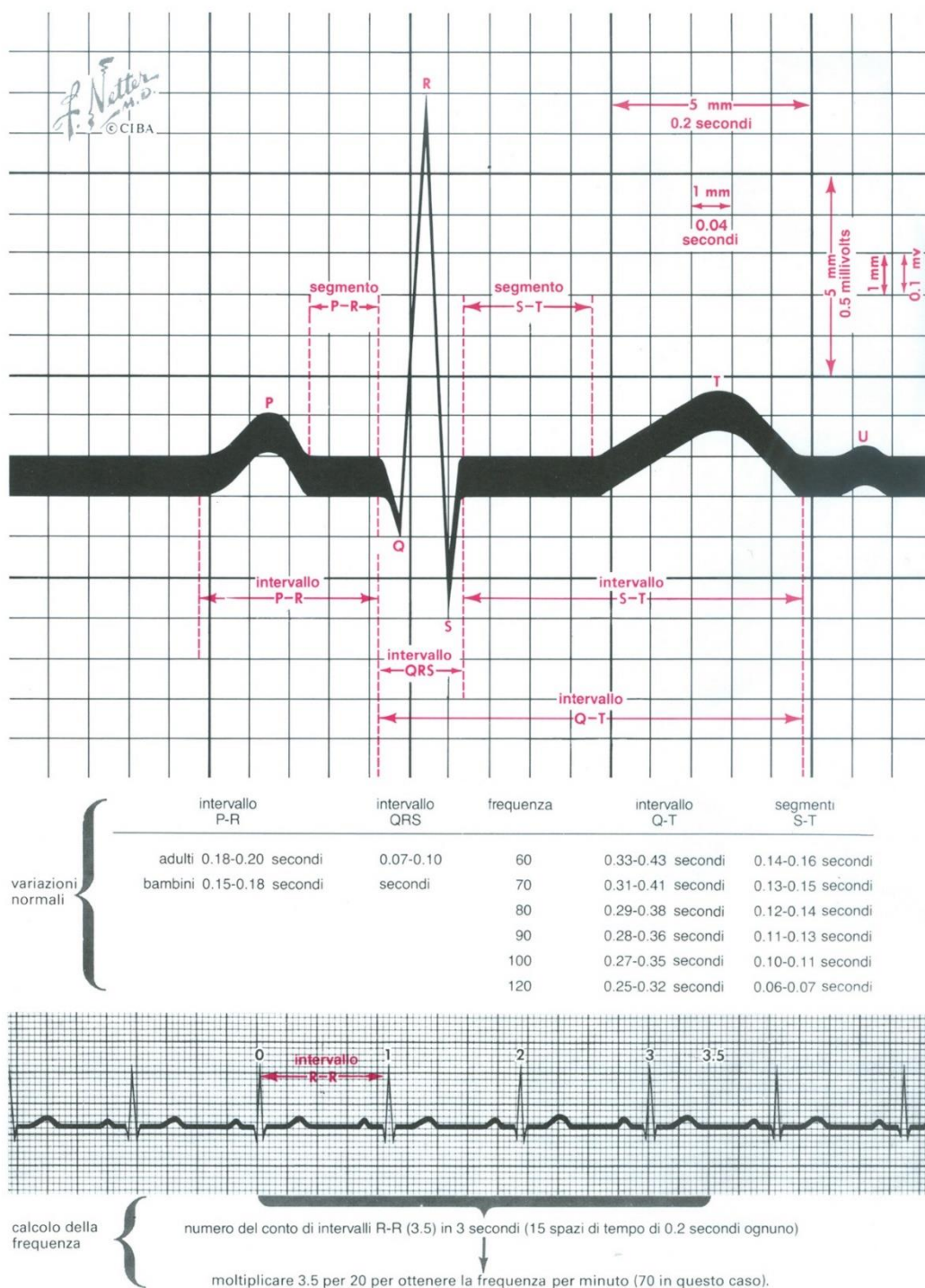


Fig. 2.1 - L'elettrocardiogramma normale [1]

2.2 Le 12 derivazioni

Le connessioni elettriche convenzionali usate per registrare l'ECG sono le derivazioni degli arti, le derivazioni degli arti amplificate e le derivazioni precordiali (vedere Figura 2.2).

Derivazioni degli arti (di Einthoven) - Sono derivazioni bipolari e identificano variazioni di potenziale elettrico tra due punti. La *derivazione I (DI)* è la connessione tra gli elettrodi posizionati sul braccio sinistro e sul braccio destro; il galvanometro è situato tra questi due punti di contatto. Quando il braccio sinistro si trova in un campo di forza positivo rispetto al braccio destro, nella derivazione I si rileva una deflessione verso l'alto (positiva). La *derivazione II (DII)* è la connessione tra gli elettrodi posizionati sulla gamba sinistra e sul braccio destro. Quando la gamba sinistra si trova in un campo di forza positivo rispetto al braccio destro, nella derivazione II si rileva una deflessione verso l'alto. La *derivazione III (DIII)* è la connessione tra gli elettrodi posizionati sulla gamba sinistra e sul braccio sinistro. Quando la gamba sinistra si trova in un campo di forza positivo rispetto al braccio sinistro, in questa derivazione si rileva una deflessione verso l'alto.

Derivazioni degli arti amplificate (di Goldberger) - Sono derivazioni unipolari, in quanto registrano le variazioni di potenziale in un punto (braccio destro, braccio sinistro, gamba sinistra) rispetto a un altro punto in cui l'attività elettrica non varia significativamente durante la contrazione cardiaca. Tali derivazioni vengono dette "amplificate" per il particolare tipo di circuito elettrico, che permette di ottenere una traccia di ampiezza aumentata rispetto alle più vecchie *derivazioni unipolari di Wilson*. La *derivazione aV_R* rileva i potenziali elettrici del braccio destro riferiti a un punto zero ottenuto unendo i cavi provenienti dal braccio sinistro e dalla gamba sinistra. La *derivazione aV_L* rileva i potenziali del braccio sinistro in relazione alla connessione dei cavi provenienti dal braccio destro e dal piede sinistro. La *derivazione aV_F* rileva i potenziali del piede sinistro in relazione alla connessione dei cavi provenienti da entrambe le braccia.

Si può supporre che le sei derivazioni descritte guardino il cuore su un piano sagittale, di profilo: DI, DII e aV_L guardano la faccia laterale sinistra del cuore, DIII e aV_F la faccia inferiore del cuore, aV_R l'atrio destro.

Derivazioni precordiali - Sono derivazioni unipolari e vengono registrate in 6 determinati punti del torace. La designazione V utilizzata per queste derivazioni indica che l'elettrodo mobile registra il potenziale elettrico sotto l'elettrodo rispetto a una connessione terminale centrale V, ottenuta connettendo i cavi provenienti dal braccio destro, dal braccio sinistro e dalla gamba sinistra. Il potenziale elettrico della connessione terminale centrale non varia significativamente nel corso del ciclo cardiaco, pertanto le registrazioni ottenute con le connessioni V raffigurano le variazioni elettriche che hanno luogo sotto

l'elettrodo precordiale mobile. La derivazione V_1 corrisponde al quarto spazio intercostale alla destra dello sterno; V_2 corrisponde al quarto spazio intercostale alla sinistra dello sterno; V_4 è situata nel quinto spazio intercostale sinistro, sulla linea emiclaveare; V_3 è situata a metà strada tra V_2 e V_4 ; V_5 è situata nel quinto spazio intercostale sinistro, sulla linea ascellare anteriore; V_6 è situata nel quinto spazio intercostale sinistro, sulla linea ascellare media.

Talvolta sono utilizzate altre derivazioni precordiali, utili per diagnosticare anomalie del ciclo cardiaco.

Si può supporre che queste altre sei derivazioni guardino il cuore su un piano orizzontale: V_1 e V_2 esplorano il ventricolo destro, V_3 e V_4 esplorano il setto interventricolare, V_5 e V_6 guardano rispettivamente la parete anteriore e laterale del ventricolo sinistro.

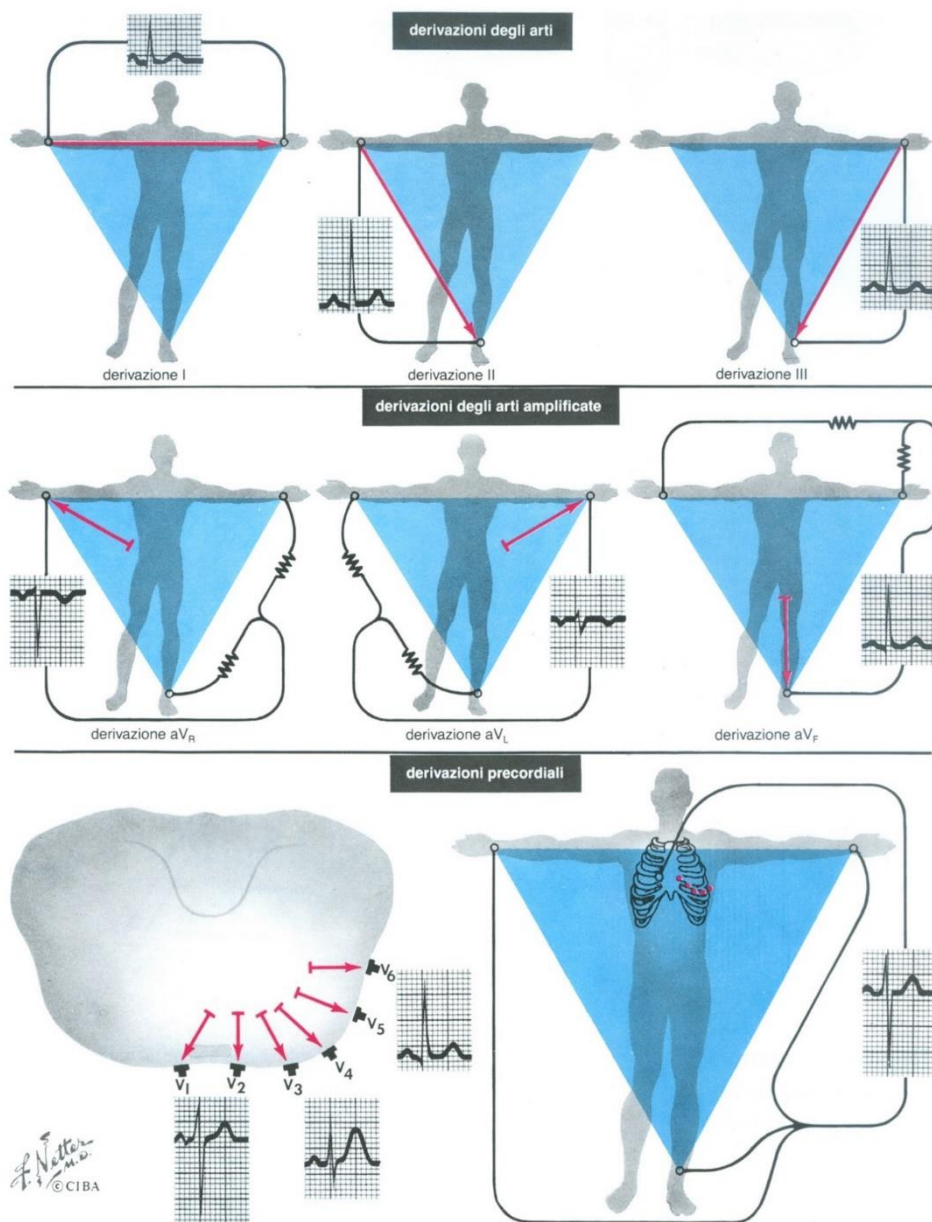


Fig. 2.2 - Le derivazioni elettrocardiografiche [1]

2.3 Il vettorcardiogramma

Il *vettorcardiogramma* (VCG) è la rappresentazione tridimensionale dell'ECG a 12 derivazioni ottenuto con sistemi computerizzati. Il maggior contributo a riguardo è stato quello di Einthoven, che descrisse il concetto di vettore, sottolineando il fatto che la corrente di attivazione del cuore poteva essere rappresentata da un vettore che ne determina ampiezza, direzione e verso. L'ampiezza del voltaggio dell'onda è la lunghezza della freccia, la direzione è determinata rispetto ad una linea di riferimento ed il senso è indicato dalla punta della freccia.

Depolarizzazione e ripolarizzazione cardiaca e vettori istantanei medi

Depolarizzazione atriale e vettori medi (vedere Figura 2.3) - L'impulso cardiaco origina, come visto, nel nodo seno-atriale e inizia il processo della depolarizzazione atriale; l'onda elettrica prodotta, preceduta da forze positive e seguita da forze negative, si diffonde verso il basso e il nodo atrio-ventricolare; al termine della depolarizzazione atriale, l'onda è diretta verso l'atrio sinistro e il braccio sinistro. La prima fase della depolarizzazione atriale può venire rappresentata come un vettore la cui lunghezza indica l'ampiezza del voltaggio generato dall'onda. Un secondo vettore, analogamente, rappresenta la depolarizzazione atriale tardiva. Se si collegano le estremità di questi vettori con i loro punti di origine, si disegna un'ansa, che viene chiamata *ansa P* del VCG. Il *vettore medio P* è determinato dai vettori istantanei originanti da un punto comune utilizzando la regola del parallelogramma. Il vettore medio indica la direzione media dell'onda di attivazione atriale e la sua ampiezza mentre questa si diffonde negli atri. Si può analizzare il vettore medio di depolarizzazione atriale riferendosi al *triangolo di Einthoven* per ricavare il tipo di onde P che comparirà nelle derivazioni I, II e III. Se si proietta il vettore medio sulla linea di riferimento della derivazione I, si ricava un vettore proiettato la cui lunghezza è proporzionale all'ampiezza dell'onda P in quella derivazione. La direzione dell'onda (verso l'alto o verso il basso) è determinata dalla direzione del vettore proiettato rispetto alla polarità della linea di riferimento: sarà verso l'alto quando vettore proiettato e freccia di riferimento della derivazione hanno la stessa direzione, verso il basso in caso contrario. Poco prima del termine della depolarizzazione atriale, inizia la depolarizzazione del nodo atrio-ventricolare; tale processo è di ampiezza così bassa che lo strumento elettrocardiografico non è in grado di rilevarlo, per cui il complesso QRS inizia solo quando l'onda di attivazione invade il setto interventricolare. Il segmento P-R ha di solito direzione opposta a quella dell'onda P e corrisponde alla ripolarizzazione atriale.

Depolarizzazione settale - La depolarizzazione settale inizia normalmente sul lato sinistro del setto, a causa del fatto che le branche del fascio di His penetrano nel setto a un livello più alto a sinistra dello stesso, e si dirige verso destra. L'attivazione settale da sinistra a destra corrisponde alla normale onda Q settale

nelle derivazioni I, aV_L e V₆. Il triangolo di Einthoven relativo a questa fase evidenzia il fatto che il complesso rapido ventricolare inizierà come un'onda Q nelle derivazioni I e II, e come un'onda R nella derivazione III.

Depolarizzazione apicale - La depolarizzazione apicale segue immediatamente la depolarizzazione del ventricolo destro, che è rapida a causa del piccolo spessore di quest'ultimo. La proiezione del relativo vettore istantaneo nel triangolo di Einthoven mostra che le derivazioni I, II e III svilupperanno allo stesso tempo onde R.

Depolarizzazione ventricolare sinistra - Nella parete laterale del ventricolo sinistro, di spesso massa muscolare, si ha un significativo movimento elettrico, con aumento di ampiezza delle onde R nelle derivazioni I e II e comparsa di onde S nella derivazione III.

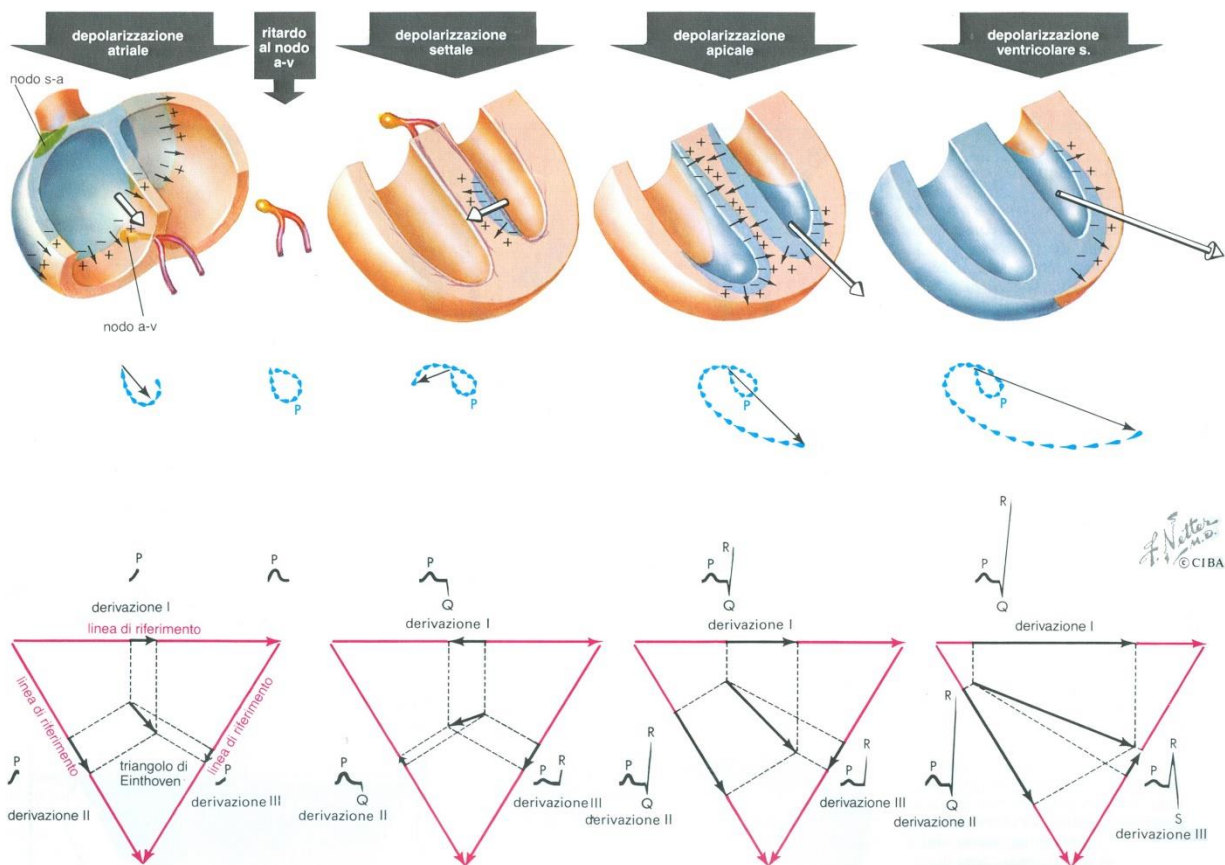


Fig. 2.3 - Depolarizzazione e ripolarizzazione cardiaca (parte 1) [1]

Depolarizzazione ventricolare sinistra tardiva (vedere Figura 2.4) - Alla base del ventricolo sinistro, appena prima del termine della depolarizzazione ventricolare, si realizza un ultimo vettore istantaneo, con aumento di ampiezza sia delle onde R nelle derivazioni I e II, sia delle onde S nella derivazione III.

Stato di depolarizzazione ventricolare - Tutti i dipoli sono rimossi o invertiti, così non si rilevano più differenze di potenziale conseguenti a modificazioni elettriche del cuore; la traccia elettrocardiografica ritorna alla linea basale in tutte le derivazioni e viene scritto il segmento S-T; durante questo periodo il miocardio si trova in condizioni refrattarie.

Stato di ripolarizzazione ventricolare - Si tratta di un processo molto complesso, rappresentabile da un vettore opposto all'onda di depolarizzazione; fanno la loro comparsa le onde T, dirette verso l'alto nelle derivazioni I e II e di direzione variabile nella derivazione III. Infine, ogni cellula del miocardio si ripolarizza e il muscolo cardiaco ritorna in condizioni di recettività, pronto per la sua successiva stimolazione e contrazione; il tracciato dell'ECG è isoelettrico, dato che non vi sono differenze di potenziale sulla superficie del cuore.

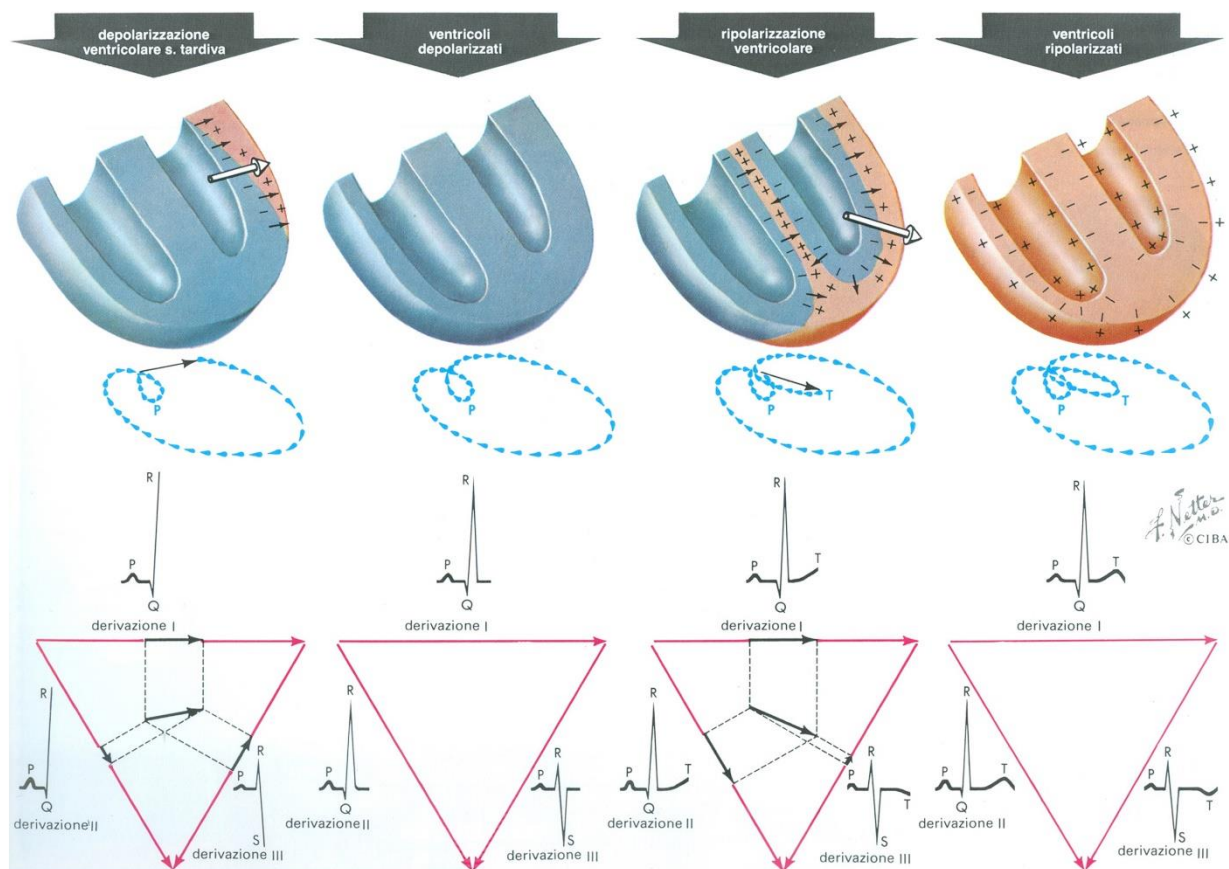


Fig. 2.4 - Depolarizzazione e ripolarizzazione cardiaca (parte 2) [1]

L'ansa vettorcardiografica spaziale

L'ansa tridimensionale o spaziale che raffigura la corrente di attivazione del cuore è formata dai vettori spaziali istantanei ed è costituita da tre anse principali (P, QRS e T); graficamente, consiste in una serie di segni posti a un millisecondo uno dall'altro, ciascuno con la forma di una goccia; l'estremità ottusa della goccia determina la direzione dell'ansa. Nella Figura 2.5 è rappresentato uno dei molteplici schemi di riferimento, il *sistema ortogonale di Frank* (X, Y, Z). L'ansa tridimensionale o spaziale viene costruita mediante tre proiezioni su altrettanti piani:

Proiezione sul piano frontale - Il piano frontale di proiezione corrisponde all'intersezione dell'asse X (da sinistra a destra) con l'asse Y (dalla testa al piede). Gli elettrodi posizionati sul braccio sinistro e su quello destro oppure sui due lati del corpo registrano le variazioni di potenziale tra i due punti. Nello stesso tempo, gli elettrodi posizionati sulla testa e sul piede registrano le variazioni di potenziale tra questi due punti.

Proiezione sul piano sagittale - Il piano sagittale di proiezione corrisponde all'intersezione dell'asse Y (dalla testa al piede) con l'asse Z (antero-posteriore).

Proiezione sul piano orizzontale - Il piano orizzontale di proiezione corrisponde all'intersezione dell'asse Z (antero-posteriore) con l'asse X (da sinistra a destra).

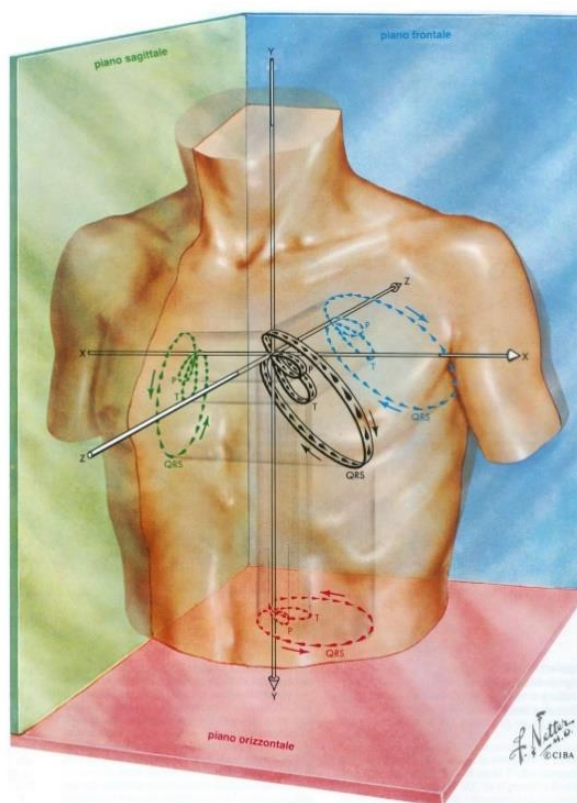


Fig. 2.5 - Il sistema ortogonale di Frank [1]

L'asse elettrico cardiaco

Il vettorcardiogramma è molto importante per evidenziare l'equilibrio delle forze elettriche presenti in un dato punto e in un preciso momento; nelle malattie cardiache queste forze non sono più bilanciate, e questo fatto trova riscontro nell'esame dell'*asse elettrico cardiaco*, inteso come direzione media di propagazione dell'onda di depolarizzazione nei ventricoli, direzione che può essere dedotta a partire dai complessi QRS nelle derivazioni I, II e III:

- l'*asse elettrico normale* (sul piano sagittale, da ore 11 a ore 5) traduce un'onda di depolarizzazione che si propaga verso le derivazioni I, II e III e che quindi è caratterizzata da un'onda che nel tracciato ECG sarà per la maggior parte diretta verso l'alto (positiva) in DI, DII e DIII; la deflessione sarà più ampia in DII che in DI o DIII;
- la *deviazione assiale destra* è una condizione che si verifica quando il ventricolo destro si ipertrofizza, e l'asse elettrico ruota verso destra; la deflessione in DI diventa negativa e la deflessione in DIII diventa più positiva; tale condizione è indice di condizioni polmonari che determinano un sovraccarico cardiaco (cuore polmonare) o malformazioni cardiache congenite;
- la *deviazione assiale sinistra* è una condizione che si verifica quando il ventricolo sinistro si ipertrofizza, e l'asse elettrico può spostarsi verso sinistra; il QRS diventa in gran parte negativo in DIII, e tali deviazioni diventano significative quando si accompagnano a una deflessione negativa in DII; il difetto è generalmente legato ad un problema di conduzione piuttosto che ad un aumento di massa ventricolare sinistra.

2.4 L'elettrocardiografia seriale

L'elettrocardiografia seriale è uno strumento diagnostico basato sul confronto tra due o più registrazioni ECG successive di uno stesso paziente, in grado di offrire informazioni importanti, distinte e complementari, rispetto a quelle fornite dal singolo ECG, riguardo alle condizioni cardiovascolari acute e croniche. L'ECG seriale permette di rilevare diverse malattie cardiovascolari causate da aritmie cardiache (ad es. infarto del miocardio, cardiomiopatia, miocardite), alcune delle quali possono comparire con soluzione di continuità, rendendo difficoltoso il triage precoce dei pazienti ad alto rischio. Le differenze tra due registrazioni ECG possono avere origine patologica, fisiologica (ad es. la variazione di età, di peso, la frequenza respiratoria, fattori di stress) o tecnica (il posizionamento non corretto degli elettrodi): è quindi fondamentale il ruolo interpretativo svolto da medici esperti e, ormai da diversi anni, da metodi di classificazione automatica basata su personal computers.

Capitolo 3

RETI NEURALI ARTIFICIALI

3.1 Introduzione

Le reti neurali artificiali sono dei sistemi di elaborazione delle informazioni, usualmente implementati su calcolatori, che cercano di simulare il funzionamento dei sistemi nervosi biologici del cervello.

Il cervello umano contiene circa 10 miliardi di cellule nervose chiamate neuroni, che costituiscono l'unità di base di calcolo nel sistema nervoso, collegati tra loro a formare un massiccio sistema parallelo di elaborazione delle informazioni; un neurone è costituito dai seguenti elementi (vedere Figura 3.1):

- dendriti (ingressi)
- soma (corpo della cellula)
- assone (uscite)

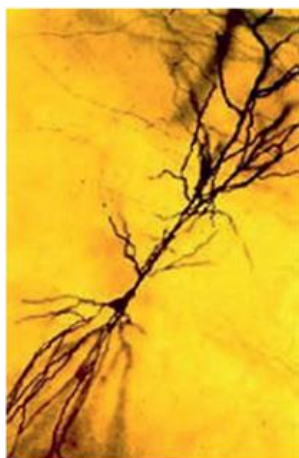


Fig. 3.1 - Singolo neurone biologico [3]

Le terminazioni degli assoni sono quasi a contatto con i dendriti o con il corpo cellulare del neurone successivo. La trasmissione di un segnale elettrico da un neurone all'altro avviene tramite i neurotrasmettitori, una serie di informazioni di tipo chimico che vengono rilasciate dal neurone trasmettitore e si legano ai recettori del neurone destinatario; questo collegamento è chiamato *sinapsi*. Un neurone riceve in ingresso il contributo cumulativo di molte migliaia di neuroni; quando tale ingresso supera un valore critico di soglia, si genera un impulso elettrico (*spike*) che raggiunge il neurone successivo

e tutti gli altri recettori a cui è connesso; questo evento, chiamato depolarizzazione, è seguito da un periodo refrattario, durante il quale il neurone non è in grado di essere recettivo.

Se consideriamo il tempo impiegato per ogni operazione elementare, intesa come semplice cambiamento di stato, i neuroni operano tipicamente ad una velocità massima di circa 100 Hz, mentre una CPU convenzionale effettua diverse centinaia di milioni di istruzioni al secondo: la capacità di elaborazione non è quindi la caratteristica del sistema nervoso centrale peculiare da imitare, quanto piuttosto la sua capacità di acquisire esperienza da esempi. Il cervello impara modificando i punti di forza delle connessioni tra neuroni, cioè aggiungendo o eliminando le connessioni tra i neuroni stessi, oppure impara e si riorganizza sulla base dell'esperienza, con o senza l'aiuto di un insegnante. Altre peculiarità del cervello rispetto ai processori artificiali sono il recupero parziale di eventuali danni, spesso senza drastici peggioramenti di prestazioni, e l'aver consapevolezza della propria intelligenza.

I modelli che utilizzano le reti neurali artificiali sono strutture in grado di “apprendere”, elaborando grandi quantità di dati di ingresso, apparentemente tra loro non correlati, e producendo in uscita una decisione utilizzabile. Per creare tali modelli sono necessarie più fasi:

- la *prima fase* consiste nella raccolta di tutti i dati necessari; questa fase richiede tempo, perché vanno esplorate tutte le possibilità;
- la *seconda fase* consiste nel fare apprendere alla rete neurale, sulla base dei dati raccolti nella prima fase (*training set*), le relazioni esistenti tra i dati di ingresso forniti, ad esempio, da sensori, e le uscite desiderate fornite dagli esperti umani; questa fase è detta di apprendimento, e può essere di diversi tipi:
 - *apprendimento supervisionato (supervised learning)*, quando il training set contiene sia i dati di ingresso che i relativi dati di uscita reali;
 - *apprendimento non supervisionato (unsupervised learning)*, quando i valori del modello della rete neurale artificiale vengono modificati solo in funzione dei dati di ingresso;
- la *terza fase* ha lo scopo di provare e convalidare il sistema completo su un insieme di dati (*validation set*); attraverso il *generalisation set* si sottopongono poi all'esame del sistema campioni diversi da quelli usati nell'addestramento.

Se le uscite del sistema non corrispondono ai risultati attesi, forniti dagli esperti umani, probabilmente sono stati trascurati degli importanti fattori d'influenza ed è quindi necessario sottoporre il sistema a un nuovo ciclo di addestramento. Solo quando i risultati del sistema e degli esperti umani risultano compatibili, il modello può essere adottato e sviluppato in un prodotto, con i relativi hardware e software.

L'elemento di base di calcolo di una rete neurale artificiale è chiamato *nodo*, *unità* o *neurone*, e può ricevere un input sia da altre unità, sia da una fonte esterna (vedere Figura 3.2).

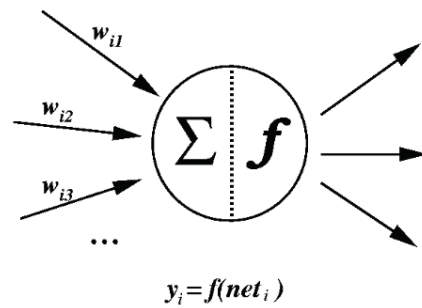


Fig. 3.2 - Singolo neurone artificiale [3]

Ad ogni ingresso è associato un peso w , che può essere modificato nella fase di *apprendimento sinaptico*, ovvero la capacità del sistema nervoso di modificare l'intensità delle relazioni interneuronali, di instaurarne di nuove e di eliminarne alcune. L'unità calcola una funzione f della sonda ponderata dei suoi ingressi, e l'uscita può servire da input per altre unità:

$$y_i = f\left(\sum_j w_{ij} y_j - \theta_i\right) \quad (1)$$

- θ_i è detta soglia di eccitazione del neurone, e può essere eliminata aggiungendo un ingresso fittizio $y_k = 1$ chiamato *bias* e con il valore relativo alla connessione di peso pari a $w_{ik} = -\theta_i$ quindi la formula (1) diventa:

$$y_i = f\left(\sum_j w_{ij} y_j\right) = f(\text{net}_i) \quad (2)$$

dove la quantità tra parentesi è chiamata input di rete per l'unità i ;

- la funzione f è la funzione di attivazione per l'unità; nel caso più semplice, f è la funzione identità.

Per studiare la relazione funzionale e statistica tra il set di dati di cui si dispone e prevedere all'occorrenza il valore atteso bisogna creare inizialmente un modello di dati; il modello più semplice è quello lineare:

$$y = w_1 x + w_0 \quad (3)$$

che descrive su un piano cartesiano XY una retta con pendenza m_1 e intercetta m_0 . La scelta dei parametri del modello è cruciale per il raggiungimento di un migliore o peggiore livello di previsione, e una misura oggettiva dell'errore commesso in tale previsione è fornita dalla *funzione di perdita E*:

$$E = \frac{1}{2} \sum_i (t_i - y_i)^2 \quad (4)$$

ovvero la somma, per tutti i punti i del set di dati, del quadrato della differenza tra il valore effettivo t_i e il valore del modello di previsione y_i calcolato con valore di ingresso x_i secondo la formula f scelta; l'obiettivo di individuare il miglior modello lineare può essere quindi riformulato come la ricerca dei valori dei parametri del modello che minimizzano E .

Nel caso di modelli non lineari, il problema può essere invece risolto con la tecnica numerica chiamata *metodo di discesa del gradiente*. Il gradiente G della funzione di errore E fornisce la direzione in cui E , con i valori attuali dei suoi parametri, ha la pendenza più ripida; calcolando G rispetto a ciascun parametro del modello e variando iterativamente tali parametri in modo che si muovano in direzione della diminuzione dell'errore (ovvero in direzione di $-G$) si raggiunge un minimo in cui $G = 0$, in modo che nessun ulteriore progresso sia possibile.

3.2 Reti neurali lineari

Un semplice modello lineare, ad esempio il seguente:

$$y_2 = y_1 w_{21} + 1.0 w_{20} \quad (5)$$

può essere implementato con una semplice rete neurale:

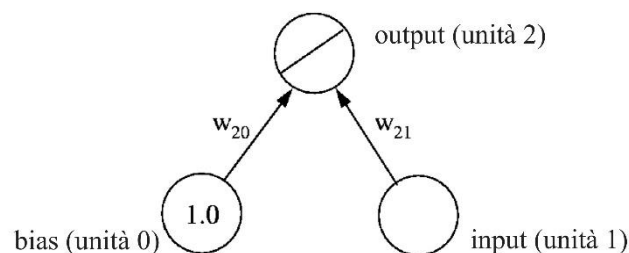


Fig. 3.3 - Rete neurale artificiale lineare - Singolo Ingresso Singola Uscita [3]

dove l'unità di bias è un valore costante uguale a 1; se si dispone di una o più variabili aggiuntive, utili come predittori, il modello di rete neurale può essere esteso aggiungendo più unità di ingresso:

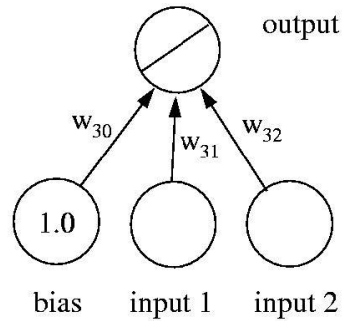


Fig. 3.4 - Rete neurale artificiale lineare - Multipli Ingressi Singola Uscita [3]

e se si vuole prevedere più di una variabile dal set di dati che si sta considerando, si aggiungono altre unità di uscita:

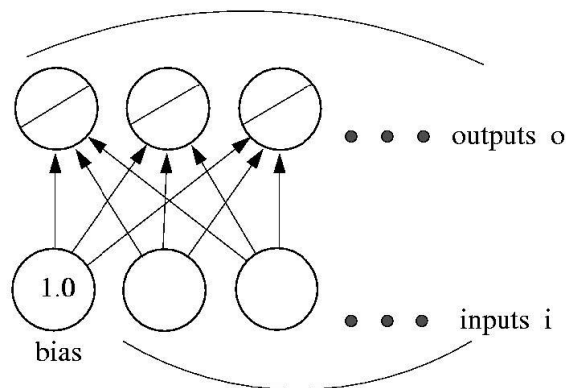


Fig. 3.5 - Rete neurale artificiale lineare - Multipli Ingressi Multiple Uscite [3]

La funzione di perdita E per una rete a più uscite si ottiene sommando i valori di perdita per ogni unità di uscita; il gradiente G della funzione di perdita E deve poter essere calcolato in relazione ad ogni peso w_{ij} della rete; allo scopo, si suddivide E in termini distinti per ogni punto p nei dati di addestramento:

$$E = \sum_p E^p \quad (6)$$

con:

$$E_p = \frac{1}{2} \sum_o (t_o^p - y_o^p)^2 \quad (7)$$

dove O è lo spazio delle unità di uscita della rete. G può quindi essere diviso in componenti separate per ciascun punto di formazione:

$$G = \frac{\partial E}{\partial w_{ij}} = \frac{\partial}{\partial w_{ij}} \sum_p E^p = \sum_p \frac{\partial E^p}{\partial w_{ij}} \quad (8)$$

Omettendo l'apice p e utilizzando la formula:

$$y_o = \sum_j w_{oj} y_j \quad (9)$$

con pochi passaggi matematici si ottiene la formula del gradiente per un unico punto:

$$\frac{\partial E}{\partial w_{oj}} = -(t_o - y_o) y_j \quad (10)$$

Il gradiente G per l'intero set di dati si calcola sommando per ogni peso il contributo dato da tale equazione su tutti i punti dei dati. Una piccola parte μ (chiamata *tasso di apprendimento*) può essere sottratta dai pesi di G per eseguire l'algoritmo di discesa del gradiente; si dice che tale algoritmo *converge* quando, come già visto, ci si avvicina al minimo in cui $G = 0$, e se il valore di μ è troppo piccolo, l'algoritmo impiegherà molto tempo per convergere; al contrario, se il valore di μ è troppo grande, si può creare un effetto di rimbalzo, la funzione di perdita va fuori controllo e l'algoritmo *diverge*.

I metodi di apprendimento possono essere diversi:

apprendimento batch - i contributi di pendenza per tutti i punti dei dati nel set di training vengono accumulati, prima di aggiornare i pesi;

apprendimento on-line - i pesi vengono aggiornati subito dopo aver preso in considerazione ogni punto del set di dati; questo metodo è anche chiamato *discesa del gradiente stocastico*;

apprendimento a mini-batch - i pesi vengono aggiornati dopo ogni n punti di dati, con n compreso tra 1 e la dimensione massima del set di dati.

3.3 Reti multi-layer

Quando si avverte la necessità di interpolazioni non di tipo lineare per raggiungere il miglior fit per il set di dati di cui si dispone, allo scopo può essere costruita una rete neurale che prevede un nuovo strato (e quindi dei nuovi nodi) con una adeguata funzione di attivazione sui nuovi neuroni; una funzione di attivazione spesso utilizzata è la forma di S della *tangente iperbolica tanh*:

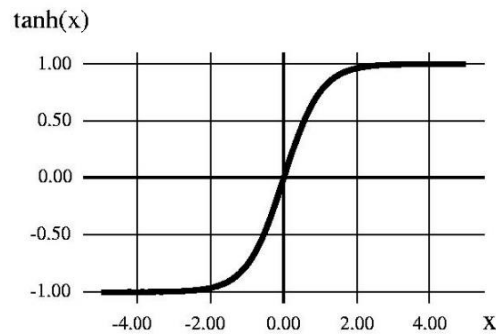


Fig. 3.6 - Funzione di attivazione a tangente iperbolica [3]

e la nuova rete assume la forma seguente, dove il nodo “nascosto” al suo interno (con funzione di attivazione *tanh*) è comunemente chiamato *unità nascosta*:

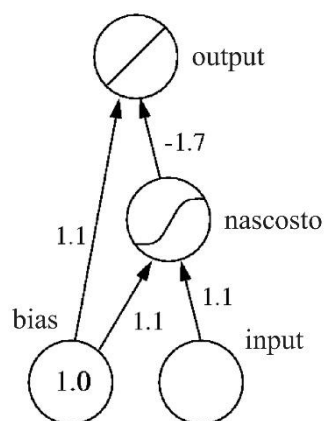


Fig. 3.7 - Rete neurale artificiale con uno strato nascosto [3]

Si noti che, in generale, tutte le unità di rete neurale devono avere la connessione al peso bias.

Non essendo assolutamente pratico realizzare una funzione di attivazione per ogni set di dati che si incontra, si aumenta il grado di complessità della rete, aggiungendo ulteriori unità nascoste, sempre al fine di migliorare l'adattamento della curva ottenuta al set di dati:

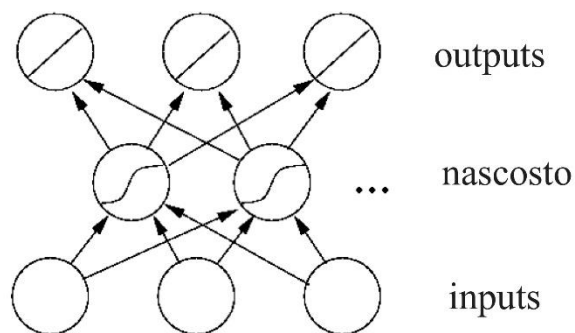


Fig. 3.8 - Rete neurale artificiale multi-layer [3]

Per evitare che le prestazioni totali della rete ottenuta possano degradarsi, non bisogna eccedere con l'utilizzo degli strati nascosti, sia nel numero sia nelle dimensioni.

La funzione *tanh* è considerata una *funzione di base universale*, poiché ogni funzione può essere espressa come una combinazione lineare di funzioni *tanb*; altre funzioni formano una base universale: tra esse, quelle appartenenti alla *classe sigmoide* (di cui fa parte *tanb*) e quelle appartenenti alla *classe radiale*.

3.4 Error Backpropagation

L'algoritmo di discesa del gradiente, utilizzato per la formazione di reti lineari, si rivela inadeguato alla formazione di reti multi-layer, dove non si hanno a disposizione tutti i valori di riferimento (uscite desiderate) per le unità nascoste. Per formare reti multi-layer, con qualsiasi numero di unità nascoste disposte in un qualsiasi numero di strati, si utilizza l'algoritmo di "*retropropagazione dell'errore*" (*error backpropagation*); tale algoritmo richiede che le unità siano ordinate in modo tale da non contenere cicli (*reti feedforward*), ovvero che tutte le connessioni vadano da unità "precedenti", vicino all'ingresso, a unità "successive", più vicine all'uscita, e si svolge nel modo che segue:

1. si sostituiscono i dati in ingresso degli esempi e si calcolano i valori di attivazione di tutti i neuroni della rete;
2. si confrontano i dati ottenuti dalla rete in output, rispetto a quelli che dovevano risultare dagli esempi e si calcola l'errore δ di ciascun neurone dell'ultimo strato;

3. si calcolano i δ dei neuroni dell'ultimo strato e si retropropagano gli errori per calcolare quelli dei neuroni intermedi;
4. si effettua la modifica di tutti i pesi della rete in base ai δ calcolati;
5. si calcola l'errore totale della rete neurale, e si stabilisce se ripetere l'apprendimento per una ulteriore volta (*epoca successiva*).

L'errore δ per l'unità j può essere calcolato, con le notazioni viste, nel modo seguente:

$$\delta_j = f'_j(\text{net}_j) = \sum_{i \in P_j} \delta_i w_{ij} \quad (11)$$

cioè calcolando prima l'errore di tutti i suoi nodi successivi, che formano l'insieme P_j .

3.5 Overfitting

Nella ricerca di una o più funzioni che approssimino nel modo migliore i dati di apprendimento, quindi di un modello che possa fornire le migliori previsioni possibili per l'insieme dei dati, va evitata la formazione di un modello troppo preciso (*overfitting*). Modelli caratterizzati da un numero esiguo di parametri, come ad esempio una linea retta, hanno il pregio di essere semplici, ma raccordano male i dati e sono scarsamente predittivi: sono definiti modelli ad elevato *bias*; modelli caratterizzati da molti parametri liberi raccordano i dati decisamente meglio, con l'errore vicino allo zero, ma proprio a causa di questa caratteristica, rischiano di essere scarsamente predittivi per nuovi valori di ingresso: sono definiti modelli ad elevata *varianza*. Si ricerca quindi una via di mezzo: un modello abbastanza potente per rappresentare la struttura dei dati, ma non tanto da seguire fedelmente il modello anche sul *rumore* associato ai campioni dei dati.

Se si dispone di un set di dati finito e, in genere, si intende addestrare la rete in modalità batch, le seguenti tecniche consentono di prevenire l'overfitting:

fasi di arresto - si divide l'intero set dei dati in due subset: un insieme per l'addestramento della rete (*training set*) e l'altro per la relativa validazione (*validation set*); si addestra la rete neurale utilizzando i soli dati del training set, fermandosi ogni tanto per validare le prestazioni sul validation set, senza aggiornare i pesi; finché la rete impara il legame nella struttura dei dati, le prestazioni sul validation set miglioreranno con l'addestramento, ma da un certo momento in poi (il tempo t nella Figura 3.9) la rete inizia a riconoscere gli errori introdotti su ogni campione e le prestazioni sul validation set a peggiorare:

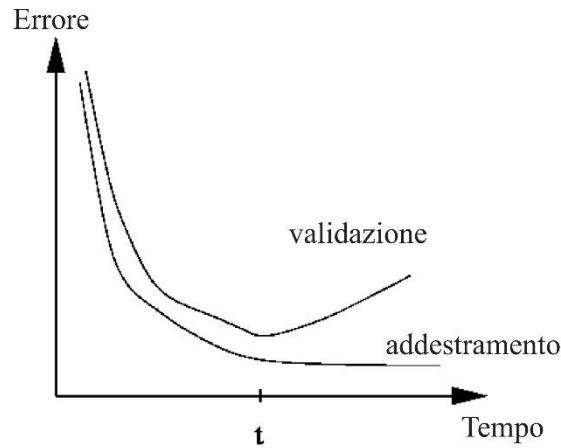


Fig. 3.9 - Errore nella fase di addestramento e di validazione [3]

per evitare il fenomeno dell'overfitting, si decide quindi di interrompere l'addestramento al tempo t , valore in cui le prestazioni della rete risultano ottimali;

decadimento dei pesi - la funzione calcolata dalla rete non deve essere più curva del necessario: a questo obiettivo sono finalizzate tecniche cosiddette di *regolarizzazione*; una mappatura in overfitting con regioni di ampia curvatura è necessariamente caratterizzata dalla scelta di grossi pesi nelle connessioni: tale scelta va penalizzata modificando la funzione errore tramite un secondo termine, che fa sì che il peso si riduca in funzione della propria dimensione; il nome di tale tecnica è dovuto al fatto che tutti i pesi tendono a diminuire in modo esponenziale in assenza di ingressi;

training con il rumore - per ridurre l'importanza delle caratteristiche di rumore specifico associato a un particolare campione di dati, si può aggiungere una piccola quantità supplementare di rumore (un piccolo valore casuale con valore medio pari a zero) per ogni ingresso; questo danneggiamento volontario dei dati rende ancor più difficile per la rete approssimare i dati in modo puntuale e specifico, ma riduce l'overfitting, migliorando la generalizzazione della rete in molte applicazioni.

3.6 Momentum

Nell'algoritmo di discesa del gradiente si inizia da un punto qualsiasi della funzione di errore definito sui pesi e si tenta di raggiungere il minimo globale della funzione. La situazione può essere semplice, come nella Figura 3.10, dove ogni passo nella direzione verso il basso porterà più vicini al minimo globale:

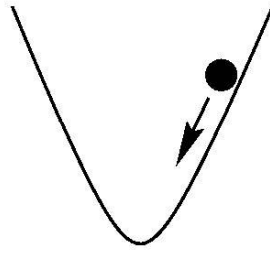


Fig. 3.10 - Minimo globale [3]

ma per i problemi reali, le superfici di errore sono spesso complesse, come ad esempio in Figura 3.11:

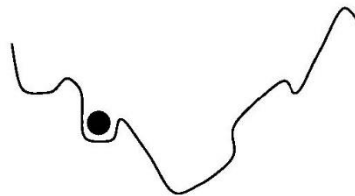


Fig. 3.11 - Minimo globale e minimi locali [3]

dove si rischia di rimanere intrappolati in un minimo locale, e occorre a quel punto risalire prima di ridiscendere verso il minimo globale. Un modo per sfuggire ad un minimo locale è l'uso dell'apprendimento on-line; un altro modo è l'uso di un valore chiamato *momentum* (m). Il momentum aggiunge all'aggiornamento del peso in un dato tempo t una frazione in funzione di m del peso al tempo $t - 1$ aggiornato; quando il gradiente mantiene la stessa direzione, aumenterà la dimensione dei passi compiuti verso il raggiungimento del minimo globale, mentre quando la pendenza cambia spesso direzione, il momentum è in grado di appianare le variazioni.

3.7 Classificazione

Le reti neurali possono essere utilizzate anche per classificare i dati. I problemi di classificazione impongono di etichettare ogni dato punto come appartenente a una delle n classi, e le reti neurali possono essere addestrate per fornire una funzione discriminante che separi tali classi. Quando le classi di dati sono linearmente separabili, una semplice linea retta può fungere da discriminante e la rete neurale non

necessita di unità nascoste; quando serve una funzione non lineare per garantire la separazione delle classi, la rete neurale dovrà necessariamente prevedere unità nascoste (vedere Figura 3.12).

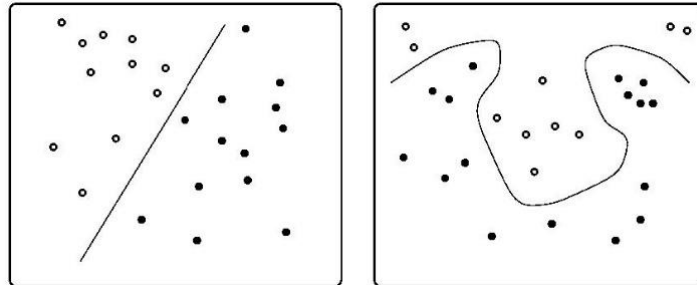


Fig. 3.12 - Esempi di classificazione [3]

Per utilizzare una rete neurale per la classificazione, bisogna affrontare un equivalente problema di approssimazione della funzione tramite l'assegnazione di un valore obiettivo per ogni classe. Per un problema binario (due classi) si può utilizzare una rete neurale con una sola uscita y e i valori obiettivo 1 per una classe e 0 per l'altra; l'uscita della rete può essere quindi interpretata come una stima della probabilità che un dato campione appartenga alla classe '1'. Una funzione di attivazione in uscita che può essere utilizzata è la *funzione logistica*:

$$f(u) = \frac{1}{1 + e^{-u}} \quad (12)$$

$$f'(u) = f(u)(1 - f(u)) \quad (13)$$

Se si utilizza tale funzione insieme alla particolare funzione di errore *cross-entropy*:

$$E = -t \ln y - (1 - t) \ln(1 - y) \quad (14)$$

e all'algoritmo di retropropagazione, il segnale di errore per l'unità di uscita diventa semplicemente la differenza tra l'obiettivo e l'uscita stessa.

Capitolo 4

REVISIONE DELLA LETTERATURA

In questo capitolo vengono presentati alcuni degli studi più importanti, pubblicati fino al 2019, in tema di reti neurali artificiali utilizzate in campo medico per l'interpretazione automatizzata degli ECG e per il confronto tra due o più registrazioni ECG/VCG successive di uno stesso paziente.

La ricerca di questi studi è avvenuta, via Internet, utilizzando una delle postazioni informatiche presenti nel *Cardiovascular Bioengineering Lab* del Dipartimento di Ingegneria dell'Informazione della Facoltà di Ingegneria dell'Università Politecnica delle Marche, inserendo nel motore di ricerca la parola chiave "serial ECG" e raffinando successivamente la ricerca con l'aggiunta della parola chiave "artificial neural networks".

Tra tutti gli studi individuati, sono stati scelti perché ritenuti particolarmente significativi (nonché spesso citati nelle bibliografie degli altri studi presenti in letteratura) i seguenti 6 studi:

- lo studio di Hedén e altri (Paragrafo 4.1), che confronta le prestazioni delle reti neurali artificiali con quelle di un diffuso programma di interpretazione e di un cardiologo esperto, allo scopo di rilevare l'infarto miocardico acuto;
- lo studio di Sunemark e altri (Paragrafo 4.2), che confronta le prestazioni delle reti neurali artificiali utilizzando, come input, set differenti di misurazioni seriali: misurazioni ECG, misurazioni VCG e misurazioni combinate ECG/VCG;
- lo studio di Ohlsson e altri (Paragrafo 4.3), che indaga se il rilevamento automatico dell'infarto miocardico acuto attraverso le reti neurali artificiali migliora utilizzando l'elettrocardiografia seriale, confrontando poi i risultati ottenuti con quelli di un cardiologo esperto e di un tirocinante;
- lo studio di Harrison e Kennedy (Paragrafo 4.4), che confronta le prestazioni delle reti neurali artificiali con quelle di modelli di regressione logistica, allo scopo di identificare i pazienti con sindrome coronarica acuta, utilizzando i dati clinici e gli ECG disponibili al momento della loro presentazione;
- lo studio di Li e altri (Paragrafo 4.5), che introduce un metodo basato sull'unità di elaborazione grafica (GPU) di un personal computer per risolvere i problemi di classificazione del battito cardiaco e sostituire i modelli classici, "fissi", di classificazione con nuovi modelli di classificazione automatica personalizzata sulle caratteristiche del battito di ciascun paziente;
- lo studio di Sbrollini e altri (Paragrafo 4.6), che, unendo la metodologia di classificazione dell'apprendimento profondo con l'elettrocardiografia seriale, introduce un metodo che genera automaticamente reti neurali artificiali facilmente applicabili agli ECG seriali, allo scopo di riconoscere l'insufficienza cardiaca emergente nei pazienti post-infarto e l'ischemia acuta in pazienti con un'occlusione coronarica completa, improvvisa e di breve durata.

Gli studi scelti sono proposti nell'ordine cronologico della loro pubblicazione, a partire da quello di Hedén e altri, del 1997, e per finire con quello di Sbröllini e altri, del 2019.

4.1 “Infarto miocardico acuto rilevato nell’ECG a 12 derivazioni da reti neurali artificiali”

(Bo Hedén, Hans Öhlin, Ralf Rittner, Lars Edenbrandt - aprile 1997)

4.1.1 Scopo

La diagnosi precoce dell’infarto miocardico acuto (AMI) è molto importante, per poter trattare il paziente in modo tempestivo e corretto. Per eseguire tale diagnosi, che può rivelarsi difficile a causa della possibile breve durata dei sintomi, l’ECG a 12 derivazioni si è rivelato il metodo migliore, insieme ovviamente all’anamnesi del paziente e ai risultati clinici. Medici esperti, e soprattutto medici meno esperti, sono abitualmente assistiti nella classificazione degli ECG da programmi di interpretazione basati su regole. Questo studio intendeva dimostrare che l’utilizzo delle reti neurali artificiali è in grado di migliorare ulteriormente l’interpretazione automatica dell’ECG in caso AMI; le loro prestazioni sono state a tal scopo confrontate con quelle di un diffuso programma di interpretazione, utilizzato con due diverse serie di criteri convenzionali basati su regole, e di un cardiologo esperto.

4.1.2 Metodo

Popolazione dello studio - gli ECG utilizzati per questo studio sono quelli registrati e conservati presso il pronto soccorso dell’Ospedale Universitario di Lund (Svezia) da luglio 1990 a giugno 1995; tali ECG sono stati suddivisi tra un *gruppo di infarto acuto* se di pazienti dimessi dall’unità di cura coronarica con una diagnosi di AMI (1.120 ECG: 699 su uomini e 421 su donne, età media $70,9 \pm 12,4$ anni) e un *gruppo di controllo* (10.452 ECG: 5.275 su uomini e 5.177 su donne, età media $64,0 \pm 18,5$ anni); diversi pazienti hanno contribuito con più di un ECG; sono stati esclusi ECG con gravi carenze tecniche e ECG da pacemaker.

Durante la fase di studio, l’AMI è stata diagnosticata in base alla soddisfazione di almeno 2 dei seguenti 3 criteri: durata di almeno 20 minuti del dolore toracico caratteristico; livelli di creatin chinasi elevati ($> 0,23 \mu\text{kat/L}$); cambiamenti elettrocardiografici seriali caratteristici. Un cardiologo senior ha confermato ogni diagnosi di dimissione.

Elettrocardiografia - utilizzando elettrocardiografi computerizzati (Siemens-Elema AB, Solna, Svezia) sono stati registrati gli ECG a 12 derivazioni, da ciascuna delle quali sono state registrate le seguenti 6 misurazioni ST-T: ampiezza ST-J, pendenza ST, ampiezza ST 2/8, ampiezza ST 3/8, ampiezza T positiva, ampiezza T negativa; un totale quindi di 72 variabili di input, da utilizzare per le reti neurali.

Reti neurali artificiali - Le reti utilizzate in questo studio, caratterizzate da un'architettura Percettrone multistrato, erano composte da 3 strati:

1 strato di input (contenente 72 neuroni, uno per ogni variabile di input);

1 strato nascosto (contenente 15 neuroni);

1 strato di output (contenente 1 neurone, per la codifica AMI / non-AMI).

Durante la fase di addestramento, per l'ottimizzazione dei calcoli è stata utilizzata un'estensione di Langevin della regola di aggiornamento della retropropagazione (aggiunta di un componente gaussiano casuale agli aggiornamenti del peso). I pesi sono stati inizializzati con numeri casuali compresi tra -0,025 e 0,025. Il tasso di apprendimento η , del valore iniziale di 0,5, è stato ridotto ogni epoca utilizzando l'equazione $\eta = k \eta$, con $k = 0,998$. Il momentum m è stato impostato a 0,7. L'aggiornamento è avvenuto ogni decimo pattern. Una triplice procedura di convalida incrociata del set di dati, suddiviso in 3 subset, è stata utilizzata per definire il criterio di arresto che ha interrotto il processo di addestramento ed evitato l'*overtraining* della rete. Una procedura di convalida incrociata 8 volte è invece stata utilizzata nella fase finale di addestramento. Tutti i calcoli sono stati eseguiti con il pacchetto JETNET 3.0.

I valori di uscita della rete neurale per gli ECG del gruppo di test erano compresi nell'intervallo da 0 a 1, con una soglia in questo intervallo utilizzata, in modo che al di sopra di essa tutti i valori fossero considerati coerenti con l'AMI; variando questa soglia, è stata ottenuta una curva ROC, l'area sotto la quale fornisce una misura della prestazione della rete.

Interpretazione del medico - le prestazioni delle reti neurali artificiali sono state confrontate con quelle di un cardiologo esperto, capo dell'unità di cura coronarica, cui sono stati presentati in modo casuale tutti gli ECG del gruppo di studio e uno stesso numero di ECG, scelti a caso, del gruppo di controllo. Il cardiologo ha valutato e classificato gli ECG in una delle seguenti 4 classi: definito AMI; probabile AMI; probabile non-AMI; sicuramente non-AMI. Durante tale procedura non sono stati resi disponibili né i dati dei pazienti, né i risultati clinici, né i risultati forniti dalle reti neurali artificiali.

Criteri basati su regole - le prestazioni delle reti neurali artificiali sono state inoltre confrontate con quelle di due serie di criteri convenzionali, basati su regole:

criteri A - elevazione del segmento ST maggiore di 1 mm in due o più derivazioni degli arti adiacenti o elevazione del segmento ST maggiore di 2 mm in due o più derivazioni precordiali adiacenti;

criteri B - legati alle interpretazioni degli ECG fornite dagli elettrocardiografi computerizzati presenti al pronto soccorso e considerati positivi se nell'interpretazione in questione è presente una dichiarazione che indica la possibilità di AMI (quali, ad esempio, "infarto acuto", "infarto recente" e "ripetere se si sospetta un infarto miocardico").

Analisi statistica - per confrontare le prestazioni delle reti neurali artificiali rispetto a quelle dei criteri A, dei criteri B e del cardiologo, la soglia applicata ai valori di uscita delle reti è stata scelta in modo tale che la loro specificità fosse la stessa di quella dei criteri e del cardiologo. Successivamente, sono state confrontate le corrispondenti sensibilità e il significato delle differenze tra le varie sensibilità è stato analizzato prestando attenzione al fatto di utilizzare gli stessi ECG. Per facilitare un rapido confronto tra reti neurali artificiali, criteri e cardiologo, è stato inoltre calcolato il *potere discriminante* di ogni test, utilizzando il registro dei rapporti di probabilità di ciascun approccio: valori tra 2 e 3 indicano un elevato potere discriminante, mentre valori intorno a 1 indicano basse prestazioni.

4.1.3 Risultati

Nella Tabella 4.1.1 sono presentate le differenze di sensibilità, a un fissato valore di specificità, con intervalli di confidenza (IC) al 95%; è anche riportato il potere discriminante di ogni test.

Specificità (%)	Sensibilità (%)		Potere Discriminante	
	Reti neurali	Criteri A	Reti neurali	Criteri A
95.2	47.1 (44.2-50.0)	28.8 (26.1-31.4)	1.59	1.15
95.4	Reti neurali	Criteri B	Reti neurali	Criteri B
	46.2 (43.2-49.0)	30.7 (28.0-33.4)	1.60	1.22
99.6	16.8 (14.6-18.9)	3.8 (2.6-4.9)	2.16	1.26
86.3	Reti neurali	Cardiologo	Reti neurali	Cardiologo
	65.9 (63.2-68.6)	55.4 (52.5-58.3)	1.67	1.13
99.8	13.4 (11.4-15.4)	22.3 (19.9-24.7)	2.40	2.73

Tab. 4.1.1 - Confronto tra reti neurali, criteri convenzionali e prestazioni del cardiologo
(i valori tra parentesi corrispondono a un IC del 95%) [4]

La sensibilità delle reti neurali è risultata del 18,3% superiore a quella dei criteri A rispetto a una specificità del 95,2% ($P < 0,00001$), del 15,5% superiore a quella dei criteri B rispetto a una specificità del 95,4% ($P < 0,00001$) e del 10,5% superiore a quella del cardiologo rispetto a una specificità del 86,3% ($P < 0,00001$). Aumentando il livello di specificità, le reti neurali hanno continuato ad avere prestazioni migliori dei criteri B (+13,0% di sensibilità rispetto a una specificità del 99,6%, $P < 0,00001$) ma le hanno peggiorate

nei confronti di quelle del cardiologo (-8,9% di sensibilità rispetto a una specificità del 99,8%, $P < 0,00001$), come evidenziato dal confronto tra i relativi poteri discriminanti.

4.1.4 Discussione

Le reti neurali artificiali si sono rivelate, a questo studio, caratterizzate da sensibilità nella rilevazione di AMI acuto nell'ECG a 12 derivazioni molto superiore a quelle di due serie di criteri convenzionali basati su regole, e migliore persino a quella di un medico esperto, cui quindi tali reti possono sicuramente fornire un buon supporto decisionale. Solo ad alti livelli di specificità (99,8%) il cardiologo si è rivelato migliore nell'individuare ECG con evidenti alterazioni dovute a un infarto miocardico acuto definito.

Per raggiungere questo livello di prestazioni, è fondamentale che il database di addestramento delle reti sia di grandi dimensioni e ben validato, ed è cruciale la composizione della popolazione studiata: scelte diverse da quelle effettuate in questo studio a riguardo (inclusione di tutti gli ECG registrati nel pronto soccorso nel periodo indicato, esclusione dei soli ECG con gravi carenze tecniche e ECG da pacemaker, inclusione dei complessi patologici QRS) avrebbero portato a sensibilità e specificità diverse, pur utilizzando gli stessi criteri.

Incorporando in programmi di interpretazione di ECG a 12 derivazioni basati su computer le reti neurali presentate in questo studio, la rilevazione di AMI può avvenire in modo automatizzato, con le variabili di input che dal programma di misurazione vengono inviate direttamente alle reti; il vantaggio che ne consegue è il potersi aspettare le stesse prestazioni anche utilizzando le stesse reti in altri pronto soccorso; gli svantaggi sono che l'interpretazione dell'ECG costituisce comunque solo una parte limitata della decisione diagnostica e che la preclassificazione degli ECG, se effettuata da medici diversi in modo diverso, può portare le stesse reti a fornire risposte diverse.

4.1.5 Conclusioni

I risultati di questo studio dimostrano che le reti neurali artificiali possono essere utilizzate per migliorare l'interpretazione automatica dell'ECG per la rilevazione dell'infarto miocardico acuto, avendo evidenziato prestazioni significativamente più elevate sia di un programma di interpretazione ampiamente utilizzato che di un elettrocardiografo esperto; possono essere quindi utili come supporto decisionale anche per interpreti ECG esperti. Il potenziale delle reti neurali come aiuto decisionale è elevato.

4.2 “Analisi seriale VCG/ECG mediante reti neurali”

(M. Sunemark, L. Edenbrandt, H. Holst e L. Sörnmo - luglio 1997)

4.2.1 Scopo

L'analisi seriale degli ECG è uno strumento diagnostico importante che si basa sul confronto tra due o più registrazioni successive di uno stesso paziente; anche piccole differenze tra due registrazioni possono essere di origine patologica: il ruolo svolto da interpreti esperti è quindi fondamentale. Negli ultimi anni si è diffusa l'interpretazione degli ECG basata su computer, favorita dalla potenza di calcolo sempre maggiore di questi e dalla ampia disponibilità di database ECG, ma ha trovato un limite nei programmi di interpretazione convenzionali basati su regole; l'utilizzo delle reti neurali artificiali, come strumenti per il processo decisionale che apprendono dall'esempio, ha permesso di superare tale limite.

Le variabili di input di una rete neurale devono essere in numero non troppo elevato, per non appesantire la fase di addestramento della rete, e sufficientemente informative e robuste da riflettere i cambiamenti che si possono verificare tra ECG successivi; una scelta consueta per tali variabili è quella delle misure di ampiezza e durata delle onde Q, R e S dalla configurazione a 12 derivazioni, che però produce un vettore di dati di input di dimensioni considerevoli. Utilizzando il vettorcardiogramma (VCG), che costituisce una configurazione a tre derivazioni, il numero di variabili di input si riduce, e si ottiene un altro vantaggio: l'utilizzo potenziale di metodi in grado di compensare i cambiamenti nella morfologia della forma d'onda causati da differenze, tra le varie registrazioni, nel posizionamento degli elettrodi e nella posizione del corpo. Uno di questi metodi, il programma CAVIAR, effettua un'analisi comparativa dei VCG e li interpreta con autoreferenziazione al paziente; CAVIAR allinea i due loop VCG prima dell'analisi seriale, minimizzando la distanza quadratica media tra punti successivi del loop nello spazio di derivazione ortogonale rispetto ad alcune trasformazioni geometriche; tale minimizzazione viene implementata mediante una procedura di ricerca iterativa.

Lo scopo di questo studio è quello di valutare la praticabilità delle reti neurali artificiali per il confronto seriale delle registrazioni VCG/ECG, impiegando la tecnica descritta per l'allineamento del loop VCG, in cui le stime ottimali dei parametri di alcune trasformazioni geometriche sono ottenute in modo non iterativo; nello studio vengono esaminati i set di misure derivati dal VCG e dall'ECG, nonché dalle combinazioni di loro misurazioni, e vengono confrontati i relativi meriti in termini di prestazioni.

4.2.2 Metodo

Popolazione dello studio - per questo studio sono stati selezionati 1000 pazienti su un totale di 27.000 pazienti con più di un ECG archiviato nel database di ECG a riposo del Dipartimento di Fisiologia clinica dell'Università di Lund, in Svezia; per l'analisi seriale sono state utilizzate la prima e l'ultima registrazione di ciascun paziente, e sono stati esclusi pazienti con pacemaker e registrazioni tecnicamente carenti. Tre interpreti ECG esperti hanno controllato manualmente ciascuna coppia di registrazioni, senza avere accesso alle cartelle dei pazienti, per stabilire o meno la presenza di un infarto miocardico di recente sviluppo: il *gruppo di infarto* risultante era composto da 256 pazienti e il *gruppo di controllo* dai rimanenti 744 pazienti.

Acquisizione del segnale - gli ECG standard a 12 derivazioni sono stati acquisiti per 10 secondi dagli ECG a riposo (elettrocardiografi Siemens-Elema AB, Solna, Svezia) e le derivazioni elaborate da un software commerciale, ottenendo un battito rappresentativo della media del segnale per l'archiviazione nel database. Combinando linearmente tali ECG standard a 12 derivazioni è stato ottenuto un segnale VCG derivato. Dalle derivazioni precordiali e da quelle degli arti *I* e *II* sono state calcolate le derivazioni sX , sY , sZ . Campionando i dati a una frequenza di 1000 Hz sono state infine ottenute le misurazioni dei complessi QRS e dei loop.

Elaborazione dei loop VCG - per compensare gli effetti di cambiamenti nella morfologia delle forme d'onda causati da fattori extracardiaci (ad esempio, posizionamento degli elettrodi, respirazione e posizione del corpo) è stata utilizzata una tecnica che allinea i due loop VCG ruotando, ridimensionando e sincronizzando nel tempo il loop B rispetto al loop A.

Misure VGC/ECG - sulla base dei risultati di uno studio pilota, effettuato utilizzando un database diverso da quello dello studio presente, sono state selezionate e utilizzate in diverse combinazioni le seguenti 15 misurazioni VGC:

- la distanza complessiva (ϵ_{\min}), la distanza media e la distanza massima tra i due loop QRS;
- la distanza complessiva e la distanza massima dei primi 20 msec del loop, allo scopo di enfatizzare le proprietà della parte QRS iniziale;
- i tre valori singolari determinati da ciascuno dei loop **A** e **B**, (loop **B** compensato); tali valori forniscono informazioni "globali" sulla morfologia del loop;
- le stime del fattore di scala α e della matrice di rotazione **Q**; è stata utilizzata la rappresentazione alternativa di **Q** in termini di una serie di rotazioni planari definite da tre angoli.

Sono state inoltre selezionate le seguenti misurazioni ECG scalari (21 per ciascuna registrazione):

- ampiezze Q nelle derivazioni *I, II, III, aVL, aVF, V₂ - V₆*;
- ampiezze R nelle derivazioni *I, II, III, aVL, aVF, V₂ - V₆*;
- durata del complesso QRS.

Rete Neurale Artificiale - nel presente studio sono state utilizzate reti neurali artificiali con un'architettura Percettrone multistrato, che consistevano in 3 strati:

- 1 strato di input, composto da un numero di neuroni uguale al numero di variabili di input;
- 1 strato nascosto, composto da un numero di neuroni variabile da 3 a 6;
- 1 strato di output, dove un singolo neurone codifica la presenza o meno di cambiamenti seriali.

Durante la fase di addestramento, i pesi di connessione tra i neuroni sono stati regolati usando l'algoritmo di retropropagazione; il tasso di apprendimento aveva un valore iniziale di $\eta_0 = 0.5$, ridotto poi geometricamente ad ogni epoca i , durante la fase di addestramento, utilizzando la relazione ricorsiva $\eta_{i+1} = \alpha \eta_i$ con $\alpha = 0,998$; il momentum è stato impostato a 0,7 e l'aggiornamento della rete si è verificato ogni 50 pattern; i pesi di rete sono stati avviati con numeri casuali distribuiti uniformemente tra -0,025 e 0,025. Tutti i calcoli sono stati eseguiti utilizzando il pacchetto JETNET 3.0.

La rete neurale artificiale ha fornito valori di output per gli ECG di test compresi nell'intervallo da 0 a 1; in questo intervallo, è stata stabilita una soglia oltre la quale tutti i valori sono stati considerati coerenti con le modifiche seriali nell'ECG; variando tale soglia è stata ottenuta una curva delle caratteristiche operative del ricevitore (ROC).

Per ottenere una stima affidabile delle prestazioni è stata utilizzata una procedura di convalida incrociata 10 volte. Il numero totale di coppie ECG è stato diviso casualmente in 10 parti uguali: una parte è stata utilizzata come set di test, le restanti 9 come set di addestramento; la procedura è stata ripetuta 10 volte, in modo tale che ogni parte è stata utilizzata una volta come set di test. Le prestazioni delle reti neurali sono state studiate utilizzando solo set di test separati.

4.2.3 Risultati

L'analisi seriale basata su reti neurali artificiali è stata studiata, in termini di curve ROC, per diverse combinazioni di misurazioni VCG/ECG.

Inizialmente, sono state confrontate 3 curve ROC ottenute dall'analisi basata sulla sola analisi del VGC, in 3 altrettanti set di misurazione (vedere Figura 4.2.1):

- il set VGC senza allineamento dei loop;
- il set VGC con allineamento dei loop, ma senza inclusione dei parametri di ridimensionamento e rotazione;
- il set VGC con allineamento dei loop e con inclusione dei parametri di ridimensionamento e rotazione.

Dal confronto delle 3 curve ROC si evince che l'analisi basata su 11 misurazioni VCG non migliora - anzi, peggiora - includendo, come input di rete, il solo allineamento dei loop; le prestazioni diventano invece sostanzialmente le stesse se all'allineamento dei loop si aggiungono i 4 parametri extra citati.

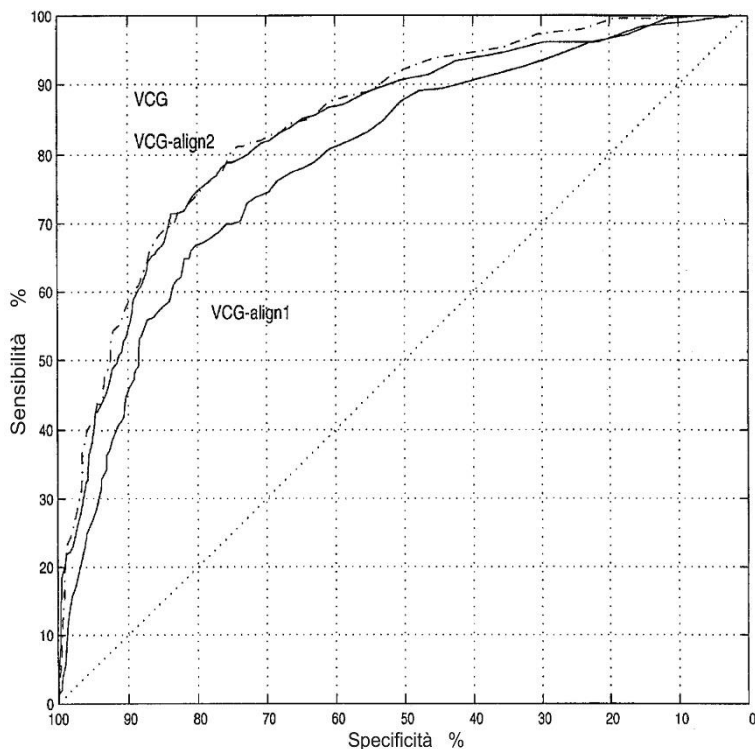


Fig. 4.2.1 - Curve ROC ottenute dall'analisi seriale basata su reti neurali artificiali, utilizzando, come input, set differenti di misurazioni VGC:
il set VGC senza allineamento dei loop (linea tratto-punto);

il set VGC con allineamento dei loop, ma senza inclusione degli angoli di ridimensionamento e rotazione (linea "VGC-align1");
il set VGC con allineamento dei loop e con inclusione degli angoli di ridimensionamento e rotazione (linea "VGC-align2") [5]

Successivamente, è stata confrontata, sempre in termini di curve ROC, l'analisi seriale ottenuta dalle sole misurazioni VCG (con 11 input di rete) con quelle ottenute dalle sole misurazioni ECG (con 42 input di rete) e dalle combinazioni di misurazioni ECG e VGC (con 52 input di rete); le 3 curve ROC risultanti sono mostrate in Figura 4.2.2.

Le reti alimentate dalle sole misurazioni ECG o VCG hanno fornito sostanzialmente le stesse prestazioni (una sensibilità del 63% e del 60%, rispettivamente, a una stessa specificità del 90%); il contenuto informativo di tali misurazioni è evidentemente lo stesso nel contesto dell'analisi seriale, ma l'analisi basata sul VCG è preferibile a causa del suo minor numero di misurazioni.

Le migliori prestazioni sono state ottenute dalla combinazione di misurazioni ECG/VGC (una sensibilità del 69% a una specificità del 90%).

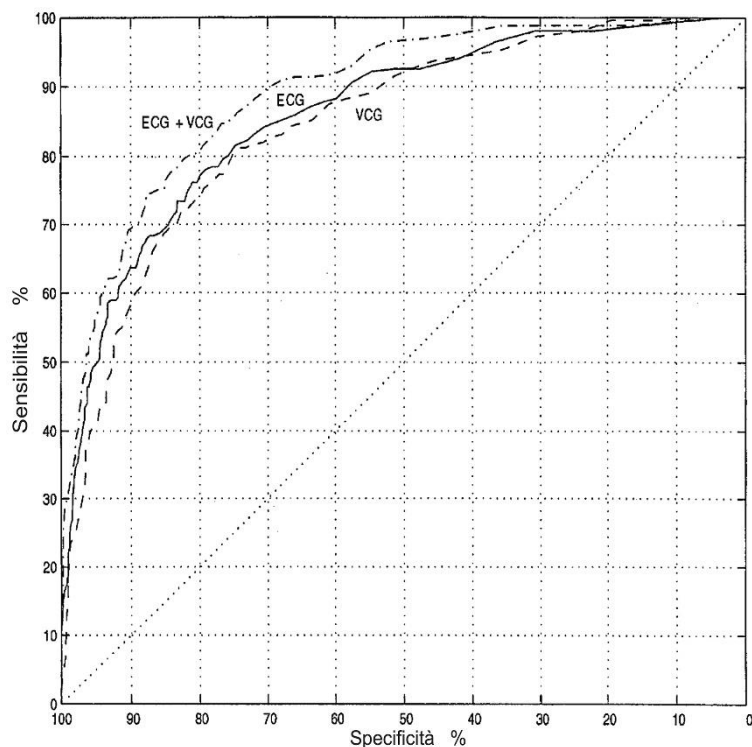


Fig. 4.2.2 - Curve ROC ottenute dall'analisi seriale basata su reti neurali artificiali, utilizzando, come input, set differenti di misurazioni: il set ECG (linea solida); il set VGC (linea tratteggiata); il set ECG/VGC (linea tratto-punto) [5]

La Figura 4.2.3 mostra gli effetti dell'allineamento dei loop VGC sull'analisi seriale, utilizzando le registrazioni effettuate su due diversi soggetti. Un primo esempio è fornito dai due pannelli superiori della Figura: siamo in presenza di un VGC classificato dagli interpreti come un cambiamento patologico indicativo di infarto miocardico. Il pannello in alto a sinistra mostra la differenza nella configurazione dei loop dopo l'interpretazione dei due ECG (registrazioni A e B): la differenza è tale da confermare la decisione citata degli interpreti. Il pannello in alto a destra mostra la configurazione dei loop dopo l'allineamento: la differenza si è quasi annullata, e l'output della rete neurale artificiale si è conseguentemente modificato in "nessun cambiamento seriale". La difformità tra la decisione umana e quella della rete ha portato al riesame della cartella clinica del paziente, dove la presenza di un terzo ECG, registrato il giorno successivo al secondo e molto simile nella morfologia al primo, ha escluso la diagnosi di infarto miocardico e attribuito le differenze rilevate a fattori extracardiaci.

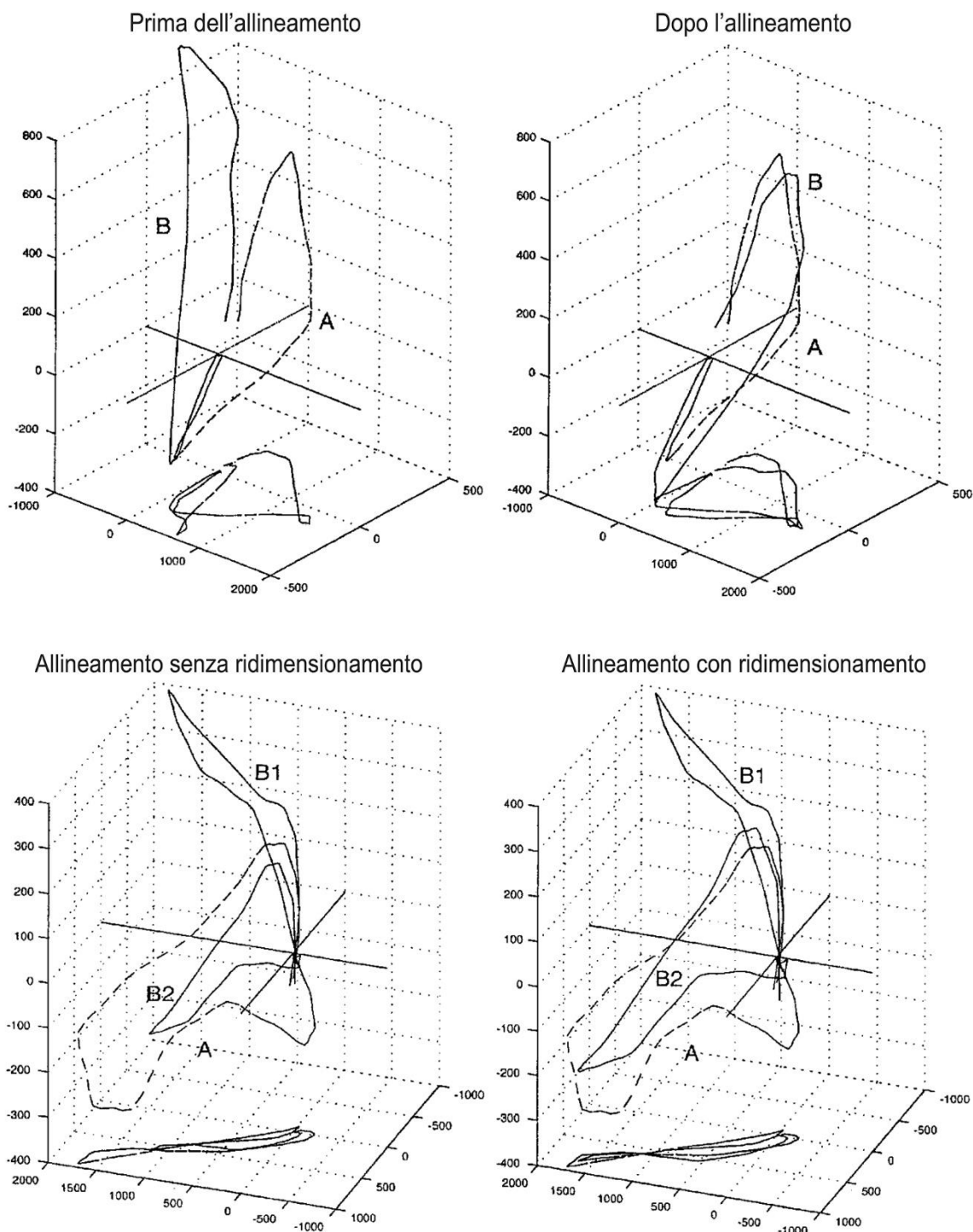


Fig. 4.2.3 - Due esempi che mostrano gli effetti dell'allineamento dei loop VGC;
 i pannelli superiori e inferiori si riferiscono a due pazienti diversi;
 in tutti i pannelli, i loop sono proiettati sul piano X-Y [5]

Un secondo esempio, relativo a un paziente diverso, è fornito dai due pannelli inferiori della Figura, che mostra gli effetti del ridimensionamento dei loop tramite il parametro α : siamo in presenza di due registrazioni (A e B1) classificate dagli interpreti nel gruppo degli infarti miocardici e confermate

dall'esame della cartella clinica del paziente, ricoverato in ospedale per un infarto acuto in relazione alla registrazione B1. Quando non è stato eseguito alcun allineamento dei loop, oppure quando è stato eseguito l'allineamento senza ridimensionamento (pannello in basso a sinistra), la rete neurale artificiale ha fornito l'output corretto; quando è stato eseguito l'allineamento con ridimensionamento (pannello in basso a destra), quest'ultimo, eseguito senza vincoli di grandezza (stima di α elevata, pari a 1,42), ha portato la rete a una decisione sbagliata.

4.2.4 Discussione

L'analisi seriale dell'ECG rappresenta un compito per l'esperto umano che è difficile da tradurre in una struttura basata su regole. In questo studio, il *gold standard* è stato definito dall'interpretazione umana delle registrazioni ECG seriali: tale standard favorisce inevitabilmente i risultati dell'analisi basata sull'ECG, piuttosto che quelli dell'analisi basata sul VCG; considerato che le prestazioni delle due analisi sono quasi identiche, l'analisi basata sul VCG è preferibile, a causa delle ridotte dimensioni del suo vettore di misurazione. Sarebbe stato inoltre preferibile un *gold standard* basato sull'interpretazione congiunta di ECG e VCG, ma pochi interpreti umani hanno esperienza nell'analisi seriale basata su loop VCG.

Le difficoltà spesso riscontrate nelle misurazioni delle proprietà della forma d'onda dell'ECG possono essere ridotte basandosi su misurazioni della morfologia dei loop, molto più immuni alla scarsa qualità del segnale, dal momento che i contenuti informativi di tali misurazioni sono simili.

In studi precedenti, l'allineamento dei loop era stato eseguito, tramite la tecnica dei minimi quadrati, su loop inizialmente ben allineati (con una variazione battito-per-battito negli angoli di rotazione stimati e nel fattore di scala limitata a $\pm 10\%$); in questo studio si sono invece verificati, in alcuni casi, notevoli cambiamenti nell'orientamento dei loop da una registrazione all'altra, con angoli di rotazione che hanno causato trasformazioni non accettabili. La tecnica di ottimizzazione utilizzata in questo studio per l'allineamento dei loop non riesce purtroppo a includere diversi vincoli di parametri: è probabile che la tecnica di ottimizzazione di CAVIAR riesca a farlo, dal momento che è basata sul gradiente.

4.2.5 Conclusioni

Questo studio evidenzia che l'analisi seriale basata su misurazioni ECG o VCG e la classificazione tramite rete neurale artificiale riescono ad aumentare la sensibilità a una determinata specificità. I risultati migliori sono stati ottenuti combinando misurazioni ECG e VCG. L'approccio della rete neurale si è rivelato meno sensibile all'influenza di vari fattori extracardiaci, altrimenti compensati dalle tecniche di allineamento dei loop VCG.

4.3 “Utilità dell’elettrocardiografia seriale per la diagnosi di infarto miocardico acuto”

(Mattias Ohlsson, PhD, Hans Öhlin, MD, PhD, Susanna Maria Wallerstedt, MD, PhD

e Lars Edenbrandt, MD, PhD - settembre 2001)

4.3.1 Scopo

Questo studio indagava se il rilevamento automatico dell’infarto miocardico acuto (AMI) attraverso le reti neurali artificiali migliora utilizzando un ECG precedente, selezionato dal database elettrocardiografico clinico, in aggiunta all’ECG di cui si dispone attualmente. La programmazione delle reti neurali artificiali è stata effettuata sia basandosi sul solo ECG attuale, sia sulla combinazione di ECG attuale e precedente. I risultati ottenuti sono poi confrontati con quelli delle interpretazioni fornite da un cardiologo esperto (25 anni di esperienza nella lettura di ECG) e da un tirocinante (4 mesi di esperienza) dopo classificazione dell’ECG attuale, con e senza accesso a un ECG precedente.

4.3.2 Metodo

Popolazione dello studio - gli ECG utilizzati per questo studio sono stati registrati in pazienti presentatisi al pronto soccorso di un ospedale universitario da gennaio 1990 a giugno 1997, e sono stati distinti tra appartenenti al *gruppo di studio* se di pazienti infine dimessi dall’unità di cura coronarica con una diagnosi di AMI, e appartenenti al *gruppo di controllo* se di pazienti dimessi con una diagnosi diversa dall’AMI. A queste categorie sono stati aggiunti, per ciascun ECG registrato, un ECG precedente dello stesso paziente, selezionato dal database elettrocardiografico clinico; diversi pazienti hanno contribuito con più di due ECG.

Durante la fase di studio, l’AMI è stata diagnosticata in base alla soddisfazione di almeno 2 dei seguenti 3 criteri: durata di almeno 20 minuti del dolore toracico caratteristico; livelli di creatin chinasi elevati ($> 0,23 \mu\text{kat/L}$); cambiamenti elettrocardiografici seriali caratteristici. Ogni diagnosi di dimissione è stata confermata da un cardiologo senior.

Per lo sviluppo e la valutazione della rete neurale artificiale, gli ECG sono stati suddivisi in un *gruppo di test* (1.000 casi selezionati in modo casuale, sul totale dei casi) e in un *gruppo di addestramento* (i casi rimanenti); dopo l’esclusione di ECG con gravi carenze tecniche e di ECG da pacemaker, il primo gruppo si è ridotto a 988 casi (199 casi AMI e 789 non-AMI) e il secondo a 3.703 casi (703 casi AMI e 3.000 non-AMI).

Il *gruppo di studio* finale è stato quindi composto da 902 coppie di ECG (546 su uomini e 356 su donne, età media 74 ± 11 anni), il *gruppo di controllo* finale da 3.789 coppie di ECG (1.954 su uomini e 1.835 su donne, età media 70 ± 15 anni).

Elettrocardiografia - utilizzando elettrocardiografi computerizzati (Siemens-Elema AB, Solna, Svezia) sono stati registrati gli ECG a 12 derivazioni, da ciascuna delle quali sono state registrate le seguenti 11 misurazioni: durata QRS; area QRS; ampiezza Q; ampiezza R; ampiezza S; 6 misurazioni ST-T: ampiezza ST-J, pendenza ST, ampiezza ST 2/8, ampiezza ST 3/8, ampiezza T positiva, ampiezza T negativa. Ciascun ECG ha fornito quindi 132 misurazioni, cui sono state aggiunte 132 misurazioni della differenza, variabile per variabile, tra l'ECG corrente e quello precedente. I 2 set di dati risultanti, comprendenti 132 e 264 misurazioni per ciascun caso, sono stati poi ridotti, considerando l'alto grado di correlazione tra alcune variabili: il primo set a 16 variabili (1 durata QRS, 1 area QRS, 2 ampiezze QRS, 5 ampiezze ST, 2 pendenze ST, 5 ampiezze T positive e/o negative), il secondo set a 32 variabili, utilizzate quindi come input per le reti neurali artificiali.

Reti neurali artificiali - Le reti utilizzate in questo studio, caratterizzate da un'architettura standard feedforward, Percettrone multistrato, erano composte da 3 strati:

1 strato di input (contenente 16 nodi per il primo set di dati e 32 nodi per il secondo);

1 strato nascosto (contenente 10 nodi per il primo set di dati e 15 nodi per il secondo);

1 strato di output (contenente 1 nodo, per la codifica AMI / non-AMI).

Per l'ottimizzazione dei calcoli, basata sul calcolo dell'errore quadratico medio, sono state utilizzate un'estensione di Langevin della regola di aggiornamento della retropropagazione (aggiunta di un componente gaussiano casuale agli aggiornamenti del peso) e un termine di regolarizzazione per l'eliminazione del peso; utilizzando tale termine di regolarizzazione, un comitato di 50 reti è stato addestrato sull'intero gruppo di addestramento; le prestazioni di classificazione sono state calcolate sul gruppo di test utilizzando l'output medio di tale comitato. Tutti i calcoli sono stati eseguiti utilizzando il pacchetto JETNET 3.0.6.

Interpretazione dei medici - ai due medici, il cardiologo e il tirocinante, sono stati presentati in modo casuale tutti gli ECG del gruppo di test: prima solo gli ECG attuali, poi gli ECG attuali insieme a quelli precedenti. I medici hanno valutato e classificato gli ECG (sia il singolo che la coppia) in una delle seguenti 4 classi: D1: definito AMI; D2: probabile AMI; D3: probabilmente non-AMI; D4: sicuramente non-AMI. Ai medici è stata fornita un'unica informazione: la differenza temporale (in anni, mesi e giorni) tra l'ECG attuale e quello precedente; non sono stati loro forniti né i dati dei pazienti né i risultati clinici.

Analisi statistica - utilizzando le 4 classi di interpretazione dei medici, sono state calcolate 3 coppie di sensibilità-specificità (D1 vs D2+D3+D4; D1+D2 vs D3+D4; D1+D2+D3 vs D4) per ciascuna delle 4 sessioni di classificazione (medico senza ECG precedente, medico con ECG precedente, tirocinante senza ECG precedente, tirocinante con ECG precedente); utilizzando tali coppie, è stata calcolata la curva ROC, l'area sotto la quale fornisce una misura della prestazione dei medici.

I valori di uscita della rete neurale per gli ECG del gruppo di test erano compresi nell'intervallo da 0 a 1, con una soglia in questo intervallo utilizzata, in modo che al di sopra di essa tutti i valori fossero considerati coerenti con l'AMI; una coppia sensibilità-specificità è stata calcolata per ognuna di queste soglie, le quali - variandole tra 0 e 1 - hanno permesso di ottenere una curva ROC, l'area sotto la quale fornisce una misura della prestazione della rete.

Per il medico, il tirocinante e la rete sono state costruite 2 curve ROC, una basata solo sull'ECG attuale e l'altra su ECG attuale e precedente; la differenza nell'area sotto queste curve ROC ha fornito una misura della differenza di prestazioni tra le 2 classificazioni. Infine, il numero di classificazioni *vere positive* e *vere negative* fatte dai medici utilizzando gli ECG precedenti è stato confrontato con i numeri corrispondenti senza l'utilizzo di ECG precedenti.

4.3.3 Risultati

Le curve ROC risultanti dall'analisi statistica sono mostrate in Figura 4.3.1, ed evidenziano quanto segue:

- la rete neurale artificiale ha aumentato le sue prestazioni quando sono stati utilizzati come input sia gli ECG attuali sia quelli precedenti (0,88), rispetto a quando è stato utilizzato il solo ECG attuale (0,85) ($P = 0,02$);
- il cardiologo non ha aumentato significativamente le sue prestazioni nelle due situazioni di input (0,81 con ECG precedente e 0,79 senza) ($P = 0,36$);
- il tirocinante ha aumentato le sue prestazioni quando sono stati utilizzati come input sia gli ECG attuali sia quelli precedenti (0,78), rispetto a quando è stato utilizzato il solo ECG attuale (0,71) ($P < 0,001$).

Da notare che il cardiologo ha rilevato un maggior numero di casi AMI utilizzando i soli ECG attuali, ma quando ha potuto utilizzare anche gli ECG precedenti ha saputo meglio classificare i casi di controllo "probabilmente non-AMI" e "sicuramente non-AMI"; il tirocinante ha saputo meglio classificare i casi di controllo "definito AMI" e "probabile AMI" quando ha potuto utilizzare anche gli ECG precedenti, ma le sue prestazioni non hanno comunque raggiunto quelle della rete neurale artificiale e del cardiologo.

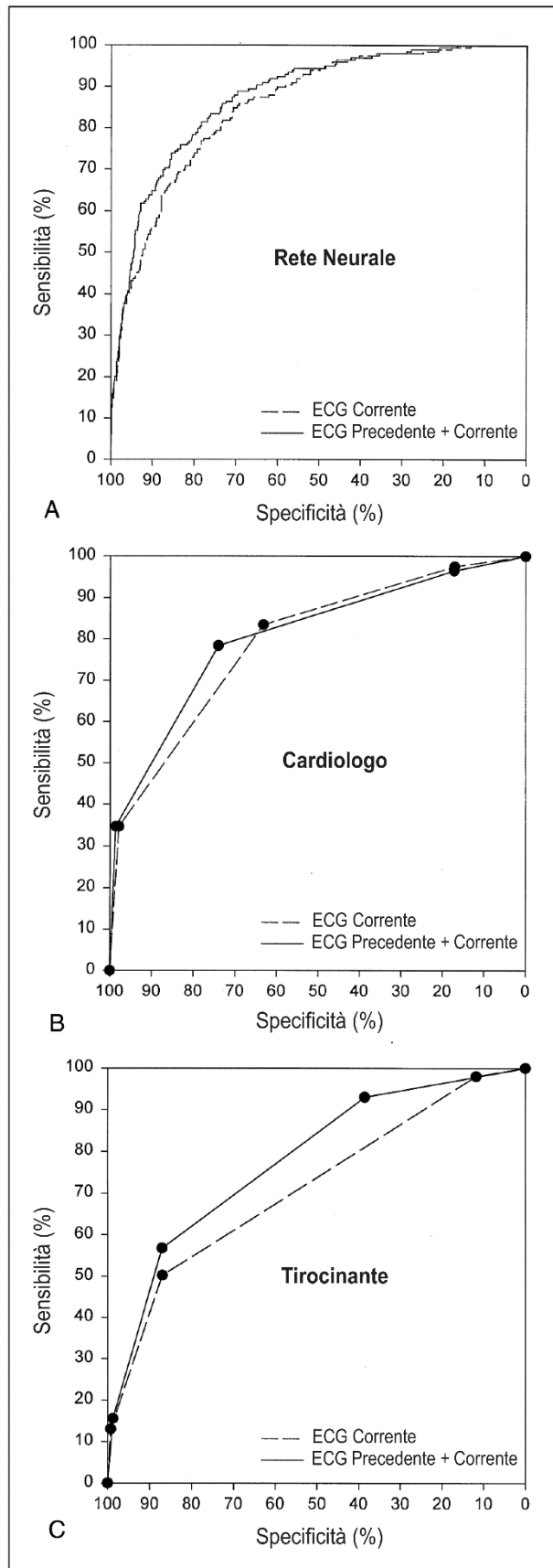


Fig. 4.3.1 - Le curve ROC per la rete neurale artificiale (A), il cardiologo (B) e il tirocinante (C); in ogni grafico sono mostrate due curve: quella relativa alla classificazione basata sul solo ECG corrente (linea tratteggiata) e quella relativa alla classificazione basata sull'ECG corrente e quello precedente (linea continua) [6]

4.3.4 Discussione

Questo studio ha dimostrato che tutti i lettori elettrocardiografici traggono beneficio dall'analisi elettrocardiografica seriale, ma non nella stessa misura.

L'aumento di prestazioni del cardiologo è stato non statisticamente significativo: la singola registrazione dell'ECG all'evento acuto sembra potergli fornire quasi tutte le informazioni utili; cardiologi esperti potrebbero comunque utilizzare tale analisi come "seconda opinione".

È stato il tirocinante a beneficiare maggiormente di questo tipo di analisi: si tratta di un punto a favore della disponibilità di un buon database elettrocardiografico negli ospedali, dal momento che nei reparti di emergenza lavorano spesso medici non troppo esperti.

Le prestazioni delle reti neurali artificiali, la cui utilità nella rilevazione automatica di un AMI in un ECG è già stata dimostrata (vedere lo studio di Hedén e altri, al paragrafo 4.1) così come la loro superiore capacità di interpretazione rispetto a quelle dei programmi tradizionali e di cardiologi esperti, sono ulteriormente migliorate grazie all'analisi elettrocardiografica seriale: possono quindi costituire un valido sistema di supporto alle decisioni per medici esperti e non.

4.4 “Modelli di reti neurali artificiali per la previsione di sindromi coronariche acute che utilizzano dati clinici dal momento della presentazione”

(Robert F. Harrison, BSc, PhD e R. Lee Kennedy, MD, PhD - novembre 2005)

4.4.1 Scopo

Negli ospedali, la più comune emergenza medica è rappresentata dal dolore toracico o sospetta sindrome coronarica acuta; è quindi fondamentale riuscire ad identificare i pazienti ad alto rischio fin dalla loro presentazione ai reparti di emergenza, per applicare loro terapie appropriate e trasferirli all'occorrenza nelle unità di cura coronarica. La misurazione delle proteine marker cardiache è utilizzata da tempo per la stratificazione del rischio alla presentazione, ma possono servire fino a 12 ore dall'insorgenza dei sintomi perché essa fornisca risultati. Per migliorare il triage precoce dei pazienti, sono stati quindi studiati algoritmi basati sulla regressione logistica e reti neurali artificiali; queste ultime, in particolare, riescono a svolgere compiti complessi di riconoscimento di modelli e non richiedono la conoscenza preliminare delle regole diagnostiche, ma è importante verificare se le loro prestazioni sono chiaramente superiori a quelle delle tecniche statistiche standard - come la regressione logistica - perché serve una notevole esperienza per la loro derivazione e ottimizzazione. Lo scopo di questo studio era proprio quello di mettere a confronto algoritmi basati sulla regressione logistica e reti neurali artificiali, utilizzando dati di addestramento provenienti da ospedali diversi e verificando se le prestazioni migliorano in modo significativo aumentando il numero degli input.

4.4.2 Metodo

Popolazione dello studio - I dati clinici ed ECG sono stati raccolti alla presentazione di pazienti consecutivi nei reparti di emergenza di 3 ospedali partecipanti, tutti universitari urbani:

- l'ospedale 1 riceve, attraverso il suo Dipartimento per gli Incidenti e le Emergenze, 90.000 pazienti l'anno; durante il periodo di raccolta dati (agosto-dicembre 1995), il 4,2% di essi presentava dolore toracico acuto non traumatico;
- l'ospedale 2 è situato nella stessa città dell'ospedale 1 e riceve, attraverso un'unità di valutazione acuta, 25.000 pazienti l'anno; durante il periodo di raccolta dati (febbraio-agosto 1996), il 10,1% di essi presentava dolore toracico;
- l'ospedale 3 è situato in un'altra città e riceve, attraverso il suo reparto di emergenza, 75.000 pazienti l'anno; durante il periodo di raccolta dati (settembre-dicembre 1992), il 4% di essi presentava dolore toracico acuto;

Il *gruppo di addestramento* per la regressione logistica e per i modelli di reti neurali artificiali è stato costituito dai dati di 1.253 pazienti consecutivi, maggiorenni e con dolore toracico acuto non traumatico presentatisi all'ospedale 1; il *gruppo di test* è stato costituito dai dati raccolti in modo prospettico di 1.268 pazienti presentatisi all'ospedale 2 e 626 pazienti presentatisi all'ospedale 3. Lo studio ha incluso sia pazienti ricoverati, sia dimessi.

Metodi di misurazione - La diagnosi finale è stata assegnata a ciascun paziente in modo indipendente da tre ricercatori - medico consulente, addetto all'anagrafe cardiologica e infermiera ricercatrice - e si è avvalsa di ECG di follow-up, di marcatori cardiaci, di altre indagini e della storia clinica ricavata dalle note di follow-up del paziente.

- la *sindrome coronarica acuta* è stata diagnosticata in tutti i pazienti con marcatori cardiaci positivi; non è stata diagnosticata in meno del 2% dei pazienti dimessi; in particolare, la *sindrome coronarica acuta senza infarto miocardico* è stata diagnosticata quando:

- variazioni di ECG non diagnostiche di infarto miocardico con elevazione del segmento ST si sono verificate in assenza di marcatori elevati;
- marcatori elevati non sono stati accompagnati da variazioni di ECG;
- il paziente ha avuto un decorso instabile, con necessità di intervento cardiologico urgente;
- negli stress test (condotti sul 15% dei pazienti) si è manifestata un'elevazione del segmento ST superiore a 1,5 mm;
- il paziente ha avuto un evento cardiaco avverso (morte, infarto del miocardio o necessità di intervento cardiologico urgente) entro 30 giorni dall'evento iniziale;

- l'*infarto del miocardio con elevazione del segmento ST (STEMI)* è stato diagnosticato in presenza di un'elevazione del segmento ST superiore a 1 mm o di onde Q patologiche sviluppatesi in due o più derivazioni ECG regionali;

- l'*infarto del miocardio senza elevazione del segmento ST (Non-STEMI)* è stato diagnosticato in presenza di marcatori cardiaci positivi e di variazioni su ECG sequenziali quali depressione del segmento ST e inversione dell'onda T.

Analisi dei Dati Primari - Sia nella regressione logistica, sia nelle reti neurali artificiali:

- per indicare la presenza o l'assenza di fattori è stato utilizzato il codice binario;
- le variabili a valore continuo sono state assegnate a intervalli categorici:
 - l'età è stata suddivisa in 3 categorie: 40 anni o meno, 41-60 anni, più di 60 anni (2 variabili di progettazione);
 - la durata dei sintomi è stata suddivisa in 4 categorie: 4 ore o meno, da 5 a 12 ore, da 13 a 48 ore, più di 48 ore (3 variabili di progettazione).

I modelli di regressione logistica sono stati addestrati utilizzando la stima della massima verosimiglianza, mentre i modelli di reti neurali artificiali, di tipo Percettrone multistrato, comprendevano uno strato nascosto, contenente 10 unità logistiche, e uno strato di output, contenente una singola unità logica. Per superare gli effetti del campionamento, tutti gli esperimenti di addestramento sono stati sottoposti a validazione incrociata 10 volte (ricampionamento senza sostituzione) e i risultati si basano sulla media aritmetica delle 10 previsioni del modello dopo l'aggiustamento per correggere le differenze nella prevalenza della malattia tra i campioni di addestramento e quelli di test; tale media non è peggiore, in media, dei risultati di ogni singolo modello e può ridurre la variabilità dei risultati senza aumentare la distorsione.

Il calcolo per entrambi i tipi di modello è avvenuto all'interno dell'ambiente MATLAB (versione 6.5.0) utilizzando il toolbox NETLAB (versione 3.2). Le curve ROC sono state calcolate utilizzando 100 valori soglia equidistanti. Altre misure di prestazione (sensibilità, specificità, valore predittivo positivo, valore predittivo negativo) sono state calcolate alla soglia dove la curva ROC interseca la diagonale principale, per fornire semplici confronti numerici.

4.4.3 Risultati

La Tabella 4.4.1 mostra le informazioni demografiche e la distribuzione delle diagnosi nel set di dati di addestramento (ospedale 1) e nei set di dati di test (ospedali 2 e 3).

caratteristiche	ospedale 1	ospedale 2	ospedale 3
numero di pazienti	1253	1268	626
età media, anni (range)	57.6 (18-92)	62.5 (18-92)	60.4 (18-91)
sesso maschile (%)	629 (66.2)	727 (57.3)	366 (58.5)
STEMI (%)	169 (13.5)	165 (13.0)	131 (20.9)
non-STEMI (%)	105 (8.4)	154 (12.1)	51 (8.1)
angina instabile (%)	192 (15.3)	224 (17.7)	118 (18.8)
angina stabile (%)	258 (20.6)	368 (29.0)	140 (22.4)
non cardiache (%)	529 (42.2)	357 (28.2)	186 (29.7)

Tab. 4.4.1 - Caratteristiche demografiche e cliniche delle coorti di pazienti
(i valori tra parentesi corrispondono alle percentuali) [7]

Lo studio ha considerato 43 fattori come variabili di input dall'ospedale 1 e sono stati derivati 4 modelli di reti neurali artificiali, caratterizzati da un diverso numero di fattori utilizzato:

- il modello 1 utilizzava gli 8 principali fattori positivamente associati, secondo il Log_{10} del rapporto di verosimiglianza, alla diagnosi di sindrome coronarica acuta (vedere Tabella 4.4.2);
- il modello 2 utilizzava i 13 fattori con un rapporto di verosimiglianza superiore a 0,5 o inferiore a -0,5;
- il modello 3 utilizzava i 20 fattori con un rapporto di verosimiglianza superiore a 0,3 o inferiore a -0,3;
- il modello 4 utilizzava tutti i 43 fattori.

variabile	Log10 del rapporto di verosimiglianza	limite di confidenza inferiore	limite di confidenza superiore
ipoperfusione	1.6	1.2	2
depressione del segmento ST	1.6	1.5	1.7
elevazione del segmento ST	1.5	1.4	1.6
nuove onde Q	1.4	1.1	1.7
inversione dell'onda T	1.1	1.1	1.1
suoni cardiaci aggiunti	0.93	-0.092	1.9
crepitii	0.88	0.84	0.91
nausea / vomito	0.51	0.49	0.54

Tab. 4.4.2 - prime 8 variabili cliniche ed elettrocardiografiche utilizzate per derivare i modelli di reti neurali artificiali, ordinando le 43 variabili complessive secondo il Log_{10} del rapporto di verosimiglianza decrescente [7]

La Tabella 4.4.3 confronta le prestazioni dei modelli di reti neurali artificiali a 8, 13, 20 e 40 fattori sui dati di addestramento dall'ospedale 1.

misura	8 fattori	13 fattori	20 fattori	40 fattori
area sotto la curva ROC (errore standard)	0.96 (0.007)	0.97 (0.006)	0.98 (0.005)	0.98 (0.004)
sensibilità	0.93	0.93	0.93	0.94
specificità	0.94	0.93	0.92	0.94
valore predittivo positivo	0.90	0.88	0.88	0.90
valore predittivo negativo	0.96	0.96	0.96	0.96

Tab. 4.4.3 - Prestazioni dei modelli di reti neurali artificiali sui dati di addestramento (ospedale 1) [7]

Il miglioramento di prestazioni tra il modello a 8 fattori e gli altri modelli più complessi è poco significativo, e si annulla, in pratica, confrontando il modello a 13 fattori con i due successivi; il modello a 13 fattori è stato quindi preferito a quello a 8 fattori e selezionato per ulteriori studi.

La Figura 4.4.1, che confronta le curve ROC dei modelli a 13 fattori di regressione logistica e di reti neurali artificiali sui dati dei 3 ospedali considerati nello studio, evidenzia come non vi siano sostanziali differenze tra esse.

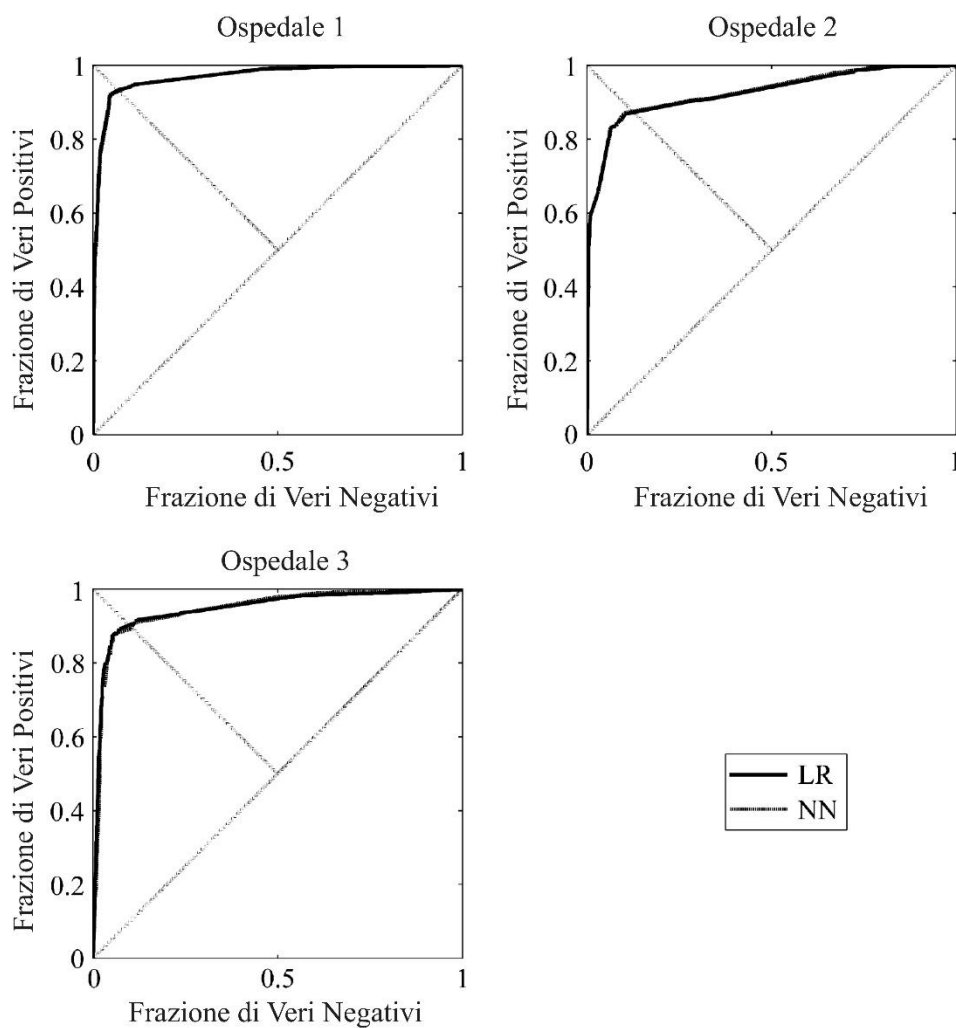


Fig. 4.4.1 - Confronto tra le curve ROC dei modelli a 13 fattori di regressione logistica (LR) e di reti neurali artificiali (NN) sui dati dei 3 ospedali [7]

La Tabella 4.4.4 confronta infine le prestazioni del modello di rete neurale artificiale a 13 fattori sui dati di test dagli ospedali 2 e 3, e evidenzia come il modello abbia funzionato bene su entrambi; tali prestazioni sono prevedibilmente inferiori rispetto a quelle basate sui dati di addestramento dall'ospedale 1 (vedere Tabella 4.4.3).

misura	ospedale 2	ospedale 3
area sotto la curva ROC (errore standard)	0.93 (0.006)	0.95 (0.009)
sensibilità	0.93	0.90
specificità	0.93	0.89
valore predittivo positivo	0.88	0.89
valore predittivo negativo	0.96	0.91

Tab. 4.4.4 - Prestazioni del modello a 13 fattori di reti neurali artificiali sui dati di test (ospedali 2 e 3) [7]

4.4.4 Discussione

Questo studio teorico risente di alcune limitazioni:

- non fornisce informazioni su come il sistema potrebbe migliorare le prestazioni diagnostiche se fosse utilizzato nella pratica;
- nonostante l'impegno profuso nella raccolta dei dati, potrebbero essersi verificati errori, in particolare nei dati degli ECG, e si sarebbero potute ottenere maggiori prestazioni dai modelli, se fosse stata utilizzata l'interpretazione automatica degli ECG o se fosse stata inclusa nei modelli la diagnosi finale degli ECG formulata dal gruppo di ricercatori;
- la misurazione delle proteine marker cardiache, molto utile nel processo di stratificazione del rischio per pazienti con sospetta sindrome coronarica acuta, non è stata effettuata su tutti i pazienti e non è stata utilizzata nei modelli, ma solo per impostare la diagnosi finale;
- sebbene i pazienti siano stati seguiti, sarebbe stato utile effettuare misurazioni di follow-up delle proteine marker cardiache e degli ECG in tutti i casi, per essere sicuri di individuare casi di ischemia silente;
- il reclutamento di coorti di dimensioni simili da tutti gli ospedali partecipanti avrebbe consentito di affrontare meglio il problema della portabilità e di ricavare modelli da set di dati misti.

Un modello semplice a 8 fattori (4 clinici e 4 di ECG) si è dimostrato praticamente valido quanto modelli più complessi: questo è un punto a favore per la sua accettazione e il suo utilizzo nei reparti di emergenza; altri punti a favore di un algoritmo diagnostico devono essere la robustezza, per l'utilizzo in impostazioni cliniche diverse, e la calibrazione ottimale (prestazioni diagnostiche rientranti nella gamma di probabilità previste): i modelli presentati nello studio erano tutti ben calibrati.

4.4.5 Conclusioni

Questo studio conferma l'utilità delle reti neurali artificiali, addestrate su dati clinici e ECG al momento della presentazione, per identificare i pazienti con sindrome coronarica acuta. Tuttavia, l'assenza di differenze di prestazioni tra reti neurali artificiali e algoritmi basati sulla regressione logistica porta a ritenere ottimali i secondi, per il problema clinico descritto, e questo nonostante il fatto che le reti neurali artificiali siano in grado di gestire interazioni più complesse tra fattori rispetto ai modelli logistici. Questo studio evidenzia anche il fatto che i modelli più appropriati per l'uso nella pratica clinica potrebbero dover includere solo relativamente pochi elementi di dati.

4.5 “Un modello di classificazione personalizzata ad alte prestazioni del battito cardiaco per il segnale ECG a lungo termine”

(Pengfei Li, Yu Wang, Jiangchun He, Lihua Wang, Yu Tian, Tian-shu Zhou, Tianchang Li, e Jing-song Li - gennaio 2017)

4.5.1 Scopo

L'ECG a lungo termine è utilizzato da anni per rilevare varie malattie cardiovascolari causate da aritmie cardiache come infarto del miocardio, cardiomiopatia e miocardite; alcune aritmie compaiono non frequentemente, così per individuarle servono registrazioni ECG prolungate. Da diversi anni, metodi diagnostici quali l'elettrocardiografia dinamica (DGC, Holter) permettono di registrare centinaia di migliaia di battiti cardiaci, per i quali sono stati sviluppati metodi di classificazione automatica. La classificazione automatica del battito cardiaco include la rimozione della deriva della linea di base, il rilevamento della forma d'onda, l'estrazione delle caratteristiche e la classificazione del battito cardiaco: quest'ultima è al centro dell'analisi automatica dell'ECG, ed è stata oggetto, negli anni, di molte ricerche, che hanno portato a modelli di classificazione ad alta precisione.

I modelli di classificazione attuali sono fissi, si basano su un determinato addestramento di base del campione e non funzionano bene in presenza di differenze significative tra i campioni; l'enorme quantità di dati accumulata grazie agli ECG a lungo termine rende poi difficile ottenere risultati di analisi in breve tempo.

Per risolvere questi problemi, servono modelli di classificazione automatica con capacità di apprendimento online, costruiti utilizzando le caratteristiche del battito cardiaco di ciascun paziente, quindi personalizzati.

Questo studio presenta un metodo basato sull'unità di elaborazione grafica (GPU) di un personal computer, che include un metodo parallelo per l'estrazione delle caratteristiche dei battiti cardiaci e un metodo parallelo per la loro classificazione.

4.5.2 Metodo

L'aggiornamento di un modello di classificazione fisso in un modello di classificazione automatica personalizzato consiste di 3 parti: separazione di un segnale ECG continuo in battiti cardiaci e estrazione delle caratteristiche di ciascun battito; progettazione di una rete neurale di regressione generalizzata parallela (GRNN); verifica dell'accuratezza del modello utilizzando i dati di pazienti reali. Per quanto riguarda la prima parte, in accordo con *Association for the Advancement of Medical Instrumentation (AAMI)*,

classifichiamo cinque tipi di battito cardiaco: N (battiti originati nel nodo senoatriale), S (battiti ectopici sopraventricolari), V (battiti ectopici venicolari), F (battiti di fusione) e Q (battiti non classificabili); per due tipi di battito (VEB, SVEB) viene effettuata una classificazione binaria.

Modello di programmazione parallela - la capacità di elaborazione dati delle GPU ha superato da tempo quella delle unità di elaborazione centrale (CPU); il loro ruolo è sempre più importante, in ambiti e applicazioni sempre più varie. Nel 2015, Niederhauser ha progettato un metodo parallelo, basato su GPU, di rimozione della deriva della linea di base in grado di elaborare decine di ore di dati di ECG a lungo termine.

Dal 2007, l'architettura hardware per l'elaborazione parallela *CUDA* (acronimo di *Compute Unified Device Architecture*) creata dall'azienda NVIDIA permette ai programmatori di software di scrivere applicazioni capaci di eseguire calcolo parallelo sulle GPU delle schede video NVIDIA, tramite linguaggi di programmazione quali *CUDA-C*, estensione del diffuso programma *C*.

Estrazione delle caratteristiche - per estrarre le caratteristiche del segnale ECG, occorre prima trovare in esso le posizioni d'onda PQRST. In questo studio è stato progettato un metodo che ha migliorato l'efficienza operativa del *metodo operativo differenza (DOM)*, facendolo funzionare in parallelo nella GPU con un gran numero di unità di calcolo; il flusso dell'algoritmo è mostrato nella Figura 4.5.1:

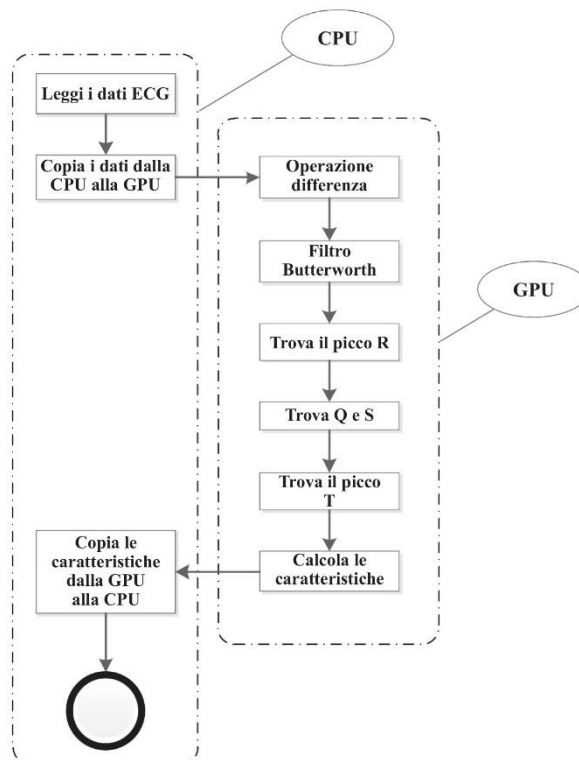


Fig. 4.5.1 - Processo di estrazione delle caratteristiche basato su GPU [8]

In seguito, trovate le posizioni d'onda PQRST, sono state calcolate le 8 caratteristiche della forma d'onda del battito cardiaco, come mostrato nella Tabella 4.5.1:

numero di ordinamento	nome	descrizione
1	HQR	L'ampiezza tra Q e R in un complesso QRS
2	HRS	L'ampiezza tra R e S in un complesso QRS
3	QRSdur	La durata di tempo tra Q e S in un complesso QRS
4	RRdur	La durata di tempo tra un picco R e il picco R successivo
5	SlopeQR	La pendenza tra Q e R in un complesso QRS
6	SlopeRS	La pendenza tra R e S in un complesso QRS
7	SlopeST	La pendenza tra S e T in un complesso QRS
8	QTPint	La durata di tempo tra Q e T in un complesso QRS

Tab. 4.5.1 - Descrizione delle caratteristiche della forma d'onda del battito cardiaco [8]

GRNN - Nel 1991, Specht propose la *Rete Neurale di Regressione Generalizzata (GRNN)*, una variazione delle reti neurali artificiali che utilizzano funzioni di base radiali come funzioni di attivazione (*RBFNN*), rispetto alle quali presenta come vantaggi un addestramento più semplice e risultati più stabili; tali vantaggi ne hanno decretato il successo in numerosi campi di utilizzo, quali ad esempio l'approssimazione di funzioni non lineari e la classificazione dei dati medici.

La struttura di una GRNN è mostrata nella Figura 4.5.2:

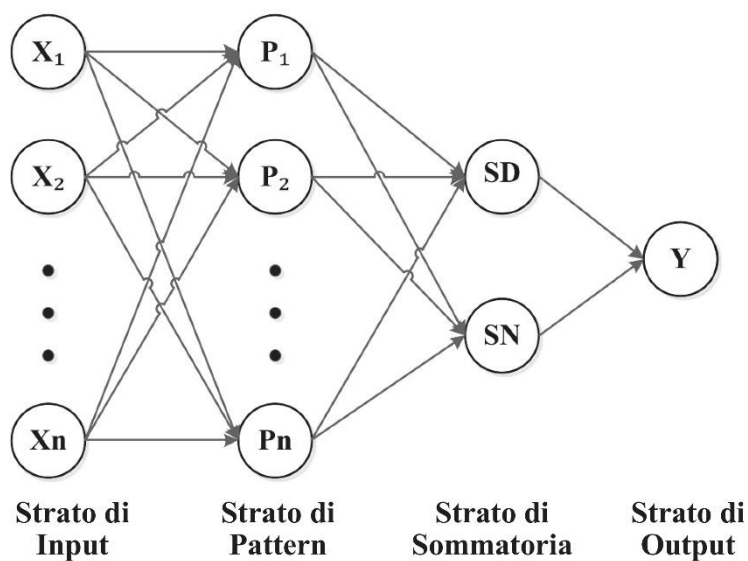


Fig. 4.5.2 - Struttura di una GRNN [8]

Prima di calcolare l'output finale, occorre calcolare l'output dei neuroni nello strato di pattern e nello strato di sommatoria; un neurone nello strato di pattern corrisponde a un campione di apprendimento; lo strato di sommatoria comprende due tipi di neuroni: uno utilizzato per accumulare l'intero output dei neuroni dello strato di pattern, l'altro utilizzato per calcolare la somma ponderata dell'intero output dei neuroni dello strato di pattern.

Definiti con N il numero di set di dati da classificare e con L la dimensione di ciascun campione, le complessità computazionali dei calcoli relativi ai due strati citati impegnano severamente la CPU, facendo rallentare l'algoritmo GRNN basato su essa. L'algoritmo GRNN basato su GPU, proposto in questo studio, è decisamente più veloce, poiché utilizza i cores della GPU per elaborare in parallelo i campioni in un set di dati; il diagramma di flusso di tale algoritmo è mostrato nella Figura 4.5.3:

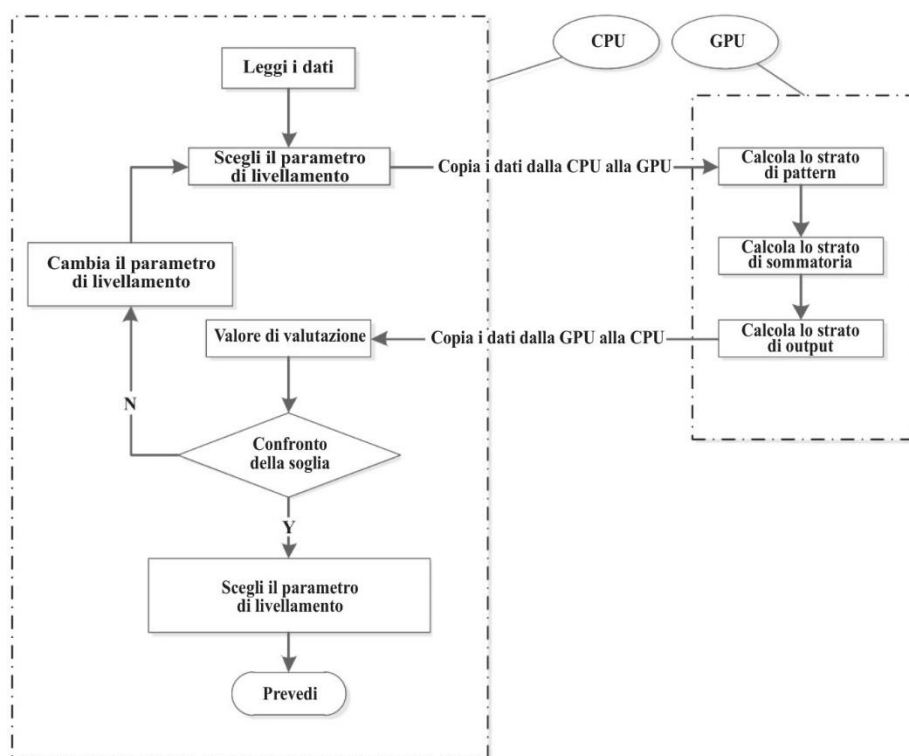


Fig. 4.5.3 - Diagramma di flusso di una GRNN parallela basata su GPU [8]

Innanzitutto, il campione viene letto nella CPU e viene generata una matrice di dimensioni N (numero di campioni) \times L (dimensione di ciascun campione); quindi, tale matrice viene trasposta e allocata nella GPU, che inizia ad eseguire le attività di elaborazione richiedendo accesso alla memoria globale solo quando i thread leggono dati adiacenti e lasciando alla CPU i soli controlli delle modifiche dei parametri di livellamento e del numero di iterazioni. Eseguita la classificazione dello spazio dei campioni, i risultati passano dalla GPU alla CPU, dove viene calcolata l'accuratezza di tale classificazione.

Durante l'addestramento di questo modello, al fine di classificare lo spazio dei campioni e registrare l'accuratezza della classificazione, sono stati utilizzati 10 parametri di livellamento ed è stato selezionato come miglior parametro quello caratterizzato dalla massima accuratezza di classificazione, dopo il confronto con una soglia preimpostata.

La copertura dei campioni nello strato di pattern è l'elemento cruciale per determinare l'accuratezza della classificazione del modello GRNN: maggiore è tale copertura, migliore è l'accuratezza che il modello può raggiungere; pertanto, la costruzione di una libreria personalizzata di campioni nello strato di pattern durante l'addestramento del modello porta al raggiungimento di un modello di classificazione personalizzata del battito cardiaco.

4.5.3 Risultati

Per questo studio è stato utilizzato un PC dotato di una CPU Intel Core i3-3240 a 3,4 GHz, su cui sono state installate, in successione, 3 diverse GPU NVIDIA GeForce (modelli GTX620, GTX660 e GTX780Ti); si è utilizzato CUDA_C come linguaggio di programmazione e Microsoft Visual Studio 2010 come ambiente di debug.

Classificazione di base - selezionati 17 gruppi di segnali ECG, della durata di 30 minuti ciascuno, dal *database dell'aritmia del MIT-BIH* come set di dati di addestramento e impostata la frequenza di campionamento dei dati a 360 Hz, sono stati classificati i 5 tipi citati di battito cardiaco, rilevando un totale di 18805 N, 1817 S, 3427 V, 1049 F e 41 Q; una volta segmentati i battiti cardiaci ed estratte le 8 caratteristiche delle loro forme d'onda, mostrate nella Tabella 4.5.1, sono stati selezionati casualmente il 50% dei dati per il set di addestramento e l'altro 50% dei dati per il set di test, ottenendo una accuratezza media del 95% nelle prestazioni del GRNN.

L'algoritmo di classificazione è stato in seguito utilizzato per testarne la capacità di distinguere eventi quali VEB e SVEB da non eventi quali non-VEB e non-SVEB; le sue prestazioni sono state misurate utilizzando le quattro metriche standard rilevabili in letteratura - accuratezza della classificazione (Acc), sensibilità (Sen), specificità (Spe) e predittività positiva (Ppr) - e ottenendo i risultati mostrati nella Tabella 4.5.2:

VEB				SVEB			
TP	1509	Acc	0.989155	TP	775	Acc	0.993725
TN	10713	Sen	0.880397	TN	11577	Sen	0.855408
FP	121	Spe	0.988831	FP	65	Spe	0.994417
FN	205	Ppr	0.925767	FN	131	Ppr	0.922619

Tab. 4.5.2 - Prestazioni dell'algoritmo di classificazione in eventi VEB e SVEB
(TP: vero positivo, TN: vero negativo, FP: falso positivo, FN: falso negativo) [8]

Classificazione personalizzata - selezionati 300 dati di Holter di pazienti reali, della durata di circa 24 ore ciascuno, dal *Navy General Hospital di Pechino* per il processo di apprendimento online e impostata la frequenza di campionamento dei dati a 200 Hz (poi modificata a 360 Hz, durante il processo di classificazione, per adeguarla a quella dei dati del *MIT-BIH*) sono stati rilevati 136 ECG di pazienti che contenevano battiti cardiaci SVEB e altri 164 che contenevano battiti cardiaci VEB; considerata l'eccessiva lunghezza dei dati, i medici hanno segnato solo alcuni battiti cardiaci anomali e fatto una diagnosi su essi.

Aggiornando il modello grazie al metodo introdotto da questo studio, otteniamo un modello di classificazione personalizzato automatico per ciascun paziente e un tasso di accuratezza della classificazione del 88%, decisamente maggiore del 76% ottenuto utilizzando la classificazione di base.

Efficienza del programma - il programma è stato eseguito utilizzando, in successione, le 3 diverse GPU NVIDIA citate e sono state confrontate le efficienze; i vantaggi dell'elaborazione parallela delle GPU si sono rivelati tanto maggiori con l'aumento dei dati richiesti per l'elaborazione, nonostante le limitazioni imposte dall'hardware.

Per quanto riguarda l'estrazione delle caratteristiche del segnale ECG, la GPU modello GTX620 - la meno performante delle 3 - ha migliorato l'efficienza del metodo DOM di circa 28 volte, rispetto all'utilizzo della sola CPU, durante l'elaborazione simultanea dei 9 gruppi di dati utilizzati nell'esperimento.

Per quanto riguarda la formazione del modello, l'impatto sull'efficienza del programma dovuto al numero di thread in ciascun blocco e all'utilizzo della memoria condivisa è stato evidente, anche limitandosi all'utilizzo della GPU modello GTX620, dotata di un'unica memoria condivisa contenente 48 CUDA cores.

Per quanto riguarda la classificazione del set di dati del battito cardiaco, ottenuta utilizzando le 8 caratteristiche della forma d'onda mostrate nella Tabella 4.5.1, sono state testate l'efficienza del GRNN

parallelo basato sulla GPU modello GTX620 e quella del GRNN seriale basato sulla CPU su 10 set di dati caratterizzati da dimensioni crescenti, ottenendo i risultati mostrati in Figura 4.5.4:

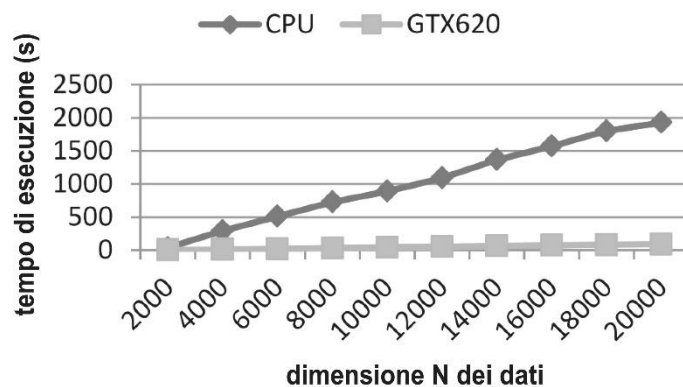


Fig. 4.5.4 - Confronto dell'efficienza del GRNN basato su CPU e GPU [8]

Infine, sono state messe a confronto la CPU e le 3 GPU per differenti dimensioni dei dati, ottenendo un aumento di circa 450 volte della velocità delle prestazioni utilizzando la GPU modello GTX780Ti; i risultati sono mostrati in Figura 4.5.5:

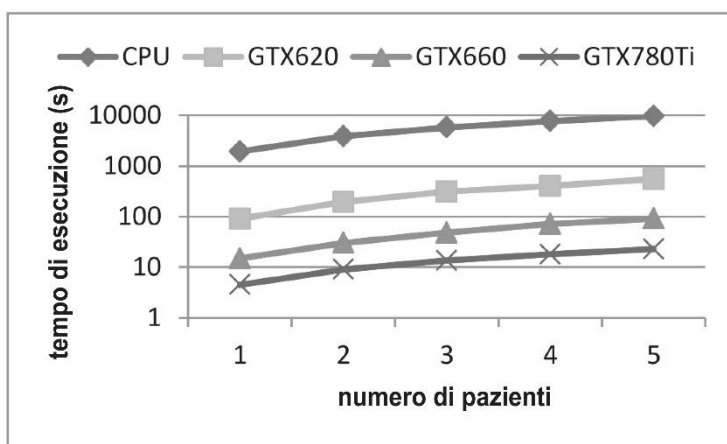


Fig. 4.5.5 - Confronto dell'efficienza del GRNN basato su hardware diversi [8]

4.5.4 Discussione

Il GRNN parallelo basato su GPU, proposto da questo studio, ha raggiunto un'accuratezza del 95% nel database dell'aritmia del MIT-BIH, che si rivela inferiore a quella raggiunta da alcuni modelli in studi precedenti; tuttavia, il confronto sulle metriche standard con i 4 studi più importanti in letteratura regge bene, soprattutto per quanto riguarda la sensibilità in SVEB, che si rivela significativamente più alta.

Il GRNN regge bene anche il confronto con altre reti neurali note in letteratura, sebbene alcune dimostrino una precisione maggiore, per diversi motivi (in caso di necessità di aggiornamento del modello, non vanno coinvolti tutti i campioni del nuovo set di addestramento, ma vanno inseriti i nuovi campioni nel solo strato di pattern e rimossi i vecchi campioni; ha solo neuroni lineari, nessun neurone competitivo, perciò può essere elaborato in parallelo facilmente) che portano a preferirlo come modello di classificazione personalizzata.

Nell'applicazione pratica, il GRNN parallelo basato su GPU continuerà ad aggiornarsi in base ai dati ECG specifici di ogni paziente, portando l'accuratezza media di VEB e SVEB all'88%, superiore di ben un 12% rispetto all'accuratezza raggiunta col modello fisso. Alcuni modelli proposti da studi precedenti hanno raggiunto un'accuratezza del 90%, ma tali studi si sono basati unicamente sui dati dell'aritmia del MIT-BIH, mentre i dati del presente studio provengono da un ospedale dove non è stato effettuato alcun trattamento preliminare e possono quindi comparire errori (nel processo di segmentazione del battito cardiaco, nell'estrazione e classificazione delle caratteristiche ecc.) che vanno a incidere ovviamente sulle prestazioni.

L'accuratezza della classificazione del modello GRNN, si è detto, dipende fortemente dalla copertura dei campioni nello strato di pattern, ma l'aumento di dimensioni di tale strato provoca un'alta pressione computazionale sul programma: per far fronte a questo problema, l'utilizzo dei molti core di elaborazione di una GPU e del framework CUDA ha prodotto un'accelerazione efficiente e stabile. Utilizzando la GPU modello GTX620, per estrarre le caratteristiche del segnale ECG, elaborando simultaneamente i 9 gruppi di dati utilizzati, è bastato circa 1 secondo, mentre per addestrare il modello, utilizzando un'unica memoria condivisa e - ad esempio - 192 thread per blocco, sono bastati meno di 2 secondi; se fosse stata utilizzata la sola CPU, questi tempi sarebbero aumentati di 10 volte.

I dati ECG giornalieri di un paziente contengono oltre centomila battiti cardiaci: utilizzando il GRNN seriale occorrono più di 30 minuti per classificarli; utilizzando il GRNN parallelo sono sufficienti 90 secondi (con la GPU modello GT620), 15 secondi (con la GPU modello GT660) oppure 5 secondi (con la GPU modello GT780Ti).

4.5.5 Conclusioni

L'algoritmo parallelo proposto in questo studio migliora l'efficienza dell'algoritmo seriale di circa 100 volte: utilizzando un comune PC con una GPU, i medici possono quindi risparmiare una notevole quantità di tempo. Con l'ulteriore sviluppo dell'elettronica medica, l'aumento del tempo di registrazione di un Holter e della frequenza di campionamento, nei database si accumuleranno sempre più dati e sarà necessario raggiungere velocità di prestazione sempre più elevate: l'algoritmo parallelo basato su GPU ha il potenziale per vincere questa sfida, senza la necessità di utilizzare un server informatico su larga scala e riducendo quindi i costi di calcolo in ospedale.

4.6 “Elettrocardiografia seriale per rilevare patologie cardiache emergenti o aggravanti: un approccio di apprendimento profondo”

(Agnese Sbrollini, Marjolein C. De Jongh, C. Cato Ter Haar, Roderick W. Treskes, Sumche Man,
Laura Burattini e Cees A. Swenne - febbraio 2019)

4.6.1 Scopo

Il confronto seriale dell'ECG, realizzato mediante ispezione visiva delle differenze tra un ECG di recente produzione e un ECG prodotto in precedenza, è una pratica clinica comunemente eseguita dai cardiologi, al fine di rilevare patologie o verificare l'efficacia di una terapia o un intervento.

Le differenze tra ECG possono essere dovute a un cambiamento clinico, ma possono anche avere un'origine fisiologica (l'ECG di un paziente cambia con l'età, il peso, la pressione sanguigna, la frequenza respiratoria, lo stress mentale e la posizione del corpo) o tecnica (il posizionamento non corretto degli elettrodi); le differenze dovute a un cambiamento clinico costituiscono i “dati di interesse” dell'elettrocardiografia seriale, mentre quelle di origine fisiologica o tecnica ne costituiscono il “rumore”; tale rapporto segnale-rumore è di grande importanza, indipendentemente dal fatto che l'analisi seriale venga realizzata mediante ispezione visiva o analisi al computer.

Alcuni attuali software commerciali per l'analisi automatizzata dell'ECG - come, ad esempio, GLASGOW - supportano l'interpretazione seriale dell'elettrocardiografia, ma quest'ultima non ha ancora raggiunto il livello di sofisticazione e prestazioni consolidate degli algoritmi per l'analisi automatizzata del singolo ECG; oltretutto, gli attuali algoritmi per l'analisi seriale dell'ECG sono rigidi e basati su regole: è necessario un algoritmo più flessibile e con capacità di apprendimento automatico, caratteristica la cui potenzialità nella previsione delle patologie cardiache è stata dimostrata da diversi studi recenti.

Lo scopo di questo studio è presentare un nuovo approccio, che genera reti neurali automatizzate specifiche del problema al fine di diagnosticare patologie cardiache emergenti o aggravanti, unendo così la metodologia di classificazione dell'apprendimento profondo con l'elettrocardiografia seriale; tale approccio è stato convalidato calcolando le sue prestazioni nel rilevamento di insufficienza cardiaca emergente in pazienti post-infarto e nel rilevamento di ischemia acuta in pazienti con un'occlusione coronarica completa, improvvisa e di breve durata; sono stati infine confrontati i risultati ottenuti analizzando le medesime popolazioni con la rete neurale appositamente sviluppata e con la regressione logistica standard.

Metodo per costruire una rete neurale di apprendimento profondo per l'elettrocardiografia seriale

Selezione delle caratteristiche - Per ciascun paziente, sono stati confrontati due ECG digitali standard a riposo a 12 derivazioni: un ECG basale iniziale (BLECG) e un ECG di follow-up (FUECG); dopo la conversione di ogni ECG in un VCG e il calcolo di un battito medio coerente, sono state calcolate le 13 caratteristiche VGC che rappresentano insieme le principali proprietà elettriche cardiache:

1. *durata QRS*, collegata alla conduzione intraventricolare;
2. *intervallo QT*, collegato alla conduzione intraventricolare e alla durata del potenziale d'azione;
3. *ampiezza massima QRS*, collegata alla massa ventricolare;
4. *ampiezza massima dell'onda T*, sensibile, ad esempio, ad anomalie ischemiche e elettrolitiche;
5. *grandezza del vettore dell'integrale QRS*, indice di dispersione nella depolarizzazione;
6. *grandezza del vettore dell'integrale dell'onda T*, indice di dispersione nella ripolarizzazione;
7. *complessità QRS*, misura della complessità del processo di depolarizzazione;
8. *complessità dell'onda T*, misura della complessità del processo di ripolarizzazione;
9. *vettore del gradiente ventricolare*, misura della eterogeneità della distribuzione morfologica del potenziale d'azione;
10. *angolo spaziale QRS-T*, caratterizzante la concordanza/discordanza dell'ECG;
11. *frequenza cardiaca*, collegata all'attività del sistema nervoso autonomo;
12. *vettore del punto J*, che si altera con l'ischemia ventricolare;
13. *simmetria dell'onda T* (calcolata come il rapporto dell'area tra l'apice e la fine dell'onda T con l'area tra il punto J e la fine dell'onda T), che si altera con l'ischemia ventricolare.

È difficile immaginare che la funzione elettrica cardiaca possa cambiare senza causare un cambiamento in una o più delle 13 caratteristiche VGC descritte, così, sottraendo le 13 caratteristiche del BLECG VCG dalle corrispondenti caratteristiche del FUECG VCG, sono state ottenute le caratteristiche di differenza elencate nella Tabella 4.6.1, che servono come input per il metodo di classificazione di apprendimento profondo descritto di seguito.

caratteristica	abbreviazione	unità di misura	descrizione
1	$\Delta QRSdur$	ms	differenza della durata QRS
2	ΔQT	ms	differenza dell'intervallo QT
3	$\Delta QRSmax $	μV	differenza dell'ampiezza massima del vettore QRS
4	$\Delta Tmax $	μV	differenza dell'ampiezza massima del vettore T
5	$\Delta QRSintg $	mV·ms	differenza della grandezza del vettore dell'integrale QRS
6	$\Delta Tintg $	mV·ms	differenza della grandezza del vettore dell'integrale dell'onda T
7	$\Delta QRSmplx$	%	differenza della complessità QRS
8	$\Delta Tmplx$	%	differenza della complessità dell'onda T
9	$ \Delta VG $	mV·ms	differenza della grandezza del vettore del gradiente ventricolare
10	$ \Delta SA $	°	differenza della grandezza dell'angolo spaziale QRS-T
11	ΔHR	bpm	differenza di frequenza cardiaca
12	$ \Delta J $	μV	differenza della grandezza del vettore del punto J
13	$\Delta Tsym$	%	differenza della simmetria dell'onda T

Tab. 4.6.1 - Caratteristiche ottenute sottraendo le 13 caratteristiche del BLECG VCG dalle corrispondenti caratteristiche del FUECG VCG; nelle caratteristiche dove può verificarsi la pseudo-normalizzazione viene considerato il valore assoluto della differenza [9]

Procedura ripetuta di strutturazione e apprendimento per la costruzione di reti neurali - Ai fini dell'apprendimento e dei test, sono stati utilizzati database ECG di pazienti con stato clinicamente stabile noto, denominati *controlli*, e di pazienti con sviluppo patologico noto durante il follow-up, denominati *casi*; tali database sono stati suddivisi equamente e casualmente in set di dati di apprendimento e di test, contenenti dati sia dei controlli che dei casi; i set di dati di apprendimento sono stati quindi ulteriormente suddivisi per l'80% in un set di dati di addestramento e per il 20% in un set di dati di convalida.

L'algoritmo di classificazione di apprendimento profondo oggetto di questo studio consiste in una rete neurale artificiale (NN) supervisionata dalle seguenti caratteristiche:

- 13 ingressi (uno per ogni caratteristica di differenza)
- 1 uscita;
- valori di output da 0 a 1, con 0 che rappresenta una classificazione di controllo e 1 una classificazione di caso;
- valori intermedi indice di una classificazione incerta, da elaborare ulteriormente utilizzando una soglia di decisione caso/controllo;
- neuroni con pesi e bias tra -1 e +1;
- funzioni di attivazione sigmoidi;
- architettura creata in modo dinamico utilizzando una nuova procedura ripetuta di strutturazione e apprendimento (RS&LP) sviluppata allo scopo.

L'algoritmo prevede una configurazione iniziale di uno strato nascosto con 1 neurone (numero minimo di neuroni per strato) che viene inizializzato con pesi e bias casuali; il numero massimo di strati nascosti è impostato su 3, mentre non è impostato un numero massimo di neuroni per strato; l'architettura della NN può essere rappresentata da un vettore orizzontale in cui il numero di elementi rappresenta il numero di strati e il valore numerico in ciascun elemento rappresenta il numero di neuroni nello strato corrispondente.

Convenzionalmente, per una data architettura NN, l'algoritmo di apprendimento regola pesi e bias dei neuroni secondo il *metodo dei gradienti coniugati scalati*, allo scopo di ottimizzare la classificazione del set di addestramento minimizzando una funzione di errore di addestramento, calcolata come somma normalizzata delle differenze al quadrato tra risultati stimati e valori di classificazione reali; allo stesso modo, per il set di dati di convalida viene calcolata una funzione di errore di convalida.

In questo algoritmo di apprendimento, invece, le funzioni di errore di addestramento e di errore di convalida contengono entrambe pesi, allo scopo di compensare la sproporzione tra il numero di casi e di controlli; come pesi, sono assegnati l'inverso della prevalenza dei casi e dei controlli nel set di dati. La fase di apprendimento termina quando la funzione di errore di convalida inizia ad aumentare.

L'algoritmo di apprendimento convenzionale è integrato nella RS&LP sviluppata e descritta nel diagramma di flusso di Figura 4.6.1; tale procedura presuppone che ogni nuova architettura contenga la precedente più un nuovo neurone, e applica ricorsivamente i seguenti 3 passaggi:

Fase 1: determinazione delle possibili nuove architetture;

Fase 2: inizializzazione di nuovi neuroni e apprendimento di possibili nuove architetture;

Fase 3: selezione della nuova NN.

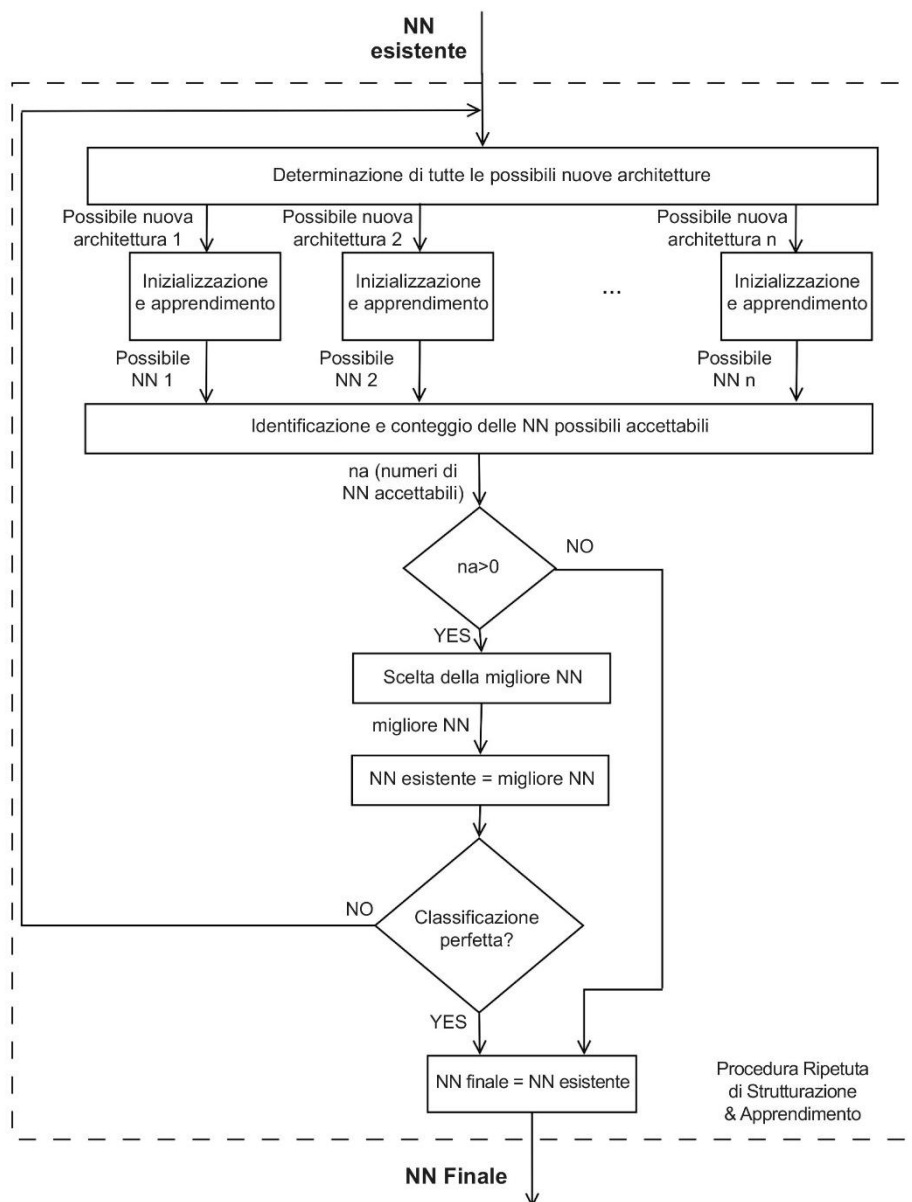


Fig. 4.6.1 - Diagramma di flusso della procedura ripetuta di strutturazione e apprendimento (RS&LP) per costruire una rete neurale artificiale per l'analisi seriale degli ECG [9]

Al termine della Fase 3, la procedura ricomincia dalla Fase 1; la procedura termina solo quando viene soddisfatto un criterio di arresto.

Fase 1: Determinazione delle possibili nuove architetture. In ogni ciclo di strutturazione (vedere Figura 4.6.2), possibili nuove architetture sono costruite strategicamente aggiungendo un neurone alla NN esistente; questo può essere fatto aggiungendo il neurone a uno strato nascosto esistente o creando un ulteriore strato nascosto, costituito dal nuovo neurone, con i seguenti vincoli:

- il numero massimo di strati nascosti è 3;
- il numero di neuroni in un dato strato nascosto non può essere maggiore del numero di neuroni nello strato nascosto precedente.

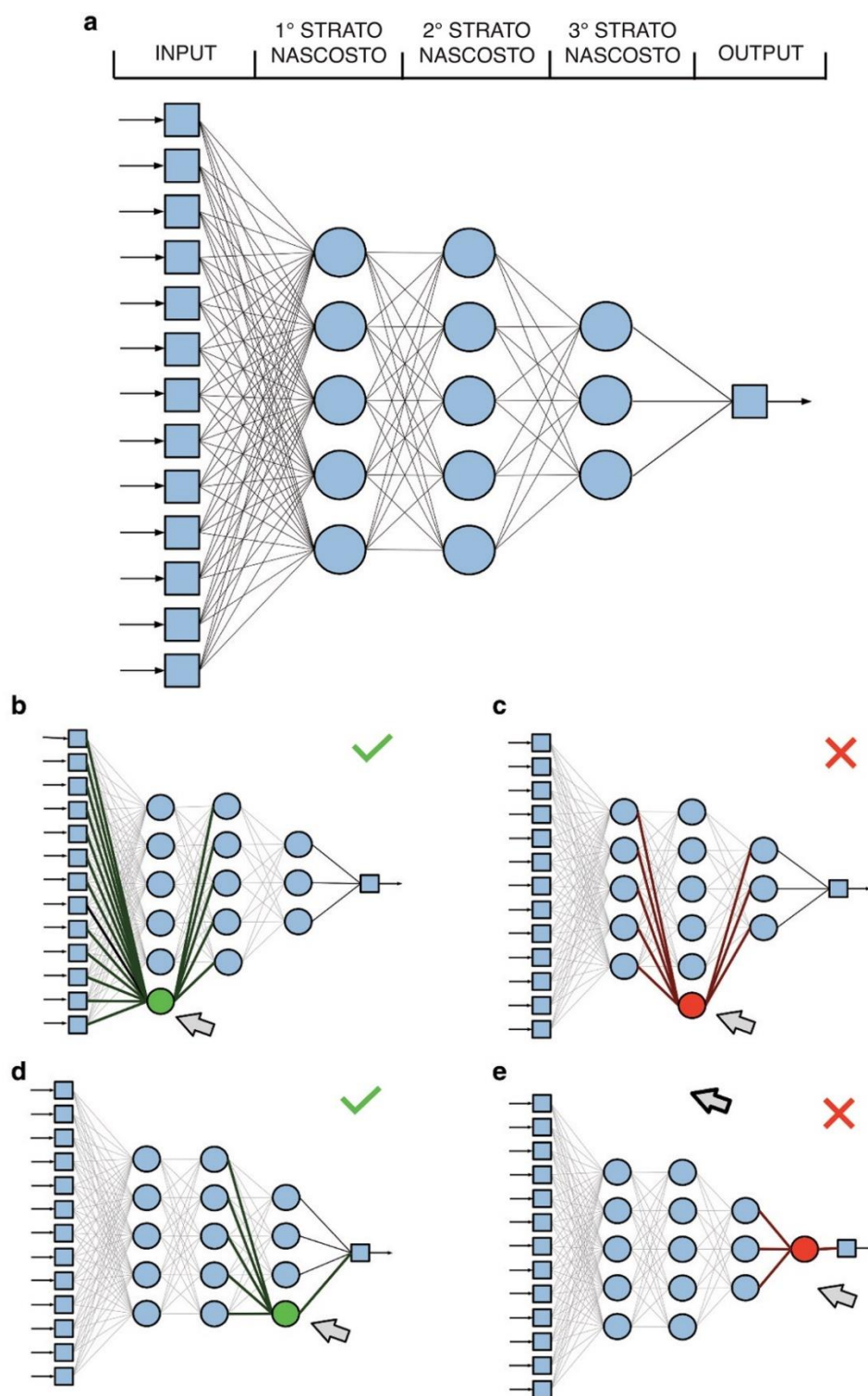


Fig. 4.6.2 - Esempio di determinazione delle possibili nuove architetture di rete neurale (NN) che possono essere generate da una data NN (a) emersa nel corso della procedura ripetuta di strutturazione e apprendimento (RS&LP).

La nuova architettura consisterà nell'attuale NN più un neurone aggiuntivo.

- (b) il primo tentativo di creare una nuova architettura consiste nell'aggiungere un neurone al primo strato nascosto: questa architettura è possibile;
- (c) il secondo tentativo consiste nell'aggiungere un neurone al secondo strato nascosto: questa architettura non è consentita, perché il secondo strato nascosto risulta così costituito da più neuroni rispetto al primo strato nascosto;
- (d) il terzo tentativo consiste nell'aggiungere un neurone al terzo strato nascosto: questa architettura è possibile;
- (e) il quarto tentativo consiste nel creare un nuovo strato nascosto con il neurone aggiuntivo: questa architettura non è consentita, perché il numero di strati è limitato a 3.

Su quattro tentativi, due hanno quindi successo (b, d) e saranno valutati nella successiva fase di apprendimento. [9]

Fase 2: Inizializzazione di nuovi neuroni e apprendimento di possibili nuove architetture. Tutte le possibili nuove architetture mantengono i pesi e i bias dei neuroni della NN esistente; il solo nuovo neurone è inizializzato con pesi e bias casuali. Una possibile nuova architettura è accettabile solo se i nuovi neuroni aumentano le prestazioni di addestramento (ovvero diminuiscono l'errore di addestramento) dopo una iterazione; in caso contrario, l'architettura subisce una nuova inizializzazione dei neuroni o viene rifiutata dopo 500 inizializzazioni. Tutte le possibili nuove architetture accettate sono sottoposte al processo di apprendimento convenzionale, al termine del quale, se il loro errore di validazione risulta maggiore dell'errore di validazione della NN esistente si ha un fallimento, mentre se risulta minore o uguale si ha un successo. In caso di fallimento, la possibile nuova NN viene re-inizializzata (al massimo 10 volte) o rifiutata. Tutte le possibili nuove architetture potrebbero essere respinte: in tal caso, la NN esistente viene mantenuta come finale e la RS&LP viene fermata (*primo criterio di arresto*).

Fase 3: Selezione della nuova NN. Se nella Fase 2 vengono generate con successo più possibili NN, quella caratterizzata dall'errore di convalida più basso viene aggiornata e diventa la nuova NN esistente. Una volta selezionata una nuova NN esistente, la procedura ricomincia, oppure si interrompe se non si sono verificati errori di classificazione nell'insieme di dati di addestramento o di convalida (*secondo criterio di arresto*, introdotto per prevenire la perdita di generalizzazione dovuta a *overfitting*).

Ottimizzazione della rete neurale - Eseguendo due volte la procedura sullo stesso set di dati di apprendimento, saranno generate NN diverse, a causa dell'inizializzazione casuale dei neuroni. Nell'implementazione eseguita in questo studio, vengono generate 100 NN alternative; per ciascuna di esse, la caratteristica operativa del ricevitore (ROC) si ottiene variando la soglia di decisione caso/controllo sul set di dati di apprendimento, e viene quindi calcolata l'area sotto la curva (AUC); viene infine selezionata la NN caratterizzata dalla più grande AUC di apprendimento.

Test clinici della rete neurale

La RS&LP sviluppata per il presente studio è stata testata costruendo NN per due diversi database ECG:

- un *database di insufficienza cardiaca (HFDB)* avente le seguenti caratteristiche:

- è composto da ECG selezionati dal database digitale ECG del *Leiden University Medical Center*;
- come BLECG è stato selezionato un ECG di routine, eseguito almeno 6 mesi dopo l'infarto e quando i pazienti erano clinicamente stabili senza alcun segno di insufficienza cardiaca; i pazienti che sono rimasti stabili sono stati selezionati come controlli;
- come FUECG è stato selezionato un ECG di routine registrato circa 1 anno dopo il BLECG o l'ECG eseguito quando i pazienti si erano presentati per la prima volta in ospedale con questa

nuova patologia emersa; i pazienti che hanno sviluppato insufficienza cardiaca cronica sono stati selezionati come casi;

- contiene 128 coppie ECG (47 casi e 81 controlli);
- è stato suddiviso casualmente in un set di dati di apprendimento (64 coppie ECG: 24 casi e 40 controlli) e in un set di dati di test (65 coppie ECG: 24 casi e 41 controlli); il primo set è stato ulteriormente suddiviso in un set di dati di addestramento (54 coppie ECG: 20 casi e 34 controlli) e in un set di dati di validazione (10 coppie ECG: 4 casi e 6 controlli);

- un *database di ischemia (IDB)* avente le seguenti caratteristiche:

- è composto da ECG selezionati rispettivamente dal database digitale ECG del *Leiden University Medical Center* (controlli) e dal database *ECA STAFF III* (casi);
- come BLECG e FUECG sono state scelte, rispettivamente, due registrazioni ECG digitali effettuate a circa un anno di distanza in pazienti ambulatoriali del reparto di cardiologia, selezionati come controlli; i pazienti selezionati come casi presentavano angina stabile, quindi sottoposti a angioplastica coronarica;
- contiene 482 coppie ECG (84 casi e 398 controlli);
- è stato suddiviso casualmente in un set di dati di apprendimento (241 coppie ECG: 42 casi e 199 controlli) e in un set di dati di test (241 coppie ECG: 42 casi e 199 controlli); il primo set è stato ulteriormente suddiviso in un set di dati di addestramento (202 coppie ECG: 35 casi e 167 controlli) e in un set di dati di validazione (39 coppie ECG: 7 casi e 32 controlli).

Tutti gli ECG di entrambi i database sono stati analizzati dal *Leiden ECG Analysis and Decomposition Software*, che converte un ECG a 12 derivazioni in un VCG, calcola il battito medio coerente e determina l'insorgenza e l'offset del QRS (punto J) e l'offset dell'onda T; due analisti ECG indipendenti hanno esaminato i punti di riferimento ECG rilevati automaticamente e li hanno modificati quando necessario; utilizzando questi punti di riferimento, sono state calcolate le 13 caratteristiche di differenza.

Confronto della rete neurale con altri metodi

Per addestrare una NN calcolata con il metodo standard (NN_{SM}) con una struttura fissa serve una sola fase di addestramento, secondo l'algoritmo di apprendimento, mentre per addestrare una NN calcolata con RS&LP ($NN_{RS\&LP}$) servono molte fasi di apprendimento, alternate a fasi di strutturazione.

Per confrontare i due metodi, abbiamo addestrato la NN_{SM} caratterizzata dalla stessa architettura della $NN_{RS\&LP}$ finale nel modo convenzionale, cioè applicando una sola fase di addestramento, e utilizzando il medesimo algoritmo dei gradienti coniugati scalati; la prestazione della $NN_{RS\&LP}$ è stata quindi comparata

con quella di una regressione logistica standard (LR), costruita utilizzando i set di dati di apprendimento HFDB e IDB, dove casi e controlli sono stati ponderati inversamente alla loro prevalenza. Se alimentata con le 13 caratteristiche di differenza, la regressione logistica standard calcola, utilizzando il set di dati di apprendimento, una funzione discriminante dove 0 rappresenta un controllo e 1 un caso.

Statistiche

Le prestazioni di $NN_{RS\&LP}$, NN_{SM} e LR sono state quantificate dalle curve ROC dei set di dati di apprendimento, di validazione e di test in termini di AUC, intervalli di confidenza al 95% (CI) e accuratezze diagnostiche (ACC, calcolate nel punto di pari sensibilità e specificità). La significatività statistica è stata fissata a 0,05.

Implementazione

La programmazione è stata effettuata in MATLAB R2017a (The MathWorks, Natick, MA, USA). Il diagramma di flusso di RS&LP è rappresentato nella Figura 4.6.1, che mostra la sequenza concettuale delle decisioni necessarie per raggiungere la NN finale.

4.6.3 Risultati

A titolo di esempio, la Figura 4.6.3 mostra come, utilizzando la RS&LP con l'IDB e partendo dall'architettura iniziale [1], si costruiscano in modo dinamico varie NN alternative, arrivando all'architettura finale [19 9 9].

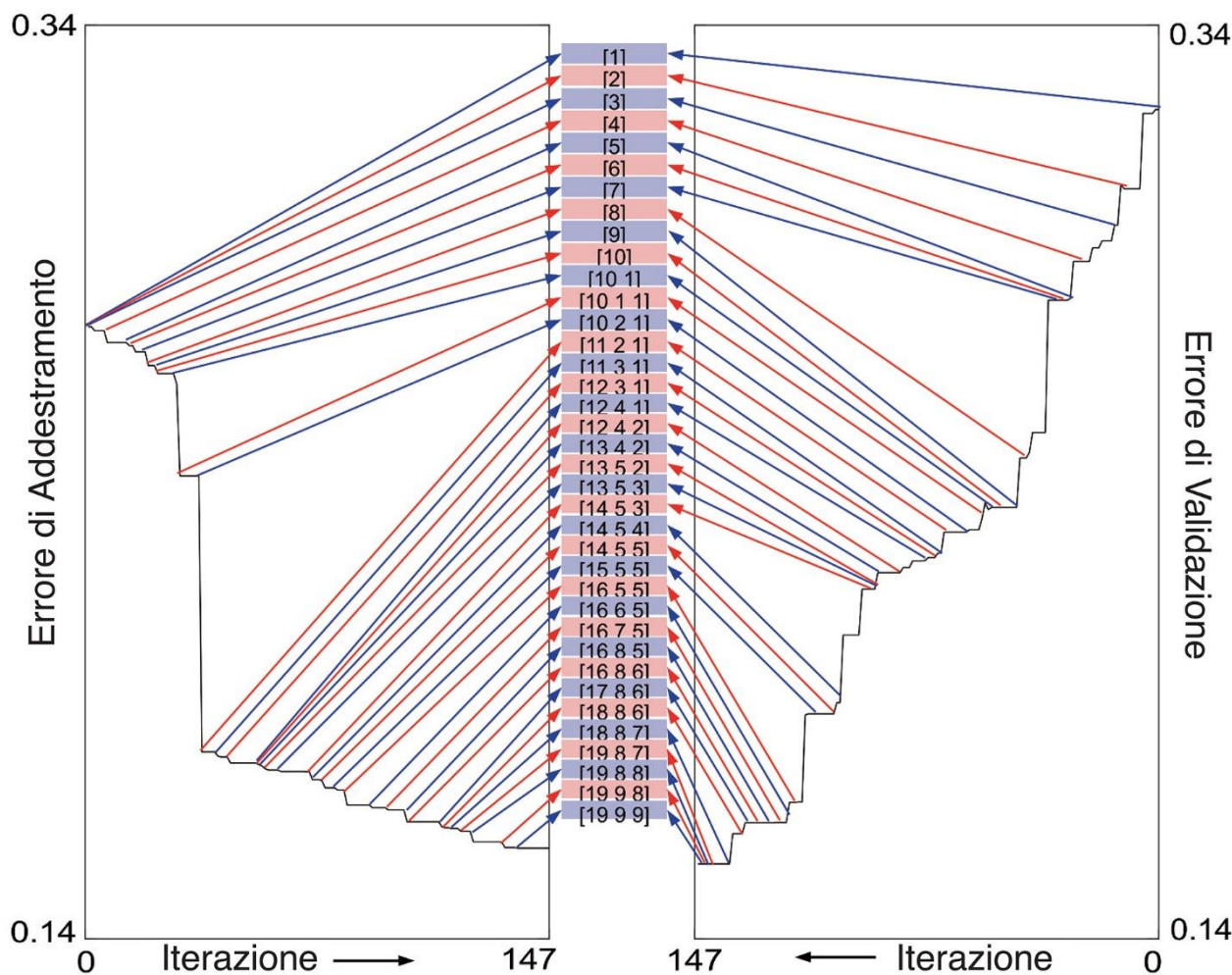


Fig. 4.6.3 - Esempio di costruzione dinamica di una rete neurale (NN) mediante la RS&LP utilizzando il database di ischemia (IDB) [9]

Attraverso 147 iterazioni di apprendimento dell'algoritmo dei gradienti coniugati scalati, vengono create 37 nuove architetture. Il pannello di sinistra mostra l'errore di addestramento, che diminuisce in modo monotono; alcune architetture non contribuiscono a ridurlo (ad esempio, la [12 4 2]), altre invece lo riducono fortemente (ad esempio, la [10 2 1]). Il pannello di destra mostra l'errore di validazione, che diminuisce anch'esso in modo monotono, salvo in due situazioni, corrispondenti all'inizializzazione delle architetture [2] e [10 1]. RS&LP si arresta quando la classificazione di convalida raggiunge il 100% di correttezza, in corrispondenza dell'architettura [19 9 9].

La Tabella 4.6.2 riporta le caratteristiche di $NN_{RS\&LP}$, NN_{SM} e LR per i due database HFDB e IDB, ottenute col metodo di apprendimento profondo presentato in questo studio.

	Architettura		HFDB [16 13 12]	IDB [11 9 1]
NN _{RS&LP}	Apprendimento	AUC (%)	99	98
	Test	AUC (%)	84	83
		CI (%)	[73-95]	[75-91]
		ACC (%)	75	76
NN _{SM}	Apprendimento	AUC (%)	86	77
	Test	AUC (%)	83	73
		CI (%)	[72-94]	[60-87]
		ACC (%)	75	67
LR	Apprendimento	AUC (%)	89	88
	Test	AUC (%)	61	77
		CI (%)	[46-75]	[68-86]
		ACC (%)	54	71

Tab. 4.6.2 - Caratteristiche di NN_{RS&LP}, NN_{SM} e LR per i database HFDB e IDB [9]

Le architetture NN_{RS&LP} erano caratterizzate da 3 strati, l'HFDB da 41 neuroni totali e l>IDB da 21 neuroni totali; HFDB e IDB hanno prestazioni comparabili in termini di AUC e ACC; entrambe le NN_{RS&LP} indicate nella tabella hanno discriminato in modo efficiente (AUC ≥ 83%, ACC ≥ 75%) i pazienti con stato clinico alterato.

Le architetture NN_{SM} (AUC ≥ 73%, ACC ≥ 67%) e LR (AUC ≥ 61%, ACC ≥ 54%) hanno fornito prestazioni inferiori rispetto alle NN_{RS&LP} per entrambi i database; tale risultato è visualizzato nella Figura 4.6.4, in cui le curve ROC relative a NN_{RS&LP} sono generalmente superiori rispetto a quelle relative a NN_{SM} e LR.

A causa delle dimensioni limitate dei set di dati di test (65 coppie ECG per HFDB e 241 coppie per IDB), il CI relativo alle architetture NN_{RS&LP} è rimasto relativamente ampio (il 22% per HFDB e il 16% per IDB).

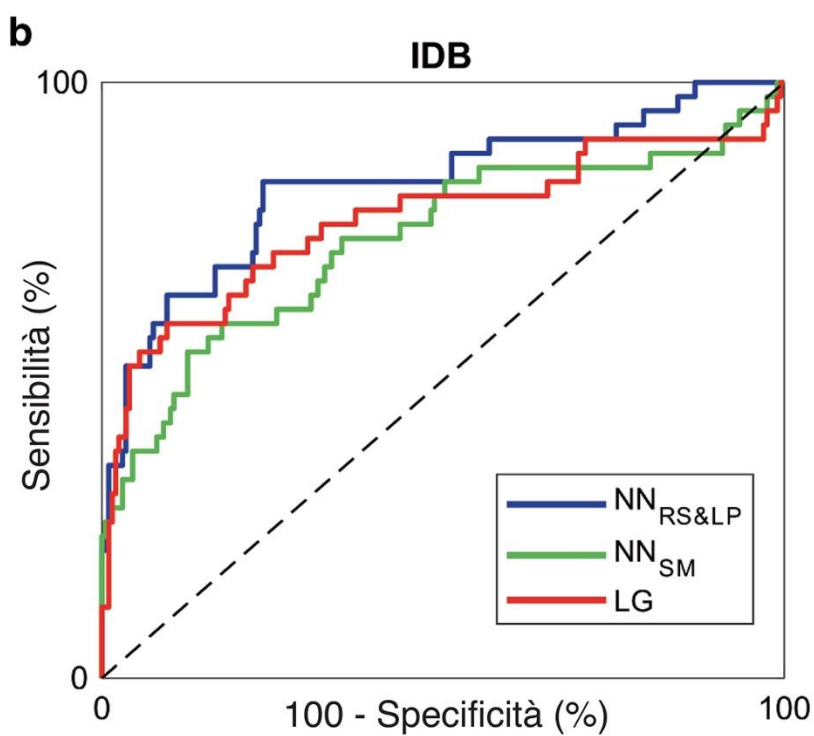
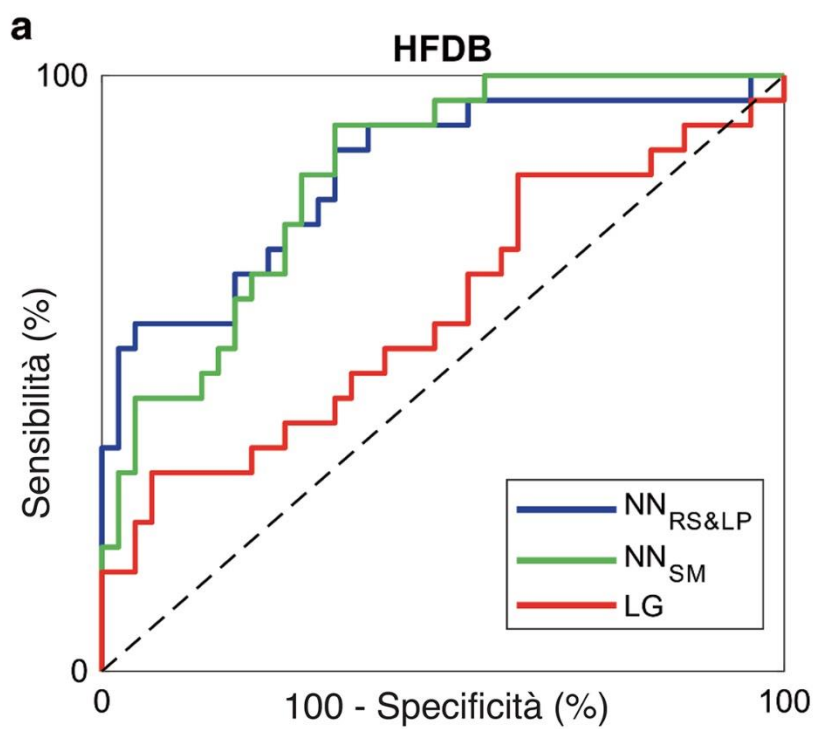


Fig. 4.6.4 - Curve ROC dei risultati dei test ottenute con le NN calcolate con RS&LP (linee blu), con le NN calcolate col metodo standard (linee verdi) e con le NN calcolate con la regressione logistica (linee rosse), utilizzando sia l'HFDB (quadro **a**), sia l>IDB (quadro **b**) [9]

4.6.4 Discussione

Diversamente dagli attuali algoritmi per l'elettrocardiografia seriale basata su regole, l'approccio di apprendimento profondo proposto in questo studio considera diverse caratteristiche di input in grado di variare (indipendentemente o in modo relativo) durante l'emergere o l'aggravarsi di qualsiasi patologia cardiaca.

Il cuore di tale approccio è la nuova RS&LP descritta, la quale:

- crea dinamicamente una NN specifica per un problema specifico, mediante l'alternanza iterativa di strutturazione e apprendimento, mantenendo l'effetto di apprendimento della precedente iterazione in ogni nuova struttura;
- integra un algoritmo di correzione del peso per adattarsi alla sproporzione tra le classi, particolarmente utile in applicazioni cliniche in cui il numero di controlli è superiore al numero di casi (come, ad esempio, nei database utilizzati nel presente studio);
- ha prodotto architetture NN a 3 strati con elevate prestazioni di apprendimento e test (vedere Tabella 4.6.2);
- è uno strumento potenzialmente utile in altri problemi di classificazione, in medicina e in altri campi.

Sulla base dei risultati ottenuti, si può concludere che la RS&LP ha prodotto NN ad alte prestazioni facilmente applicabili agli ECG seriali per riconoscere l'insufficienza cardiaca emergente nei pazienti post-infarto e l'ischemia acuta in pazienti con un'occlusione coronarica completa, improvvisa e di breve durata. Altre applicazioni cliniche nell'insufficienza cardiaca e nell'ischemia richiederanno tuttavia ulteriori ricerche:

- nell'insufficienza cardiaca emergente, i cambiamenti dell'ECG seriale potrebbero già verificarsi nella fase subclinica, di conseguenza l'analisi dell'ECG seriale potrebbe essere utilizzata come metodo di screening nei pazienti post-infarto;
- l'ischemia può essere rilevata, mediante analisi dell'ECG seriale, nello scenario delle ambulanze nel mondo reale, quando i pazienti vengono trasportati a causa del dolore toracico (probabilmente correlato all'ischemia coronarica acuta, che può portare a un infarto del miocardio) e dove può essere registrato il FUECG, potendo reperire il BLECG nei database ECG degli ospedali; il problema di classificazione si complica ulteriormente se i pazienti nell'ambulanza di controllo (senza ischemia) presentano altre patologie, le quali determinano cambiamenti nell'ECG diversi da quelli osservati nei pazienti IDB e che perciò richiedono la costruzione di una NN specifica, sulla base degli ECG seriali che rappresentano la combinazione specifica di pazienti con ischemia (casi) e pazienti senza ischemia, ma con altre patologie (controlli).

4.6.5 Conclusioni

Il metodo presentato in questo studio non è universalmente adatto per la costruzione di NN specifiche del problema per il confronto seriale di ECG, ma ha avuto successo in due applicazioni cliniche molto diverse: il rilevamento di insufficienza cardiaca emergente nei pazienti post-infarto e il rilevamento di ischemia acuta. Ulteriori studi basati su tale metodo potranno rivelare se è possibile costruire con successo altre NN specifiche del problema e anche se sarà possibile costruire una NN universale per rilevare qualsiasi cambiamento patologico nell'ECG.

Discussione e conclusioni

Le malattie cardiovascolari rappresentano oggi la principale causa di mortalità globale, oltre a costituire una delle principali cause della perdita di salute. Il numero globale di decessi causati da patologie del cuore e della circolazione sanguigna è passato dai 12,4 milioni del 1990 ai 19,8 milioni del 2022 [10]; anche in Italia le malattie del sistema circolatorio occupano il primo posto nella graduatoria delle cause di morte più frequenti, con oltre 227.000 decessi nell'anno 2020 [11].

L'importanza dell'individuazione quanto più precoce possibile dei sintomi di tali malattie, e della loro conseguente diagnosi, è quindi enorme, e l'ECG a 12 derivazioni svolge da anni un ruolo fondamentale in tal senso, insieme all'anamnesi del paziente e ai risultati clinici; l'utilizzo dell'interpretazione automatizzata degli ECG eseguita da software dedicati e dell'elettrocardiografia seriale, potendo ovviamente disporre di database costituiti da ECG interpretati, annotati e archiviati, fornisce un ulteriore supporto decisionale ai medici e permette di individuare anche patologie emergenti o che si manifestano con soluzione di continuità; incorporando in tali software algoritmi che implementano le reti neurali artificiali, le prestazioni dell'elettrocardiografia seriale in termini di sensibilità aumentano.

Nella rilevazione dell'infarto miocardico acuto, l'utilizzo combinato di ECG seriali e reti neurali artificiali ha evidenziato prestazioni superiori a quelle di un software di interpretazione "tradizionale" basato su due diverse regole, di un tirocinante e pure di un cardiologo esperto [4, 6]; solo ad alti livelli di specificità (99.8%), le prestazioni del cardiologo esperto sono risultate non statisticamente significative, ma cardiologi esperti possono comunque utilizzare tale analisi come "seconda opinione"; se poi si considera che nei reparti di emergenza degli ospedali lavorano spesso medici non troppo esperti, i vantaggi offerti da tale analisi sono evidenti.

Combinando nell'analisi seriale misurazioni sia di elettrocardiogrammi sia di vettorcardiogrammi, si ottengono risultati ancora migliori (una sensibilità del 69% a una specificità del 90%) [5]; l'utilizzo del VCG permette inoltre di ridurre il numero di variabili in ingresso alla rete neurale e può renderla meno sensibile all'influenza di fattori extracardiaci (ad es. posizionamento degli elettrodi, posizione del corpo), grazie alla tecnica di allineamento dei loop; la diffusione di questo tipo di analisi è però condizionata da un problema di *gold standard*: pochi interpreti umani hanno esperienza nell'analisi seriale dei loop VCG.

Gli studi più recenti in tema di reti neurali artificiali hanno poi portato a modelli di classificazione personalizzata, ovvero costruiti utilizzando le caratteristiche del battito cardiaco di ciascun paziente, e con capacità di apprendimento automatico; i relativi algoritmi sfruttano la sempre crescente potenza di calcolo dei personal computers e la disponibilità di database ECG di dimensioni sempre maggiori, e sono in grado di supportare ulteriormente l'elettrocardiografia seriale; tra questi:

- un algoritmo parallelo di classificazione del battito cardiaco (GRNN) basato sulla GPU di un personal computer [8], in grado di migliorare le prestazioni dell'algoritmo seriale "classico" di circa 100 volte;

- un algoritmo basato su una procedura ripetuta di strutturazione e apprendimento (RS&LP) [9] che, sfruttando la metodologia di classificazione dell'apprendimento profondo, permette di considerare caratteristiche di input in grado di variare durante l'emergere o l'aggravarsi di una patologia cardiaca ed è in grado di generare reti neurali artificiali; le prestazioni di tali reti - nel rilevamento di insufficienza cardiaca emergente in pazienti post-infarto e di ischemia acuta in pazienti con un'occlusione coronarica completa, improvvisa e di breve durata - si sono dimostrate elevate.

Ulteriori studi, rispetto a quelli attualmente presenti in letteratura, dovranno testare questi modelli di classificazione personalizzata in altre applicazioni cliniche; l'auspicio è quello di costruire una rete neurale artificiale "universale", in grado di rilevare qualsiasi cambiamento patologico nell'ECG.

In conclusione, si può affermare che la revisione della letteratura attuale in tema di elettrocardiografia seriale e di reti neurali artificiali utilizzate in campo medico evidenzia come il supporto fornito da queste ultime per la classificazione del battito cardiaco sia diventato imprescindibile, col passare degli anni e lo sviluppo dell'elettronica medica.

Una sempre crescente disponibilità di database ECG correttamente interpretati e catalogati costituisce evidentemente un fattore cruciale per la diagnosi precoce delle malattie cardiovascolari, causa di così tanti decessi ogni anno, nonché di una pressione sempre meno sostenibile sui sistemi sanitari mondiali. Tra le possibili azioni da attuare per tentare di migliorare la situazione, sono sicuramente utili campagne di prevenzione, al fine di sensibilizzare i cittadini sull'importanza di effettuare ECG con una certa regolarità: si potrebbe partire dal mondo del lavoro, da sempre osservatorio privilegiato per il monitoraggio della salute pubblica, dove già visite mediche periodiche sono previste per legge per le aziende.

È notizia di luglio 2023 che un'importante azienda specializzata in engineering & project management, con diverse sedi in Italia, ha effettuato delle sedute informative per tutti i propri dipendenti sulle malattie cardiovascolari, e in seguito uno screening, su base volontaria, per identificare i dipendenti a rischio; l'esempio di questa azienda virtuosa dovrebbe essere seguito da altre aziende, che potrebbero essere incentivate in tal senso - ad esempio - da sgravi fiscali previsti dalle leggi finanziarie.

Bibliografia

- [1] Frank H. Netter, M.D. *Atlante di Anatomia, Fisiopatologia e Clinica - Volume 1 "Cuore"*. Versione italiana - CIBA-GEIGY Edizioni, 1981
- [2] John R. Hampton. *ECG Facile* (Traduzione della 5^a edizione inglese di: *The ECG made easy*)
- [3] Gallo C, De Bonis M. *Reti Neurali Artificiali Tutorial (Draft)*. Dipartimento di Scienze Biomediche, Università degli Studi di Foggia
- [4] Heden B, Ohlin H, Rittner R, Edenbrandt L. *Acute myocardial infarction detected in the 12-lead ECG by artificial neural networks*. *Circulation* 1997; 96:1798-1802
- [5] Sunemark M, Edenbrandt L, Holst H, Soörnmo L. *Serial VCG/ECG Analysis Using Neural Networks*. *COMPUTERS AND BIOMEDICAL RESEARCH* 1998; 31:59-69
- [6] Ohlsson M, Öhlin H, Wallerstedt SM, Edenbrandt L. *Usefulness of Serial Electrocardiograms for Diagnosis of Acute Myocardial Infarction*. *Am J Cardiol*. 2001; 88:478-481
- [7] Harrison RF, Lee Kennedy R. *Artificial Neural Network Models for Prediction of Acute Coronary Syndromes Using Clinical Data From the Time of Presentation*. *Annals of Emergency Medicine* 2005; 46:431-439
- [8] Li P, Wang Y, He J, Wang L, Tian Y, Zhou T, Li T, Li J. *High-Performance Personalized Heartbeat Classification Model for Long-Term ECG Signal*. *IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING* 2017; 64:78-86
- [9] Sbrollini A, De Jongh MC, Ter Haar CC, Treskes RW, Man S, Burattini L, Swenne CA. *Serial electrocardiography to detect newly emerging or aggravating cardiac pathology: a deep-learning approach*. *BioMed Eng OnLine* 2019; 18:15
- [10] Mensah GA, Fuster GA, Murray CJL, Roth GA. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks Collaborators. *Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks, 1990-2022*. *J Am Coll Cardiol*. 2023; 82:2350-2473
- [11] Rapporto Istat *Cause di morte in Italia - Anno 2020*. Data di pubblicazione: 26 maggio 2023