

Università degli Studi di Padova



Facoltà di Ingegneria

**CLASSIFICAZIONE DI FORMAZIONI
TROMBOTICHE SU VALVOLE CARDIACHE
MECCANICHE BILEAFLET**

Tesi di Laurea Specialistica in Bioingegneria

Relatore: Ch.mo Prof. Andrea Bagno

Correlatori: Prof. Gino Gerosa

Prof. Vittorio Pengo

Ing. Roberto Buselli

Laureando: Andrea Cambi

Anno Accademico 2009/2010

...alla mia famiglia...

INDICE

SOMMARIO.....	9
INTRODUZIONE.....	11
1 IL CUORE.....	13
1.1 ANATOMIA DEL CUORE.....	13
1.2 IL CICLO CARDIACO.....	14
1.3 LE VALVOLE CARDIACHE.....	15
1.4 LE PRINCIPALI PATOLOGIE VALVOLARI.....	17
1.5 I TONI CARDIACI.....	18
2 LE PROTESI VALVOLARI CARDIACHE.....	21
2.1 LE PROTESI MECCANICHE.....	21
2.1.1 La Valvola St. Jude Regent.....	25
2.1.2 La Valvola Sorin Bicarbon Overline.....	26
2.2 LE PROTESI BIOLOGICHE.....	27
2.2.1 Gli ultimi sviluppi: impianto transcateretere della valvola aortica (TAVI)....	29
3 MATERIALI E METODI.....	31
3.1 IL PULSE DUPLICATOR.....	31
3.2 MYOTIS 3C.....	32
3.3 LO SPETTRO DI POTENZA.....	34
3.4 LE RETI NEURALI ARTIFICIALI.....	37
3.4.1 Le reti feed-forward e l'algoritmo di backpropagation.....	39
3.4.2 Aspetti implementativi.....	44
3.5 IL SOFTWARE RAPIDMINER.....	48

3.5.1 I classificatori bayesiani.....	49
3.5.2 I classificatori k-nn.....	50
4 LA CLASSIFICAZIONE IN VITRO.....	51
4.1 IL SET-UP SPERIMENTALE.....	51
4.2 APPLICAZIONE DELLE RETI NEURALI.....	58
4.2.1 Reti neurali a 257 ingressi.....	59
4.2.1.1 Reti neurali a 257 ingressi e 2 uscite.....	60
4.2.1.2 Reti neurali a 257 ingressi e 3 uscite.....	61
4.2.1.3 Reti neurali a 257 ingressi e 6 uscite.....	65
4.2.2 Reti neurali di dimensioni ridotte.....	68
4.2.2.1 Reti neurali a 2 uscite.....	71
4.2.2.2 Reti neurali a 3 uscite.....	73
4.3 APPLICAZIONE DI UN CLASSIFICATORE BAYESIANO.....	77
4.4 APPLICAZIONE DI UN CLASSIFICATORE K-NN.....	78
5 LA CLASSIFICAZIONE IN VIVO.....	83
5.1 MODALITA' DI SCELTA DEI PAZIENTI.....	83
5.2 APPLICAZIONE DELLE RETI NEURALI A 257 INGRESSI.....	84
5.3 APPLICAZIONE DELLE RETI NEURALI DI DIMENSIONI RIDOTTE.....	91
5.4 APPLICAZIONE DI UN CLASSIFICATORE BAYESIANO.....	94
5.5 APPLICAZIONE DI UN CLASSIFICATORE K-NN.....	96
5.6 ANALISI DEI RISULTATI.....	98
6 CONCLUSIONI E SVILUPPI FUTURI.....	101
APPENDICE A – SPETTRI DEI PAZIENTI.....	105

BIBLIOGRAFIA.....	121
RINGRAZIAMENTI.....	125

SOMMARIO

Il lavoro sperimentale realizzato per la presente tesi di laurea è consistito nella messa a punto di un nuovo metodo per il monitoraggio di valvole cardiache meccaniche. Come noto, i principali rischi per i portatori di questo tipo di protesi sono legati a possibili eventi tromboembolici che, oltre a compromettere la funzionalità del dispositivo, potrebbero avere conseguenze anche letali.

L'idea alla base del nuovo metodo di monitoraggio è quella di verificare se la presenza di formazioni trombotiche sulla valvola possano in qualche modo apportare una apprezzabile variazione del suono prodotto dalla valvola stessa. Come primo passo, dunque, si sono applicate formazioni trombotiche di diversa forma e di diverso peso ad una valvola cardiaca meccanica bileaflet (St. Jude Regent e Sorin Bicarbon Overline) della quale si è simulato il funzionamento mediante un *pulse duplicator* per acquisirne il suono *in vitro* con un fonocardiografo tradizionale. Successivamente, si sono sviluppati alcuni algoritmi di classificazione del segnale (spettri di potenza) in grado di identificare la condizione di funzionamento della valvola. Infine, si sono valutate le prestazioni dei classificatori addestrati *in vitro* nell'analizzare il database di dati acquisiti *in vivo* su pazienti dei reparti di Cardiologia e Cardiochirurgia del Policlinico di Padova.

INTRODUZIONE

Ogni anno nel mondo, gravi patologie a carico delle valvole cardiache native costringono circa 250000 persone ad interventi di sostituzione valvolare. Nonostante sia in crescita la tendenza all'utilizzo di valvole biologiche, più della metà delle protesi impiantate sono di tipo meccanico [1].

Le valvole biologiche possono essere di origine porcina o bovina, sono altamente biocompatibili e non trombogene ma peccano in fatto di durata: esse infatti incorrono in fenomeni di calcificazione e irrigidimento dei lembi valvolari che ne limitano la corretta funzionalità a circa 10 anni dall'intervento.

Le valvole meccaniche, invece, hanno durata decisamente superiore (anche 30 anni) e sono dunque maggiormente indicate nei soggetti con maggiore aspettativa di vita. Di contro, esse necessitano di un monitoraggio più attento, in quanto hanno la tendenza a formare trombi o un eccesso di tessuto endoteliale (panno) sulla superficie esposta al flusso sanguigno [2]. Tali eventualità ostacolano la corretta apertura e chiusura della valvola e possono costringere il paziente a sottoporsi ad un nuovo intervento di sostituzione valvolare. Inoltre, possono provocare eventi trombo-embolici con esiti talvolta letali.

Il paziente con valvola cardiaca meccanica (MHV), oltre a sottoporsi a vita ad una terapia anticoagulante orale (TAO), deve effettuare quasi settimanalmente esami del sangue dai quali, tramite l'osservazione di opportuni indici quali il tempo di protrombina (PT), si estrae un'indicazione indiretta della tendenza del sangue alla formazione di coaguli: ciò permette al medico di regolare la TAO.

L'effettivo movimento degli occlusori (*leaflet*) e la prestazione fluidodinamica non vengono mai valutate, se non in occasione degli eco-doppler di controllo, che però hanno cadenza annuale [3].

Da queste considerazioni si evince l'importanza dello sviluppo di un metodo alternativo per il controllo del funzionamento della valvola, che consenta al paziente un monitoraggio pressoché continuo, efficace, rapido, non invasivo e soprattutto autonomo. Ciò permetterebbe di diagnosticare precocemente formazioni trombotiche o di panno sulla valvola, oltre che di aumentare la qualità della vita del paziente e diminuire i costi a carico del sistema sanitario.

L'idea che sta alla base di questo metodo è l'analisi del segnale fonocardiografico che

viene registrato da un microfono apposto al petto del paziente.

Il Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari dell'Università di Padova ha in dotazione lo strumento Myotis 3C prodotto dalla Cardiosignal GmbH, che effettua un'analisi nel tempo del suono prodotto da una valvola meccanica. Partendo dalla constatazione che gli occlusori di una protesi valvolare *bileaflet* chiudono in maniera asincrona, il Myotis 3C procede prima ad individuare gli eventi di chiusura in una sequenza temporale, poi a classificarli come singoli o doppi “click”. Il “doppio click” è dunque indice di funzionamento corretto della protesi.

Esportando il segnale registrato dal Myotis 3C, si sono potute constatare le potenzialità dell'analisi del suono di chiusura nel dominio della frequenza.

Gli obiettivi di questo lavoro saranno dunque:

- la caratterizzazione *in vitro*, quindi in condizioni controllate e riproducibili, del suono prodotto da valvole cardiache meccaniche in diverse condizioni simulate, fisiologiche e patologiche;
- lo sviluppo e il confronto di algoritmi in grado di classificare il suono registrato;
- la valutazione delle prestazioni dei classificatori utilizzati con dati acquisiti *in vivo*.

I test *in vitro* sono stati condotti utilizzando lo *Sheffield Pulse Duplicator* del centro di Cardiocirurgia “V. Gallucci” mentre i classificatori sono stati implementati utilizzando i software Matlab e Rapidminer. Il monitoraggio dei pazienti è stato effettuato nei reparti di Cardiologia e Cardiocirurgia del Policlinico Universitario di Padova.

CAPITOLO 1 - IL CUORE

1.1 ANATOMIA DEL CUORE

Il cuore è l'organo centrale dell'apparato cardiocircolatorio. Costituito prevalentemente da tessuto muscolare, si localizza nella cavità toracica tra i polmoni, dietro lo sterno e al di sopra del diaframma. Esso è costituito da due pompe separate: quella di destra che spinge il sangue verso i polmoni e quella di sinistra che lo spinge verso gli organi periferici. Il cuore è contenuto in un sacchetto sieroso, detto pericardio, ed è formato principalmente da tre tipi di miocardio: atriale, ventricolare e le fibre specializzate nelle proprietà dell'eccitabilità e della conducibilità [4].

Internamente, ciascuna pompa si compone di due cavità: atrio e ventricolo. Atri e ventricoli delle diverse pompe sono separati tra loro da setti denominati rispettivamente interatriale e interventricolare. L'atrio destro è situato superiormente al ventricolo destro e comunica con esso attraverso la valvola tricuspide, mentre l'atrio sinistro, collocato superiormente al ventricolo sinistro, comunica con esso tramite la valvola mitrale. Nell'atrio di destra sboccano le vene cave superiore e inferiore attraverso due fori non regolati da valvole. Nell'atrio sinistro invece sboccano le quattro vene polmonari, sempre attraverso fori non regolati da valvole. Dal ventricolo di destra si diparte l'arteria polmonare attraverso un foro regolato dalla valvola polmonare. Dal ventricolo sinistro, infine, ha origine l'aorta ed il flusso viene regolato tramite la valvola aortica. La parete degli atri è più sottile di quella dei ventricoli e lo spessore della muscolatura del ventricolo sinistro è molto maggiore di quella del ventricolo destro, dal momento che deve sopportare valori pressori molto più elevati.

Il cuore è un muscolo striato involontario, irrorato dalle coronarie, che si contrae per l'insorgenza spontanea di un potenziale d'azione nel nodo seno-atriale. Esso è localizzato nella parte anteriore della giunzione dell'atrio destro con la vena cava superiore e presenta una forma a mezzaluna lunga circa 15 mm e larga 5 mm. Dal nodo del seno si distaccano alcuni fasci di fibre (fasci internodali) che lo collegano con gli atri e con il nodo atrioventricolare, lungo circa 6 mm e largo 2 mm. Dal polo anteriore del nodo atrioventricolare ha origine il fascio di His che ha il compito di portare lo stimolo alla contrazione ai ventricoli. Nella Figura 1.1 è possibile osservare una rappresentazione schematica del cuore.

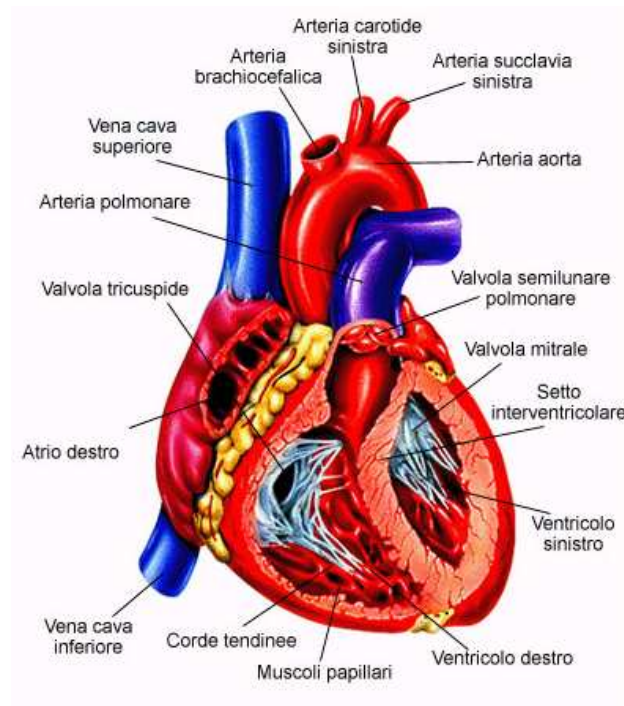


Figura 1.1: anatomia del cuore.

1.2 IL CICLO CARDIACO

Il ciclo cardiaco è l'insieme dei fenomeni che intercorrono tra l'inizio di un battito cardiaco e l'inizio del successivo e può essere suddiviso in due fasi: diastole e sistole. Durante la fase di diastole, temporalmente più lunga, gli atri si contraggono e spingono il sangue nei ventricoli mentre nella fase di sistole, che ha inizio circa 0.1 secondi dopo, il sangue passa dai ventricoli al circolo polmonare e sistemico.

In diastole, le valvole semilunari sono chiuse (pressione aortica e polmonare maggiore di quella ventricolare) mentre la tricuspide e la mitrale sono aperte, in maniera tale che il sangue proveniente dagli atri possa concorrere al riempimento dei ventricoli. Verso la fine della diastole ventricolare si ha la sistole atriale, contemporanea all'onda P nell'elettrocardiogramma (ECG), che pompa un'ultima parte di sangue nel rispettivo ventricolo. Tale quantità è però solamente un terzo del volume di riempimento totale. A questo punto ha inizio la sistole ventricolare, contemporanea al complesso QRS dell'ECG: la pressione nel ventricolo inizia a salire e supera quella atriale facendo così chiudere le valvole mitrale e tricuspide. In prima fase, nonostante l'aumento pressorio, la muscolatura ventricolare non si accorcia (sistole isometrica). Quando però la pressione ventricolare supera quella aortica, le valvole semilunari si aprono e la contrazione ventricolare spinge il sangue in aorta (cuore sinistro) o nell'arteria polmonare (cuore destro) tramite un'eiezione prima rapida e poi progressivamente più

lenta via via che la contrazione inizia ad esaurirsi e la pressione aortica (o polmonare) aumenta. Ciascuno dei due ventricoli espelle ad ogni battito un volume di sangue pari a 80 ml circa, che rappresenta il 65% del volume di fine diastole (volume telediastolico) [5]. Il volume che resta in ciascun ventricolo alla fine della sistole è detto invece volume telesistolico. Con la caduta delle pressioni dovuta allo svuotamento ventricolare, le valvole semilunari si chiudono ma quelle atrio-ventricolari restano ancora per un po' chiuse (rilasciamento isovolumetrico). Al termine di questa fase re-incomincia il riempimento del ventricolo. La Figura 1.2 riassume le fasi del ciclo cardiaco, analizzate parallelamente al tracciato ECG e all'evoluzione delle pressioni di atrio sinistro, ventricolo sinistro ed aorta.

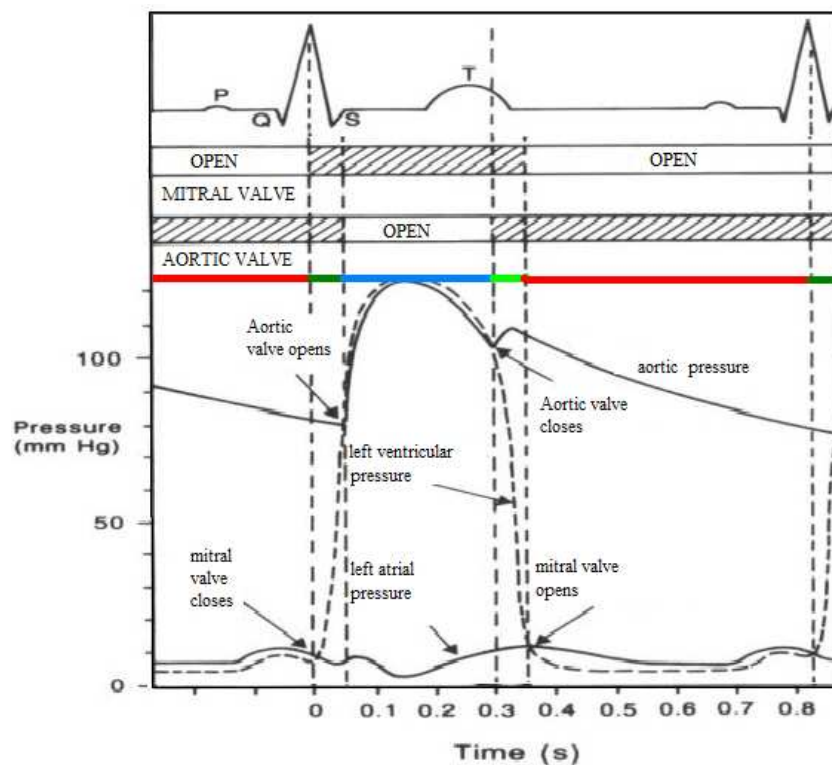


Figura 1.2: dall'alto al basso sono visibili: tracciato ECG, apertura e chiusura della valvola mitrale e aortica, andamento delle pressioni in aorta, ventricolo sinistro e atrio sinistro. La linea continua rossa denota la fase di diastole mentre quella azzurra indica la sistole. Le linee in verde scuro e chiaro mostrano rispettivamente i periodi di contrazione e rilassamento isovolumetrico.

1.3 LE VALVOLE CARDIACHE

Le valvole atrio-ventricolari (A-V), cioè mitrale e tricuspide, impediscono il flusso retrogrado del sangue dai ventricoli agli atri durante la sistole, quando cioè la contrazione del ventricolo spingerebbe il sangue a rientrare nell'atrio. Similmente, le valvole semilunari (S-L) aortica e polmonare impediscono il flusso retrogrado dall'aorta

e dall'arteria polmonare ai rispettivi ventricoli durante la diastole. I lembi delle valvole A-V sono sottili e dunque non necessitano praticamente di un flusso retrogrado per la chiusura. Al contrario, le S-L hanno lembi molto spessi ed hanno bisogno di un flusso più forte e di durata più prolungata. Le valvole A-V sono collegate, tramite corde tendinee, ai muscoli papillari che si contraggono simultaneamente al ventricolo e hanno la funzione di tirare i lembi delle valvole stesse verso il ventricolo, per prevenire un rigonfiamento troppo consistente verso gli atri. Se una corda tendinea si rompe o un muscolo si paralizza, le valvole possono diventare gravemente incontinenti. Il funzionamento delle valvole S-L è invece molto diverso da quello A-V. Gli alti valori pressori presenti nelle arterie alla fine della sistole infatti, portano le valvole a chiudersi di scatto. L'apertura inoltre è più ridotta rispetto alle valvole A-V, dunque la velocità di eiezione del sangue è più alta e tutto ciò concorre ad un aumento dell'abrasione meccanica delle valvole stesse. Le valvole semilunari infine, non sono sostenute da corde tendinee. Una schematizzazione dell'anatomia di queste valvole è visibile in Figura 1.3.

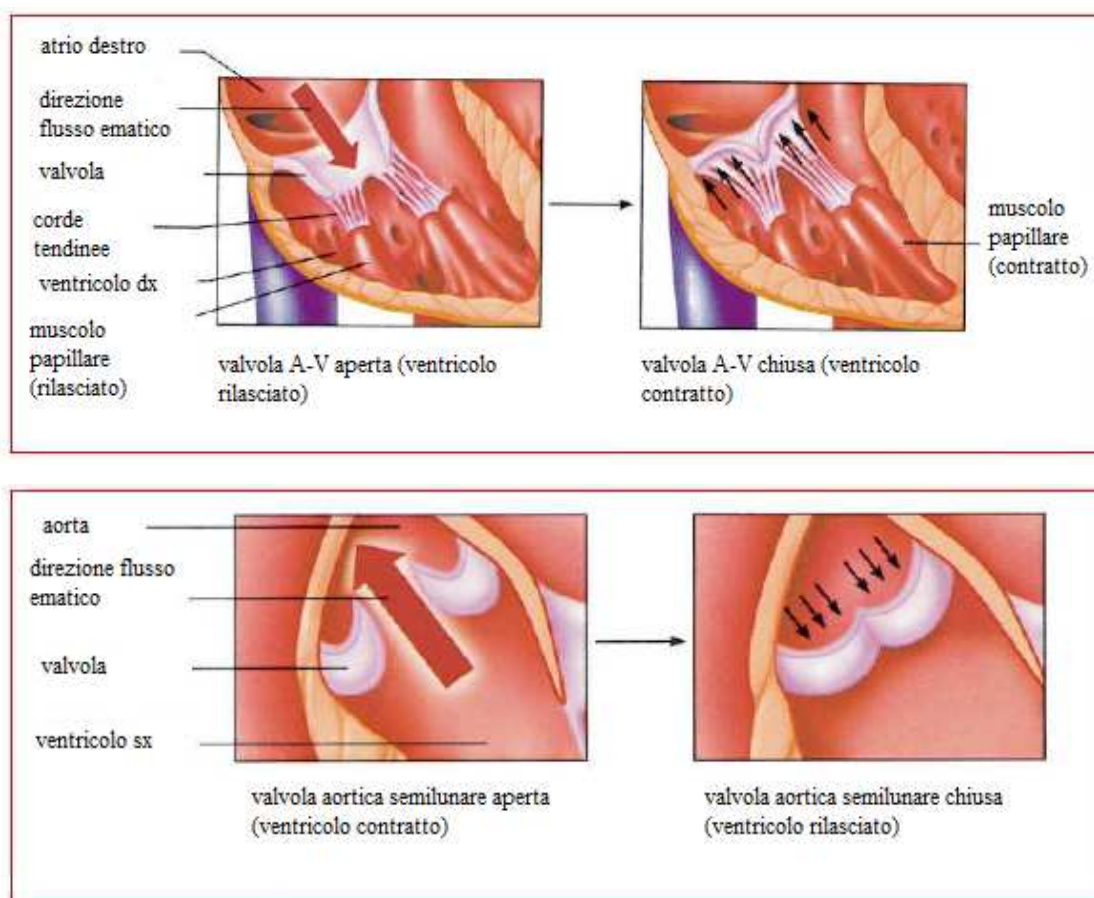


Figura 1.3: valvola atrioventricolare (sopra) e valvola semilunare (sotto).

1.4 LE PRINCIPALI PATOLOGIE VALVOLARI

La causa di gran lunga più frequente delle lesioni valvolari cardiache è la febbre reumatica, malattia autoimmune originante da un'infezione streptococcica che facilmente danneggia o distrugge le valvole.

Le valvole più soggette al danneggiamento sono, in ordine, mitralica ed aortica, quindi le valvole del cuore sinistro, in quanto sottoposte a maggiori sollecitazioni meccaniche. Le lesioni tissutali, col passare del tempo, possono portare ad una fusione permanente dei lembi valvolari. In questo modo viene impedito un sufficiente flusso di sangue e la valvola viene detta *stenotica* [4]. Le stenosi valvolari causano un aumento di pressione a monte della valvola malata. In caso di interessamento delle valvole aortica e polmonare, i ventricoli vanno incontro a ipertrofia (aumento di spessore della parete) che li rende in grado, per un certo periodo, di generare una pressione più elevata. In caso di interessamento mitralico o tricuspide invece, gli atri, la cui parete presenta spessori molto ridotti, vanno incontro a dilatazione, facendo spesso insorgere fibrillazioni che peggiorano ulteriormente la funzionalità cardiaca. Quando i ventricoli non sono più in grado di aumentare i loro spessori, iniziano anch'essi a dilatarsi in modo esagerato [6].

Se invece i bordi valvolari sono così compromessi da non assicurare la chiusura valvolare, si ha un ritorno del flusso di sangue e la valvola è detta *insufficiente*. Nelle insufficienze valvolari, le camere cardiache interessate ricevono una quantità eccessiva di sangue, dovuta al rigurgito attraverso la valvola che chiude in maniera imperfetta, e reagiscono dilatandosi. Quando la dilatazione è troppo marcata, il cuore non riesce più a contrarsi adeguatamente e si verifica un ristagno di sangue nel letto vascolare polmonare (edema polmonare), a livello del fegato (epatomegalia, gonfiore addominale) e degli arti inferiori (edemi o gonfiori).

Molto spesso, stenosi e insufficienza si manifestano contemporaneamente: si parla dunque di *stenoinsufficienza*.

La stenosi o la mancanza di uno o più lembi valvolari può essere dovuta frequentemente a difetti congeniti; l'anomalia più diffusa a riguardo è la bicuspidia, in cui la valvola presenta due cuspidi anziché tre (in casi più gravi può esserci addirittura un solo lembo). Anche l'endocardite, infiammazione di origine batterica del rivestimento interno delle membrane cardiache, può danneggiare gravemente le valvole, spesso se con pregresse anomalie congenite o se si tratta di valvole artificiali. Le colonie di microorganismi che crescono sull'endocardio causano fori e distorcono la forma naturale delle valvole, compromettendone la funzionalità e stimolando la formazione di trombi ed emboli. Nei

soggetti anziani, poi, le valvole possono andare incontro a degenerazione mixomatosa o calcifica; la prima è dovuta ad una serie di cambiamenti metabolici e porta ad una perdita di elasticità della valvola mitrale o alla rottura dei legamenti che ne controllano l'apertura. La seconda invece è dovuta a depositi di calcio sui leaflet della valvola aortica, che ne causa la stenosi [7].

Solitamente, ogni valvulopatia attraversa due fasi: una prima di compenso durante la quale il cuore mette in atto una serie di meccanismi per far fronte al problema, e una seconda che evolve verso l'insufficienza cardiaca, quando i meccanismi di adattamento non sono più sufficienti a mantenere una portata cardiaca adeguata. Molto spesso il paziente rimane asintomatico anche per anni.

Il trattamento risolutivo delle valvulopatie è solitamente l'intervento chirurgico. La terapia medica (vasodilatatori, diuretici) contribuisce alla stabilizzazione clinica delle valvulopatie acute e al rallentamento dei sintomi nelle valvulopatie congenite e acquisite a lenta evoluzione. In taluni casi si può ricorrere alla dilatazione della valvola stenotica tramite un catetere a palloncino introdotto attraverso un vaso sanguigno. Questo intervento può risolvere temporaneamente il problema, procrastinando l'intervento chirurgico. Se la disfunzione è particolarmente grave però, l'unica strada percorribile è la sostituzione della valvola stessa con una protesi biologica o meccanica.

1.5 I TONI CARDIACI

I toni cardiaci rappresentano l'insieme delle vibrazioni acustiche che si registrano in ogni ciclo cardiaco. In condizioni fisiologiche si avvertono due toni che si susseguono ritmicamente. Tra tono I e tono II vi è un pausa di durate inferiore a quella presente tra tono II e tono I. Il primo tono corrisponde all'inizio della sistole ventricolare, ha durata compresa tra 0,08 e 0,15 secondi e viene generato dal contributo di tre diverse componenti:

- la vibrazione dei lembi valvolari durante la chiusura delle valvole atrio-ventricolari, nella fase iniziale della sistole ventricolare,
- la vibrazione delle fibre muscolari durante la contrazione ventricolare,
- la vibrazione dei grossi vasi, in particolare l'aorta, per l'ingresso della massa di sangue proveniente dai ventricoli.

Il secondo tono invece caratterizza l'inizio della diastole ventricolare ed è dovuto alle vibrazioni delle strutture cardiache e dei grandi vasi quando si chiudono le valvole aortica e polmonare. Fisiologicamente, nel tracciato fonocardiografico (PCG) si

possono distinguere i contributi delle singole valvole aortica e polmonare, che in fase di inspirazione possono distanziarsi fino a 0,02-0,04 secondi, mentre in fase di espirazione possono addirittura risultare fusi. Il secondo tono presenta intensità minore e durata più breve del primo (0,10 secondi) e cade in prossimità dell'onda T del tracciato ECG. In pazienti con elevata frequenza cardiaca, la durata delle due pause tende ad avvicinarsi per cui può essere necessario ricorrere ad ulteriori ausili (per esempio, la palpazione del polso carotideo) per identificare il primo tono. Nei bambini e nei giovani adulti è possibile apprezzare, in condizioni fisiologiche, un terzo tono che compare mediamente 150 ms dopo il tono II e che è di intensità debole e a bassa frequenza. Tale tono si genera per la brusca decelerazione del sangue durante il flusso dall'atrio al ventricolo sinistro; è legato alla fase di riempimento rapido ventricolare e, se fisiologico, scompare aumentando la frequenza cardiaca. Nell'adulto invece, la presenza di un terzo tono è associata a condizioni patologiche caratterizzate da aumentato flusso attraverso le valvole atrio-ventricolari. Eccezionalmente, in condizioni fisiologiche può essere udito un quarto tono, o tono atriale, assai più frequente però in condizioni patologiche. Anch'esso è a bassa frequenza ed è generato dalla vibrazione delle pareti ventricolari distese dal sangue che fluisce rapidamente in ventricolo per effetto della contrazione atriale. È di fondamentale importanza tenere presente che diversi focolai di auscultazione possono far percepire in maniera completamente differente le caratteristiche acustiche dei toni cardiaci. In Figura 1.4 sono mostrate le principali locazioni anatomiche per l'ascolto delle valvole cardiache. L'intensità dei toni è ovviamente influenzata anche da eventuali patologie valvolari. Come visibile in Figura 1.5, in presenza di vizi valvolari si manifestano anormali rumori cardiaci identificati come "soffi".

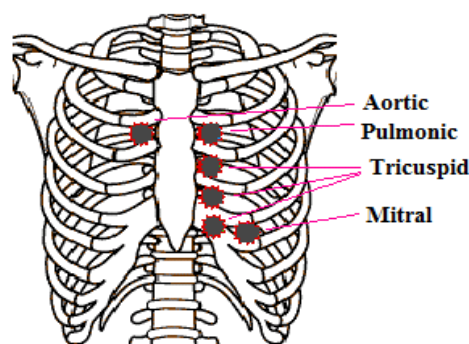


Figura 1.4: principali focolai di auscultazione per le valvole cardiache.

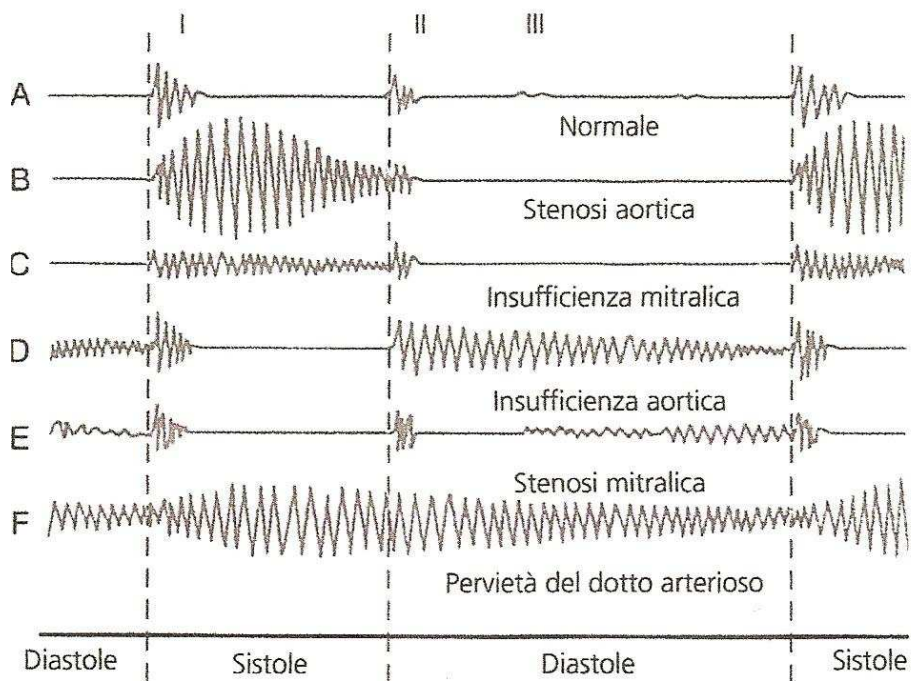


Figura 1.5: soffi cardiaci in presenza di anomalie a carico delle valvole cardiache.

Nella stenosi aortica, il sangue passa dal ventricolo sinistro (con una pressione che può arrivare ai 300 mmHg) all'aorta attraverso un orifizio più stretto del normale; durante la sistole si genera dunque una turbolenza udibile tramite un forte soffio, in rare e molto gravi circostanze percepibile pure a qualche metro di distanza dal paziente.

Nell'insufficienza aortica, invece, il soffio è udibile durante la diastole; esso è dovuto alla turbolenza del sangue che torna indietro dall'aorta al ventricolo sinistro provocando un rumore a frequenze relativamente alte.

Nell'insufficienza mitralica, il sangue refluisce durante la sistole nell'atrio sinistro, generando un soffio ad alta frequenza che risulta però difficile da percepire, se non auscultato all'apice del cuore, a causa della posizione profonda dell'atrio nel torace.

Nella stenosi mitralica, infine, i suoni generati dal sangue che con difficoltà passa dall'atrio al ventricolo sinistro danno origine a soffi molto deboli e di frequenza talmente bassa che la maggior parte dello spettro sonoro è al di sotto della soglia dell'udibile.

CAPITOLO 2 - LE PROTESI VALVOLARI CARDIACHE

2.1 LE PROTESI MECCANICHE

La necessità di sostituire le valvole cardiache native ha portato nel corso degli anni allo sviluppo di protesi sempre più avanzate, sia sotto il profilo dei materiali che sotto il profilo fluidodinamico. Clinicamente, le protesi meccaniche sono state le prime ad essere utilizzate. Esse sono tutte costituite da tre componenti principali: occlusore, alloggiamento (*housing*) ed anello di sutura. L'occlusore è la parte mobile della protesi: deve essere in grado sia di aprire e chiudere senza interferenze, che di assecondare le differenze di pressione del flusso ematico. Il movimento dell'occlusore sull'*housing* incide invece sul moto del sangue: un'attenta progettazione della valvola deve minimizzare le turbolenze del flusso, al fine di diminuire il lavoro cardiaco ed evitare la formazione di trombi o la comparsa di fenomeni emolitici. L'anello di sutura, infine, è il punto di congiunzione della protesi con i tessuti del ricevente.

Le valvole cardiache meccaniche furono utilizzate per la prima volta nel 1952, quando il dottor Charles Hufnagel impiantò, nel tratto discendente dell'aorta toracica di un paziente, un contenitore in *plexiglas* che racchiudeva un occlusore a forma di palla [6]. Otto anni più tardi, nel 1960, la Starr-Edwards mise in commercio un modello di protesi "caged-ball" (a palla ingabbiata) che, grazie alla comparsa della macchina cuore-polmone, fu per la prima volta impiantato nella corretta sede anatomica. In Figura 2.1 è possibile osservare un modello di tale protesi, espantato a 30 anni dall'intervento. L'occlusore è a forma di palla ed è costituito da gomma siliconica (*Silastic*), materiale con proprietà elastiche tali da permettere l'attenuazione degli urti, mentre la gabbia inizialmente era in acciaio inossidabile, sostituito poi dalla *Stellite 21*, una lega contenente cobalto (61-63%), cromo (25.5-29%), molibdeno (5-6%) e una piccola percentuale di nichel (1.75-3.75%). Alla gomma siliconica fu inoltre aggiunto solfato di bario per rendere l'occlusore radio-opaco.

La struttura della protesi determina una forte modifica del flusso fisiologico, che non avviene più centralmente ma ai lati della palla (flusso periferico), aumentando di conseguenza il lavoro cardiaco e il salto di pressione transvalvolare. Il design di queste valvole fu via via perfezionato, ma il vasto ingombro e il relativamente elevato rischio di eventi tromboembolici ed emolitici portarono ad accantonare progressivamente l'utilizzo di questo modello di protesi. Inoltre, analisi microscopiche effettuate su

valvole spiantate, hanno evidenziato la presenza di frammenti di silicio sull'*housing*, segno di un processo di usura abrasiva che rende le superfici meno lisce e quindi più propense alla formazione di trombi. Ci fu un tentativo di sostituire la palla con un disco ingabbiato ma anche questa opzione, utilizzata esclusivamente in posizione atrio-ventricolare, fu presto abbandonata.

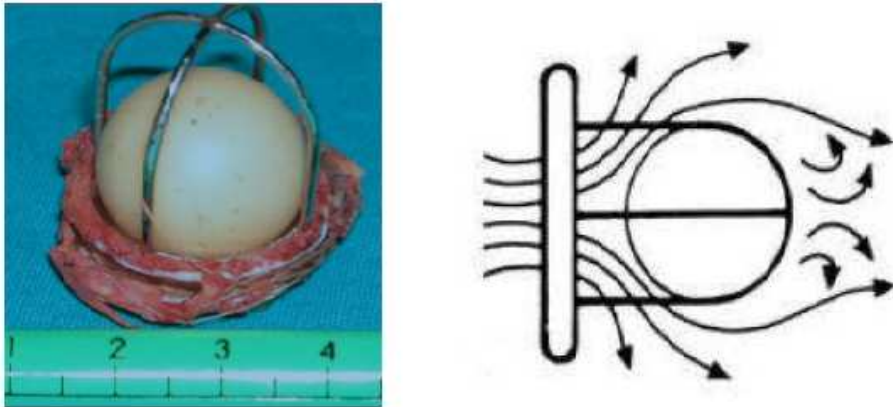


Figura 2.1: a sinistra, modello *caged-ball* espiantato; a destra, corrispondente ricostruzione del flusso ematico.

Nel 1967 fecero la prima comparsa sul mercato le valvole *tilting-disc*, cioè a disco oscillante. La prima fu la Bjork-Shiley, riportata in Figura 2.2.

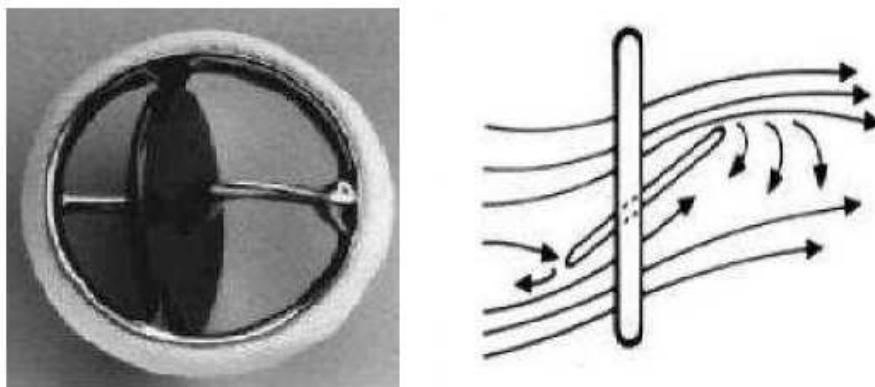


Figura 2.2: a sinistra, un modello *tilting-disc*; a destra, la corrispondente ricostruzione del flusso ematico.

Il design innovativo venne studiato appositamente col proposito di ridurre la distorsione del flusso ematico delle precedenti protesi *caged-ball*. In posizione aperta, l'occlusore della valvola *tilting-disc* appare come un sottile foglietto che rende nettamente inferiori le turbolenze del sangue nella fase di attraversamento della protesi. Nei primi modelli,

l'occlusore dal profilo inizialmente piano-convesso e poi concavo-convesso, poteva aprire fino ad un angolo di 60°. Esso era composto da polioossimetilene, noto anche con il nome commerciale di *Delrin* (Figura. 2.3), una resina acetlica biocompatibile, a basso rischio trombogenico e con una durata stimata attorno ai 50 anni [8]. Per alcuni modelli in *Delrin* tuttavia, si sono registrati casi di deformazione o cedimento dell'occlusore, con conseguente ritiro dal mercato della protesi (Figura 2.4). Nel frattempo, il *Delrin* è stato sostituito dal carbonio pirolitico, a tutt'oggi il materiale più utilizzato nelle protesi meccaniche [9]. Possiede infatti fondamentali caratteristiche meccaniche quali basso coefficiente di attrito (che si traduce in minor rischio emolitico e in una riduzione delle turbolenze), ed elevata resistenza all'usura (durata maggiore). Può essere depositato in strati molto sottili e viene considerato il materiale antitrombogenico per eccellenza.

Nel 1977 vennero introdotte le prime valvole Medtronic-Hall, con *housing* in titanio ricoperto da carbonio pirolitico ed occlusore incernierato centralmente, in grado di aprire fino a 70° per le protesi mitrali e fino a 75° per quelle aortiche. In tali protesi veniva nettamente migliorato il rapporto tra diametro esterno della valvola ed *effective orifice area* (EOA).

Un anno dopo, nel 1978, fu introdotta nella pratica clinica la valvola Lillehei-Kaster, che presenta un caratteristico perno che fuoriesce dall'*housing* e che funge da guida per l'occlusore, costituito da carbonio pirolitico. Con questa struttura, il *leaflet* può raggiungere un angolo di apertura di 80°. A valvola chiusa, la Lillehei-Kaster ha un volume di rigurgito di molto inferiore alle altre valvole *tilting-disc*. Nel 1984, l'evoluzione di questa protesi portò alla creazione del modello Omniscience.

Nel 1977 la St.Jude Medical introdusse sul mercato il primo modello di valvola *bileaflet* (Figura 2.5), attualmente la tipologia di protesi meccanica più impiantata al mondo, in cui non c'è più un unico disco a ruotare. Vi sono invece due semidischi che fungono da occlusori i quali, interferendo solo minimamente con il flusso sanguigno, lo rendono molto più simile a quello fisiologico rispetto ai modelli precedenti. Talvolta si verifica un lieve rigurgito a valvola chiusa, necessario per assicurare maggiore pulizia in corrispondenza dei cardini ed evitare la formazione di trombi [7].

Nei due paragrafi successivi verranno descritte in dettaglio le protesi meccaniche analizzate in questo lavoro: la St. Jude Regent e la Sorin Bicarbon Overline.

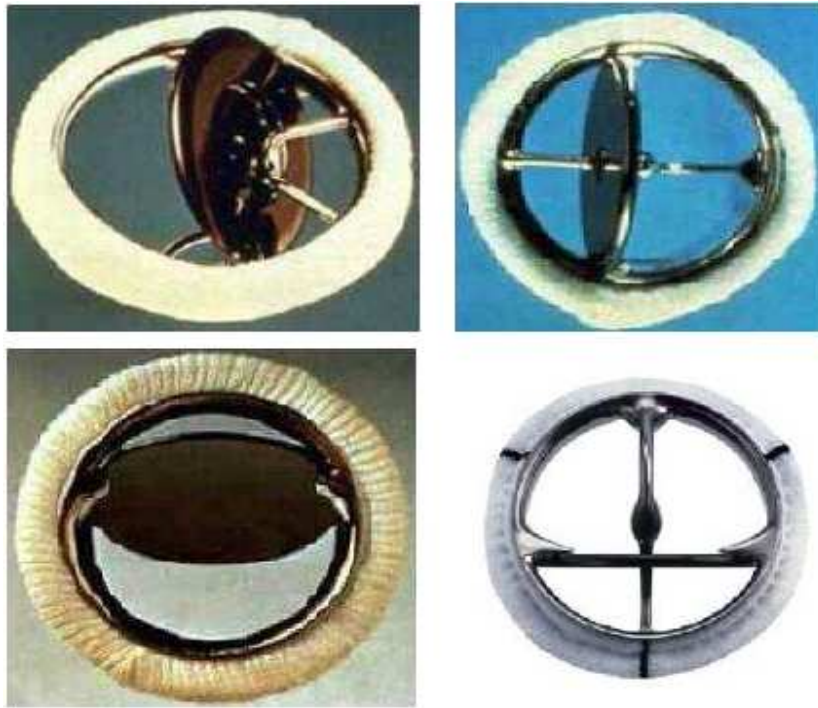


Figura 2.3. Da sinistra a destra e dall'alto in basso: modello Bjork-Shiley (Delrin); modello Lillehei-Kaster; modello Omniscience; modello Medtronic-Hall.

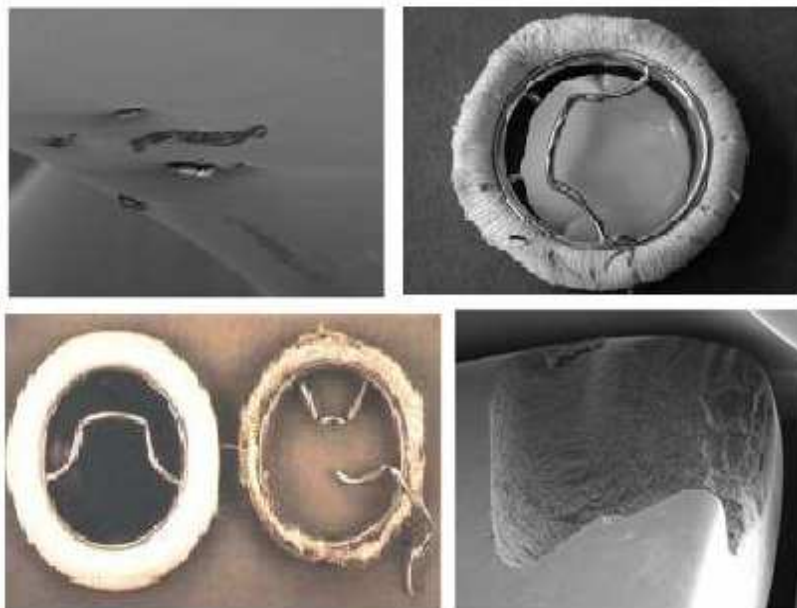


Figura 2.4: Esempi di fallimento di protesi valvolari; in alto a sinistra, frammenti di silicio nell'occludore di una protesi *caged ball*. In alto a destra, deformazione dell'occludore in Delrin di una valvola *tilting-disc*. In basso a sinistra, rottura dei gambetti in una *tilting-disc* con occludore concavo-convesso. In basso a destra, esempio di rugosità sulla superficie di una protesi *bileaflet*.

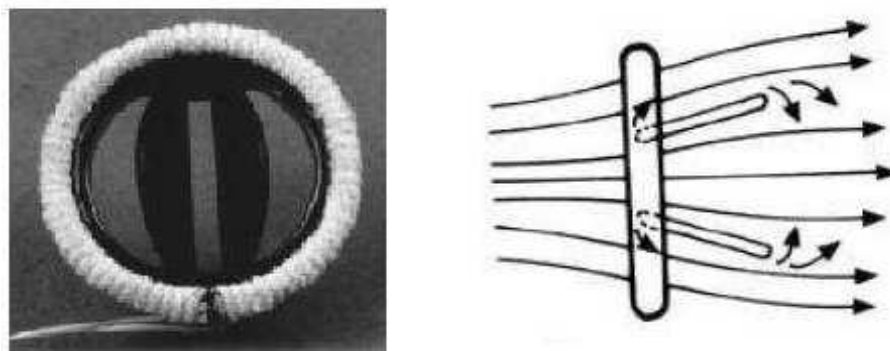


Figura 2.5: a sinistra, un modello bileaflet; a destra, la corrispondente ricostruzione del flusso ematico.

2.1.1 La valvola St. Jude Regent

Le valvole St. Jude Medical (St. Paul, Minnesota, USA) furono impiantate per la prima volta nel 1977. Esse sono le valvole più impiantate nel mondo e rappresentano il “gold standard” con cui vengono paragonate le prestazioni delle altre protesi.

Housing e *leaflets* sono in grafite, con l'aggiunta di tungsteno per la radio-opacità, e rivestiti di carbonio pirolitico. Nel modello Regent, utilizzato per la prima volta nel 2000, l'angolo di apertura è di 85° e i cardini sono interamente collocati su un bordo in carbonio posto in posizione sotto-anulare rispetto all'anello. Tale modello conserva le ottime proprietà di emocompatibilità e stabilità strutturale dei modelli precedenti, ma migliora dal punto di vista fluidodinamico: l'EOA del modello Regent risulta infatti incrementata del 46% rispetto al modello standard. L'anello di sutura, costituito in PET o PTFE, è estremamente flessibile: questo è molto importante, specie in campo pediatrico, per la limitata presenza di protesi di piccole dimensioni. Il chirurgo può infatti far in modo che la valvola segua le variazioni del miocardio durante la crescita del bambino.

Per quanto concerne le complicanze, sono stati riportati casi isolati di blocco intraoperatorio dei *leaflet* a causa dell'interferenza del meccanismo di rotazione con i tessuti sottovalvolari circostanti. Più comune invece è la formazione di trombo o di un panno sui *leaflet* stessi, a causa di una non adeguata terapia anticoagulante o di patologie come l'endocardite. La struttura della valvola è visibile in Figura 2.6.



Figura 2.6: valvola meccanica *bileaflet*: il modello St. Jude Regent.

2.1.2 La valvola Sorin Bicarbon Overline

Le protesi valvolari della Sorin Biomedica (Saluggia, Italia) sono disponibili sul mercato dal 1990. Hanno il marchio CE ma non sono ancora state approvate dalla Food and Drug Administration [7].

Le caratteristiche principali di questa valvola sono due: gli elementi mobili concavo-convessi e la totale supra-anularità rispetto al *ring* di sutura (Figura 2.7). I *leaflet*, costituiti da carbonio pirolitico depositato su un substrato di grafite radio-opaca, si inseriscono tramite perni in un'apposita cavità ricavata sulla gabbietta anulare di contenimento (*housing*). La loro escursione è basata solo su un movimento rotatorio, senza scivolamenti e dunque con un minor attrito. L'*housing* è in lega di titanio (Ti6Al4V), dotata di elevata rigidità così da evitare possibili deformazioni dopo l'impianto, e rivestito in Carbofilm™, un film sottile di carbonio la cui struttura è sostanzialmente identica a quella del carbonio pirolitico cui sono costruiti gli occlusori. Il rivestimento conferisce al substrato caratteristiche di biocompatibilità, senza modificarne le proprietà fisiche e strutturali.

L'anello di sutura, invece, è in materiale polimerico (polietilene tereftalato), rivestito in Carbofilm™ nelle zone a contatto col sangue ed assemblato tramite cuciture su un anello di resina acetaleica che si inserisce in un'apposita scanalatura ricavata sull'*housing*; pur essendo l'anello stabilmente ancorato alla protesi, questa è facilmente rotabile dopo l'impianto.

La totale supra-anularità della protesi permette l'impianto di valvole con orifizio più ampio.



Figura 2.7: valvola meccanica *bileaflet*: il modello Sorin Bicarbon Overline.

2.2 LE PROTESI BIOLOGICHE

Esistono diversi tipi di protesi valvolari biologiche; esse possono essere di origine eterologa (tessuto valvolare prelevato da maiale o pericardio di provenienza bovina) oppure omologhe, ovvero valvole umane aortiche prelevate da cadavere. In Figura 2.8 si possono osservare queste 3 diverse tipologie. Le valvole ottenute da radici aortiche porcine possono essere *stented* o *stentless*, a seconda che siano montate o meno su un supporto rigido, generalmente metallico o polimerico. Quelle di origine bovina, invece, sono assemblate a partire da 3 lembi di pericardio che vengono montati su un telaio ultraleggero ricoperto da un panno di PTFE. Entrambi i tipi di valvole, prima dell'impianto, devono subire un processo di pre-trattamento con gluteraldeide, al fine di aumentare la resistenza del tessuto alla degradazione chimica ed enzimatica e di ridurre l'immunogenicità del tessuto stesso. Dopo il fissaggio, che rappresenta una delle prime cause di calcificazione del tessuto biologico, viene effettuata l'estrazione della gluteraldeide residua, seguita poi da un processo di detossicazione. Successivamente vengono applicati diversi trattamenti anticalcificanti.

Gli homograft ottenuti da cadaveri umani invece, sono sottoposti a crioconservazione a -196°C ; la qualità della valvola dipende dal protocollo di crioconservazione adottato, dal tempo intercorso tra il prelievo e l'impianto e da eventuali sbalzi di temperatura che si possono presentare in fase di preparazione.

L'insuccesso del loro uso è legato al progressivo deterioramento per rottura e perforazioni delle cuspidi a lungo termine, al loro scarso reperimento e alle complicate tecniche di impianto.

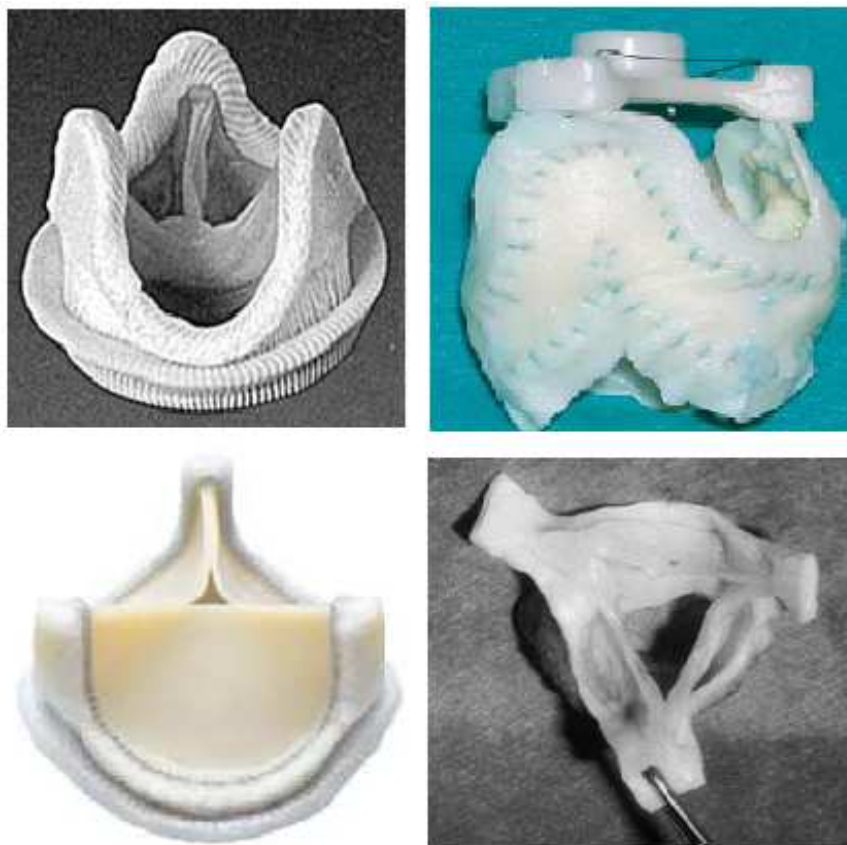


Figura 2.8: in alto a sinistra, protesi porcina *stented*; in alto a destra, protesi porcina *stentless*: modello Biocor; in basso a sinistra: protesi modello Carpentier-Edwards in pericardio bovino; in basso a destra, valvola aortica prelevata da cadavere.

Complessivamente si può concludere che la protesi biologica risulta particolarmente adatta per il paziente anziano, in cui la durata dell'impianto può raggiungere i 15 anni, o nei pazienti che non possono o non vogliono essere trattati a vita con la terapia anticoagulante orale (TAO). Esse hanno un bassissimo potenziale trombogenico ma l'inevitabile progressiva calcificazione dei lembi sconsiglia l'impianto di tale bioprotesi in pazienti giovani e con metabolismo del calcio attivo, in quanto risulterebbe necessario un intervento sostitutivo entro 8-10 anni al massimo.

Oggetto di continui studi sono le valvole biologiche costruite tramite le moderne tecniche di ingegneria tissutale (Figura 2.9), che consentono di seminare *in vitro* cellule autologhe del paziente su supporti artificiali o biologici decellularizzati, ovviando alle complicazioni delle valvole biologiche convenzionali e meccaniche: la somiglianza di una tale valvola con quella nativa potrebbe riguardare anche la capacità di rinnovamento e accrescimento [10, 11].

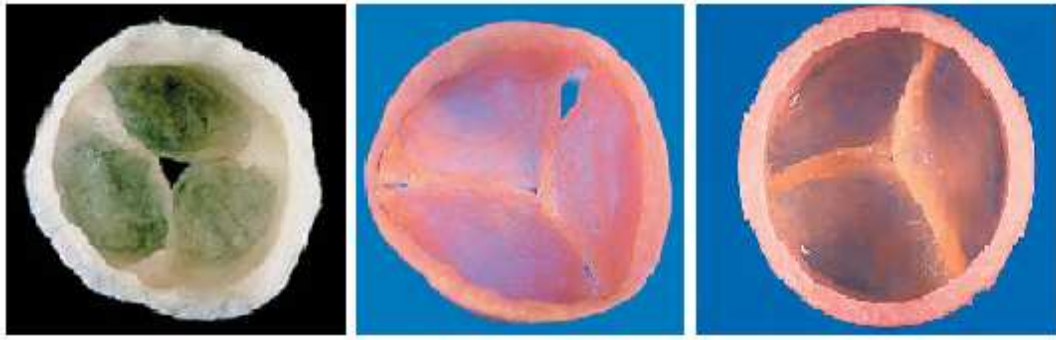


Figura 2.9: applicazione delle tecniche di ingegneria tissutale alla valvole cardiache; da sinistra a destra: valvola ottenuta con miofibroblasti, valvola ottenuta con cellule midollari e valvola ottenuta con cellule staminali.

2.2.1 Gli ultimi sviluppi: impianto transcateretere della valvola aortica (TAVI)

Una nuovissima frontiera nella cardiocirurgia è rappresentata dalla valvola Edward SAPIEN (Figura 2.10), costituita da tre *leaflet* in pericardio bovino cuciti su un telaio di acciaio inossidabile. Tale valvola viene compressa in sala operatoria con una apposita apparecchiatura, e poi impiantata attraverso un catetere che raggiunge la sede valvolare attraverso una piccola incisione praticata o a livello dell'arteria femorale o tra le costole, in corrispondenza dell'apice del cuore (impianto per via trans-apicale, TA-TAVI).

Una volta che il catetere raggiunge la sede valvolare, viene gonfiato un palloncino che espande la rete metallica; così facendo, si comprimono i lembi della vecchia valvola e, contemporaneamente, si espandono quelli della nuova. Tale tecnica consente dunque di evitare sia l'apertura completa del torace che l'utilizzo della circolazione extra-corporea. Attuale oggetto di dibattito è la selezione dei pazienti più adatti a questo tipo di tecnica. Essa è molto indicata in soggetti anziani con gravi stenosi, proprio per la minima invasività della procedura. Tuttavia, è sconsigliata qualora il paziente abbia una lunga aspettativa di vita o sia in grado di sopportare la chirurgia convenzionale, dal momento che tutt'ora non si conoscono i risultati a lungo termine della pratica. Oltre a questo, il paziente deve essere sottoposto sia ad una precisa analisi del diametro valvolare (tramite ecocardiografia transesofagea, per scegliere correttamente la taglia della protesi ed evitare l'embolizzazione della valvola stessa o la presenza di leak periprotetico) che dell'anatomia ileo-femorale (tramite angiografia, al fine di individuare calcificazioni o tortuosità). Tale pratica richiede la presenza in sala operatoria di un team di persone esperte, e prevede per il paziente l'anestesia generale [12].



Figura 2.10: a sinistra, il palloncino su cui viene montata la valvola. A destra, il modello in pericardio bovino.

CAPITOLO 3 - MATERIALI E METODI

3.1 IL PULSE DUPLICATOR

In questo lavoro, le acquisizioni dei dati *in vitro* sono state possibili grazie al *Pulse Duplicator*, sviluppato dall'Università di Sheffield presso il *Royal Hallamshire Hospital* ed in dotazione al centro di Cardiochirurgia "V. Gallucci" di Padova.

Lo strumento rispetta le direttive ISO5840: 1980 (E) <<Cardiovascular Implants-Cardiac Valve Prothesis>> e gli standard ISO/WD 5840 <<Cardiac Valves>> e CEN 285 WG3 <<Non Active Surgical Implants. Part 1: Cardiac Valves>> Marzo 1994. Esso consente di simulare il flusso pulsatile cardiaco allo scopo di testare *in vitro* protesi valvolari sia di tipo meccanico che biologico [7].

La struttura, riprodotta in maniera schematizzata in Figura 3.1, comprende un modello della parte sinistra del cuore, un modello delle resistenze sistemiche ed un elaboratore. Nel serbatoio indicato con la lettera *R* si può osservare la camera mitralica (*M*), in cui il flusso entra attraverso la sede di posizionamento della valvola mitrale (*MV*) dopo aver attraversato i raddrizzatori (*S*). A questo punto il fluido viene raccolto nel ventricolo (*V*) e nuovamente raddrizzato prima del suo ingresso nella sezione di posizionamento della valvola aortica (*AV*). Il battito cardiaco è simulato da una pompa elettromeccanica a pistone (Figura 3.2) comandata da terminale secondo una funzione tempo-volume con *cardiac output*, *heart rate* e *stroke volume* specificati dall'operatore. I raddrizzatori di flusso sono necessari per rimuovere le turbolenze prodotte dall'azione del pistone, in modo che il profilo delle velocità all'entrata delle sedi di test sia il più possibile prossimo a quello del regime laminare [13]. Il modello della circolazione sistemica (*SA*) comprende una capacità *C* realizzata tramite una camera chiusa contenente un volume d'aria che viene compressa o espansa durante le fasi del ciclo cardiaco, ed una resistenza periferica R_p costituita da un tratto di tubi in nylon larghi 3 μm . A valle della resistenza c'è una valvola a palla (*FCV*) che permette all'operatore di controllare il valore della resistenza stessa. Al computer sono connessi trasduttori di flusso e di pressione che, in Figura 3.1, sono indicati rispettivamente con *EMF* e V_p , A_p (pressione ventricolare e aortica).

L'intero set di misure effettuate dallo strumento durante ogni acquisizione può essere salvato sull'hardware in file *.dat* esportabili tramite unità *floppy disc* per l'analisi *off-line*. Tale analisi non rientrerà però negli interessi del presente lavoro.

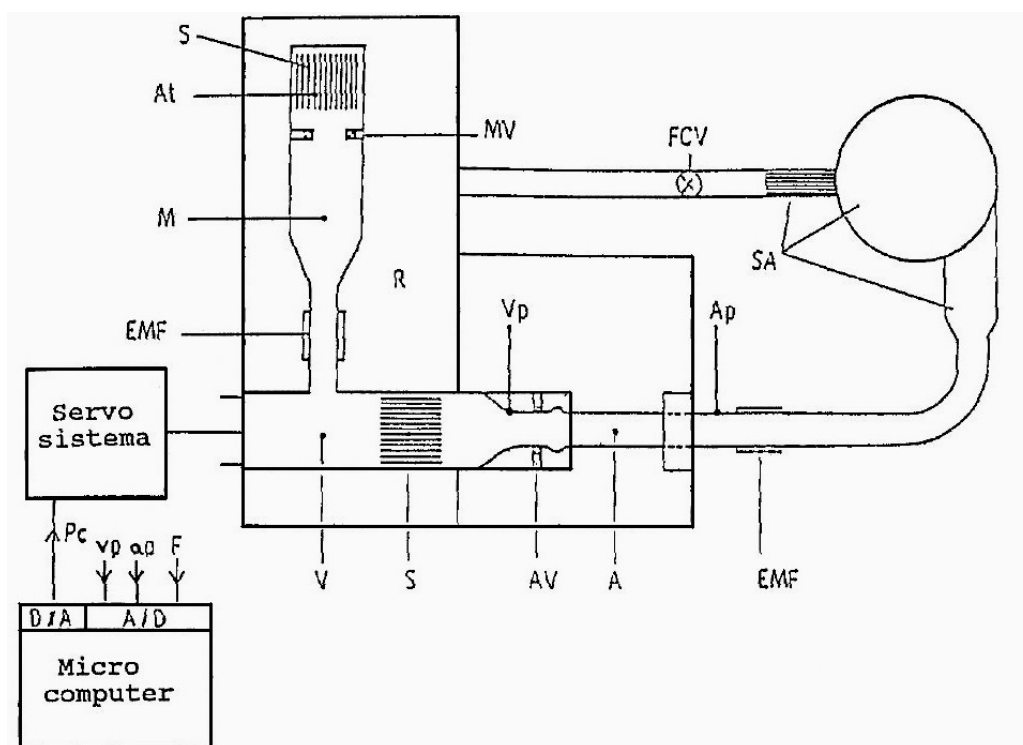


Figura 3.1: schema della struttura del *Pulse Duplicator*.

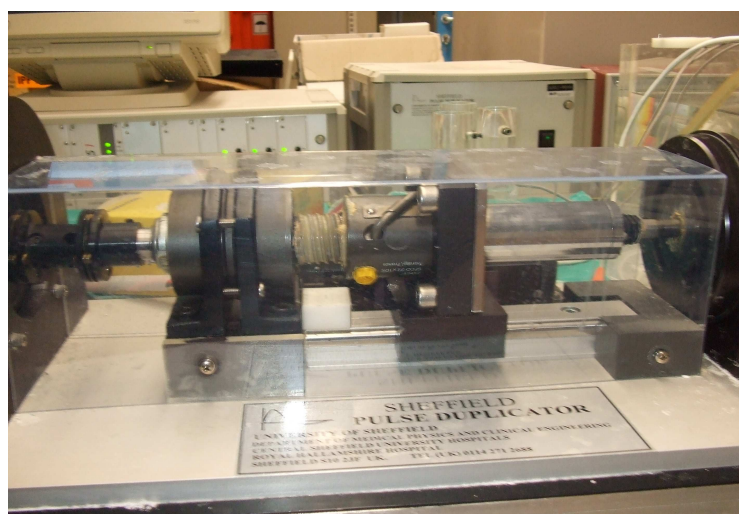


Figura 3.2: pompa elettromeccanica a pistone del *Pulse Duplicator*.

3.2 MYOTIS 3C

Il dispositivo usato per analizzare il suono delle valvole cardiache sia *in vitro* che *in vivo* è il Myotis 3C prodotto dalla Cardiosignal GmbH. L'hardware è mostrato in Figura 3.3 e comprende, oltre a monitor, mouse e tastiera (1, 2, 3), l'ingresso per la registrazione dell'elettrocardiogramma (4), utile in caso di pazienti con più protesi in quanto consente di associare ogni suono alla valvola corrispondente, una sonda per la fonocardiografia

convenzionale (7), una per la fonocardiografia ad ultrasuoni (6) e un elaboratore contenuto all'interno di (8) da cui è possibile esportare i dati registrati. L'apparecchiatura è interamente montata su un supporto mobile (5).

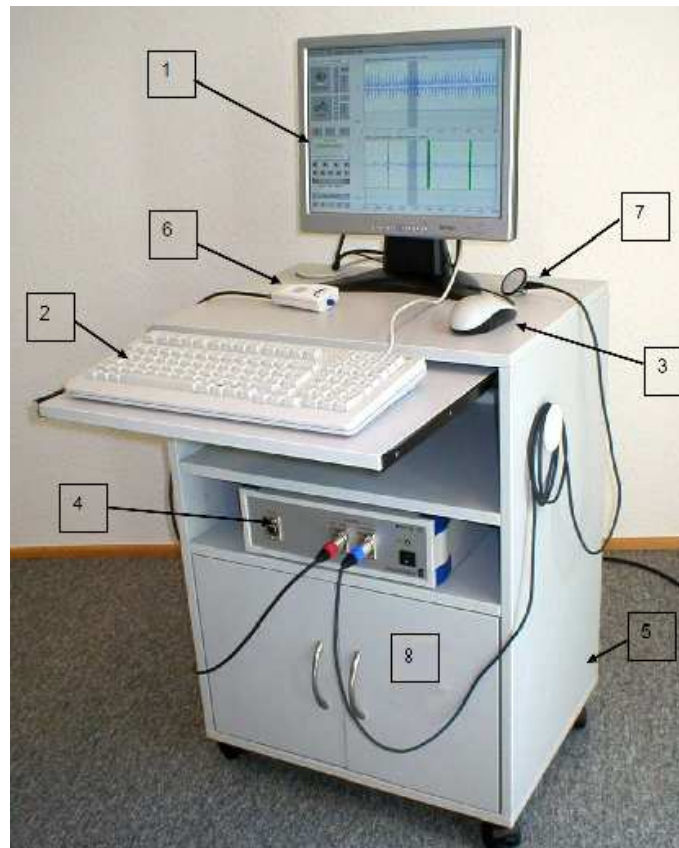


Figura 3.3: il Myotis 3C.

In questo lavoro è stata utilizzata solamente la sonda per la fonocardiografia ad ultrasuoni, adatta per l'indagine del funzionamento delle protesi meccaniche. Come specificato dal produttore, essa deve essere posta sul petto del paziente al di sotto del plesso subxifoideo oppure tra il quarto e quinto intercostale. L'analisi, effettuata nel dominio del tempo, si basa sul presupposto che i due *leaflet* di una MHV si chiudano in maniera asincrona, quindi se il segnale, per ogni evento di chiusura, mostra due picchi distinti (Figura 3.4 a), significa che la protesi funziona correttamente; in caso contrario (Figura 3.4 b) viene lanciato un allarme e si suggeriscono al paziente accertamenti diagnostici più accurati come ecodoppler o fluoroscopia.

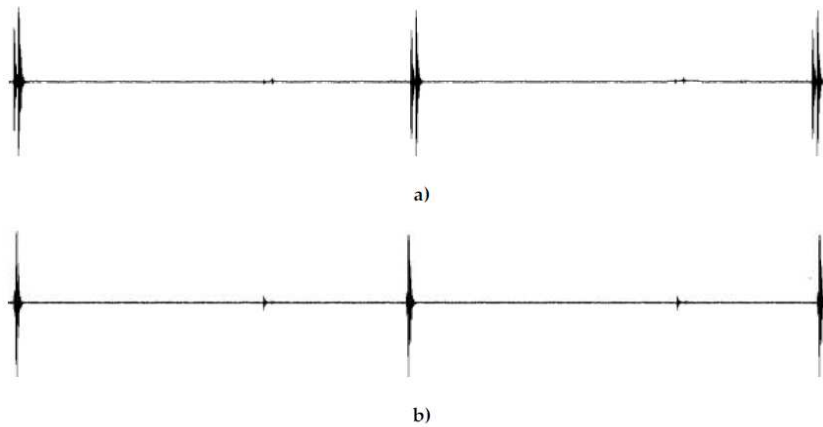


Figura 3.4: (a) il tracciato fonocardiografico di una valvola normofunzionante; (b) il tracciato corrispondente a una valvola con un leaflet non correttamente funzionante.

Il filtraggio passa alto effettuato dal software consente di eliminare il contributo dei toni cardiaci e dei murmuri polmonari e di isolare le sole frequenze comprese tra 10 e 22 kHz.

Il riconoscimento dei doppi click avviene attraverso un algoritmo che opera un filtraggio passa basso al modulo dei dati registrati. Il riconoscimento dei picchi viene fatto sia tramite soglia, definita in funzione del valore massimo del tracciato, che tramite verifica della distanza e dell'ampiezza relativa dei picchi isolati. A seconda dei risultati di questi confronti, l'algoritmo classifica l'evento sonoro localizzato attorno al picco come “click singolo” o “doppio click”. Le soglie su cui si basa il riconoscimento sono state definite in maniera euristica dalla ditta Cardiosignal GmbH e vengono ricalcolate per ogni singola sessione di analisi [2].

3.3 LO SPETTRO DI POTENZA

Lo spettro di potenza può essere ottenuto sia attraverso metodi *FT* che attraverso metodi *parametrici*. I metodi *FT* sono basati sulla *Fourier Transform* e considerano sequenze di dati a durata finita. Implicitamente, dunque, si assume che la sequenza di dati al di fuori dell'intervallo di osservazione sia nulla. I metodi parametrici invece si propongono di ricavare lo spettro di potenza da un insieme di parametri in grado di approssimare la sequenza, fuori dalla finestra di osservazione, con la sua estrapolazione fornita da un modello che sia una buona approssimazione dello stesso processo osservato [14]. I metodi *FT* possono a loro volta essere indiretti o diretti: i primi ricavano lo spettro di potenza partendo dalla funzione di autocorrelazione del processo, mentre i secondi si basano sulla sequenza stessa di dati. In questo lavoro si è scelto di usare il *metodo del*

Periodogramma, facente parte dei metodi FT diretti. La formula corretta per il calcolo dello spettro sarebbe:

$$P(\omega) = \lim_{N \rightarrow \infty} E \left[\frac{1}{N} \left| \sum_0^{N-1} x(n) e^{-j\omega n} \right|^2 \right]$$

che prevede dunque l'aspettazione e il passaggio al limite. Dal momento però che la sequenza è di durata finita ($N = 1.323.000$ campioni nel caso in esame) queste operazioni vengono omesse e si definisce lo “stimatore periodogramma” come:

$$\hat{P}_{PER}(\omega) = \frac{1}{N} \left| \sum_0^{N-1} x(n) e^{-j\omega n} \right|^2$$

che risulta essere un'approssimazione distorta della *densità spettrale di potenza (PSD)*. I metodi basati sulla *FT* producono una stima dello spettro che non è consistente, ovvero la varianza dello stimatore non tende a zero per N che tende all'infinito. Per migliorare la stima, è opportuno suddividere i dati a disposizione in L intervalli, ciascuno di dimensione K ($KL=N$), calcolare lo spettro su ciascun intervallo e poi mediare gli spettri ottenuti. I valori di L e K devono essere scelti accuratamente, al fine di soddisfare tre esigenze contrastanti: la prima è mantenere L elevato, in maniera da limitare i fenomeni di distorsione; la seconda è avere K sufficientemente elevato per ridurre la varianza dello stimatore; la terza è tenere limitato l'intervallo KL , per soddisfare l'ipotesi di processo stazionario.

Come soluzione a questo problema, si è ricorsi all'utilizzo del *metodo di Welch*, che si basa sull'impiego di segmenti che si sovrappongono parzialmente. In aggiunta, ogni segmento è stato opportunamente finestrato, dunque “pesato” nel dominio del tempo, al fine di ridurre la ridondanza dell'informazione che sarebbe causata dalla parziale sovrapposizione di sezioni rettangolari di segnale. La finestatura serve anche a ridurre il fenomeno del “*leakage* spettrale”, che inevitabilmente compare quando il segnale osservato durante un intervallo finito ha una lunghezza che non è multiplo intero del periodo del segnale stesso [15]. In questo lavoro è stata utilizzata la finestra di *Nuttall*, visibile in Figura 3.5 sia nel dominio del tempo che in quello della frequenza.

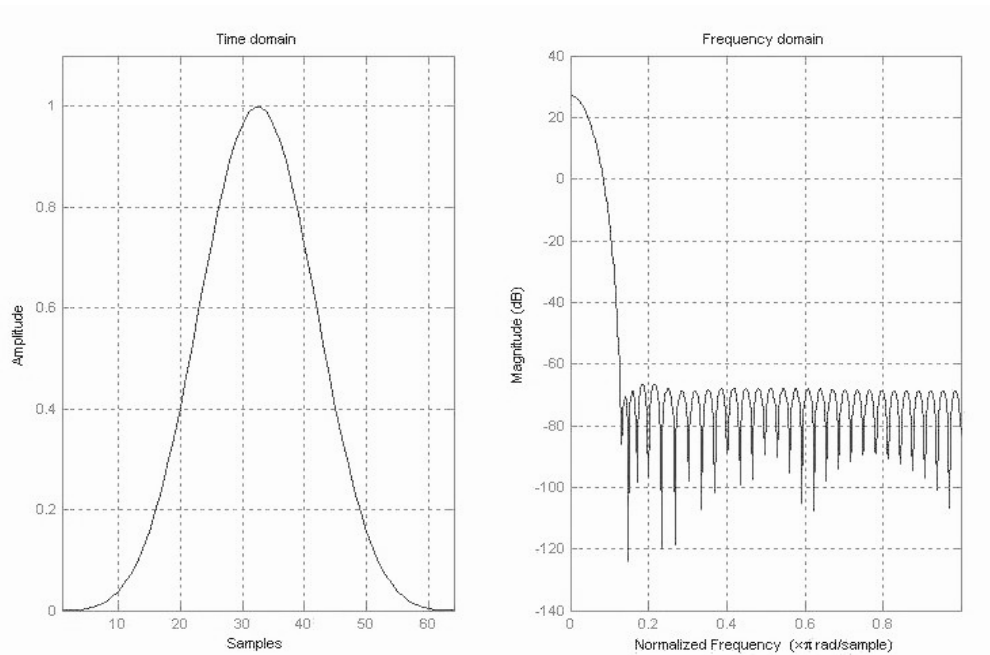


Figura 3.5: finestra di Nuttall nel dominio del tempo (a sinistra) e nel dominio della frequenza (a destra).

Operando in questo modo la risoluzione in frequenza peggiora, ma la maggior regolarità della stima finale la rende preferibile, ai fini della classificazione, a quella ottenuta con il metodo del periodogramma tradizionale [7]. Questo metodo presuppone inoltre la stazionarietà del segnale, ma la limitazione dell'analisi alla serie di dati in cui avviene il singolo evento di chiusura e la priorità di ottenere il lobo principale dello spettro del segnale rendono congruo il suo utilizzo [3]. In Matlab, lo spettro di potenza con metodo di Welch si calcola attraverso l'istruzione:

$$[P_{xx}, f] = pwelch(x, w, noverlap, nfft, fc)$$

dove x è la sequenza di dati nel dominio del tempo, w è la finestra utilizzata, $noverlap$ indica la sovrapposizione tra due segmenti adiacenti, $nfft$ sono i campioni della Fast Fourier Transform, mentre fc è la frequenza di campionamento del Myotis. Nello specifico, x contiene come detto 1.323.000 campioni, la finestra w viene definita col comando:

$$w = window(@nuttalwin, 64)$$

dove 64 è il numero di campioni di ogni segmento in cui è suddiviso x , $noverlap$ viene

impostato al 50% (valore di default di Matlab), *nfft* è stato impostato a 512 (di conseguenza ogni spettro avrà $(512/2)+1$ campioni equispaziati tra 0 e $fc/2$) mentre fc sarà uguale a 44100.

L'istruzione *pwelch* crea i vettori f e P_{xx} : f è l'asse delle frequenze e contiene i 257 campioni equispaziati tra 0 e 22050 Hz mentre P_{xx} contiene il valore dello spettro di potenza per ciascun campione dell'asse delle frequenze.

3.4 LE RETI NEURALI ARTIFICIALI

Le reti neurali artificiali (ANN) si possono definire modelli matematici che traggono ispirazione dal funzionamento del complesso sistema neuronale del cervello umano, in grado di effettuare operazioni di apprendimento, riconoscimento, memorizzazione e generalizzazione. Esse sono formate da un certo numero di unità computazionali (neuroni) suddivise in strati e interconnesse da collegamenti pesati.

Esistono varie tipologie di reti neurali, differenziate soprattutto dal modo in cui i neuroni sono collegati tra loro. Nelle *reti di Hopfield*, ad esempio, ogni neurone è connesso a tutti i rimanenti neuroni; nelle *reti ricorrenti*, invece, si hanno risposte di uno o più strati che vengono conservate e fornite come ingresso in istanti successivi, facendo così assumere alla rete un comportamento dinamico in grado di modellare sistemi complessi.

Ci sono poi le *reti competitive*, che si auto-organizzano in modo da essere in grado di individuare gli aspetti che caratterizzano o differenziano gli esempi di un dato insieme e che strutturano i propri neuroni in modo che ciascuno rappresenti un sottoinsieme degli esempi presentati alla rete in apprendimento.

Le reti che verranno utilizzate in questo lavoro sono dette *feed-forward multistrato*. Ad una loro dettagliata descrizione è dedicato il successivo paragrafo.

Indipendentemente dal tipo di rete, si può affermare che ciascun neurone (schematizzato in Figura 3.6) ha il compito di effettuare una somma pesata dei valori ricevuti dai neuroni adiacenti (*input*) e trasformare il valore di input in un *output* attraverso una *funzione di attivazione* (g in Figura 3.6). Le funzioni di attivazione più utilizzate sono elencate in Figura 3.7. La funzione *logistica*, utilizzata in questo lavoro, può anche essere chiamata *sigmoide*.

Il comportamento di una rete dipende fortemente dal valore dei suoi parametri interni, ovvero i pesi delle connessioni, che devono dunque essere opportunamente modificati tramite un'accurata procedura di addestramento (*training*), in modo che la rete stessa

sviluppi un'adeguata capacità di generalizzare il comportamento dagli esempi che le vengono presentati.

Esistono in letteratura diversi algoritmi di addestramento, che possono però essere raggruppati in due macro categorie: *addestramento supervisionato* e *addestramento non supervisionato*. Nel primo caso sono fornite alla rete neurale le coppie composte dall'insieme degli esempi da applicare agli ingressi della rete stessa e dai corrispondenti valori che si desidera siano prodotti in uscita. Nel secondo caso invece è fornito solo l'insieme degli esempi da applicare agli ingressi ed è la rete neurale che autonomamente organizza la propria configurazione.

Sempre nel prossimo paragrafo, verrà descritto l'algoritmo di *backpropagation*, usato in tutte le reti presentate e facente parte dell'insieme degli algoritmi di addestramento supervisionato.

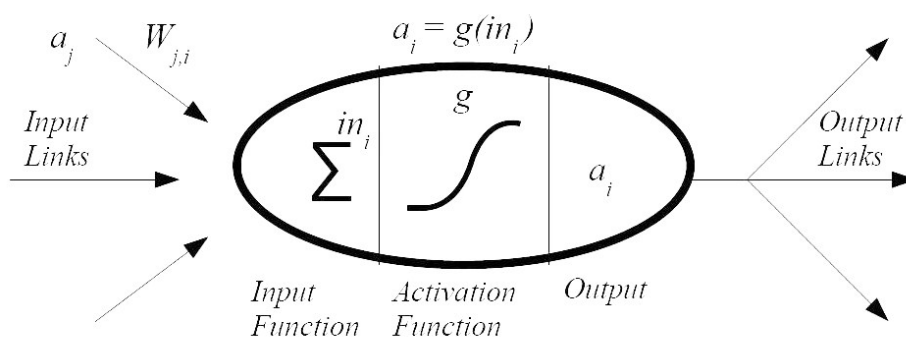


Figura 3.6: schematizzazione della struttura e del funzionamento di un neurone.

Funzione	Formula
Lineare	$f(x) = x$
Logistica	$f(x) = \frac{1}{1 + e^{-x}}$
Logistica simmetrica	$f(x) = \left(\frac{2}{1 + e^{-x}} \right)^{-1}$
Tangente iperbolica	$f(x) = \frac{e^x - e^{-x}}{e^x + e^{-x}}$
Tangente corretta (coeff. = c)	$f(x) = \tanh(c * x)$
Sinusoidale	$f(x) = \sin(x)$
Gaussiana	$f(x) = e^{-x^2}$
Gaussiana inversa	$f(x) = 1 - e^{-x^2}$

Figura 3.7: elenco delle principali funzioni di attivazione utilizzate nel campo delle reti neurali.

3.4.1 Le reti *feed-forward* e l'algoritmo di *backpropagation*

Le reti *feed-forward multistrato* sono le più semplici e conosciute; in esse il flusso di informazioni tra i neuroni procede in modo unidirezionale, senza dunque la presenza di cicli o “stati interni” diversi dai pesi stessi. Si tratta di reti parzialmente connesse nelle quali i neuroni sono organizzati in sottoinsiemi, detti *strati (layer)*. Gli strati sono ordinati e solo i neuroni di due strati consecutivi sono direttamente connessi. Il primo strato (quello che riceve gli stimoli dall'esterno) viene detto *strato di ingresso*, mentre l'ultimo strato (quello che fornisce la risposta della rete) viene detto *strato di uscita*. Gli strati intermedi vengono detti *strati nascosti (hidden layers)*. Si può dimostrare che reti neurali a tre strati e con funzione di attivazione sigmoideale sono in grado di approssimare ogni tipo di funzione continua. In Figura 3.8 si ha un esempio di rete *feed-forward* a due strati nascosti.

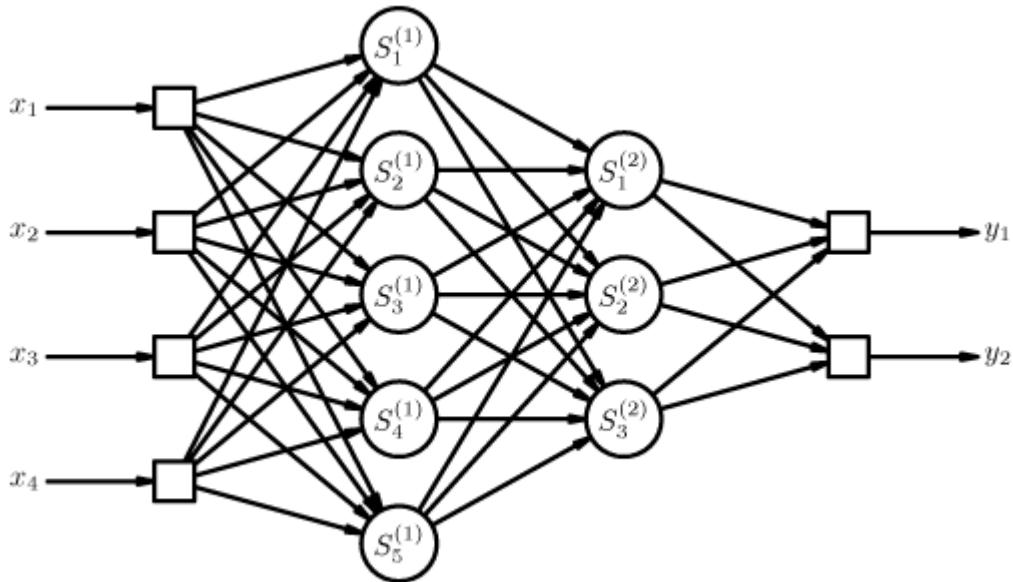


Figura 3.8: esempio di rete neurale feed-forward a struttura 4-5-3-2

Al fine di spiegare in maniera più dettagliata il processo di aggiornamento dei pesi tramite retro-propagazione dell'errore, si consideri la semplice rete neurale di Figura 3.9 [16].

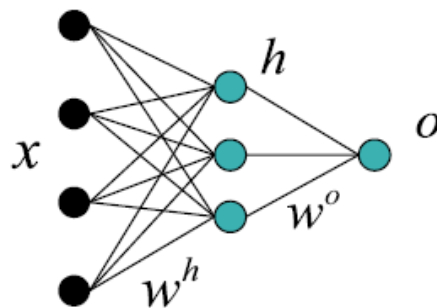


Figura 3.9: rete *feed-forward* a struttura 4-3-1; x è un vettore contenente 4 neuroni di ingresso, h è un vettore contenente i 3 neuroni dell'unico strato nascosto, mentre o indica il solo neurone dello strato di uscita; w^h indicherà l'insieme delle connessioni tra primo e secondo strato, mentre w^o indicherà le connessioni tra strato intermedio e terzo strato.

In essa, per semplicità, è presente un solo strato nascosto e, per ipotesi, ciascun neurone ha funzione di attivazione sigmoideale:

$$\sigma(x) = \frac{1}{1 + e^{-x}} \tag{1}$$

la cui derivata si può scrivere come:

$$\sigma'(x) = \sigma(x)(1 - \sigma(x)) \quad (2)$$

Nella rete sono presenti n neuroni di input x_0, \dots, x_n che, opportunamente pesati, forniranno al j -esimo neurone dello strato intermedio l'input:

$$z_j^h = \sum_{i=0}^n w_{ij}^h x_i \quad (3)$$

La funzione di attivazione fornirà in output, per lo strato intermedio, i valori:

$$h_j = \sigma(z_j^h) \quad (4)$$

Tali output verranno a loro volta pesati e il risultato:

$$z^o = \sum_{j=0}^m w_j^o h_j \quad (5)$$

sarà l'input dello strato di uscita della rete (m è il numero di neuroni dello strato intermedio). L'output della rete sarà dunque:

$$o = \sigma(z^o) \quad (6)$$

L'errore, ovvero la differenza tra output ottenuto e output desiderato, che si chiamerà y , è definito dalla formula:

$$E = \frac{1}{2}(y - o)^2 \quad (7)$$

La retro-propagazione dell'errore si propone di aggiornare i pesi delle connessioni tramite la formula:

$$w_i = w_i - \alpha \frac{\partial E}{\partial w_i} = w_i + \Delta w_i \quad (8)$$

in cui α è un fattore di apprendimento che può essere impostato dall'utente ma che, in questo preciso algoritmo, si mantiene costante durante tutta la fase di *training*. Procedendo a ritroso, dunque, è necessario innanzitutto aggiornare i pesi delle connessioni tra strato di output e strato nascosto. Nella formula (8), la derivata

dell'errore rispetto al peso della connessione può essere riscritta come:

$$\frac{\partial E}{\partial w_j^o} = \frac{\partial E}{\partial o} \cdot \frac{\partial o}{\partial z^o} \cdot \frac{\partial z^o}{\partial w_j} \quad (9)$$

in cui i tre fattori, deducibili rispettivamente dalle formule (7), (2), e (5) si possono esplicitare nella forma:

$$\frac{\partial E}{\partial o} = -(y - o) \quad (10)$$

$$\frac{\partial o}{\partial z^o} = o \cdot (1 - o) \quad (11)$$

$$\frac{\partial z^o}{\partial w_j} = h_j \quad (12)$$

da cui si può riscrivere la (9) come:

$$\frac{\partial E}{\partial w_j^o} = -(y - o) \cdot o \cdot (1 - o) \cdot h_j = -\delta^o h_j \quad (13)$$

Tornando al riferimento (8) si può dunque affermare che l'aggiornamento del peso sarà:

$$\Delta w_j^o = \alpha \delta^o h_j \quad (14)$$

Completato l'aggiornamento delle connessioni tra uscita e strato nascosto, bisogna aggiornare i pesi delle connessioni tra strato nascosto e strato in ingresso; nella formula (8) questa volta, la derivata dell'errore rispetto al peso della connessione si può scrivere come:

$$\frac{\partial E}{\partial w_{ij}^h} = \frac{\partial E}{\partial o} \cdot \frac{\partial o}{\partial z^o} \cdot \frac{\partial z^o}{\partial h_j} \cdot \frac{\partial h_j}{\partial z_j^h} \cdot \frac{\partial z_j^h}{\partial w_{ij}^h} \quad (15)$$

in cui i cinque fattori sono calcolabili senza difficoltà rispettivamente dalle formule (7), (2), (5), (4) e (3) e conducono a:

$$\frac{\partial E}{\partial o} \cdot \frac{\partial o}{\partial z^o} = -\delta^o \quad (16)$$

$$\frac{\partial z^o}{\partial h_j} = w_j^o \quad (17)$$

$$\frac{\partial h_j}{\partial z_j^h} = h_j \cdot (1 - h_j) \quad (18)$$

$$\frac{\partial z_j^h}{\partial w_{ij}^h} = x_i \quad (19)$$

da cui, sostituendo (16), (17), (18), (19) nella (15) si ricava:

$$\frac{\partial E}{\partial w_{ij}^h} = -\delta^o \cdot w_j^o \cdot h_j \cdot (1 - h_j) \cdot x_i = -\delta_j^h x_i \quad (20)$$

e, per finire, l'aggiornamento delle connessioni tra primo e secondo strato:

$$\Delta w_{ij}^h = \alpha \delta_j^h x_i \quad (21)$$

Una volta presentato alla rete l'intero *training set*, si conclude un'*epoca* dell'addestramento. La decisione di re-iterare il procedimento tramite una nuova epoca viene valutata sulla base dell'*errore totale* commesso dalla rete. Tale errore è definito come la media, su ogni elemento del *training set*, dell'errore definito dalla (7) ed è per questo detto *errore quadratico medio* (*mean square error; MSE*). Si capisce come l'errore E si configuri come una funzione dei pesi w_{ij} , e come l'obiettivo dell'addestramento sia dunque quello di determinare un minimo della funzione $E(w)$ (Figura 3.10). La derivata dell'errore presente nella formula (8) non è altro che una componente del gradiente della funzione $E(w)$, che dice in che direzione l'errore cresce. Il segno meno fa ovviamente sì che l'algoritmo proceda nella ricerca del minimo in direzione opposta.

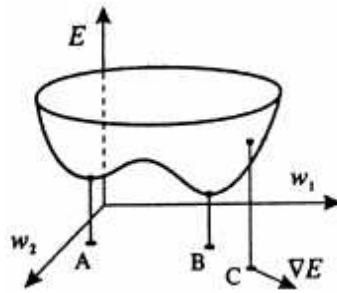


Figura 3.10: esempio di errore E come funzione di due parametri. Si notano un minimo locale (A) ed un minimo assoluto (B).

Va detto che l'algoritmo di *backpropagation* soffre di alcuni inevitabili problemi. Innanzitutto vi è la possibilità che termini in un minimo locale, credendo di aver trovato un valore ottimo dei pesi e, in secondo luogo, è molto influenzato dal valore che si assegna alla α citata in formula (8): se è troppo piccolo l'addestramento risulta molto lento mentre se è troppo grande si creano numerose oscillazioni attorno al punto di minimo. Quanto appena illustrato viene detto algoritmo di *backpropagation standard*, o metodo della discesa del gradiente (*gradient descent*). Esistono numerose varianti a questo metodo che, tuttavia, rappresenta il generale *modus operandi* di ogni tecnica di retro-propagazione dell'errore.

3.4.2 Aspetti implementativi

In Matlab, la creazione di una *backpropagation artificial neural network* avviene tramite comando:

$$net = newff(MM, [DIM], \{TF\}, 'BTF');$$

dove MM è un vettore contenente valore massimo e minimo del *training set*, DIM è un vettore che specifica il numero di neuroni di ogni strato intermedio e dello strato di uscita (lo strato di ingresso è legato alla dimensione di ciascun vettore del *training set*), TF specifica le funzioni di trasferimento di ogni strato della rete e BTF è la funzione di *backpropagation training*. Il comando *newff* crea l'elemento *net* che rappresenta una variabile strutturata, ovvero una sorta di raccoglitore di parametri/informazioni di cui il comando si serve per l'implementazione della rete stessa. Richiamando il sottoinsieme di informazioni *net.trainParam* è possibile ricavare e, se necessario, modificare, alcune impostazioni dell'algoritmo di apprendimento scelto. Il metodo della discesa del gradiente descritto nel paragrafo precedente è selezionabile tramite l'istruzione '*traingd*'; esso si serve di sette parametri di addestramento, i più importanti dei quali sono

richiamabili tramite i comandi:

- *net.trainParam.epochs*: massimo numero di epoche prima di terminare l'addestramento (valore di default uguale a 10);
- *net.trainParam.goal*: mostra il MSE che deve essere raggiunto dalla rete (valore di default uguale a 0);
- *net.trainParam.min_grad*: mostra un valore minimo del gradiente dell'errore E, sotto il quale viene terminato l'addestramento in quanto l'aggiornamento del peso porterebbe ad un ridottissimo miglioramento della performance (valore di default uguale a $1e-10$);
- *net.trainParam.max_fail*: oltre al *training set*, in fase di addestramento, l'operatore può optare per servirsi di un *validation set*, composto da elementi non appartenenti al *training set*. Tale *validation set* ha il compito di stabilire quando la rete sta iniziando ad imparare a memoria il *training set* anziché sviluppare un'adeguata capacità di generalizzazione. Solitamente, il processo di aggiornamento dei pesi porta ad una diminuzione dell'errore di formula (7) sia sul *training set* che sul *validation set*. Procedendo con l'addestramento, però, può succedere che l'errore sul *training set* cali mentre quello sul *validation set* inizi a salire. Se questo accade per *max_fail* epoche di seguito, l'addestramento viene interrotto in quanto la rete si sta limitando a memorizzare i dati. A tale evento si associa il nome di “*early stop*”. Verranno poi restituiti i pesi delle connessioni precedenti l'inizio della fase di memorizzazione (il valore di default per questo parametro è 5);
- *net.trainParam.lr*: mostra il *learning rate*, ovvero il parametro α di formula (8), (valore di default uguale 0.01).;

Una volta specificate eventuali variazioni ai parametri di default, la rete *net* può essere addestrata tramite l'istruzione:

$$net1 = \text{train}(net, TrS, TTrS, [], [], VS, TeS)$$

in cui *TrS*, *VS* e *TeS* sono matrici contenenti rispettivamente *training*, *validation* e *test set* mentre *TTrS* è una matrice contenente gli output desiderati cui far corrispondere ogni elemento del *training set*. Le due parentesi quadre servono a lasciar impostati a valori di default due parametri di addestramento che non rientrano negli interessi del presente lavoro. L'istruzione genera un grafico come quello in Figura 3.11, in cui è importante osservare che le performance di *training*, *validation* e *test set* abbiano all'incirca lo

stesso andamento. Ciò significa aver suddiviso in maniera opportuna i dati a disposizione nei tre sottoinsiemi.

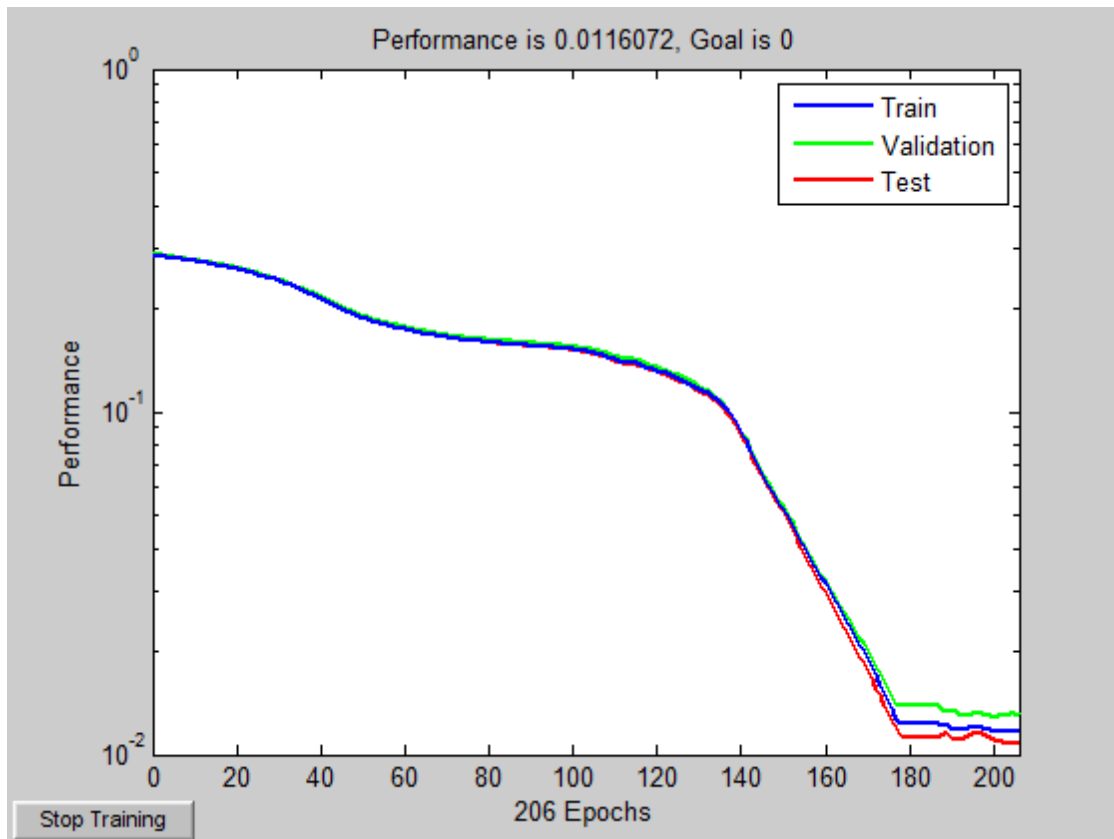


Figura 3.11: esempio di addestramento di una rete con *error goal* impostato a 0 e terminato dopo 206 epoche.

Un più importante utilizzo del *test set* lo si ha attraverso l'istruzione:

$$out = sim(net1, TeS);$$

in cui *net1* è la rete addestrata. La matrice *out* dice a quale classe viene assegnato ciascun elemento del *test set*. Ovviamente, il numero di neuroni dello strato di uscita deve essere pari al numero di classi che la rete si propone di distinguere.

Nel presente lavoro sono state implementate due tipologie di reti neurali: le prime hanno 257 parametri in ingresso che riproducono una forma d'onda corrispondente, come già detto, allo spettro di potenza del segnale acquisito; le seconde, invece, utilizzano in input un ridotto numero di parametri estratti dallo spettro stesso e risultano di dimensioni più ridotte. I due differenti approcci richiedono diversi algoritmi di apprendimento.

Nelle reti a 257 ingressi è stata utilizzata una variante del metodo della discesa del

gradiente: come esposto in precedenza, esso richiede una *learning rate* costante che può causare problemi sia se è scelto troppo elevato che se è scelto troppo ridotto. Nella variante al metodo esposto, la *learning rate* viene incrementata se al termine di un'epoca la performance migliora. Se invece si nota che i nuovi pesi provocano un peggioramento della performance, allora si decrementa la *learning rate* e si ri-addestra la rete. Oltre ad avere una *learning rate* (α) variabile, si introduce nella formula (8) un termine chiamato *momentum* che serve a tenere conto, in una certa misura, della variazione del peso durante l'epoca precedente (quindi del Δw_{i-1}). Tali accorgimenti consentono una convergenza al minimo molto più veloce e con meno oscillazioni. Il comando per utilizzare questo tipo di addestramento è *'traingdx'*.

Nelle reti neurali di dimensioni ridotte, invece, non viene richiesta una *pattern recognition*, ovvero un riconoscimento di forma d'onda, per cui *'traingdx'* risulta scarsamente efficace nel far apprendere il *training set* alla rete. Verrà dunque utilizzata l'istruzione *'trainlm'*, che aggiorna i pesi delle connessioni secondo le regole di ottimizzazione di Levenberg-Marquardt. Tale algoritmo si propone di risolvere l'equazione:

$$(J^T J + \lambda I) \delta = J^T E \quad (22)$$

dove J è una matrice Jacobiana di dimensione $N \times W$ (N numero di esempi del *training set* e W numero totale di connessioni), λ è un fattore di smorzamento, I è una matrice identità, δ è il vettore contenente l'aggiornamento dei pesi (ciò che si vuole determinare) ed E è un vettore contenente, per ogni input, l'errore citato in formula (7). Ad ogni epoca dunque, l'algoritmo esegue i seguenti passi:

- 1) calcolo dello jacobiano J
- 2) calcolo del gradiente $J^T E$
- 3) calcolo di un'approssimazione dell'Hessiano $H = J^T J$
- 4) risoluzione dell'equazione (22) e determinazione di δ
- 5) aggiornamento dei pesi w tramite δ
- 6) ricalcolo del vettore E
- 7) se l'errore non decresce, si scartano i nuovi pesi, si incrementa λ e si torna al punto 4
- 8) se l'errore decresce, si decrementa λ e si torna al punto 6.

Il fattore di smorzamento è il corrispettivo del *learning rate* degli algoritmi precedentemente descritti. Avere però un fattore di smorzamento elevato equivale ad avere una *learning rate* piccola [17]. Si capisce che le migliori performance con reti di dimensioni ridotte sono dovute al fatto che la matrice J ha un numero inferiore di colonne (ci sono pochi pesi), con conseguente risparmio di onere computazionale.

3.5 IL SOFTWARE RAPIDMINER

Il software *Rapidminer* è un ambiente di sviluppo appositamente creato per il *data mining* (DM). Non è facile fornire una definizione di *data mining*: citando quanto detto da Holshemier e Siebes nel 1994, il DM è una “ricerca di soluzioni e modelli globali che sono presenti in grandi database, ma che sono nascosti nell’immenso ammontare di dati, come le relazioni tra i dati dei pazienti e le loro diagnosi mediche [...]”. *Rapidminer* permette dunque di creare sistemi di identificazione della conoscenza partendo da un database fornito al software dall’utente stesso (*Knowledge Discovery Database, KDD*). L’informazione viene estratta dal database tramite l’utilizzo di una serie di operatori (*blocchi*) messi a disposizione dal programma ed assemblabili in maniera intuitiva tramite una semplice interfaccia grafica. Con questo programma si è deciso di implementare due differenti classificatori: un *bayesiano* ed un *k-nearest neighbour*. Il database passato al software comprenderà una serie di parametri estratti dagli spettri di potenza. Tali parametri sono esattamente gli stessi che vengono passati in ingresso alle reti neurali di dimensioni ridotte. Ciò consente di operare pure un confronto tra le potenzialità di diversi strumenti di classificazione. I parametri sono estratti dagli spettri attraverso un opportuno codice sviluppato in Matlab e sono poi inseriti in un file Excel. Ogni riga del foglio elettronico corrisponderà ad una acquisizione di una valvola in una precisa condizione di funzionamento. Accanto ad ogni riga, l’utente deve provvedere all’inserimento di una *label* che dia la possibilità al software di identificare la classe di appartenenza della riga stessa.

Vi sono importanti operazioni che, indipendentemente dal classificatore implementato, il programma esegue. Innanzitutto, vi è una fase di *features selection* in cui il software decide quale parametro o quale combinazione di parametri, tra quelli presenti nel database, consente al classificatore di essere più performante. Inoltre, vi è un blocco per la *cross-validazione* che permette di valutare quanto i risultati ottenuti si possano generalizzare ad un dataset indipendente. In pratica, il database passato al software viene partizionato in subset complementari tra loro; la fase di apprendimento si effettua

con un subset mentre con l'altro vengono valutate le prestazioni del classificatore addestrato. Queste prove multiple di cross-validazione portano a risultati che vengono mediati sul numero di prove effettuate. Il programma consente 3 tecniche di suddivisione del database in *training set* e *test set*. Quella utilizzata nel presente lavoro è la *leave-one-out* che utilizza una singola istanza del database come *test set* e le rimanenti come *training set*. Addestramento e test vengono ripetuti finché ogni riga dell'intero database è stata usata una volta come *test set*. Computazionalmente questa tecnica è però molto onerosa.

I classificatori sono stati infine implementati in maniera tale da consentire la creazione di un modello addestrato che può essere richiamato in qualsiasi momento, qualora vi sia la necessità di classificare un nuovo elemento.

3.5.1 I classificatori bayesiani

I classificatori bayesiani sono allenati attraverso la stima delle distribuzioni di probabilità condizionali di ciascun attributo, data la classe di appartenenza, del database [18]. L'algoritmo si appoggia al teorema di Bayes in cui la probabilità a posteriori dell'evento da classificare è data dalla formula:

$$p(C = c|X = x) = \frac{p(C = c)p(X = x|C = c)}{p(X = x)}$$

in cui c è una determinata classe e x uno specifico vettore di parametri. Quando si presenta un nuovo caso da assegnare, viene calcolata la probabilità a posteriori che un vettore di parametri ha di appartenere ad una data classe. Ciò ovviamente richiede la conoscenza della probabilità a priori delle classi e dei parametri nelle varie classi. L'assegnazione del caso viene decisa in base al valore più alto tra le probabilità stimate.

3.5.2 I classificatori k-nn

I classificatori k - *nearest neighbour* (k-nn) mappano l'intero *training set* a disposizione su un piano N-dimensionale, con N pari al numero di parametri scelti per la classificazione. Quando si presenta una nuova istanza, l'algoritmo cerca i k elementi del *training set* (la cui classe di appartenenza è nota) più vicini a tale esempio. La classe assegnata alla nuova istanza sarà quella più presente tra i k selezionati. L'esito della

classificazione può dunque dipendere fortemente dal k selezionato dall'utente, come spiegato graficamente in Figura 3.12. Vi è inoltre una dipendenza dal modo in cui si calcola la distanza tra il nuovo esempio e gli elementi già mappati. In questo lavoro si è scelto di calcolare la semplice *distanza euclidea* e di testare le performance di classificazione per $k=1,3,5,7,9,15$ e 25. Si sono scelti k dispari per scongiurare il caso che un'istanza sia vicina allo stesso numero di elementi di differenti classi.

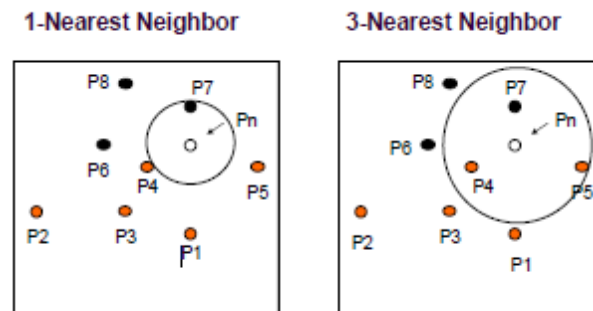


Figura 3.12: dipendenza della classificazione dal k scelto. Dato il medesimo training set, a sinistra, per $k=1$, la nuova istanza P_n viene assegnata alla classe 'nero' mentre a destra, per $k=3$, la nuova istanza viene assegnata alla classe 'arancione'.

CAPITOLO 4 - LA CLASSIFICAZIONE *IN VITRO*

4.1 IL SET-UP SPERIMENTALE

Nella fase di acquisizione dei dati *in vitro*, sono stati indagati 2 differenti modelli di protesi valvolari meccaniche bileaflet: St. Jude Regent e Sorin Bicarbon Overline. Per ciascuna protesi valvolare si sono simulate 6 differenti condizioni di funzionamento: oltre ad una condizione perfettamente normofunzionante ed una estremamente patologica (blocco completo di un *leaflet*), sono state ricreate 3 situazioni intermedie con presenza di panno endoteliale disposto in maniera tale da non interferire direttamente con il movimento dei *leaflet*, ma in modo da modificarne l'inerzia; infine, si è simulata la presenza di un trombo sull'*housing* della valvola, senza dunque modificare né il movimento né l'inerzia dei *leaflet*. Le formazioni di panno e il trombo sono state create con l'uso di un materiale gommoso opportunamente sagomato. Su entrambe le valvole, a parità di condizione, è stata apposta la medesima quantità di materiale, con precisione al centesimo di grammo. In dettaglio, il blocco completo del *leaflet* è stato realizzato usando 0.75 grammi di materiale, le tre situazione intermedie tramite rispettivamente 0.36 g, 0.15 g e 0.07 g posizionati sul lato aortico della valvola, mentre il trombo sull'*housing* attraverso 0.29 g di materiale.

Il trasduttore ad alta frequenza del Myotis 3C è stato posizionato al di sopra della camera aortica del *Pulse Duplicator*, con il sostegno montato diversamente da quanto fatto nei precedenti lavori, al fine di ridurre le vibrazioni meccaniche che potevano inficiare i risultati della misura (Figura 4.1).

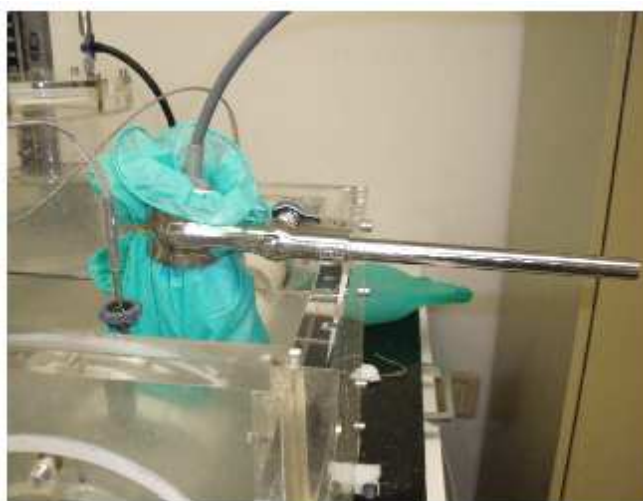


Figura 4.1: nuovo posizionamento del trasduttore del Myotis 3C.

Al fine di coprire un ampio range di situazioni fisiologiche, sono state impostate al Pulse Duplicator 10 differenti condizioni di funzionamento, variando sia lo *stroke volume* che il *beat rate*. Queste condizioni sono elencate in Figura 4.2.

#	Stroke volume [ml]	Heart rate [bpm]	Cardiac output [l/min]
1	50	60	3.0
2		70	3.5
3		80	4.0
4		90	4.5
5		100	5.0
6	60	60	3.6
7		70	4.2
8		80	4.8
9		90	5.4
10		100	6.0

Figura 4.2: elenco delle dieci condizioni di funzionamento simulate al *Pulse Duplicator*. Il *flow rate* si ottiene moltiplicando *beat rate* per *stroke volume*.

D'ora in avanti ci si riferirà alla condizione normofunzionante con la sigla *Nf*, alle 3 condizioni intermedie rispettivamente con *I3*, *I2*, *I1* (*I3* panno da 0.36 g, *I2* da 0.15 g e *I1* da 0.07 g), al trombo simulato sull'*housing* con la sigla *Hg* e alla condizione di blocco completo del *leaflet* con la sigla *Bk*. Prima di tali abbreviazioni, comparirà la dicitura *sjr* se ci si sta riferendo alla valvola St Jude Regent o *sor* se si vuole invece indicare la Sorin Bicarbon Overline.

Nella Figura 4.3 è possibile osservare il posizionamento dei trombi simulati sulla valvola St. Jude Regent. Allo stesso modo, in Figura 4.4 sono visibili i trombi posizionati sulla valvola Sorin Bicarbon Overline: in quest'ultima immagine si apprezzano bene i caratteristici *leaflet* concavo-convessi.

Per ciascuna delle 6 condizioni di funzionamento di ogni valvola si sono registrate 40 sequenze audio da 30 secondi l'una, ovvero 4 sequenze per ogni condizione riassunta in Figura 4.2. In totale si hanno dunque a disposizione 240 sequenze audio per valvola. In Figura 4.5 sono visibili gli spettri di potenza relativi alla valvola St.Jude Regent mentre in Figura 4.6 sono presenti quelli relativi alla valvola della Sorin.

Ad una prima analisi visiva dei dati, si può dedurre che gli spettri della valvola Sorin, ad

eccezione della condizione *sor_Hg*, hanno tutti un considerevole picco subito dopo i 10 kHz, cosa che nella valvola St.Jude Regent non si verifica. È sempre presente il picco attorno ai 17 kHz, caratteristico di ogni condizione simulata, indipendentemente dalla tipologia della valvola.

Come nel caso della valvola St.Jude Regent, anche con la Sorin è possibile osservare come il posizionamento del trombo sull'*housing* comporti una sostanziale modifica del suono della valvola. Per la Sorin, addirittura, il picco dominante non si trova più sui 17 kHz ma subito prima dei 15 kHz. La Figura 4.6-E potrebbe indurre a pensare che sparisca il picco a 17 kHz ma non è così: è solo di ampiezza ridotta e talvolta inglobato dalla stima *smooth* che è conseguenza dell'utilizzo del metodo di Welch. A riprova, in Figura 4.7, in alto è visibile lo spettro ottenuto da una sequenza temporale tramite metodo di Welch con finestra di Nuttall larga 64 campioni (procedimento consueto) mentre, in basso, viene mostrato lo spettro ottenuto dalla stessa sequenza temporale con una finestra di Nuttall larga però 384 campioni. Risulta molto più visibile il picco attorno ai 17 kHz, anche se non è il picco principale.

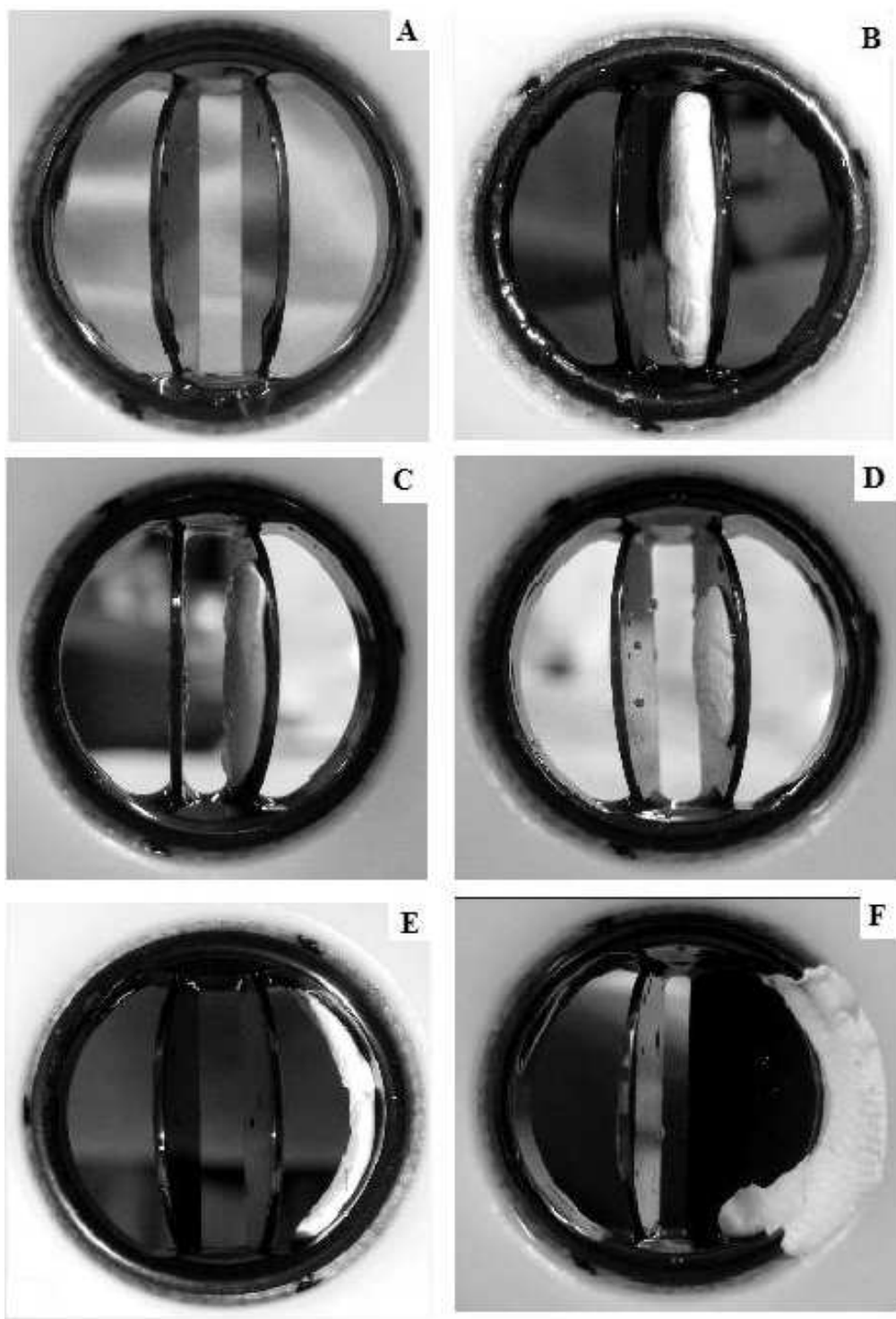


Figura 4.3: posizionamento delle formazioni trombotiche simulate sulla protesi valvolare St. Jude Regent: A) *sjr_Nf*; B) *sjr_I3*; C) *sjr_I2*; D) *sjr_I1*; E) *sjr_Hg*; F) *sjr_Bk*.

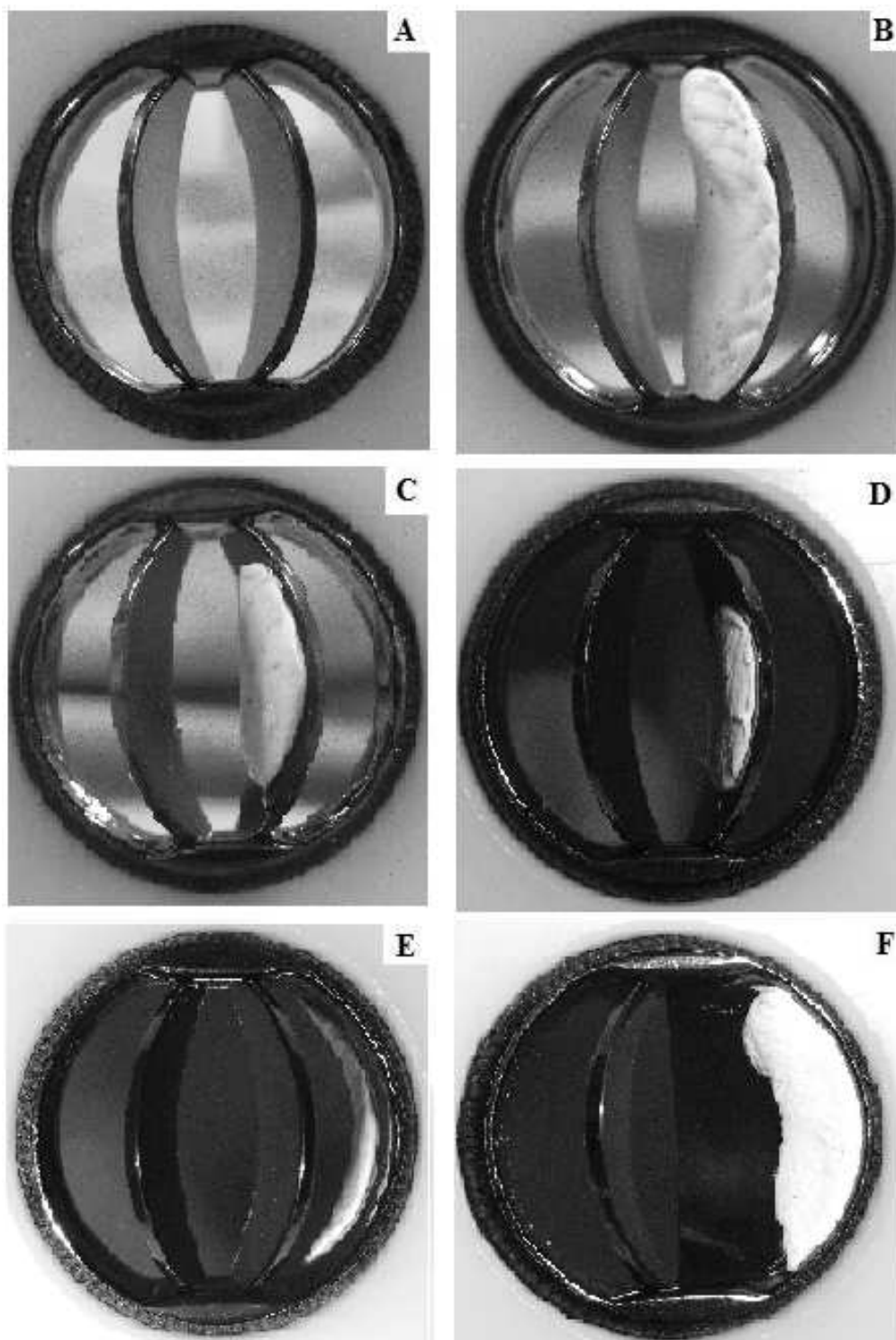


Figura 4.4: posizionamento delle formazioni trombotiche simulate sulla protesi valvolare Sorin Bicarbon Overline; A) *sor_Nf*; B) *sor_I3*; C) *sor_I2*; D) *sor_I1*; E) *sor_Hg*; F) *sor_Bk*.

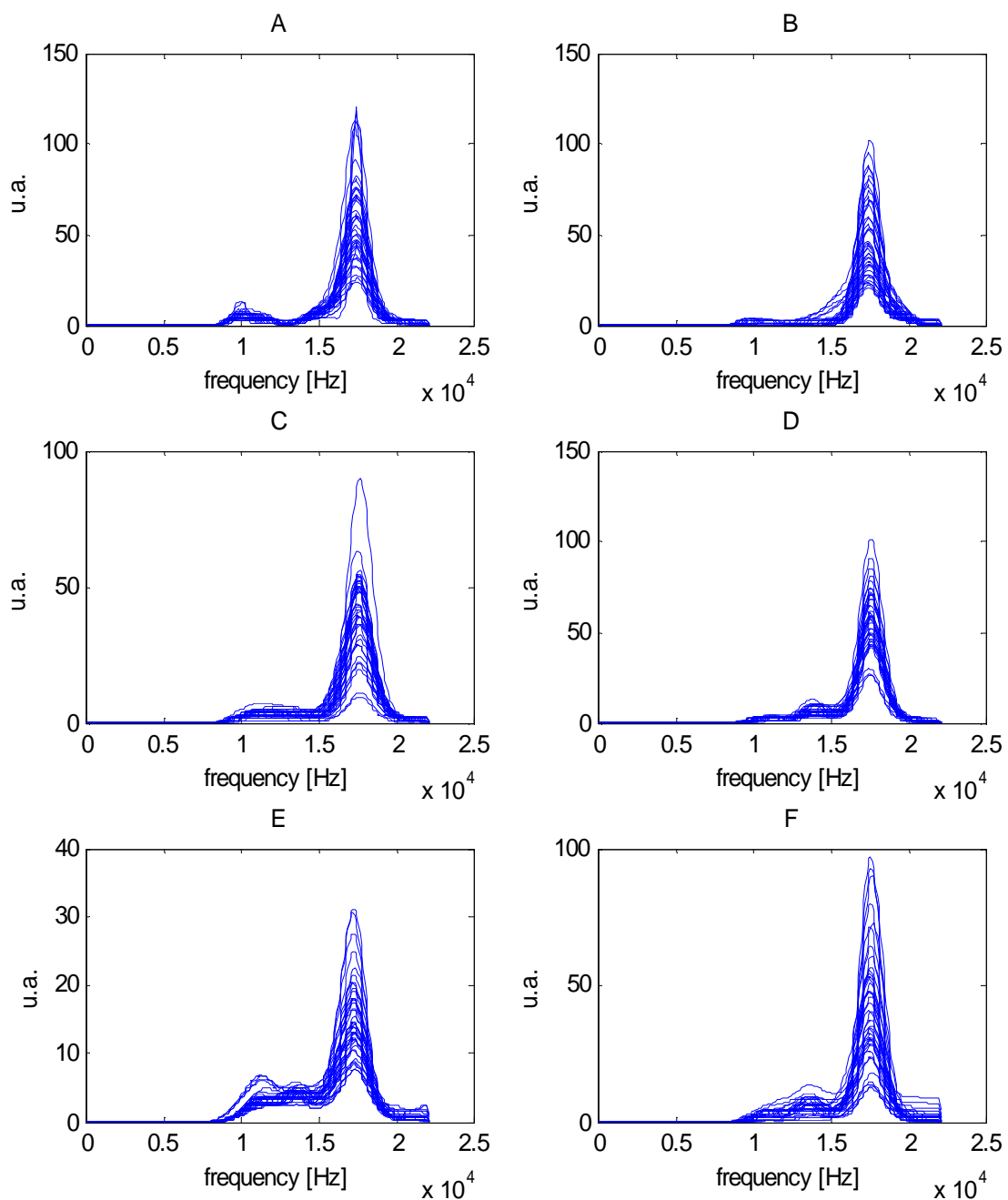


Figura 4.5: spettri di potenza relativi alla valvola St.Jude Regent: A) *sjr_Nf*; B) *sjr_I3*; C) *sjr_I2*; D) *sjr_II*; E) *sjr_Hg*; F) *sjr_Bk*.

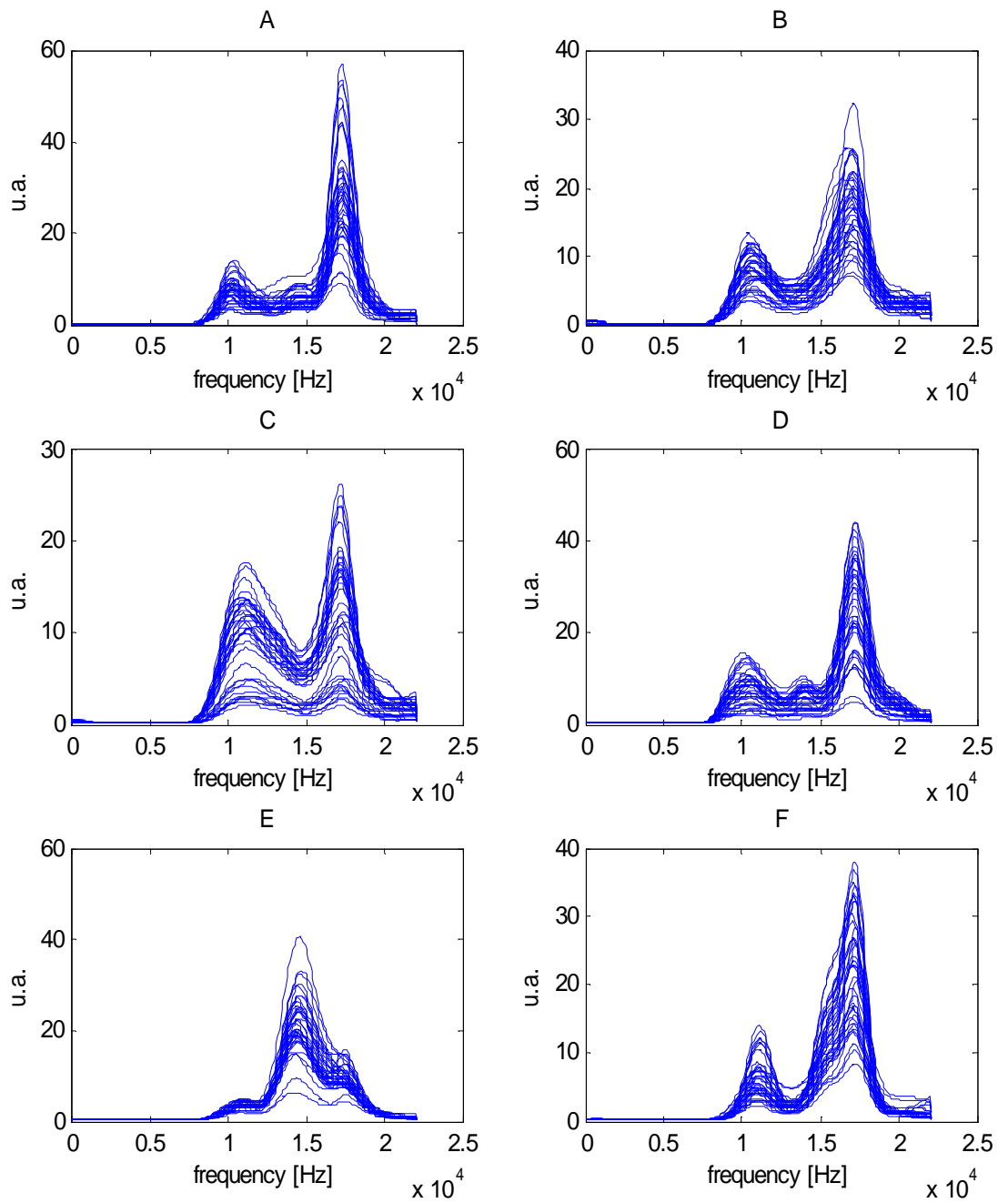


Figura 4.6: spettri di potenza relativi alla valvola Sorin Bicarbon Overline; A) *sor_Nf*; B) *sor_I3*; C) *sor_I2*; D) *sor_I1*; E) *sor_Hg*; F) *sor_Bk*.

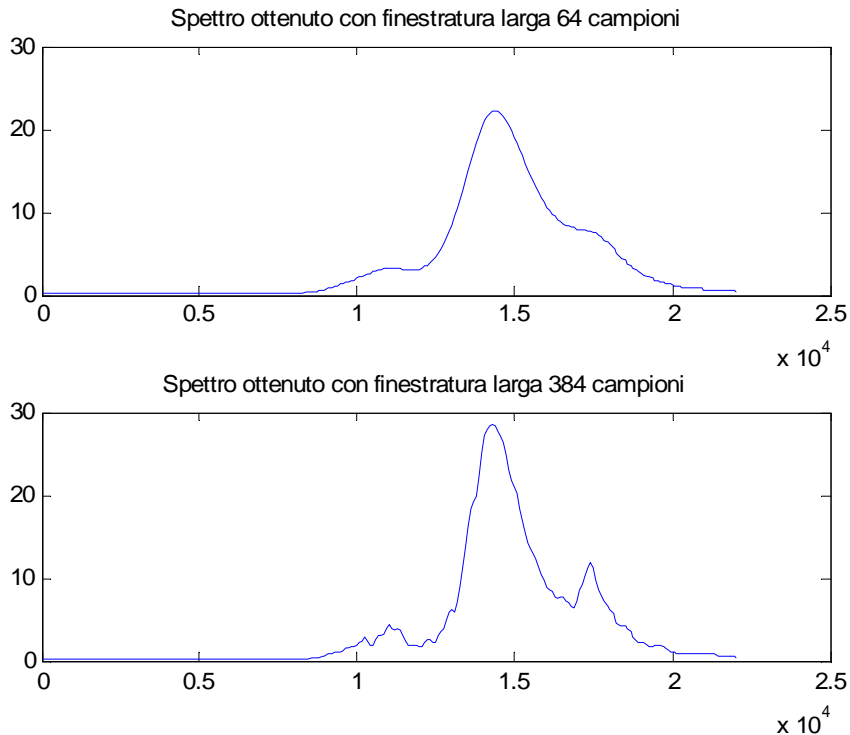


Figura 4.7: in alto è visibile un esempio di spettro *sor_Hg* ricavato con una finestra di 64 campioni mentre in basso si vede l'equivalente spettro ottenuto con una finestra temporalmente più lunga (384 campioni).

4.2 APPLICAZIONE DELLE RETI NEURALI

Con i dati a disposizione si sono volute implementare diverse tipologie e topologie di reti neurali, al fine di valutarne le prestazioni nella classificazione degli spettri ottenuti. Inizialmente si è optato per l'utilizzo di reti neurali a 257 parametri di ingresso, ovvero tanti quanti sono i campioni di ogni spettro di potenza. Successivamente, si è deciso di indagare quale classificazione fosse possibile raggiungere con reti di dimensioni inferiori, attraverso l'uso di specifici parametri estratti dagli spettri di potenza. Indipendentemente dal tipo di rete neurale implementato, si deve tenere presente che per ciascun gruppo di 4 acquisizioni effettuate, 2 sono state inserite nel *training set*, 1 nel *validation set* ed 1 nel *test set*. In ogni caso dunque, vi sarà un *training set* di dimensione doppia rispetto a *validation* e *test set*. Tutti e tre i sottoinsiemi sono però completamente disgiunti e, allo stesso tempo, in grado di coprire l'intera variabilità simulata. Inoltre, una tale suddivisione consente di testare le reti con elementi completamente sconosciuti alle reti stesse.

Gli output delle reti saranno sempre valori compresi tra 0 e 1 in quanto tale intervallo rappresenta il codominio della funzione *sigmoide* citata nel precedente Capitolo. Quanto più l'output si avvicina a 1, tanto più la rete associa l'elemento ad una data classe. Di

contro, quanto più l'output è vicino a 0, tanto più l'elemento non viene associato alla classe corrispondente al relativo neurone. Nelle figure che mostreranno gli output delle reti neurali, si evidenzierà in grassetto il valore di uscita più elevato, corrispondente alla classe alla quale la rete associa l'elemento del *test set*.

4.2.1 Reti neurali a 257 ingressi

Nelle molteplici soluzioni tentate per la creazione di una rete neurale ottimale, si è constatato che i risultati migliori si ottengono passando in ingresso lo spettro di potenza normalizzato al valore massimo dell'acquisizione. Per tutte le reti a 257 ingressi che verranno proposte in seguito, dunque, si considererà sottintesa l'assunzione di spettro normalizzato.

Nel corso del lavoro, sono state implementate tre tipologie di rete neurale a 257 ingressi, ciascuna in grado di fornire un differente grado di informazione. Come già detto, attualmente il *gold standard* nella valutazione funzionale di una valvola cardiaca meccanica è rappresentato dall'ecocardiografia. Dal momento che un tale esame è perfettamente in grado di riconoscere la differenza tra una condizione del tipo *Nf* e una condizione tipo *Bk*, ci si è inizialmente chiesto se anche la rete neurale fosse uno strumento altrettanto valido. Come primo tentativo, dunque, sono state create reti neurali a 2 uscite, con lo scopo di distinguere solamente queste due opposte condizioni di funzionamento.

Successivamente, si sono suddivisi i dati a disposizione per ciascuna valvola in 3 sottoinsiemi, uno rappresentante la situazione *Nf*, uno rappresentante una severa formazione trombotica (*Bk* e *Hg*) ed uno a racchiudere una serie di situazioni intermedie (*I3*, *I2* e *I1*). Lo scopo di tale prova è valutare la capacità della rete di captare differenze nel suono di valvole con conservata mobilità dei *leaflet*, al fine di fornire al medico un'indicazione di probabile formazione trombotica in corso, quando gli attuali strumenti diagnostici non sono in grado di percepire malfunzionamenti e soprattutto, quando il paziente si mostra ancora asintomatico.

I notevoli risultati raggiunti *in vitro* hanno suggerito l'implementazione finale di una rete neurale a 6 uscite, una per condizione di funzionamento simulata, in maniera da valutare un indice della gravità della formazione trombotica in corso: detta informazione può rivelarsi utile in fase di calibrazione della terapia anticoagulante da prescrivere al paziente. Di seguito sono esposti i risultati per entrambe le valvole.

4.2.1.1 Reti neurali a 257 ingressi e 2 uscite

L'indagine delle sole condizioni Nf e Bk porta ad avere a disposizione, per l'addestramento della rete, 80 spettri di potenza, ovvero 40 per ciascuna classe. In questo caso dunque, il *training set* si compone di 40 elementi (20 Nf + 20 Bk) mentre *validation* e *test set* hanno 20 elementi ciascuno (10 Nf + 10 Bk). Per entrambe le valvole, le reti non faticano a distinguere le due condizioni estreme. La performance è del 100% di corretta classificazione già con la struttura di minimo 257-2. Le reti terminano per *minimum_gradient_reached*, il che significa che la variazione dei pesi non porta ad un significativo aumento delle prestazioni. In Figura 4.8 sono riportati gli output della rete relativa alla valvola St.Jude Regent, mentre in Figura 4.9 sono indicati quelli relativi alla valvola Sorin Bicarbon Overline.

condizione		NETWORK OUTPUT	
		sjr_Nf	sjr_Bk
sjr_Nf	SV50 BR60	0,9986	0,0002
	SV50 BR70	0,9998	0,0000
	SV50 BR80	0,9984	0,0006
	SV50 BR90	0,9997	0,0001
	SV50 BR100	0,9998	0,0004
	SV60 BR60	0,9996	0,0003
	SV60 BR70	0,9997	0,0005
	SV60 BR80	0,9958	0,0062
	SV60 BR90	0,9997	0,0004
	SV60 BR100	0,9999	0,0001
sjr_Bk	SV50 BR60	0,0001	1,0000
	SV50 BR70	0,0000	1,0000
	SV50 BR80	0,0000	1,0000
	SV50 BR90	0,0003	0,9997
	SV50 BR100	0,0000	1,0000
	SV60 BR60	0,0000	1,0000
	SV60 BR70	0,0005	0,9992
	SV60 BR80	0,0000	1,0000
	SV60 BR90	0,0000	1,0000
	SV60 BR100	0,0021	0,9982

Figura 4.8: output della rete *sjr* di struttura 257-2.

condizione		NETWORK OUTPUT	
		sor_Nf	sor_Bk
sor_Nf	SV50 BR60	0,9999	0,0000
	SV50 BR70	0,9999	0,0000
	SV50 BR80	1,0000	0,0000
	SV50 BR90	1,0000	0,0000
	SV50 BR100	0,9998	0,0002
	SV60 BR60	1,0000	0,0000
	SV60 BR70	0,9997	0,0006
	SV60 BR80	0,9996	0,0008
	SV60 BR90	0,9998	0,0006
	SV60 BR100	0,9993	0,0013
sor_Bk	SV50 BR60	0,0009	0,9993
	SV50 BR70	0,0015	0,9991
	SV50 BR80	0,0000	1,0000
	SV50 BR90	0,0000	1,0000
	SV50 BR100	0,0000	1,0000
	SV60 BR60	0,0001	0,9998
	SV60 BR70	0,0000	1,0000
	SV60 BR80	0,0000	1,0000
	SV60 BR90	0,0000	1,0000
	SV60 BR100	0,0000	1,0000

Figura 4.9: output della rete *sor* di struttura 257-2.

4.2.1.2 Reti neurali a 257 ingressi e 3 uscite

Rispetto al caso precedente, l'aggiunta di una classe ha l'intento di identificare una condizione intermedia tra il caso perfettamente normofunzionante ed un caso estremamente grave come il blocco completo di un *leaflet*. Le 6 situazioni indagate sono dunque ripartite in tre classi:

- condizione normofunzionante indicata con *Nf*;
- classe intermedia, indicata con la sigla *interm*, che comprende l'insieme delle condizioni *I3*, *I2* e *II*;
- condizione di severa formazione trombotica, indicata con la sigla *extr*, che raggruppa le classi *Hg* e *Bk*.

Raggruppando più situazioni in un'unica classe, si sbilancia inevitabilmente il numero di esempi che vengono presentati alla rete, che sarà dunque addestrata con 20 istanze relative alla classe *Nf*, 60 relative alla classe *interm* (20 per ciascuna condizione *I3*, *I2*, *II*) e 40 di classe *extr* (20 per ciascuna condizione *Hg* e *Bk*). D'altro canto, tale disomogeneità è giustificabile col fatto che si deve presentare alla rete il maggior numero di casi possibili relativamente ad ogni classe. Di conseguenza, *validation* e *test set* saranno composti ciascuno da 10 elementi di classe *Nf*, 30 di classe *interm* e 20 di

classe *extr.* *Training*, *validation* e *test set* sono sempre insiemi disgiunti e coprono la medesima variabilità simulata.

Sia la rete relativa alla St. Jude Regent che quella relativa alla Sorin Overline arrivano al 100% di classificazione corretta. Per la prima si è adottata una struttura a due strati nascosti (257-100-60-3) mentre per la seconda una struttura (257-70-20-3).

Nelle Figure 4.10 e 4.11 sono riportate le tabelle con gli output delle reti per ciascun elemento del *test set*. Da notare come la “rete Sorin” arrivi a risultati un po' più robusti rispetto a quelli della “rete St. Jude”: il *Mean Square Error* raggiunto dalla “rete St. Jude” è circa 0.019, mentre quello della “rete Sorin” è circa 0.002. Le reti terminano l'addestramento per *early-stop*.

condizione		NETWORK OUTPUT		
		sjr_Nf	sjr_interm	sjr_extr
sjr_Nf	SV50 BR60	0,8393	0,0981	0,0291
	SV50 BR70	0,9757	0,0265	0,0236
	SV50 BR80	0,8994	0,1413	0,0163
	SV50 BR90	0,9618	0,0697	0,0165
	SV50 BR100	0,9352	0,0382	0,0963
	SV60 BR60	0,8993	0,1197	0,0311
	SV60 BR70	0,8538	0,1356	0,0707
	SV60 BR80	0,7678	0,2156	0,0579
	SV60 BR90	0,8877	0,1129	0,0699
	SV60 BR100	0,9260	0,0728	0,0808
sjr_I3	SV50 BR60	0,0863	0,8258	0,0779
	SV50 BR70	0,0986	0,8770	0,0396
	SV50 BR80	0,0648	0,9330	0,0181
	SV50 BR90	0,1045	0,8809	0,0231
	SV50 BR100	0,0451	0,9631	0,0061
	SV60 BR60	0,0394	0,9611	0,0096
	SV60 BR70	0,0297	0,9532	0,0313
	SV60 BR80	0,0660	0,9219	0,0347
	SV60 BR90	0,0574	0,9317	0,0347
	SV60 BR100	0,1399	0,7608	0,1264
sjr_I2	SV50 BR60	0,0009	0,8455	0,3132
	SV50 BR70	0,0023	0,6942	0,3809
	SV50 BR80	0,0027	0,8636	0,1189
	SV50 BR90	0,0015	0,9691	0,0438
	SV50 BR100	0,0023	0,9603	0,0412
	SV60 BR60	0,0015	0,8238	0,1473
	SV60 BR70	0,0014	0,9679	0,0361
	SV60 BR80	0,0113	0,9143	0,0644
	SV60 BR90	0,0111	0,9108	0,0662
	SV60 BR100	0,0250	0,7091	0,2144
sjr_I1	SV50 BR60	0,0435	0,7236	0,3048
	SV50 BR70	0,0825	0,6909	0,1762
	SV50 BR80	0,0301	0,8746	0,1202
	SV50 BR90	0,0190	0,8790	0,1194
	SV50 BR100	0,0350	0,8507	0,1035
	SV60 BR60	0,0450	0,6533	0,2374
	SV60 BR70	0,0288	0,8010	0,1625
	SV60 BR80	0,0498	0,7136	0,1861
	SV60 BR90	0,0167	0,8350	0,1881
	SV60 BR100	0,0392	0,7542	0,1789
sjr_Hg	SV50 BR60	0,0127	0,0019	0,9972
	SV50 BR70	0,0089	0,0185	0,9851
	SV50 BR80	0,0295	0,0177	0,9825
	SV50 BR90	0,0452	0,0126	0,9853
	SV50 BR100	0,0724	0,0199	0,9667
	SV60 BR60	0,0070	0,0158	0,9875
	SV60 BR70	0,0433	0,0131	0,9851
	SV60 BR80	0,0721	0,0237	0,9350
	SV60 BR90	0,0138	0,0225	0,9757
	SV60 BR100	0,0495	0,0765	0,7439
sjr_Bk	SV50 BR60	0,0249	0,0330	0,9836
	SV50 BR70	0,0042	0,0152	0,9944
	SV50 BR80	0,0024	0,1205	0,9741
	SV50 BR90	0,0449	0,2014	0,7839
	SV50 BR100	0,0734	0,2397	0,6548
	SV60 BR60	0,0131	0,2012	0,8373
	SV60 BR70	0,0822	0,1203	0,8597
	SV60 BR80	0,0062	0,3826	0,7677
	SV60 BR90	0,0044	0,3154	0,8154
	SV60 BR100	0,0337	0,3749	0,6248

Figura 4.10: output della rete *sjr* a struttura 257-100-60-3.

condizione		NETWORK OUTPUT		
		sor_Nf	sor_interm	sor_extr
sor_Nf	SV50 BR60	0,9997	0,0002	0,0005
	SV50 BR70	0,9999	0,0002	0,0003
	SV50 BR80	0,9998	0,0004	0,0003
	SV50 BR90	0,9999	0,0002	0,0005
	SV50 BR100	0,9996	0,0003	0,0007
	SV60 BR60	0,9993	0,0011	0,0001
	SV60 BR70	0,9988	0,0009	0,0005
	SV60 BR80	0,9989	0,0011	0,0005
	SV60 BR90	0,9979	0,0018	0,0006
	SV60 BR100	0,9912	0,0027	0,0007
sor_I3	SV50 BR60	0,0004	0,9995	0,0002
	SV50 BR70	0,0275	0,8982	0,0010
	SV50 BR80	0,0360	0,9336	0,0008
	SV50 BR90	0,0016	0,9987	0,0003
	SV50 BR100	0,0003	0,9998	0,0001
	SV60 BR60	0,0000	0,9983	0,0044
	SV60 BR70	0,0000	0,9996	0,0007
	SV60 BR80	0,0002	0,9998	0,0001
	SV60 BR90	0,0002	0,9998	0,0002
	SV60 BR100	0,0001	0,9999	0,0001
sor_I2	SV50 BR60	0,0001	0,9999	0,0001
	SV50 BR70	0,0002	0,9999	0,0000
	SV50 BR80	0,0005	0,9991	0,0000
	SV50 BR90	0,0062	0,9908	0,0000
	SV50 BR100	0,0003	0,9996	0,0000
	SV60 BR60	0,0001	0,9999	0,0001
	SV60 BR70	0,0002	0,9998	0,0001
	SV60 BR80	0,0002	0,9998	0,0001
	SV60 BR90	0,0006	0,9994	0,0001
	SV60 BR100	0,0004	0,9996	0,0001
sor_I1	SV50 BR60	0,0001	0,9999	0,0001
	SV50 BR70	0,0003	0,9996	0,0001
	SV50 BR80	0,0002	0,9998	0,0001
	SV50 BR90	0,0004	0,9996	0,0001
	SV50 BR100	0,0005	0,9995	0,0001
	SV60 BR60	0,0002	0,9998	0,0001
	SV60 BR70	0,0005	0,9995	0,0001
	SV60 BR80	0,0044	0,9971	0,0002
	SV60 BR90	0,0015	0,9988	0,0001
	SV60 BR100	0,0009	0,9993	0,0001
sor_Hg	SV50 BR60	0,0009	0,0000	0,9994
	SV50 BR70	0,0005	0,0000	0,9995
	SV50 BR80	0,0004	0,0000	0,9995
	SV50 BR90	0,0004	0,0000	0,9994
	SV50 BR100	0,0004	0,0000	0,9995
	SV60 BR60	0,0005	0,0000	0,9994
	SV60 BR70	0,0004	0,0000	0,9994
	SV60 BR80	0,0004	0,0000	0,9994
	SV60 BR90	0,0004	0,0000	0,9995
	SV60 BR100	0,0004	0,0000	0,9995
sor_Bk	SV50 BR60	0,0003	0,0000	0,9995
	SV50 BR70	0,0003	0,0000	0,9991
	SV50 BR80	0,0003	0,0000	0,9998
	SV50 BR90	0,0000	0,0000	0,9999
	SV50 BR100	0,0000	0,0000	0,9999
	SV60 BR60	0,0002	0,0000	0,9995
	SV60 BR70	0,0000	0,0001	0,9998
	SV60 BR80	0,0000	0,0003	0,9997
	SV60 BR90	0,0000	0,0004	0,9997
	SV60 BR100	0,0001	0,0001	0,9994

Figura 4.11: output della rete sor a struttura 257-70-20-3.

4.2.1.3 Reti neurali a 257 ingressi e 6 uscite

Come ultima prova, si sono implementate due reti a 6 uscite, una per ciascuna tipologia di valvola. Gli addestramenti di entrambe le reti terminano per *early stop*, con un MSE inferiore a 0.01. In Figura 4.12 si ha un esempio di addestramento terminato per *early stop*.

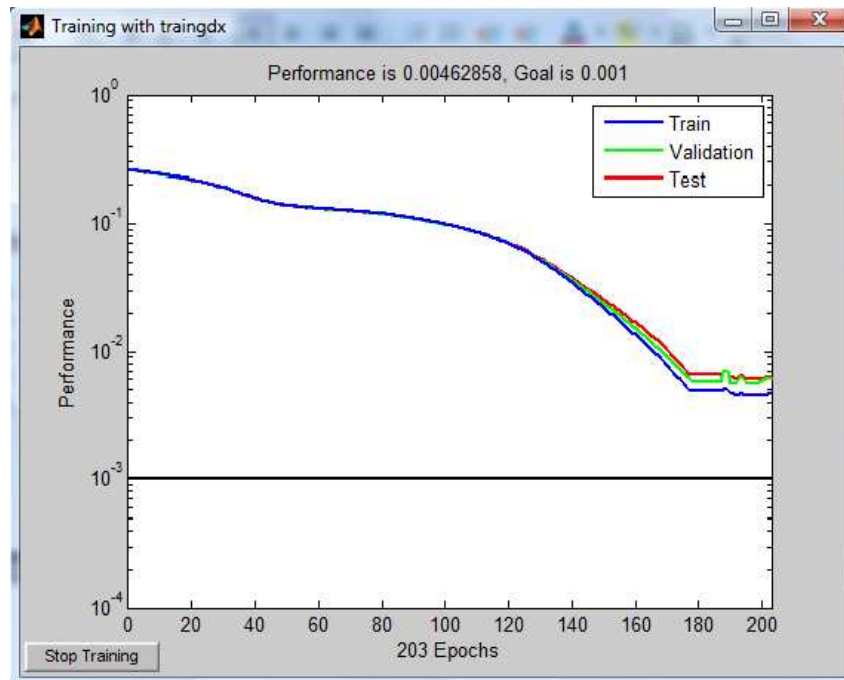


Figura 4.12: Addestramento terminato dopo 203 epoche per *early-stop*. Si noti come le linee dei tre sottoinsiemi abbiano lo stesso andamento, segno di una corretta suddivisione delle istanze a disposizione in *training*, *validation* e *test set*.

La Figura 4.13 mostra invece gli output della “rete St. Jude”, la cui performance è del 100 % di corretta classificazione, con struttura 257-140-90-6. In Figura 4.14 sono visibili gli output della “rete Sorin”, la cui performance è del 100 % di corretta classificazione, con struttura 257-140-60-6.

In entrambi i casi, la rete classifica con elevata robustezza ogni elemento del *test set*. Lo testimonia la sempre elevata differenza tra l'output corrispondente alla classe scelta dalla rete e quelli relativi alle rimanenti cinque classi.

condizione		NETWORK OUTPUT					
		Sjr_Nf	Sjr_I3	Sjr_I2	Sjr_I1	Sjr_Hg	Sjr_Bk
Sjr_Nf	SV50 BR60	0,9246	0,0218	0,0208	0,0144	0,0433	0,0000
	SV50 BR70	0,9851	0,0083	0,0113	0,0241	0,0121	0,0001
	SV50 BR80	0,9799	0,0213	0,0110	0,0356	0,0128	0,0001
	SV50 BR90	0,9850	0,0121	0,0119	0,0391	0,0145	0,0001
	SV50 BR100	0,8522	0,0994	0,0006	0,0149	0,0101	0,0008
	SV60 BR60	0,9768	0,0198	0,0139	0,0391	0,0125	0,0004
	SV60 BR70	0,8952	0,1056	0,0089	0,0262	0,0094	0,0018
	SV60 BR80	0,8332	0,0888	0,0088	0,0457	0,0045	0,0025
	SV60 BR90	0,9227	0,0956	0,0061	0,0274	0,0085	0,0017
SV60 BR100	0,9452	0,0668	0,0090	0,0218	0,0163	0,0010	
Sjr_I3	SV50 BR60	0,0237	0,9740	0,0216	0,0041	0,0017	0,0007
	SV50 BR70	0,0357	0,9635	0,0106	0,0101	0,0012	0,0005
	SV50 BR80	0,0404	0,9606	0,0286	0,0061	0,0010	0,0002
	SV50 BR90	0,0562	0,9437	0,0189	0,0060	0,0012	0,0003
	SV50 BR100	0,0593	0,8558	0,0857	0,0063	0,0011	0,0001
	SV60 BR60	0,0278	0,9262	0,0941	0,0036	0,0009	0,0002
	SV60 BR70	0,0187	0,9461	0,0246	0,0154	0,0006	0,0007
	SV60 BR80	0,0206	0,9693	0,0232	0,0128	0,0009	0,0005
	SV60 BR90	0,0549	0,8385	0,0047	0,2028	0,0046	0,0024
SV60 BR100	0,0569	0,7353	0,0103	0,1863	0,0030	0,0032	
Sjr_I2	SV50 BR60	0,0014	0,0246	0,8579	0,0000	0,1914	0,0298
	SV50 BR70	0,0039	0,0054	0,9380	0,0001	0,0801	0,1042
	SV50 BR80	0,0027	0,0093	0,9549	0,0007	0,0096	0,0610
	SV50 BR90	0,0036	0,0094	0,9721	0,0153	0,0021	0,0090
	SV50 BR100	0,0039	0,0132	0,9595	0,0184	0,0021	0,0096
	SV60 BR60	0,0059	0,0019	0,9429	0,0001	0,0393	0,0257
	SV60 BR70	0,0058	0,0123	0,9850	0,0045	0,0054	0,0045
	SV60 BR80	0,0183	0,1771	0,9573	0,0029	0,0078	0,0013
	SV60 BR90	0,0104	0,0635	0,9313	0,0229	0,0037	0,0034
SV60 BR100	0,0116	0,1070	0,8884	0,0052	0,0084	0,0128	
Sjr_I1	SV50 BR60	0,0129	0,0519	0,0049	0,7289	0,0036	0,2697
	SV50 BR70	0,0214	0,0971	0,0023	0,7265	0,0027	0,1600
	SV50 BR80	0,0154	0,0910	0,0039	0,9200	0,0016	0,0591
	SV50 BR90	0,0190	0,0281	0,0085	0,9485	0,0009	0,0425
	SV50 BR100	0,0301	0,0269	0,0082	0,9488	0,0013	0,0238
	SV60 BR60	0,0317	0,0219	0,0021	0,7675	0,0040	0,2871
	SV60 BR70	0,0230	0,0138	0,0165	0,9547	0,0015	0,0406
	SV60 BR80	0,0369	0,0124	0,0044	0,9405	0,0024	0,0959
	SV60 BR90	0,0245	0,0118	0,0048	0,9750	0,0017	0,0477
SV60 BR100	0,0700	0,0079	0,0072	0,9314	0,0037	0,0230	
Sjr_Hg	SV50 BR60	0,0057	0,0065	0,0206	0,0002	0,9660	0,0281
	SV50 BR70	0,0112	0,0029	0,0098	0,0005	0,9729	0,0168
	SV50 BR80	0,0198	0,0025	0,0084	0,0016	0,9674	0,0155
	SV50 BR90	0,0273	0,0036	0,0118	0,0010	0,9687	0,0146
	SV50 BR100	0,0450	0,0035	0,0235	0,0015	0,9387	0,0197
	SV60 BR60	0,0062	0,0061	0,0174	0,0004	0,9790	0,0076
	SV60 BR70	0,0240	0,0035	0,0151	0,0012	0,9640	0,0151
	SV60 BR80	0,0360	0,0067	0,0427	0,0004	0,9326	0,0078
	SV60 BR90	0,0127	0,0043	0,0210	0,0003	0,9670	0,0100
SV60 BR100	0,0363	0,0216	0,1055	0,0003	0,9370	0,0006	
Sjr_Bk	SV50 BR60	0,0095	0,0034	0,0035	0,0041	0,0438	0,9813
	SV50 BR70	0,0066	0,0013	0,0015	0,0024	0,0332	0,9634
	SV50 BR80	0,0016	0,0008	0,0067	0,0389	0,0274	0,9880
	SV50 BR90	0,0037	0,0071	0,0081	0,0835	0,0155	0,9598
	SV50 BR100	0,0012	0,0061	0,0595	0,2634	0,0079	0,8070
	SV60 BR60	0,0018	0,0025	0,0216	0,0386	0,0179	0,9742
	SV60 BR70	0,0099	0,0121	0,0092	0,0324	0,0345	0,9112
	SV60 BR80	0,0008	0,0082	0,0699	0,0225	0,0103	0,9595
	SV60 BR90	0,0017	0,0024	0,1132	0,0779	0,0063	0,8596
SV60 BR100	0,0056	0,0270	0,0040	0,1942	0,0080	0,8580	

Figura 4.13: output della rete *sjr* a struttura 257-140-90-6.

condizione		NETWORK OUTPUT					
		Sor_Nf	Sor_I3	Sor_I2	Sor_I1	Sor_Hg	Sor_Bk
Sor_Nf	SV50 BR60	0,9816	0,0018	0,0177	0,0292	0,0710	0,0276
	SV50 BR70	0,9800	0,0055	0,0068	0,0474	0,0082	0,0237
	SV50 BR80	0,9587	0,0091	0,0093	0,0449	0,0096	0,0263
	SV50 BR90	0,9755	0,0034	0,0123	0,0385	0,0107	0,0361
	SV50 BR100	0,9429	0,0036	0,0102	0,0365	0,0075	0,0637
	SV60 BR60	0,8738	0,0587	0,0145	0,0654	0,0077	0,0043
	SV60 BR70	0,9147	0,0048	0,0115	0,0543	0,0078	0,0429
	SV60 BR80	0,8742	0,0091	0,0068	0,0702	0,0064	0,0389
	SV60 BR90	0,8207	0,0050	0,0082	0,0683	0,0056	0,0576
SV60 BR100	0,5297	0,0079	0,0352	0,0191	0,0639	0,0837	
Sor_I3	SV50 BR60	0,0261	0,9139	0,0164	0,0061	0,0031	0,0310
	SV50 BR70	0,0541	0,7848	0,0116	0,0028	0,0101	0,1163
	SV50 BR80	0,0708	0,7111	0,0051	0,0116	0,0079	0,0799
	SV50 BR90	0,0503	0,8521	0,0076	0,0390	0,0030	0,0224
	SV50 BR100	0,0084	0,9662	0,0110	0,0186	0,0036	0,0187
	SV60 BR60	0,0029	0,9061	0,0027	0,0066	0,0256	0,1526
	SV60 BR70	0,0013	0,9317	0,0035	0,0154	0,0133	0,1011
	SV60 BR80	0,0067	0,9018	0,0096	0,0741	0,0034	0,0125
	SV60 BR90	0,0044	0,9393	0,0141	0,0321	0,0058	0,0156
SV60 BR100	0,0015	0,9788	0,0186	0,0430	0,0036	0,0074	
Sor_I2	SV50 BR60	0,0019	0,0196	0,9380	0,0176	0,0064	0,0015
	SV50 BR70	0,0079	0,0095	0,9850	0,0160	0,0100	0,0015
	SV50 BR80	0,0141	0,0043	0,9920	0,0033	0,0208	0,0132
	SV50 BR90	0,0340	0,0228	0,9577	0,0031	0,0282	0,0108
	SV50 BR100	0,0149	0,0144	0,9803	0,0061	0,0226	0,0054
	SV60 BR60	0,0038	0,0138	0,9885	0,0071	0,0133	0,0057
	SV60 BR70	0,0233	0,0243	0,9914	0,0027	0,0122	0,0195
	SV60 BR80	0,0120	0,0873	0,8893	0,0937	0,0136	0,0015
	SV60 BR90	0,0700	0,0170	0,9692	0,0128	0,0116	0,0132
SV60 BR100	0,0483	0,0173	0,9799	0,0106	0,0114	0,0110	
Sor_I1	SV50 BR60	0,0080	0,0994	0,0045	0,9904	0,0037	0,0004
	SV50 BR70	0,0398	0,0449	0,0028	0,9795	0,0036	0,0005
	SV50 BR80	0,0267	0,0526	0,0072	0,9770	0,0055	0,0002
	SV50 BR90	0,0600	0,0262	0,0087	0,9670	0,0060	0,0004
	SV50 BR100	0,0802	0,0365	0,0106	0,9674	0,0049	0,0002
	SV60 BR60	0,0188	0,0570	0,0025	0,9802	0,0034	0,0007
	SV60 BR70	0,0756	0,0297	0,0139	0,9567	0,0055	0,0005
	SV60 BR80	0,2460	0,0222	0,0094	0,8226	0,0048	0,0016
	SV60 BR90	0,1489	0,0261	0,0156	0,9304	0,0058	0,0004
SV60 BR100	0,0948	0,0233	0,0105	0,9409	0,0043	0,0006	
Sor_Hg	SV50 BR60	0,0708	0,0063	0,0226	0,0016	0,9565	0,0091
	SV50 BR70	0,0350	0,0019	0,0119	0,0018	0,9665	0,0132
	SV50 BR80	0,0102	0,0016	0,0085	0,0024	0,9641	0,0220
	SV50 BR90	0,0196	0,0014	0,0132	0,0019	0,9685	0,0168
	SV50 BR100	0,0143	0,0013	0,0125	0,0023	0,9706	0,0182
	SV60 BR60	0,0574	0,0022	0,0145	0,0023	0,9731	0,0074
	SV60 BR70	0,0156	0,0013	0,0096	0,0024	0,9685	0,0165
	SV60 BR80	0,0158	0,0012	0,0095	0,0022	0,9659	0,0188
	SV60 BR90	0,0108	0,0016	0,0105	0,0024	0,9684	0,0208
SV60 BR100	0,0078	0,0014	0,0093	0,0023	0,9617	0,0287	
Sor_Bk	SV50 BR60	0,0429	0,0364	0,0009	0,0037	0,0213	0,9303
	SV50 BR70	0,0856	0,0066	0,0025	0,0032	0,0154	0,9319
	SV50 BR80	0,0347	0,0041	0,0023	0,0015	0,0297	0,9715
	SV50 BR90	0,0068	0,0087	0,0012	0,0020	0,0276	0,9712
	SV50 BR100	0,0051	0,0127	0,0012	0,0023	0,0222	0,9665
	SV60 BR60	0,0601	0,0122	0,0026	0,0027	0,0217	0,9295
	SV60 BR70	0,0121	0,0143	0,0032	0,0011	0,0179	0,9668
	SV60 BR80	0,0077	0,0648	0,0259	0,0002	0,0152	0,9547
	SV60 BR90	0,0191	0,0419	0,0362	0,0002	0,0109	0,9626
SV60 BR100	0,2184	0,0080	0,0286	0,0005	0,0080	0,9369	

Figura 4.14: output della rete sor a struttura 257-140-60-6.

4.2.2 Reti neurali di dimensioni ridotte

Come più volte anticipato, le reti neurali di dimensioni ridotte hanno in ingresso specifici parametri estratti dagli spettri di potenza ottenuti. Dalle due diverse marche sono stati estratti differenti tipi di parametri. Precisamente, per la St.Jude Regent si sono ricavati *ampiezza massima (A-max)*, *frequenza del picco (f-max)*, *area sotto la curva (AUC)*, *entropia di Shannon (ShE)* e, seguendo quanto fatto nel lavoro [19], *larghezza di banda a -3dB (b3dB)* e *frequenza massima a -3dB (fmax-3dB)*. Ampiezza massima e frequenza del picco hanno ovvio significato. L'area sotto la curva viene calcolata in maniera approssimata dall'istruzione Matlab:

$$auc=trapz(f,Pxx)$$

in cui i vettori f e Pxx devono avere lo stesso numero di campioni. L'entropia di Shannon invece si calcola con l'istruzione:

$$ShE=wentropy(Pxx,'shannon')$$

ed indica la mutua informazione tra una variabile aleatoria e se stessa [20]. Larghezza di banda a -3 dB e frequenza massima a -3 dB, infine, si calcolano considerando il valore massimo dello spettro come riferimento a 0 dB (la Figura 4.15 mostra graficamente tali parametri): il primo fornisce una stima della larghezza del lobo principale mentre il secondo indica l'estremo, a frequenza maggiore, del segnale a -3dB.

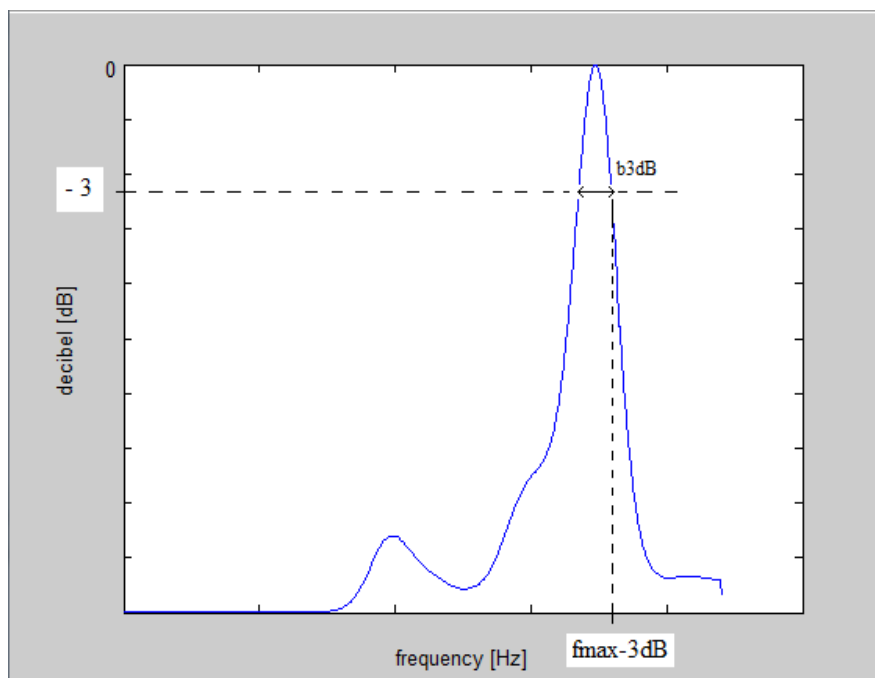


Figura 4.15: significato dei parametri “larghezza di banda a -3dB” e “frequenza massima a -3dB”.

Nella Figura 4.16 sono visibili i parametri estratti da tutte e 6 le condizioni di funzionamento simulate. Si noti come ad occhio nudo non sia assolutamente possibile isolare un cluster corrispondente ad una precisa condizione di funzionamento e come i sei riquadri plottati facciano riferimento a valori di diversi ordini di grandezza.

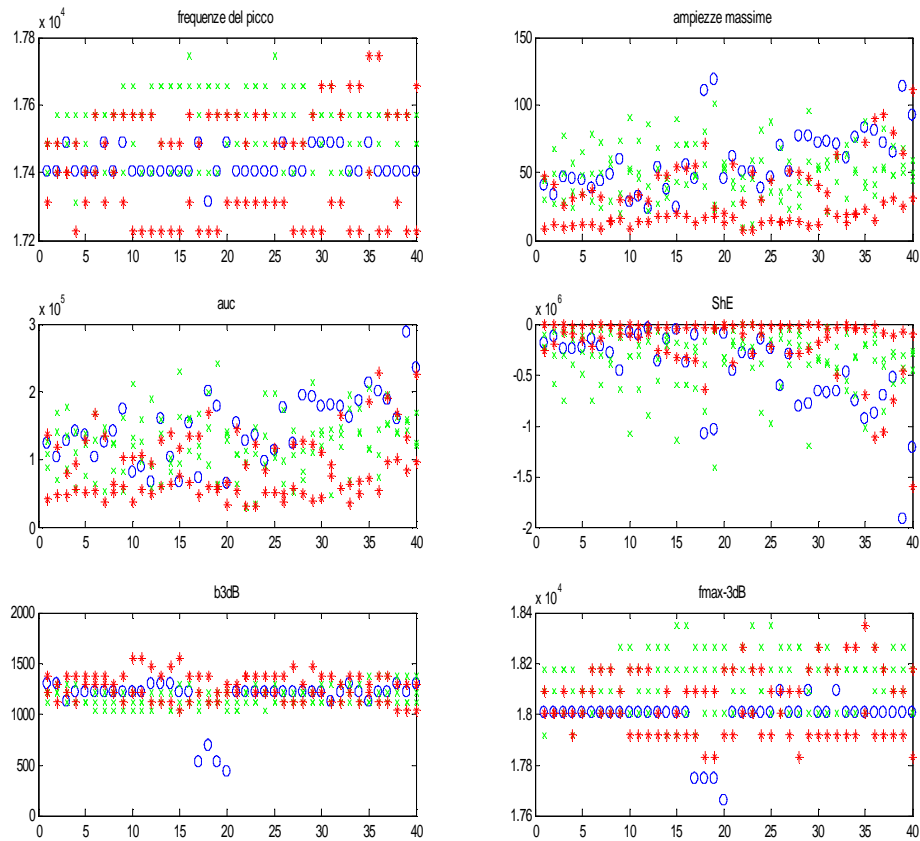


Figura 4.16: plot dei 6 parametri estratti. La numerazione dell'asse x mostra valori da 1 a 40: essi rappresentano le 40 acquisizioni audio effettuate per ciascuna delle sei condizioni simulate. In blu è indicata la condizione normofunzionante, in verde le condizioni intermedie ed in rosso le classi H_g e B_k .

Tutti i valori estratti, indipendentemente dalla condizione di funzionamento della valvola, sono stati inseriti in sei vettori distinti. Utilizzando tali valori come input, si è notato che la rete faticava molto ad addestrarsi. Ipotizzando che ciò fosse dovuto appunto ai diversi ordini di grandezza dei parametri contenuti nei diversi vettori, si è pensato di effettuare una normalizzazione tra -1 e +1 di ciascun vettore, in maniera tale da passare alla rete una sestina di valori dello stesso ordine di grandezza. La formula utilizzata per la normalizzazione è:

$$x_{norm}(i) = VAL_MIN + \left[\frac{x(i) - MINIMO}{MASSIMO - MINIMO} \right] * [VAL_MAX - VAL_MIN]$$

dove: VAL_MIN = -1, VAL_MAX = +1, MASSIMO e MINIMO sono rispettivamente massimo e minimo del vettore da normalizzare. Si ottiene in questo modo un set di sestine di valori normalizzati da passare alle rete (Figura 4.17). Le quattro costanti VAL_MIN, VAL_MAX, MASSIMO e MINIMO di ogni vettore (non ancora normalizzato) sono state memorizzate al fine di effettuare una normalizzazione dei dati *in vivo* coerente con quella utilizzata in fase di addestramento (si veda il Capitolo successivo);

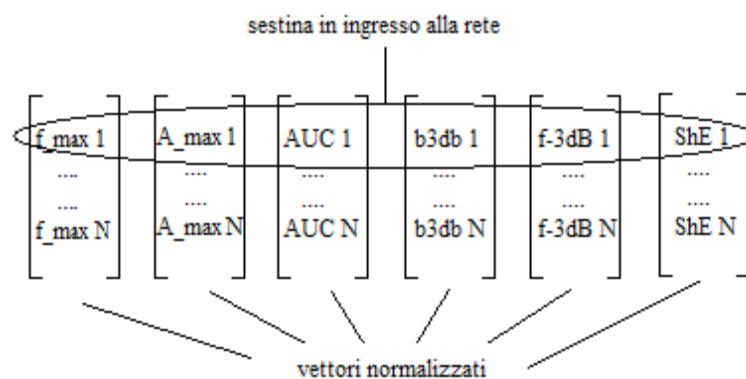


Figura 4.17: spiegazione grafica di come si sono ottenute le sestine da passare in input alla rete.

Per le valvole Sorin Bicarbon Overline, invece, si è deciso di procedere all'estrazione di soli 3 parametri: *percentuale di potenza in banda 1* (banda1), *percentuale di potenza in banda 2* (banda2) e *percentuale di potenza in banda 3* (banda3). Tali valori sono semplicemente calcolabili con la già citata funzione *trapz*, attraverso però la formula:

$$perc_banda_x = (trapz(f, banda_x) / auc) * 100$$

in cui questa volta *f* non sarà l'intero vettore delle frequenze ma un suo specifico sottoinsieme. Per *banda1* si intenderà il range di frequenze compreso tra 10.000 Hz e 12500 Hz, per *banda2* l'intervallo 12500 Hz - 15000 Hz mentre per *banda3* si considererà il range 15000 Hz - 22050 Hz. Con solo 3 parametri si ottengono performance di classificazione decisamente soddisfacenti, sia nella distinzione delle 3 classi che delle 2 classi. Nella Figura 4.18 viene mostrato, per ogni spettro, la potenza in ciascuna delle tre bande citate.

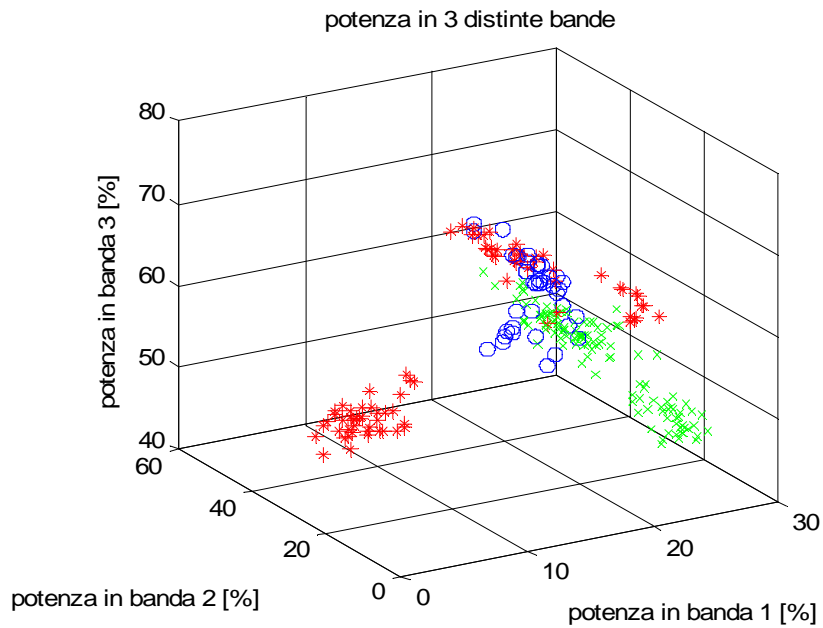


Figura 4.18: potenza, nelle tre bande, di ciascuno dei 240 spettri ottenuti per la valvola Sorin Overline; in rosso sono indicate le due condizioni estreme, in verde le tre condizioni intermedie e in blu la situazione normofunzionante.

4.2.2.1 Reti neurali a 2 uscite

Per ciò che riguarda la valvola St.Jude Regent, la rete a struttura 6-7-2 arriva sempre al 100% di classificazione corretta e l'*error goal*, impostato a 0.001, viene sempre raggiunto. Gli output, per ciascun elemento del *test set*, sono mostrati in Figura 4.19.

condizione		NETWORK OUTPUT	
		Sjr_Nf	Sjr_Bk
Sjr_Nf	SV50 BR60	0,9987	0,0239
	SV50 BR70	0,9994	0,0145
	SV50 BR80	0,9833	0,1261
	SV50 BR90	0,9998	0,0029
	SV50 BR100	0,9997	0,0000
	SV60 BR60	0,9990	0,0210
	SV60 BR70	1,0000	0,0000
	SV60 BR80	0,9904	0,0000
	SV60 BR90	1,0000	0,0000
	SV60 BR100	1,0000	0,0000
Sjr_Bk	SV50 BR60	0,0019	0,9927
	SV50 BR70	0,0000	1,0000
	SV50 BR80	0,0000	1,0000
	SV50 BR90	0,0004	0,9985
	SV50 BR100	0,0000	1,0000
	SV60 BR60	0,0000	1,0000
	SV60 BR70	0,0012	0,9949
	SV60 BR80	0,0067	0,9144
	SV60 BR90	0,0030	1,0000
	SV60 BR100	0,0332	0,9999

Figura 4.19: output della rete Regent a struttura 6-7-2.

Per ciò che concerne la rete neurale relativa alla Sorin Overline, invece, la performance arriva al 100% con la semplice struttura 3-2; Si chiede alla rete di distinguere le due situazioni di Figura 4.20 (in blu normofunzionante e in rosso *leaflet* bloccato) che anche visivamente appaiono separatamente clusterizzate:

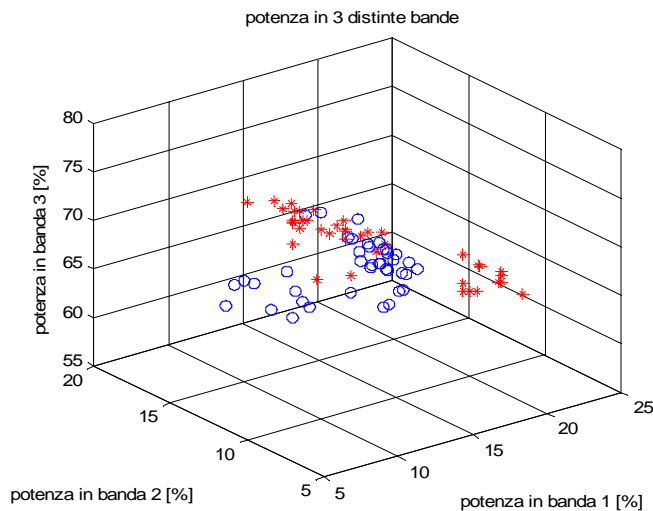


Figura 4.20: percentuale di potenza, nelle tre bande, delle sole condizioni *Nf* e *Bk*.

La rete termina l'addestramento per raggiungimento dell'error goal, impostato a 0.001, e gli output da essa forniti sono visibili in Figura 4.21.

condizione		NETWORK OUTPUT	
		Sor_Nf	Sor_Bk
Sor_Nf	SV50 BR60	1,0000	0,0000
	SV50 BR70	1,0000	0,0000
	SV50 BR80	1,0000	0,0000
	SV50 BR90	0,9989	0,0000
	SV50 BR100	0,9831	0,0046
	SV60 BR60	1,0000	0,0000
	SV60 BR70	0,9762	0,0074
	SV60 BR80	0,9983	0,0001
	SV60 BR90	0,9957	0,0005
	SV60 BR100	0,9075	0,0095
Sor_Bk	SV50 BR60	0,0422	0,9967
	SV50 BR70	0,0008	1,0000
	SV50 BR80	0,0038	1,0000
	SV50 BR90	0,0410	0,9965
	SV50 BR100	0,1215	0,9781
	SV60 BR60	0,0008	1,0000
	SV60 BR70	0,0021	1,0000
	SV60 BR80	0,0003	1,0000
	SV60 BR90	0,0000	1,0000
	SV60 BR100	0,0000	1,0000

Figura 4.21: output rete Sorin a struttura 3-2.

Si può a questo punto concludere che anche le reti neurali di dimensioni ridotte, almeno con i dati *in vitro*, sono in grado di raggiungere le performance di un esame ecocardiografico nella distinzione delle condizioni estreme *Nf* e *Bk*.

4.2.2.2 Reti neurali a 3 uscite

In questa sezione si provvederà ad aggiungere alle due condizioni estreme, una classe intermedia, al fine di valutare la capacità del classificatore di riconoscere eventuali formazioni trombotiche di dimensioni più piccole. Verranno però mostrate due diverse implementazioni della classe intermedia: la prima per la protesi St. Jude Regent e la seconda per la protesi Sorin Overline.

Con la protesi St. Jude Regent si è deciso di implementare una situazione intermedia attraverso una media, campione per campione, per ciascuna condizione descritta in Figura 4.2, delle condizioni *sjr_I1*, *sjr_I2* e *sjr_I3*. Alla condizione così creata ci si riferirà col termine *sjr_interm* (Figura 4.22). Come condizione estrema si è considerata la sola classe *sjr_H* in quanto i dati *sjr_Bk* rendevano impossibile un addestramento soddisfacente della rete.

La “rete Regent” a struttura 6-7-3 arriva sempre al 100% di classificazione corretta e *l'error goal*, impostato a 0.001, viene sempre raggiunto. Gli output della rete sono mostrati in Figura 4.23.

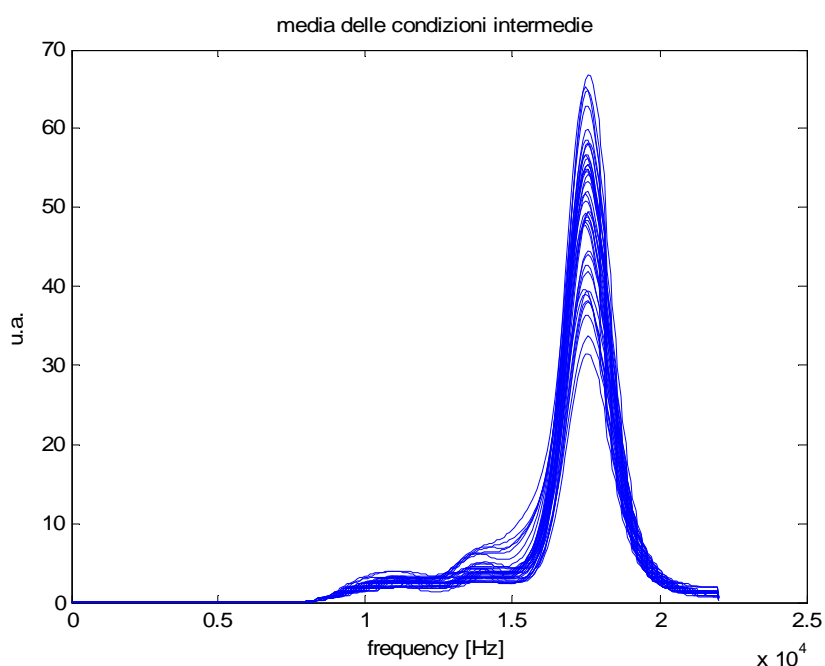


Figura 4.22: plot dei 40 spettri della classe *sjr_interm* ottenuti mediando le tre condizioni *I1*, *I2* e *I3*. Da questi spettri si sono estratti i parametri di interesse.

condizione		NETWORK OUTPUT		
		Sjr_Nf	Sjr_interm	Sjr_H
Sjr_Nf	SV50 BR60	0,6447	0,0000	0,1209
	SV50 BR70	0,9245	0,0000	0,0792
	SV50 BR80	0,9831	0,0014	0,2667
	SV50 BR90	0,9954	0,0000	0,0380
	SV50 BR100	0,9998	0,0008	0,0493
	SV60 BR60	0,9721	0,0007	0,1044
	SV60 BR70	1,0000	0,0000	0,0252
	SV60 BR80	0,9684	0,0343	0,0077
	SV60 BR90	1,0000	0,0000	0,0238
	SV60 BR100	1,0000	0,0000	0,0222
Sjr_interm	SV50 BR60	0,0044	0,9999	0,0455
	SV50 BR70	0,0027	1,0000	0,0394
	SV50 BR80	0,0117	1,0000	0,0028
	SV50 BR90	0,0008	1,0000	0,0025
	SV50 BR100	0,0001	1,0000	0,0040
	SV60 BR60	0,0040	0,9916	0,0317
	SV60 BR70	0,0000	1,0000	0,0339
	SV60 BR80	0,3660	0,9970	0,0098
	SV60 BR90	0,0000	1,0000	0,0133
	SV60 BR100	0,0279	0,9865	0,0206
Sjr_H	SV50 BR60	0,0013	0,0000	0,9984
	SV50 BR70	0,0001	0,0663	0,9323
	SV50 BR80	0,0000	0,0000	0,9997
	SV50 BR90	0,0000	0,0000	0,9514
	SV50 BR100	0,0254	0,0000	0,9857
	SV60 BR60	0,0000	0,0000	0,9940
	SV60 BR70	0,0000	0,0000	0,9977
	SV60 BR80	0,0000	0,0000	0,9769
	SV60 BR90	0,0000	0,0000	0,9995
SV60 BR100	0,0056	0,0000	0,9777	

Figura 4.23: output della rete Regent a struttura 6-7-2.

Con la valvola Sorin Overline, anziché mediare gli spettri di potenza, si sono raggruppati i diversi spettri in un'unica classe (nello stesso modo in cui si sono suddivisi i dati nelle reti a 257 ingressi):

- gli spettri della valvola normofunzionante sono stati inseriti nella classe 1,
- gli spettri della condizione *sor_I3* sono stati inseriti nella classe 2,
- gli spettri della condizione *sor_I2* sono stati inseriti nella classe 2,
- gli spettri della condizione *sor_I1* sono stati inseriti nella classe 2,
- gli spettri della condizione *sor_Hg* sono stati inseriti nella classe 3,
- gli spettri della condizione *sor_Bk* sono stati inseriti nella classe 3;

Così facendo non si crea un segnale “fittizio” ma si lascia semplicemente alla rete il compito di trovare le differenze tra i tre sottoinsiemi così definiti. Di seguito, in Figura 4.24, vengono mostrati gli output della “rete Sorin” a 3 ingressi e 3 uscite, a struttura 3-

15-6-3. L'addestramento termina quasi sempre per *early-stop*, senza raggiungere l'*error goal* di 0.001. Due elementi normofunzionanti vengono considerati appartenere alla classe intermedia mentre due elementi della classe intermedia vengono assegnati alla classe normofunzionante. Tuttavia in questi ultimi due casi basta osservare gli output delle altre classi per ritenere non attendibile tale risultato. I rimanenti elementi sono invece classificati correttamente.

I parametri passati in ingresso alle reti neurali di dimensioni ridotte sono stati utilizzati, come detto, anche per l'addestramento ed il test di un classificatore *naive bayes* (NB) e di un classificatore *k-nn*, con $k=1,3,5,7,9,15,25$. Nella distinzione delle sole due classi estreme si presenterà una tabella del tipo quella visibile in Figura 4.25, in cui con TN si indicano i veri negativi, con TP i veri positivi e con FP e FN rispettivamente falsi positivi e falsi negativi.

MATRICE DI CLASSIFICAZIONE	valvole normofunzionanti	valvole trombotiche
valvole classificate normofunzionanti	TN	FP
valvole classificate trombotiche	FN	TP

Figura 4.25: schema di rappresentazione dei risultati ottenuti con classificatori NB e k-nn.

Obiettivo di un buon classificatore è quello di minimizzare i FP (elevata *sensibilità*) e dunque, concretamente, evitare di classificare una valvola trombotica come valvola normofunzionante, ma anche quello di massimizzare i TN (elevata *specificità*), ovvero riconoscere come normofunzionanti le valvole che effettivamente non presentano formazioni trombotiche. Nei prossimi paragrafi vengono mostrati i risultati ottenuti.

condizione		NETWORK OUTPUT		
		Sor_Nf	Sor_interm	Sor_extr
Sor_Nf	SV50 BR60	0,9960	0,0031	0,0095
	SV50 BR70	0,9403	0,1130	0,0018
	SV50 BR80 *	0,0092	0,9957	0,0100
	SV50 BR90	0,9486	0,0460	0,0037
	SV50 BR100	0,9827	0,0062	0,0047
	SV60 BR60 *	0,0147	0,9923	0,0117
	SV60 BR70	0,8011	0,0717	0,0105
	SV60 BR80	0,9784	0,0190	0,0030
	SV60 BR90	0,9871	0,0120	0,0023
	SV60 BR100	0,9989	0,0007	0,0218
Sor_I3	SV50 BR60	0,0344	0,9611	0,0142
	SV50 BR70	0,0762	0,9336	0,0111
	SV50 BR80	0,0251	0,9845	0,0116
	SV50 BR90	0,0089	0,9944	0,0117
	SV50 BR100	0,0454	0,9642	0,0119
	SV60 BR60	0,0916	0,8544	0,0368
	SV60 BR70	0,0828	0,9453	0,0142
	SV60 BR80	0,0306	0,9769	0,0114
	SV60 BR90	0,0879	0,9271	0,0127
	SV60 BR100	0,0273	0,9781	0,0109
Sor_I2	SV50 BR60	0,0044	0,9974	0,0105
	SV50 BR70	0,0158	0,9915	0,0110
	SV50 BR80	0,0155	0,9919	0,0111
	SV50 BR90	0,0261	0,9851	0,0110
	SV50 BR100	0,0410	0,9828	0,0118
	SV60 BR60	0,0054	0,9969	0,0107
	SV60 BR70	0,0070	0,9960	0,0111
	SV60 BR80	0,0108	0,9928	0,0105
	SV60 BR90	0,0051	0,9969	0,0115
	SV60 BR100	0,0087	0,9948	0,0115
Sor_I1	SV50 BR60	0,0208	0,9882	0,0113
	SV50 BR70	0,0929	0,9070	0,0079
	SV50 BR80 *	0,6783	0,3591	0,0104
	SV50 BR90 *	0,5937	0,4301	0,0101
	SV50 BR100	0,0261	0,9861	0,0114
	SV60 BR60	0,1336	0,8363	0,0082
	SV60 BR70	0,0092	0,9950	0,0116
	SV60 BR80	0,1047	0,9032	0,0101
	SV60 BR90	0,0121	0,9943	0,0118
	SV60 BR100	0,0359	0,9676	0,0100
Sor_Hg	SV50 BR60	0,0075	0,0001	0,9977
	SV50 BR70	0,0030	0,0000	0,9994
	SV50 BR80	0,0022	0,0000	0,9995
	SV50 BR90	0,0028	0,0000	0,9995
	SV50 BR100	0,0022	0,0000	0,9995
	SV60 BR60	0,0024	0,0000	0,9994
	SV60 BR70	0,0023	0,0000	0,9995
	SV60 BR80	0,0027	0,0000	0,9995
	SV60 BR90	0,0020	0,0000	0,9994
	SV60 BR100	0,0019	0,0000	0,9994
Sor_Bk	SV50 BR60	0,0318	0,0002	0,9737
	SV50 BR70	0,0235	0,0000	0,9933
	SV50 BR80	0,0214	0,0000	0,9930
	SV50 BR90	0,0576	0,0001	0,9452
	SV50 BR100	0,1257	0,0003	0,8181
	SV60 BR60	0,0246	0,0000	0,9962
	SV60 BR70	0,0796	0,0000	0,9915
	SV60 BR80	0,0001	0,0705	0,9906
	SV60 BR90	0,0011	0,0016	0,9891
	SV60 BR100	0,0031	0,0006	0,9880

Figura 4.24: output rete Sorin a struttura 3-15-6-3. Con “*” sono indicate le condizioni non correttamente classificate.

4.3 APPLICAZIONE DI UN CLASSIFICATORE BAYESIANO

Per quanto attiene la valvola St. Jude Regent, la distinzione delle classi *sjr_Nf* e *sjr_Bk* porta al risultato di Figura 4.26:

	VERA CLASSE DI APPARTENENZA	
	sjr_Nf	sjr_Bk
sjr_Nf	40	5
sjr_Bk	0	35

Figura 4.26: output del classificatore NB nella distinzione di due classi per la valvola *sjr*.

in cui i parametri scelti nella fase di *features selection* elaborata dal software sono: *f-max*, *A-max*, *AUC*, *fmax-3dB* e *ShE*. In grassetto sono evidenziate le istanze che vengono assegnate alla corretta classe di appartenenza. Aggiungendo al database la condizione *sjr_interm*, la performance risulta (Figura 4.27):

	VERA CLASSE DI APPARTENENZA		
	sjr_Nf	sjr_interm	sjr_extr
sjr_Nf	36	0	8
sjr_interm	1	37	7
sjr_extr	3	3	25

Figura 4.27: output del classificatore NB nella distinzione di tre classi per la valvola *sjr*.

Nell'applicazione dei classificatori implementati col software RapidMiner, si considererà sempre, come condizione *extr*, la media campione per campione delle classi *Bk* e *Hg*. I parametri scelti sono: *f-max*, *A-max* e *b3dB*. In entrambi i casi vi è un elevato numero di pazienti con grave formazione trombotica che vengono considerati normofunzionanti (5 nel primo caso, 8 nel secondo).

Per quel che riguarda la valvola Sorin Overline, invece, la *features selection* effettuata dal software dice che, nella distinzione delle tre classi, i risultati migliori si ottengono considerando solo la *percentuale di potenza in banda 1*; i risultati non sono certo soddisfacenti. Le cose sono di poco più precise nella distinzione delle due classi estreme *sor_Nf* e *sor_Bk*, dove il classificatore sceglie di usare tutti e 3 i parametri a disposizione. Le performance raggiunte nella distinzione delle due e delle tre classi sono visibili rispettivamente nelle Figure 4.28 e 4.29.

	VERA CLASSE DI APPARTENENZA	
	sor_Nf	sor_Bk
sor_Nf	25	3
sor_Bk	15	37

Figura 4.28: output del classificatore NB nella distinzione di due classi per la valvola *sor*.

	VERA CLASSE DI APPARTENENZA		
	sor_Nf	sor_extr	sor_interm
sor_Nf	17	5	21
sor_extr	13	60	7
sor_interm	10	15	92

Figura 4.29: output del classificatore NB nella distinzione di tre classi per la valvola *sor*.

Dalla Figura 4.28 si nota come 3 pazienti con grave formazione trombotica vengano classificati come normofunzionanti. Inoltre, il classificatore fatica a riconoscere i soggetti sani, tendendo a classificarli come trombotici. Nei risultati di Figura 4.29 invece, vi sono ben 21+5 potenziali pazienti con trombo che vengono classificati come normofunzionanti.

4.4 APPLICAZIONE DI UN CLASSIFICATORE K-NN

Relativamente alla protesi St. Jude Regent, le migliori performance di classificazione si ottengono per $k=3$, in cui 2 spettri di classe *Bk* vengono riconosciuti come normofunzionanti. Nella distinzione delle due classi Sorin Overline, invece, le migliori performance si hanno per $k=1$. Aggiungendo la terza classe, infine, le migliori performance, intese come minor numero di valvole con trombo valutate normofunzionanti, nella distinzione delle 3 classi Sorin si ottengono per $k=3$; per la protesi St. Jude Regent si ottengono invece con $k=25$, in cui 1 solo campione viene identificato come normofunzionante quando invece appartiene alla classe *Bk*. I parametri scelti dal software vengono riportati sopra ciascuna matrice di classificazione. I risultati sono riportati nelle Figure 4.30-4.33.

K=1		par. scelti: f,a	
	VERA CLASSE DI APPARTENENZA		
	sjr_Nf	sjr_Bk	
sjr_Nf	37	4	
sjr_Bk	3	36	

K=3		par. scelti: f, a, b3dB, fmax-3dB	
	VERA CLASSE DI APPARTENENZA		
	sjr_Nf	sjr_Bk	
sjr_Nf	39	2	
sjr_Bk	1	38	

K=5		par. scelti: f,a	
	VERA CLASSE DI APPARTENENZA		
	sjr_Nf	sjr_Bk	
sjr_Nf	38	4	
sjr_Bk	2	36	

K=7		par. scelti: f,a,b3db,fmax-3db	
	VERA CLASSE DI APPARTENENZA		
	sjr_Nf	sjr_Bk	
sjr_Nf	39	6	
sjr_Bk	1	34	

K=9		par. scelti: fmax-3db	
	VERA CLASSE DI APPARTENENZA		
	sjr_Nf	sjr_Bk	
sjr_Nf	37	5	
sjr_Bk	3	35	

K=15		par. scelti: fmax-3db	
	VERA CLASSE DI APPARTENENZA		
	sjr_Nf	sjr_Bk	
sjr_Nf	37	5	
sjr_Bk	3	35	

K=25		par. scelti: fmax-3db	
	VERA CLASSE DI APPARTENENZA		
	sjr_Nf	sjr_Bk	
sjr_Nf	37	5	
sjr_Bk	3	35	

Figura 4.30: applicazione di un k-nn alla protesi St.Jude Regent nella distinzione delle classi *Nf* e *Bk*.

K=1 par. scelti: banda1,banda2,banda3

	VERA CLASSE DI APPARTENENZA	
	sor_Nf	sor_Bk
sor_Nf	38	4
sor_Bk	2	36

K=3 par. scelti: banda1,banda2,banda3

	VERA CLASSE DI APPARTENENZA	
	sor_Nf	sor_Bk
sor_Nf	36	5
sor_Bk	4	35

K=5 par. scelti: banda1,banda2,banda3

	VERA CLASSE DI APPARTENENZA	
	sor_Nf	sor_Bk
sor_Nf	35	6
sor_Bk	5	34

K=7 par. scelti: banda1,banda2,banda3

	VERA CLASSE DI APPARTENENZA	
	sor_Nf	sor_Bk
sor_Nf	35	6
sor_Bk	5	34

K=9 par. scelti: banda1,banda2,banda3

	VERA CLASSE DI APPARTENENZA	
	sor_Nf	sor_Bk
sor_Nf	34	7
sor_Bk	6	33

K=15 par. scelti: banda1,banda2,banda3

	VERA CLASSE DI APPARTENENZA	
	sor_Nf	sor_Bk
sor_Nf	35	7
sor_Bk	5	33

K=25 par. scelti: banda1,banda2

	VERA CLASSE DI APPARTENENZA	
	sor_Nf	sor_Bk
sor_Nf	35	10
sor_Bk	5	30

Figura 4.31: applicazione di un k-nn alla protesi Sorin Overline nella distinzione delle classi *Nf* e *Bk*.

K=1		par. scelti: f,a,fmax-3db	
VERA CLASSE DI APPARTENENZA			
	sjr_Nf	sjr_int	sjr_extr
sjr_Nf	34	2	4
sjr_int	0	33	4
sjr_extr	6	5	32

K=3		par. scelti: a,fmax-3db	
VERA CLASSE DI APPARTENENZA			
	sjr_Nf	sjr_int	sjr_extr
sjr_Nf	35	2	8
sjr_int	0	34	5
sjr_extr	5	4	27

K=5		par. scelti: a,fmax-3db	
VERA CLASSE DI APPARTENENZA			
	sjr_Nf	sjr_int	sjr_extr
sjr_Nf	35	2	7
sjr_int	0	35	6
sjr_extr	5	3	27

K=7		par. scelti: a,b3db,fmax3db	
VERA CLASSE DI APPARTENENZA			
	sjr_Nf	sjr_int	sjr_extr
sjr_Nf	35	1	6
sjr_int	3	38	10
sjr_extr	2	1	24

K=9		par. scelti: f,a	
VERA CLASSE DI APPARTENENZA			
	sjr_Nf	sjr_int	sjr_extr
sjr_Nf	32	1	4
sjr_int	5	37	9
sjr_extr	3	2	27

K=15		par. scelti: a,fmax3db	
VERA CLASSE DI APPARTENENZA			
	sjr_Nf	sjr_int	sjr_extr
sjr_Nf	34	1	5
sjr_int	3	37	11
sjr_extr	3	2	24

K=25		par. scelti: ShE	
VERA CLASSE DI APPARTENENZA			
	sjr_Nf	sjr_int	sjr_extr
sjr_Nf	14	0	1
sjr_int	16	36	9
sjr_extr	10	4	30

Figura 4.32: applicazione di un k-nn alla protesi St. Jude Regent nella distinzione delle classi *Nf*, *interm* e *extr*.

K=1 par. scelti: banda1,banda2,banda3			
	VERA CLASSE DI APPARTENENZA		
	sor_ok	sor_ext	sor_int
sor_ok	31	2	6
sor_ext	2	75	2
sor_int	7	3	112

K=3 par. scelti: banda1,banda2,banda3			
	VERA CLASSE DI APPARTENENZA		
	sor_ok	sor_ext	sor_int
sor_ok	28	3	4
sor_ext	3	74	2
sor_int	9	3	114

K=5 par. scelti: banda1,banda2,banda3			
	VERA CLASSE DI APPARTENENZA		
	sor_ok	sor_ext	sor_int
sor_ok	26	4	4
sor_ext	5	73	4
sor_int	9	3	112

K=7 par. scelti: banda1,banda2,banda3			
	VERA CLASSE DI APPARTENENZA		
	sor_ok	sor_ext	sor_int
sor_ok	27	4	4
sor_ext	4	72	4
sor_int	9	4	112

K=9 par. scelti: banda1,banda2,banda3			
	VERA CLASSE DI APPARTENENZA		
	sor_ok	sor_ext	sor_int
sor_ok	26	5	4
sor_ext	5	71	3
sor_int	9	4	113

K=15 par. scelti: banda1,banda2,banda3			
	VERA CLASSE DI APPARTENENZA		
	sor_ok	sor_ext	sor_int
sor_ok	25	5	5
sor_ext	4	67	3
sor_int	11	8	112

K=25 par. scelti: banda1,banda2,banda3			
	VERA CLASSE DI APPARTENENZA		
	sor_ok	sor_ext	sor_int
sor_ok	16	7	5
sor_ext	7	60	2
sor_int	17	13	113

Figura 4.33: applicazione di un k-nn alla protesi Sorin Overline nella distinzione delle classi *Nf*, *interm* e *extr*.

CAPITOLO 5 - LA CLASSIFICAZIONE *IN VIVO*

5.1 MODALITA' DI SCELTA DEI PAZIENTI

Dopo aver opportunamente sviluppato ed addestrato gli algoritmi di classificazione *in vitro*, si è passati all'applicazione di tali classificatori ai dati ottenuti *in vivo*, monitorando pazienti ricoverati nei reparti di Cardiologia e Cardiochirurgia del Policlinico Universitario di Padova. Tutti i pazienti considerati nel presente lavoro sono portatori di un'unica protesi valvolare, esclusivamente in posizione aortica e di marca St. Jude Regent.

Per ciascun paziente si sono acquisite dalle 3 alle 4 sequenze di dati, da 30 secondi ciascuna, esattamente come fatto nei test *in vitro*. In questo caso, però, i dati passati in ingresso ai classificatori sono le medie, campione per campione, degli spettri di potenza di ciascuna acquisizione. Si dispone di un totale di 29 pazienti, uno dei quali è stato monitorato in due diverse giornate. Per quest'ultimo caso, si considerano dunque due differenti spettri medi (cui corrisponderanno gli identificativi 13 e 14), uno per ogni giornata. In Figura 5.1 sono visibili i 30 spettri medi considerati.

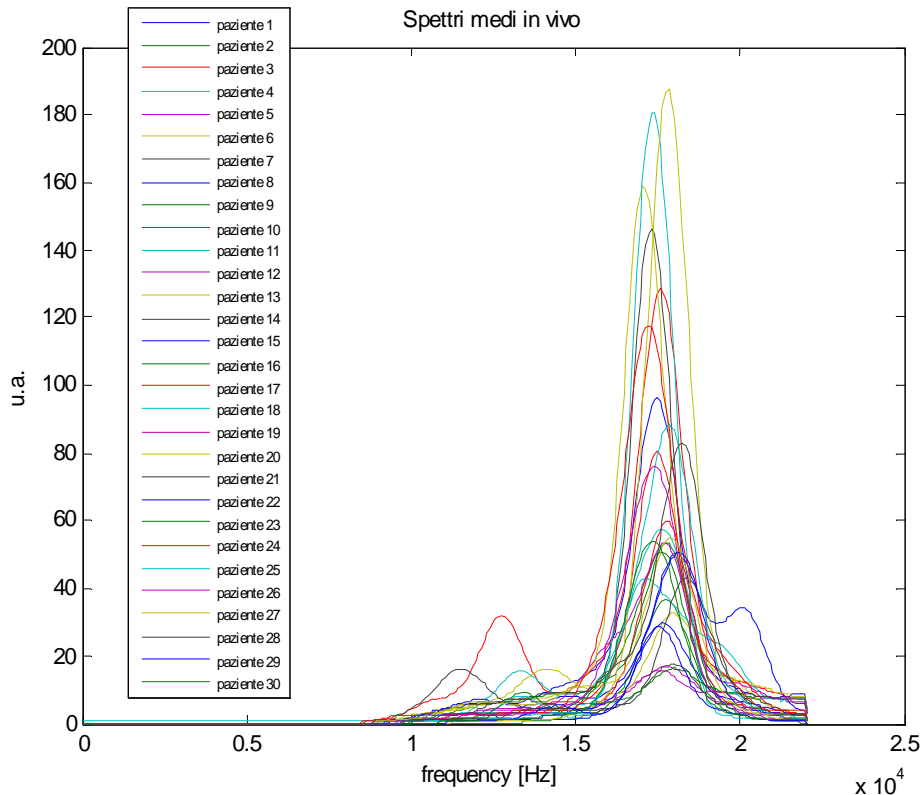


Figura 5.1: spettri medi dei pazienti considerati.

L'assegnazione a una classe avviene talvolta in maniera poco robusta poiché, spesso, due o più output della rete si assomigliano molto: ciò implica che diversi addestramenti possono portare a diverse classificazioni del medesimo spettro. Per arginare questo fenomeno, ogni spettro medio acquisito *in vivo* è stato presentato alla medesima rete per 4 differenti addestramenti. I risultati esposti di seguito saranno sempre la media dei 4 valori di uscita ottenuti. È opportuno inoltre ricordare sia che la classificazione *in vitro* è stata effettuata passando alle reti neurali gli spettri normalizzati, sia che la performance delle stesse reti, nei casi indagati, è sempre risultata del 100%. Coerentemente, alla rete addestrata si passano gli spettri normalizzati dei pazienti e solo dopo aver accertato che la performance *in vitro* (quindi relativamente agli spettri contenuti nel *test set*) sia risultata effettivamente del 100%. Nei prossimi paragrafi si elencheranno i risultati ottenuti applicando i dati *in vivo* prima a differenti reti neurali, poi ai classificatori *bayesiano* e *k-nn*; questi ultimi però, come illustrato nel Capitolo 4, non raggiungono mai performance del 100% *in vitro*. Al termine dell'esposizione dei risultati, seguirà un paragrafo che conterrà i commenti dell'attività svolta rispetto ai dati *in vivo*.

5.2 APPLICAZIONE DELLE RETI NEURALI A 257 INGRESSI

La rete neurale 257-2, nella distinzione delle condizioni *Nf* e *Bk*, fornisce i risultati riportati in Tabella 5.1. Come si può notare, ad eccezione di sei pazienti, tutti i rimanenti vengono considerati come appartenenti alla classe *sjr_Bk*, corrispondente al blocco completo di un *leaflet* della valvola. Ovviamente, una situazione di tale gravità provocherebbe sintomi clinicamente evidenti, per cui è lecito giudicare non attendibile l'output ottenuto. Considerando come condizioni estreme le classi *Nf* e *Hg*, invece, si ottengono i risultati di Tabella 5.2, in cui si nota immediatamente che gran parte dei pazienti vengono classificati come *Nf*. I pazienti 5, 6, 7, e 23 sono tuttavia ancora classificati in una situazione patologica. Il paziente 11 infine non viene classificato: il suo spettro sembra “somigliare” tanto alla condizione *Nf* quanto alla condizione *Hg*, a tal punto che gli output della rete, relativamente alle due classi, sono rispettivamente 0,5 e 0,5.

id_paziente	NETWORK OUTPUT	
	Nf	Bk
1	0,1410	0,9492
2	0,0000	0,9999
3	0,0000	1,0000
4	0,0000	1,0000
5	0,0000	1,0000
6	0,0000	1,0000
7	0,0000	1,0000
8	0,0000	1,0000
9	0,0000	1,0000
10	0,0000	1,0000
11	0,0000	1,0000
12	0,0072	0,9986
13	1,0000	0,0001
14	0,9991	0,0134
15	0,0000	1,0000
16	0,0015	0,9952
17	0,0447	0,8617
18	0,9956	0,0071
19	0,0000	1,0000
20	0,0000	1,0000
21	0,0000	1,0000
22	0,0000	1,0000
23	0,0000	1,0000
24	1,0000	0,0000
25	0,0000	1,0000
26	0,9993	0,0022
27	0,0000	1,0000
28	0,0000	1,0000
29	0,0001	0,9997
30	0,9996	0,0014

Tabella 5.1: output della rete 257-2 a uscite *Nf* e *Bk*.

id_paziente	NETWORK OUTPUT	
	Nf	Hg
1	0,9977	0,0002
2	1,0000	0,0000
3	0,8373	0,0247
4	0,8358	0,0279
5	0,2574	0,3505
6	0,2403	0,4578
7	0,0000	1,0000
8	0,8447	0,0006
9	0,9819	0,0014
10	1,0000	0,0000
11	0,5000	0,5000
12	0,9985	0,0000
13	0,5603	0,0443
14	0,9837	0,0012
15	1,0000	0,0000
16	1,0000	0,0000
17	0,9998	0,0000
18	0,9991	0,0001
19	0,7862	0,1653
20	1,0000	0,0000
21	0,8106	0,0010
22	1,0000	0,0000
23	0,0036	0,7363
24	0,9883	0,0007
25	1,0000	0,0000
26	0,9969	0,0003
27	0,9993	0,0000
28	0,9996	0,0000
29	0,9998	0,0000
30	0,9992	0,0001

Tabella 5.2: output della rete 257-2 a uscite *Nf* e *Hg*.

Considerando invece una rete neurale a tre uscite, in cui le condizioni *I1*, *I2* e *I3* sono riunite nella condizione *interm* e le condizioni *Hg* e *Bk* sono considerate come condizione *extr*, si ottengono i risultati di Tabella 5.3, in cui si nota che nessuno spettro viene classificato come “normofunzionante” ma moltissime acquisizioni cadono nella condizione intermedia. Precisamente, 10 pazienti vengono inseriti nella classe *extr*, mentre i rimanenti 20 vengono assegnati alla classe *interm*. Vi sono tuttavia numerose condizioni di output molto simili tra loro. Due output molto simili tra loro e di valore vicino a 1 stanno a significare che la rete considera lo spettro molto simile a entrambe le classi (si veda ad esempio il paziente 23 di Tabella 5.3); due output molto simili tra loro ma di valore prossimo a 0 stanno invece ad indicare che la rete non associa con certezza lo spettro né all'una né all'altra classe (si veda, nella stessa Tabella, la riga corrispondente al paziente 26).

id_paziente	NETWORK OUTPUT		
	Nf	interm	extr
1	0,0149	0,5488	0,6553
2	0,0134	0,8881	0,3091
3	0,0246	0,3656	0,8432
4	0,0102	0,5174	0,6907
5	0,0043	0,4895	0,7797
6	0,0079	0,8270	0,5863
7	0,1268	0,4097	0,8633
8	0,0169	0,9504	0,4581
9	0,0175	0,6374	0,6022
10	0,0102	0,8782	0,4164
11	0,5048	0,1870	0,8777
12	0,0123	0,9014	0,3728
13	0,1622	0,4145	0,5775
14	0,2056	0,3314	0,4190
15	0,0069	0,9690	0,2422
16	0,0244	0,8582	0,3147
17	0,0093	0,7871	0,5514
18	0,3407	0,2107	0,4081
19	0,0061	0,8358	0,5815
20	0,0363	0,7923	0,4514
21	0,0397	0,8687	0,6823
22	0,0133	0,8904	0,4572
23	0,0142	0,8390	0,7096
24	0,1274	0,7526	0,1803
25	0,0122	0,9307	0,2708
26	0,2108	0,2890	0,3755
27	0,0109	0,8355	0,4952
28	0,0504	0,8735	0,5655
29	0,0165	0,8802	0,2064
30	0,1844	0,4672	0,2941

Tabella 5.3: output della rete 257-100-60-3.

A questo punto sono stati attuati diversi tentativi di applicazione dei dati *in vivo* ad una serie di reti neurali a 5 o 6 uscite, precisamente con struttura a 257 ingressi e 6 uscite (*sjr_Nf*, *sjr_I3*, *sjr_I2*, *sjr_I1*, *sjr_Hg*, *sjr_Bk*), a 257 ingressi e 5 uscite escludendo la condizione *Bk* (si considerano dunque le sole classi *sjr_Nf*, *sjr_I3*, *sjr_I2*, *sjr_I1*, *sjr_Hg*) e a 257 ingressi e 5 uscite senza la condizione *Nf* (dunque solo con uscite *sjr_I3*, *sjr_I2*, *sjr_I1*, *sjr_Hg*, *sjr_Bk*).

La prima rete è stata testata al fine di verificare come venissero classificati gli spettri *in vivo* da una rete che raggiunge una performance del 100% avendo a disposizione tutte le sei condizioni testate *in vitro*; la seconda invece intende escludere una condizione estremamente patologica, non corrispondente alla evidenza della sintomatologia clinica. Con la terza infine, escludendo la condizione *Nf*, si vuole ipotizzare un immediato calo di prestazioni della valvola già a pochi giorni dall'impianto. Di seguito si mostrano i

risultati di queste tre prove, che consentono di sviluppare alcune considerazioni circa la variabilità della classificazione al variare delle classi a disposizione.

La rete neurale a 257 ingressi e 6 uscite, con la già citata struttura 257-140-90-6, fornisce gli output di Tabella 5.4. Si nota come un solo spettro risulti assegnato alla classe *sjr_Nf*, mentre 11 spettri appartengano alla classe *sjr_I3* (panno da 0.36 grammi), 0 pazienti vengano assegnati alle classi *sjr_I2* (0.15 grammi) e *sjr_Hg*, 15 pazienti cadano nella classe *sjr_I1* (0.07 grammi) mentre 3 pazienti risultino appartenere alla condizione *sjr_Bk*.

id_paziente	NETWORK OUTPUT					
	sjr_Nf	sjr_I3	sjr_I2	sjr_I1	sjr_Hg	sjr_Bk
1	0,0111	0,4932	0,0022	0,0571	0,0017	0,7203
2	0,0040	0,1358	0,0409	0,7574	0,0009	0,2491
3	0,0107	0,0184	0,0073	0,7538	0,0063	0,7685
4	0,0080	0,0183	0,0234	0,9143	0,0139	0,5001
5	0,0027	0,0790	0,0416	0,6415	0,0241	0,3739
6	0,0143	0,0911	0,0309	0,5578	0,0505	0,1360
7	0,1674	0,0058	0,0285	0,1173	0,1548	0,0256
8	0,0148	0,5116	0,0111	0,4164	0,0037	0,0314
9	0,0168	0,0301	0,0020	0,9516	0,0033	0,4625
10	0,0035	0,0430	0,0177	0,8503	0,0017	0,3772
11	0,0706	0,2745	0,0408	0,0035	0,0430	0,6671
12	0,0305	0,5129	0,0047	0,4965	0,0012	0,0895
13	0,1927	0,5760	0,0016	0,0273	0,0408	0,0441
14	0,2056	0,7675	0,0004	0,0219	0,0047	0,1513
15	0,0047	0,5099	0,0278	0,3374	0,0005	0,1413
16	0,0079	0,1706	0,0414	0,6937	0,0016	0,1611
17	0,0053	0,9003	0,0042	0,1239	0,0009	0,5416
18	0,1948	0,6770	0,0005	0,0412	0,0027	0,1851
19	0,0078	0,8210	0,0179	0,3349	0,0070	0,1289
20	0,0059	0,0492	0,0359	0,5665	0,0025	0,2589
21	0,0304	0,0542	0,1176	0,2707	0,0701	0,0611
22	0,0058	0,0944	0,1987	0,3120	0,0136	0,0738
23	0,0123	0,5005	0,0182	0,4770	0,0059	0,1565
24	0,1915	0,9692	0,0038	0,0317	0,0074	0,0087
25	0,0028	0,1780	0,0777	0,6394	0,0014	0,1261
26	0,2180	0,5721	0,0022	0,0730	0,0049	0,1062
27	0,0038	0,0131	0,1633	0,5642	0,0116	0,2043
28	0,0152	0,0690	0,1783	0,2565	0,0355	0,0680
29	0,0192	0,3325	0,0010	0,9508	0,0007	0,2123
30	0,1517	0,7979	0,0022	0,0528	0,0026	0,0885

Tabella 5.4: output della rete 257-140-90-6.

La rete neurale, sempre a struttura 257-140-90-5, implementata senza considerare la condizione *Bk*, fornisce i risultati di Tabella 5.5; nessun paziente viene assegnato alle

classi *Nf* e *I2*, mentre 13 pazienti sono assegnati alla classe *sjr_I3*, 16 alla classe *sjr_I1* e 1 paziente viene assegnato alla condizione *sjr_Hg*.

id_paziente	NETWORK OUTPUT				
	sjr_Nf	sjr_I3	sjr_I2	sjr_I1	sjr_Hg
1	0,0002	0,9974	0,0009	0,0300	0,0016
2	0,0002	0,0191	0,0292	0,9860	0,0001
3	0,0003	0,0018	0,0015	0,9981	0,0004
4	0,0000	0,0007	0,0163	0,9991	0,0019
5	0,0000	0,0503	0,0533	0,8801	0,0119
6	0,0001	0,3289	0,0024	0,7119	0,0228
7	0,0008	0,0051	0,0021	0,4776	0,4706
8	0,0003	0,9774	0,0007	0,3930	0,0060
9	0,0003	0,0148	0,0016	0,9990	0,0005
10	0,0001	0,0111	0,0160	0,9951	0,0003
11	0,0066	0,3420	0,0201	0,0046	0,4356
12	0,0006	0,9314	0,0013	0,1863	0,0016
13	0,0243	0,9964	0,0000	0,0003	0,0511
14	0,0351	0,9964	0,0000	0,0031	0,0029
15	0,0001	0,9188	0,0032	0,2865	0,0002
16	0,0005	0,0419	0,0509	0,9067	0,0002
17	0,0001	0,9997	0,0007	0,0424	0,0003
18	0,2106	0,3749	0,0000	0,0986	0,0011
19	0,0002	0,9916	0,0007	0,0722	0,0039
20	0,0007	0,0044	0,0353	0,9786	0,0001
21	0,0000	0,2470	0,1196	0,4634	0,0121
22	0,0000	0,0550	0,1169	0,6170	0,0019
23	0,0003	0,7911	0,0013	0,6675	0,0106
24	0,0049	0,9998	0,0002	0,0003	0,0025
25	0,0001	0,0372	0,0570	0,9086	0,0003
26	0,0494	0,9091	0,0003	0,0599	0,0010
27	0,0000	0,0034	0,1390	0,9190	0,0029
28	0,0000	0,1234	0,0926	0,4283	0,0040
29	0,0009	0,7987	0,0001	0,9905	0,0001
30	0,0191	0,9906	0,0002	0,0240	0,0007

Tabella 5.5: output della rete 257-140-90-5 senza la condizione *Bk*.

Infine, escludendo la condizione perfettamente normofunzionante ed addestrando una rete a invariata struttura 257-140-90-5, si ottengono gli output di Tabella 5.6; 7 spettri risultano assegnati alla classe *sjr_I3*, 0 spettri risultano appartenere alla classe *sjr_I2*, 19 pazienti risultano assegnati alla classe *sjr_I1*, 1 solo paziente risulta assegnato alla classe *sjr_Hg* mentre 3 pazienti risultano assegnati alla classe *sjr_Bk*. In tutte e tre le prove, non sempre si ha un'assegnazione robusta dello spettro ad una data classe.

id_paziente	NETWORK OUTPUT				
	sjr_I3	sjr_I2	sjr_I1	sjr_Hg	sjr_Bk
1	0,5992	0,0015	0,1125	0,0085	0,6810
2	0,0108	0,0176	0,8202	0,0008	0,2681
3	0,0103	0,0012	0,6778	0,0118	0,8094
4	0,0056	0,0072	0,8761	0,0108	0,5560
5	0,0068	0,0177	0,5331	0,0106	0,3918
6	0,0017	0,0166	0,7519	0,0337	0,2231
7	0,0010	0,0580	0,2595	0,4748	0,3614
8	0,0147	0,0065	0,4965	0,0156	0,1866
9	0,0249	0,0011	0,9408	0,0053	0,4780
10	0,0036	0,0082	0,8785	0,0015	0,4064
11	0,0237	0,1882	0,0040	0,2866	0,7211
12	0,1117	0,0051	0,6874	0,0033	0,0901
13	0,8408	0,0005	0,0116	0,3174	0,1166
14	0,9693	0,0002	0,0206	0,0914	0,2396
15	0,0403	0,0230	0,6121	0,0007	0,1689
16	0,0208	0,0265	0,7636	0,0013	0,2083
17	0,7573	0,0012	0,2273	0,0019	0,4887
18	0,9476	0,0003	0,0275	0,0517	0,2961
19	0,1434	0,0160	0,3647	0,0064	0,1445
20	0,0069	0,0159	0,7207	0,0027	0,2958
21	0,0042	0,0195	0,3525	0,0584	0,2043
22	0,0066	0,0422	0,3235	0,0046	0,1247
23	0,0035	0,0102	0,3885	0,0120	0,3517
24	0,9903	0,0011	0,0352	0,0368	0,0228
25	0,0094	0,0258	0,7177	0,0009	0,1901
26	0,8997	0,0017	0,0897	0,0237	0,1958
27	0,0013	0,0401	0,5550	0,0043	0,3193
28	0,0045	0,0453	0,2597	0,0172	0,1996
29	0,2706	0,0005	0,9339	0,0026	0,1807
30	0,9495	0,0016	0,0550	0,0184	0,1570

Tabella 5.6: output della rete 257-140-90-5 senza condizione *Nf*.

È molto interessante notare il fatto che, indipendentemente dalla rete implementata, la maggior parte dei pazienti viene sempre assegnata alla classe *sjr_I3* e, ancor più, alla classe *sjr_I1*, che con il panno da 0.07 grammi rappresenta la condizione sub-ottimale simulata di minore impatto. È altrettanto interessante notare a che classe vengano assegnati i singoli pazienti al variare delle reti (Tabella 5.7): 21 pazienti su 30 sono in tutti e tre i casi assegnati alla medesima classe (*sjr_I3* o *sjr_I1*, dunque si può considerare robusto il fatto che un paziente sia collocato in una condizione sub-ottimale). I pazienti 1, 3 e 11 vengono assegnati alla classe *sjr_Bk* (quando presente); quando invece la classe *sjr_Bk* non viene considerata, i pazienti 1 e 3 vengono assegnati a una condizione intermedia, mentre il paziente 11 viene assegnato alla classe *sjr_Hg*. Il paziente 23 poi, togliendo la condizione *Bk*, passa dalla classe *I1* alla classe *I3* ed è l'unico paziente che viene classificato diversamente pur non andando a modificare la

classe cui originariamente veniva assegnato. Il paziente 7 infine sembra avere una classificazione piuttosto casuale. Confrontando la prima e la terza colonna di Tabella 5.7, si nota come il paziente 7 passi da una condizione *Nf* ad una condizione quasi opposta (*Hg*) mentre i pazienti 8, 12, 15 e 19 passino da una condizione *I3* a una condizione *I1*, nonostante le reti vengano addestrate a riconoscere tali condizione in maniera identica.

id_paziente	CLASSE DI ASSEGNAZIONE		
	6 classi	5 classi (no sjr_Bk)	5 classi (no sjr_Nf)
1	sjr_bk	sjr_l3	sjr_bk
2	sjr_l1	sjr_l1	sjr_l1
3	sjr_bk	sjr_l1	sjr_bk
4	sjr_l1	sjr_l1	sjr_l1
5	sjr_l1	sjr_l1	sjr_l1
6	sjr_l1	sjr_l1	sjr_l1
7	sjr_Nf	sjr_l1	sjr_Hg
8	sjr_l3	sjr_l3	sjr_l1
9	sjr_l1	sjr_l1	sjr_l1
10	sjr_l1	sjr_l1	sjr_l1
11	sjr_bk	sjr_Hg	sjr_bk
12	sjr_l3	sjr_l3	sjr_l1
13	sjr_l3	sjr_l3	sjr_l3
14	sjr_l3	sjr_l3	sjr_l3
15	sjr_l3	sjr_l3	sjr_l1
16	sjr_l1	sjr_l1	sjr_l1
17	sjr_l3	sjr_l3	sjr_l3
18	sjr_l3	sjr_l3	sjr_l3
19	sjr_l3	sjr_l3	sjr_l1
20	sjr_l1	sjr_l1	sjr_l1
21	sjr_l1	sjr_l1	sjr_l1
22	sjr_l1	sjr_l1	sjr_l1
23	sjr_l1	sjr_l3	sjr_l1
24	sjr_l3	sjr_l3	sjr_l3
25	sjr_l1	sjr_l1	sjr_l1
26	sjr_l3	sjr_l3	sjr_l3
27	sjr_l1	sjr_l1	sjr_l1
28	sjr_l1	sjr_l1	sjr_l1
29	sjr_l1	sjr_l1	sjr_l1
30	sjr_l3	sjr_l3	sjr_l3

Tabella 5.7: classi di assegnazione dei dati in vivo al variare delle reti neurali implementate.

5.3 APPLICAZIONE DI RETI NEURALI DI DIMENSIONI RIDOTTE

Prima di procedere con l'illustrazione dell'applicazione delle reti neurali di dimensioni ridotte ai dati *in vivo*, è opportuno ricordare come sono state implementate le rispettive reti *in vitro*; i parametri estratti dagli spettri di potenza registrati differiscono per diversi ordini di grandezza (le ampiezze massime sono dell'ordine di 10^2 , le frequenze del picco

di 10^4 , l'entropia di Shannon di 10^6) per cui si è resa necessaria la loro normalizzazione al fine di facilitare la successiva fase di addestramento della rete stessa. Come già detto, ciascun vettore contenente tutti i parametri estratti è stato normalizzato attraverso la già citata formula:

$$x_{norm}(i) = VAL_MIN + \left[\frac{x(i) - MINIMO}{MASSIMO - MINIMO} \right] * [VAL_MAX - VAL_MIN]$$

Al fine di operare una normalizzazione dei dati *in vivo* coerente con quella dei dati *in vitro*, sono stati memorizzati i valori *MASSIMO* e *MINIMO* di ciascun vettore visibile in Figura 4.17 del precedente Capitolo. A questo punto è stata applicata la formula sopracitata a ciascun parametro $x(i)$ estratto dagli spettri dei pazienti considerati. In questo modo si possono ottenere valori di $x_{norm}(i)$ che risultano maggiori di 1 o minori di -1, dunque fuori dal range entro i parametri estratti dagli spettri *in vitro* sono stati normalizzati. Tali eventualità si verificano qualora, rispettivamente, gli $x(i)$ estratti dagli spettri *in vivo* risultino maggiori o minori dei valori memorizzati nelle variabili *MASSIMO* o *MINIMO*.

Per non ottenere valori al di fuori del range -1 e 1, si sarebbe dovuto prima estrarre i parametri dagli spettri *in vivo*, e poi inserirli nei vettori di Figura 4.17 trattandoli come i parametri estratti dagli spettri *in vitro* e solo allora procedere alla ricerca dei valori *MASSIMO* e *MINIMO*, e poi applicare la formula di cui sopra. Un tale procedimento non sarebbe stato però corretto, dal momento che si sarebbe ottenuto un addestramento fortemente dipendente dai dati *in vivo*, che invece devono essere classificati da una rete già addestrata. Si vedano ora nel dettaglio i risultati ottenuti.

Distinguendo solamente le condizioni *Nf* e *Bk*, si ottengono i risultati di Tabella 5.8, in cui 11 pazienti vengono classificati come normofunzionanti mentre i rimanenti 19 vengono considerati come estremamente patologici.

In Tabella 5.9 vengono applicati i dati *in vivo* ad una rete neurale che distingue tre condizioni, la normofunzionante, una intermedia e, come estrema, la sola condizione *Hg*, coerentemente con quanto esposto nel Capitolo 4. Nessun paziente viene assegnato alla classe *Hg*, 19 pazienti vengono assegnati alla classe intermedia mentre 11 vengono assegnati alla classe normofunzionante. Si noti come tutti e solo i pazienti che in Tabella 5.8 vengono assegnati alla classe *Bk*, siano successivamente riassegnati alla condizione *interm* di Tabella 5.9.

id_paziente	NETWORK OUTPUT	
	Nf	Bk
1	0,8085	0,1147
2	0,0349	0,9654
3	0,5189	0,3881
4	0,0611	0,9611
5	0,0372	0,9578
6	0,0348	0,9836
7	0,0352	0,9705
8	0,0208	0,9949
9	0,0416	0,9625
10	0,0333	0,9711
11	0,9607	0,0682
12	0,0405	0,9654
13	0,9578	0,1168
14	0,9431	0,1057
15	0,0378	0,9630
16	0,0332	0,9675
17	0,9262	0,0772
18	0,9692	0,0781
19	0,0527	0,9218
20	0,6438	0,2700
21	0,0307	0,9963
22	0,0325	0,9927
23	0,0337	0,9692
24	0,9488	0,0901
25	0,0031	0,9790
26	0,9634	0,0354
27	0,0322	0,9821
28	0,0034	0,9960
29	0,0747	0,9099
30	0,9582	0,0354

Tabella 5.8: output della rete a struttura 6-7-2.

id_paziente	NETWORK OUTPUT		
	Nf	interm	Hg
1	0,9694	0,0334	0,0054
2	0,0334	0,9902	0,0141
3	0,9252	0,0819	0,0037
4	0,2980	0,8748	0,0046
5	0,0912	0,9906	0,0126
6	0,1289	0,9953	0,0119
7	0,1011	0,9958	0,0142
8	0,2152	0,9842	0,0084
9	0,0377	0,9888	0,0087
10	0,0573	0,9933	0,0088
11	0,7182	0,0025	0,3233
12	0,1911	0,9595	0,0056
13	0,9921	0,0203	0,0109
14	0,9976	0,0234	0,0139
15	0,0274	0,9917	0,0131
16	0,0412	0,9947	0,0109
17	0,9589	0,0330	0,0054
18	0,9860	0,0409	0,0167
19	0,0249	0,9688	0,0180
20	0,8430	0,3644	0,0052
21	0,1465	0,9950	0,0126
22	0,1472	0,9950	0,0121
23	0,1442	0,9948	0,0138
24	0,9945	0,0157	0,0071
25	0,2668	0,8805	0,0054
26	0,9937	0,0058	0,0063
27	0,1232	0,9937	0,0099
28	0,2520	0,9689	0,0087
29	0,4028	0,4566	0,0288
30	0,9534	0,0159	0,0178

Tabella 5.9: output della rete 6-7-3.

5.4 APPLICAZIONE DI UN CLASSIFICATORE BAYESIANO

Gli stessi parametri passati come input alle reti neurali, sono stati utilizzati per addestrare un classificatore bayesiano. In questo caso non c'è stata necessità di normalizzazione, in quanto il classificatore si costruisce curve di densità di probabilità indipendenti, quindi relative al singolo parametro. Ciò che invece influisce sull'addestramento è la fase di *features selection* operata dal software. I parametri scelti come maggiormente discriminatori tra le classi che l'utente definisce condizionano la classe cui verrà assegnato un nuovo elemento del *test set*. Una chiara dimostrazione di ciò la si ha confrontando la classificazione del paziente 20 in Tabella 5.10 e in Tabella 5.11. La Tabella 5.10 mostra come vengano assegnati i pazienti alle due condizioni estreme *Nf* e *Bk*. Ci sono 9 pazienti classificati come normofunzionanti e 21 inseriti nella classe *Bk*. La Tabella 5.11, invece, mostra la classe di assegnazione dei pazienti

qualora si abbia a disposizione anche una condizione intermedia. Risultano 10 valvole normofunzionanti, 18 valvole con blocco completo di un *leaflet* e 2 valvole in condizione intermedia. Una domanda sorge lecita: indipendentemente dalle due o tre classi di uscita che si vogliono far riconoscere ai classificatori, essi vengono addestrati a riconoscere la classe *Nf* con lo stesso identico set di dati, perché dunque il paziente 20 viene riconosciuto in Tabella 5.10 come trombotico, mentre in Tabella 5.11 viene definito come perfettamente normofunzionante? La risposta sta proprio nei parametri che il classificatore sceglie per distinguere due piuttosto che tre classi. Come detto nel Capitolo precedente, i parametri scelti nella distinzione delle due classi con i dati *in vitro* sono *f-max*, *A-max*, *AUC*, *fmax-3dB* e *ShE*, mentre nella distinzione delle tre classi risultano essere *f-max*, *A-max* e *b3dB*. Evidentemente, considerando il primo gruppo di parametri il paziente 20 viene assegnato alla classe *Bk*, ma classificando sulla base dei soli tre elementi del secondo gruppo risulta normofunzionante.

CLASSE DI ASSEGNAZIONE		
id_paziente	sjr_Nf	sjr_Bk
1	0,9970	0,0030
2	0,0000	1,0000
3	0,9990	0,0010
4	0,0000	1,0000
5	0,0000	1,0000
6	0,0000	1,0000
7	0,0000	1,0000
8	0,0000	1,0000
9	0,0000	1,0000
10	0,0000	1,0000
11	0,0000	1,0000
12	0,0000	1,0000
13	1,0000	0,0000
14	1,0000	0,0000
15	0,0000	1,0000
16	0,0000	1,0000
17	0,9610	0,0390
18	1,0000	0,0000
19	0,0000	1,0000
20	0,0030	0,9970
21	0,0000	1,0000
22	0,0000	1,0000
23	0,0000	1,0000
24	1,0000	0,0000
25	0,0000	1,0000
26	0,9960	0,0040
27	0,0000	1,0000
28	0,0000	1,0000
29	0,0890	0,9110
30	0,9650	0,0350

Tabella 5.10: classificazione dei dati *in vivo* ad opera di un classificatore bayesiano a 2 classi.

CLASSE DI ASSEGNAZIONE			
id_paziente	sjr_Nf	sjr_int	sjr_extr
1	1,0000	0,0000	0,0000
2	0,0000	0,0050	0,9950
3	1,0000	0,0000	0,0000
4	0,0000	0,9310	0,0690
5	0,0000	0,0000	1,0000
6	0,0000	0,0000	1,0000
7	0,0000	0,0000	1,0000
8	0,0000	0,0000	1,0000
9	0,0000	0,9470	0,0530
10	0,0000	0,0970	0,9030
11	0,0010	0,0000	0,9990
12	0,0000	0,4170	0,5830
13	1,0000	0,0000	0,0000
14	1,0000	0,0000	0,0000
15	0,0000	0,0110	0,9890
16	0,0000	0,0610	0,9390
17	0,9970	0,0010	0,0020
18	1,0000	0,0000	0,0000
19	0,0000	0,0030	0,9970
20	1,0000	0,0000	0,0000
21	0,0000	0,0000	1,0000
22	0,0000	0,0000	1,0000
23	0,0000	0,0000	1,0000
24	1,0000	0,0000	0,0000
25	0,0000	0,0000	1,0000
26	0,9990	0,0000	0,0010
27	0,0000	0,0000	1,0000
28	0,0000	0,0000	1,0000
29	0,0440	0,0450	0,9110
30	0,9460	0,0010	0,0530

Tabella 5.11: classificazione dei dati *in vivo* ad opera di un classificatore bayesiano a 3 classi.

5.5 APPLICAZIONE DI UN CLASSIFICATORE K-NN

Nella distinzione delle due condizioni estreme Nf e Bk , l'addestramento del classificatore *in vitro* ha fornito le migliori performance per $k=3$, attraverso la scelta dei parametri $f-max$, $A-max$, $b3db$ e $fmax-3dB$. L'applicazione dei dati *in vivo* al classificatore così addestrato fornisce i risultati di Tabella 5.12, in cui risultano 8 pazienti appartenenti alla classe Nf e 22 pazienti riconducibili alla classe Bk . Per ciò che concerne la distinzione tra le tre classi, si nota in Tabella 5.13 come 11 pazienti vengano considerati normofunzionanti, 11 vengano inseriti in una situazione intermedia e 6 vengano considerati nella situazione più grave. I pazienti 2 e 6 risultano non classificabili, in quanto vi è la medesima probabilità di appartenenza alla situazione intermedia e a quella più grave. Si noti come con i classificatori bayesiano e k-nn sia lecito parlare di "probabilità" (la somma delle celle corrispondenti a un preciso paziente

è sempre uguale a 1), cosa che invece non è corretto fare considerando gli output delle reti neurali (in cui la somma delle celle in una riga può essere sia maggiore che minore di 1). Per la distinzione delle tre classi, si ricorda che le performance migliori si ottengono per $k=25$, attraverso l'uso del solo parametro ShE .

Confrontando i risultati ottenuti con due e tre classi, si può notare come 7 pazienti su 8 giudicati normofunzionanti dal classificatore a due uscite vengano classificati normofunzionanti pure da quello a tre. Il paziente 30 però passa dall'essere classificato come *Nf* all'essere assegnato alla condizione *interm*. In aggiunta, i pazienti 3, 20, 25, 28 passano dalla condizione *Bk* di Tabella 5.12 alla classe *Nf* di Tabella 5.13. Ad eccezione del già citato paziente 30, i pazienti classificati come *interm* in Tabella 5.13 vengono tutti classificati in classe *Bk* in Tabella 5.12.

CLASSE DI ASSEGNAZIONE		
id_paziente	sjr_Nf	sjr_Bk
1	0,6670	0,3330
2	0,0000	1,0000
3	0,0000	1,0000
4	0,0000	1,0000
5	0,0000	1,0000
6	0,0000	1,0000
7	0,0000	1,0000
8	0,0000	1,0000
9	0,0000	1,0000
10	0,0000	1,0000
11	0,0000	1,0000
12	0,0000	1,0000
13	1,0000	0,0000
14	0,6670	0,3330
15	0,0000	1,0000
16	0,0000	1,0000
17	0,6670	0,3330
18	0,6670	0,3330
19	0,0000	1,0000
20	0,0000	1,0000
21	0,0000	1,0000
22	0,0000	1,0000
23	0,0000	1,0000
24	1,0000	0,0000
25	0,0000	1,0000
26	1,0000	0,0000
27	0,0000	1,0000
28	0,0000	1,0000
29	0,0000	1,0000
30	1,0000	0,0000

Tabella 5.12: classificazione dei dati *in vivo* ad opera di un classificatore 3-*nn* a 2 classi.

CLASSE DI ASSEGNAZIONE			
id_paziente	sjr_Nf	sjr_interm	sjr_extr
1	0,7200	0,2400	0,0400
2	0,2800	0,3600	0,3600
3	0,7200	0,2400	0,0400
4	0,3200	0,6000	0,0800
5	0,1200	0,0000	0,8800
6	0,2800	0,3600	0,3600
7	0,1600	0,0400	0,8000
8	0,2400	0,6800	0,0800
9	0,2400	0,6800	0,0800
10	0,2000	0,6800	0,1200
11	0,2400	0,6800	0,0800
12	0,2000	0,6800	0,1200
13	0,7200	0,2400	0,0400
14	0,7200	0,2400	0,0400
15	0,2800	0,0800	0,6400
16	0,2400	0,6400	0,1200
17	0,6400	0,3200	0,0400
18	0,7200	0,2400	0,0400
19	0,1200	0,0000	0,8800
20	0,7200	0,2400	0,0400
21	0,3600	0,4800	0,1600
22	0,2000	0,6800	0,1200
23	0,1200	0,0000	0,8800
24	0,7200	0,2400	0,0400
25	0,6800	0,2800	0,0400
26	0,6800	0,2800	0,0400
27	0,2000	0,6800	0,1200
28	0,6800	0,2800	0,0400
29	0,2000	0,0400	0,7600
30	0,2000	0,6800	0,1200

Tabella 5.13: classificazione dei dati *in vivo* ad opera di un classificatore 1-*nn* a 3 classi.

5.6 ANALISI DEI RISULTATI

In questo paragrafo si vuole operare un breve confronto tra le assegnazioni dei pazienti nei diversi classificatori implementati. Balza subito all'occhio il fatto che, nella distinzione tra due condizioni estreme quali *Nf* e *Bk*, la quasi totalità dei pazienti viene assegnata alla condizione più grave, ovvero quella simulata *in vitro* con il blocco completo di un *leaflet*. Tale risultato è imputabile sia ad un *set up* di misura da affinare sia alla tendenza della rete a indicare una “somiglianza” dello spettro che si richiede di classificare con una delle classi che la rete è addestrata a riconoscere. In altre parole, si potrebbe dire che dal punto di vista clinico gli elevati output corrispondenti alla colonna *Bk* non vogliono identificare il blocco completo di un *leaflet* del paziente, ma suggeriscono semplicemente che lo spettro da classificare è più simile a quelli di classe *Bk* rispetto a quelli di classe *Nf*. Va però ricordato che, idealmente, una rete neurale

deputata all'identificazione di formazioni trombotiche dovrebbe essere addestrata a riconoscere ogni possibile evento trombotico in cui una valvola può incorrere; d'altra parte solo l'addestramento con la totalità degli eventi possibili potrebbe permettere alla rete questa ideale classificazione. In pratica, essendo la rete addestrata a riconoscere solo le situazioni trombotiche simulate *in vitro*, la rete restituisce una informazione che deve essere correttamente interpretata come probabile attribuzione del paziente ad una classe di rischio.

Si confrontino a proposito come le cose cambino da Tabella 5.1 a Tabella 5.3, tenendo presente che, *in vitro*, entrambe le reti sono addestrate a riconoscere la situazione *Nf* e la situazione *Bk* (che però in questo caso è compresa nella condizione *extr*, assieme alla classe *Hg*), con lo stesso identico set di dati; solamente 6 degli spettri che in Tabella 5.1 erano considerati *Bk* vengono ancora classificati come casi estremamente patologici, mentre gli altri 18 risultano "somigliare" di più alla nuova condizione definita *interm* piuttosto che a quella *Bk*. Parimenti, 2 spettri inizialmente classificati come *Nf* vengono invece a cadere nella nuova classe *interm*. Sempre dal confronto delle due Tabelle emerge un altro dato su cui vale la pena riflettere: 4 pazienti classificati in Tabella 5.1 come *Nf* (precisamente 13, 14, 18 e 26) risultano assegnati alla condizione *extr* di Tabella 5.3. Come è possibile, dal momento che si addestrano le reti a riconoscere le condizioni *Nf* e *Bk* con lo stesso identico set di dati? Può forse essere che gli spettri classificati come *Nf* risultino assomigliare maggiormente alla condizione *Hg* inserita nello stesso insieme della classe *Bk*? No, dal momento che la Tabella 5.2, deputata proprio al confronto tra condizioni *Nf* e *Hg*, suggerisce che i quattro spettri in questione appartengono ancora alla classe *Nf*. Un problema simile lo si è già incontrato nel paragrafo relativo ai classificatori bayesiani, e la risposta stava allora nella scelta dei parametri che il software sceglieva per ottenere le maggiori performance di classificazione. Qui la soluzione è simile, ma per parametri si devono intendere i pesi di ciascuna connessione della rete. Evidentemente, gli spettri dei quattro pazienti, opportunamente pesati con i parametri utilizzati dalla rete nella sola distinzione delle classi *Nf* e *Bk*, fanno sì che l'output scelto sia quello corrispondente alla classe *Nf*, mentre quello scelto nella distinzione delle tre classi sia quello corrispondente alla classe *extr*. Nella Tabella 5.3, inoltre, si possono notare come numerosi output riferiti al medesimo paziente siano simili tra loro e di valore basso o simili tra loro ma di valore più vicino a 1. Questo potrebbe essere sinonimo del fatto che non vi sia una precisa corrispondenza tra i dati "reali", ovvero gli spettri dei pazienti stessi, e i dati che si

utilizzano per “spiegare la realtà alla rete”, cioè quelli ottenuti simulando *in vitro* numerose condizioni di funzionamento.

Una descrizione senz'altro più completa delle possibili condizioni di funzionamento la si ottiene addestrando la rete a 257 ingressi e 6 output (o 5 output se si toglie la classe *Nf* o *Bk*). Dagli output delle Tabelle 5.4, 5.5 e 5.6 si può notare come le assegnazioni dei dati *in vivo* a una classe avvengano in maniera più robusta rispetto a quelli di Tabella 5.3, nonostante i dati utilizzati per l'addestramento sia gli stessi. Evidentemente, almeno in questo caso, conviene tenere separate le condizioni di funzionamento piuttosto che raggrupparle arbitrariamente in un unico insieme. Chi ci dice infatti, a titolo di esempio, che una condizione *sjr_I3* possa essere considerata intermedia ed essere messa assieme alle classi *I2* e *I1*? Non potrebbe essere che tale condizione, nella realtà, sia più equiparabile ad una classe del tipo *Bk*? Per rispondere a queste domande e, allo stesso tempo, aumentare l'affidabilità dei test *in vitro*, potrebbe essere utile una conoscenza a priori riguardante, ad esempio, le posizioni delle formazioni trombotiche, l'evoluzione nel tempo di un trombo in formazione o il peso di una formazione trombotica visibile anche dall'ecocardiografia.

Proseguendo con l'implementazione dei classificatori, è interessante svolgere qualche considerazione sulle classi cui vengono assegnati i pazienti qualora ci si serva esclusivamente di parametri estratti dagli spettri di potenza. Avendo a disposizione solamente le classi *Nf* e *Bk*, si nota come ben 27 pazienti su 30 siano assegnati alla medesima classe (8 *Nf* e 19 alla *Bk*) indipendentemente dal fatto che il classificatore sia la rete neurale a struttura 6-7-2, il bayesiano o il 3-nn. Più variabili diventano invece le cose nella distinzione delle tre classi: solamente 11 pazienti sono sempre assegnati alla stessa condizione di funzionamento. Il confronto però perde di significato in quanto nell'implementazione delle reti neurali si è utilizzata come condizione estrema la sola classe *Hg*, mentre come condizione estrema dei classificatori implementati con il RapidMiner si è utilizzata una media tra la classe *Hg* e la classe *Bk*.

CAPITOLO 6 - CONCLUSIONI E SVILUPPI FUTURI

Nel presente lavoro di tesi si sono potute constatare le indubbie capacità delle reti neurali nel distinguere gli spettri di potenza calcolati dai segnali sonori registrati in diverse condizioni di funzionamento di due protesi valvolari meccaniche bileaflet (St. Jude Regent e Sorin Overline). Le reti si sono dimostrate efficaci classificatori; in questa sede, qualche commento in più meritano le fasi di acquisizione ed elaborazione del segnale.

Il fonocardiografo utilizzato, Myotis 3C, a causa della limitata frequenza di campionamento, permette una ricostruzione dello spettro che non supera la soglia di 22050 Hz, quando invece è stato dimostrato che gran parte dell'informazione relativa al suono di chiusura di una valvola cardiaca meccanica cade nell'ultrasuono, anche oltre i 100 kHz [21], come si vede in Figura 6.1. L'elaborazione della sequenza temporale acquisita sia nei dati *in vitro* che nei dati *in vivo* porta ad ottenere una stima molto *smooth* dello spettro di potenza. Tale stima si presta alla successiva fase di *pattern recognition*, tuttavia pecca in risoluzione. Sarebbe senz'altro interessante valutare più in dettaglio lo spettro dell'evento di chiusura, operando magari un confronto tra singoli eventi della stessa sequenza acquisita.

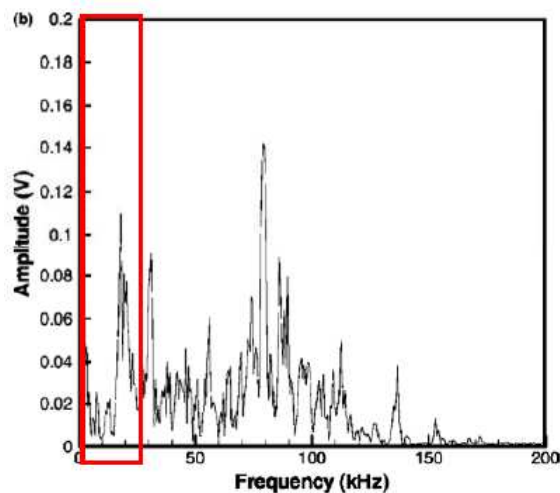


Figura 6.1: analisi in frequenza del suono di chiusura di una valvola meccanica *bileaflet* correttamente funzionante.

L'aumento della risoluzione in frequenza, unita alla estensione della banda di frequenze di interesse, porterebbe inevitabilmente ad avere una enorme quantità di informazione da passare al classificatore. Ecco allora che sarebbe conveniente perfezionare reti neurali di dimensioni più contenute, che operino con specifici parametri estratti dagli

spettri di potenza ottenuti.

In questo lavoro, l'acquisizione dei dati *in vitro* ha dimostrato come il suono venga influenzato dalla forma, dalla disposizione e dal peso del trombo simulato e come, allo stesso tempo, tali condizioni siano distinguibili sempre con una precisione del 100%. Cosa altrettanto importante è che la parallela analisi delle pressioni non ha condotto a risultati soddisfacenti nella distinzione delle medesime condizioni (Figura 6.2), fatta eccezione per la condizione estrema di blocco completo di un *leaflet*, pericolosa per la salute del paziente e la cui risoluzione avviene esclusivamente tramite intervento chirurgico.

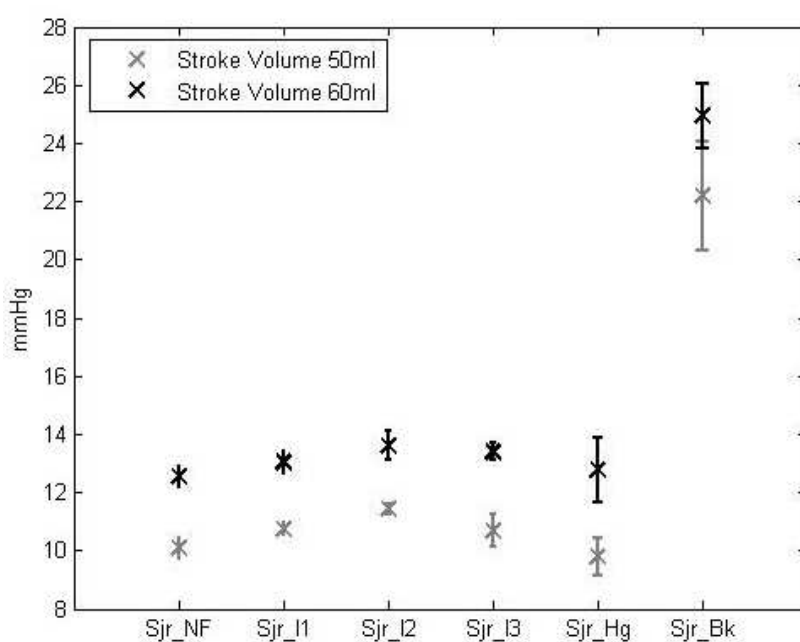


Figura 6.2: salto di pressione transvalvolare (media \pm standard deviation) al variare delle condizioni simulate.

Il solo parametro definito dai medici come *gradiente transvalvolare* non permette dunque di riconoscere la presenza di eventuali formazioni trombotiche in via di sviluppo. Al contrario, il suono consente, sempre secondo i dati *in vitro*, di identificare anche piccole formazioni, consentendo una diagnosi precoce di presenza di panno e/o trombo, quando ancora sia possibile intervenire con la sola terapia farmacologica.

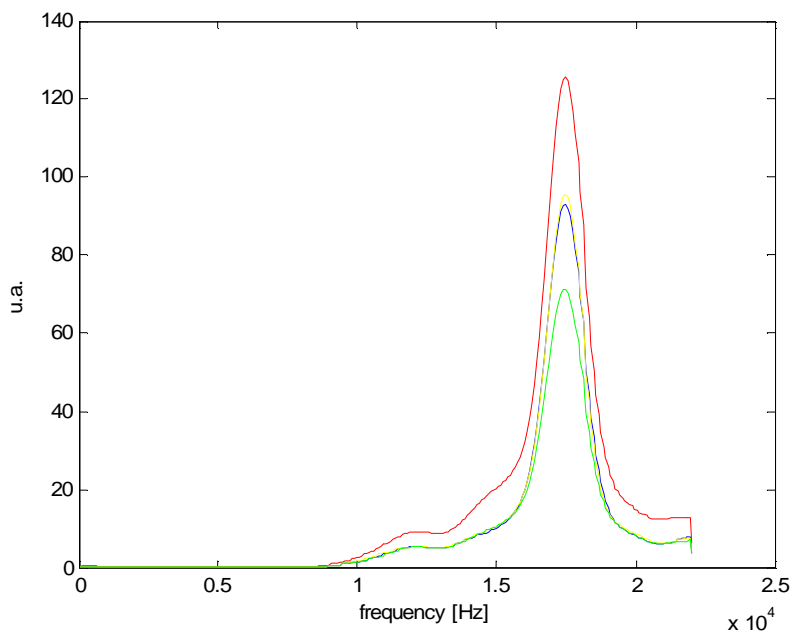
L'applicazione dei dati *in vivo* ai classificatori addestrati *in vitro* pone però un quesito: come si può accertare l'appartenenza di un paziente alla classe assegnata dal classificatore? L'interrogativo è aperto poiché le tecniche diagnostiche attualmente in uso non consentono di evidenziare la presenza di formazioni trombotiche con lo stesso livello di risoluzione applicato *in vitro*, rispetto al quale i classificatori sono stati

addestrati. Si potrebbe tuttavia tentare di analizzare eventuali correlazioni con i parametri clinici che il cardiologo considera per impostare la terapia anticoagulante, come ad esempio il tempo di protrombina o il grado di emolisi. Se tale correlazione fosse verificata, si potrebbe pensare di utilizzare in ambito clinico la classificazione degli spettri di potenza calcolati sulla base del segnale sonoro come indici di appartenenza dei pazienti a “classi di rischio” determinate sulla base delle dimensioni presunte del deposito trombotico.

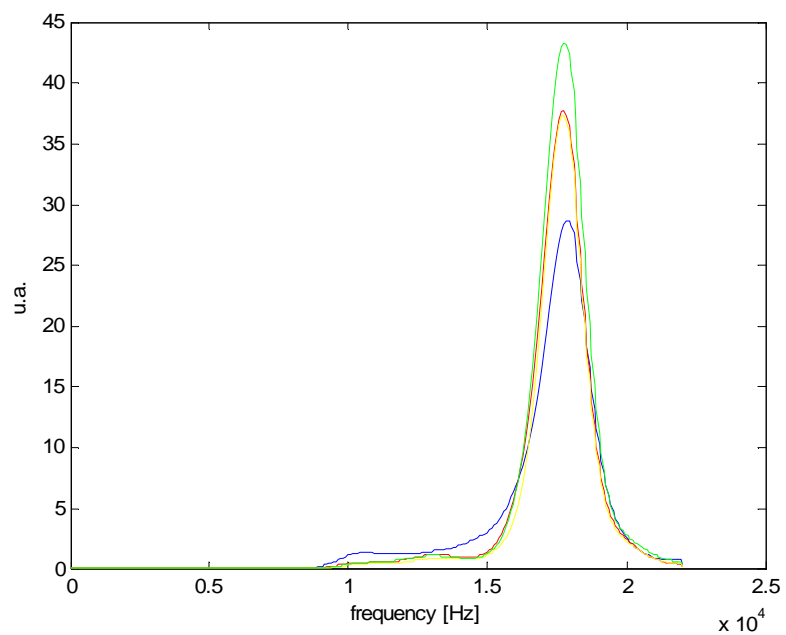
Indubbiamente, la messa a punto di tale sistema diagnostico, magari integrato in un dispositivo portatile, consentirebbe un miglioramento della qualità di vita dei pazienti portatori di valvole meccaniche, che potrebbero verificare a domicilio la funzionalità della propria protesi. Inoltre, potrebbe senza dubbio risultare di utilità al cardiologo per la messa a punto della terapia anticoagulante, con significativo risparmio della spesa a carico del sistema sanitario nazionale.

APPENDICE A - SPETTRI DEI PAZIENTI

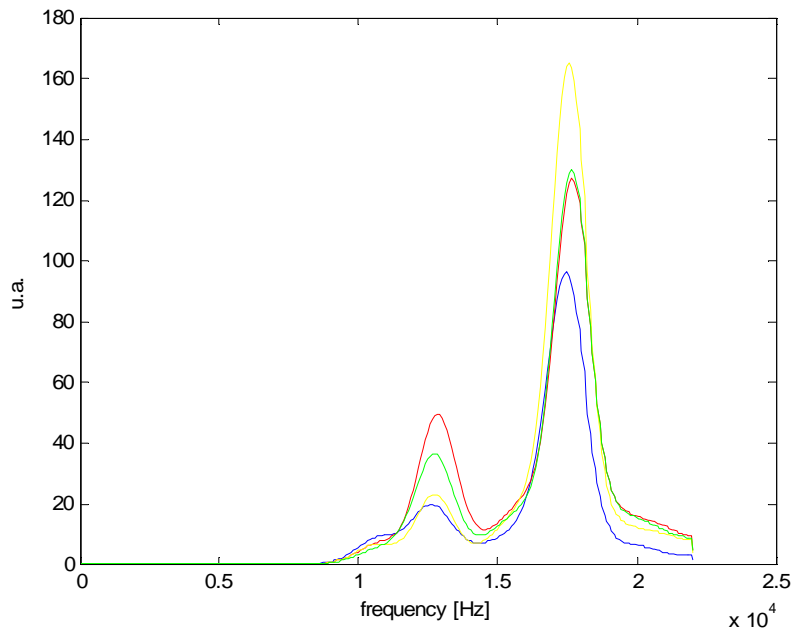
Di seguito si riportano le singole acquisizioni audio relative a ciascun paziente considerato nel presente lavoro. Le protesi impiantate sono esclusivamente di marca St.Jude Regent.



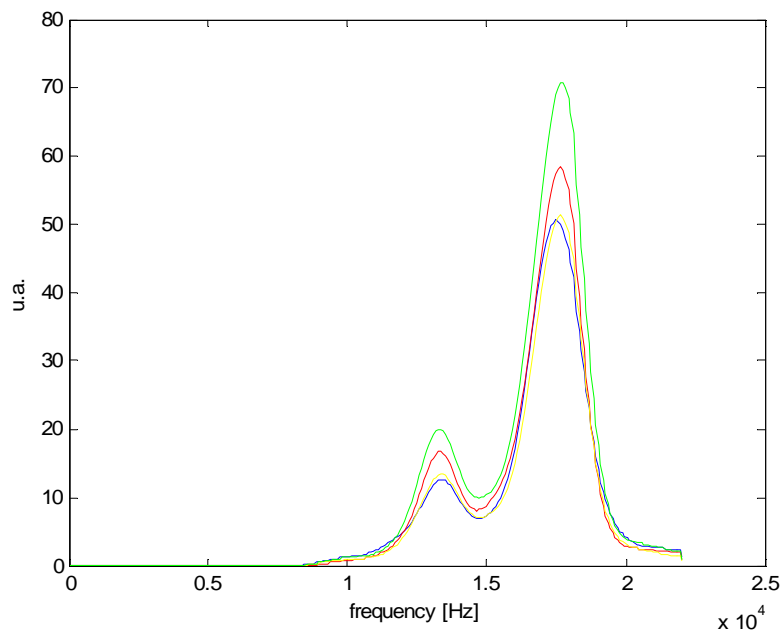
Paziente n°1: maschio, 4 acquisizioni disponibili, valvola impiantata nel 2006.



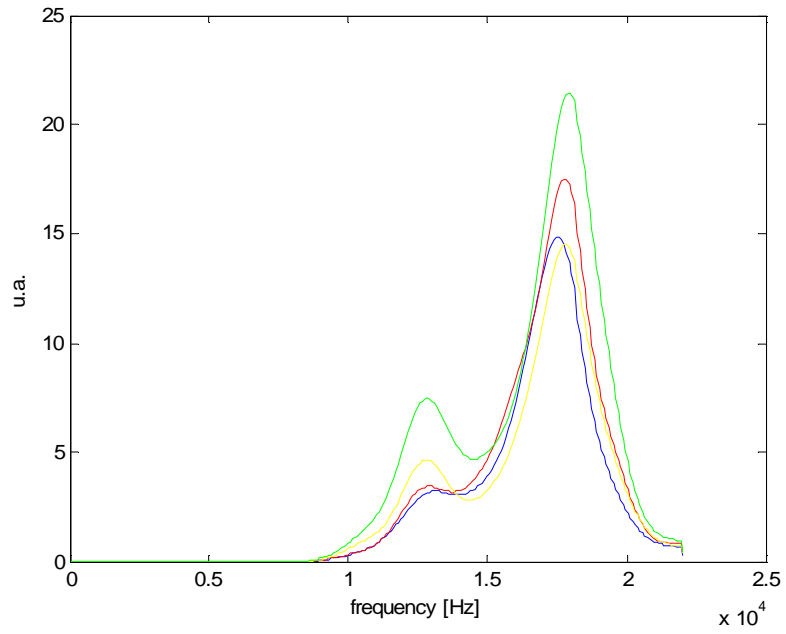
Paziente n°2: maschio, 4 acquisizioni disponibili, valvola impiantata nel 2006.



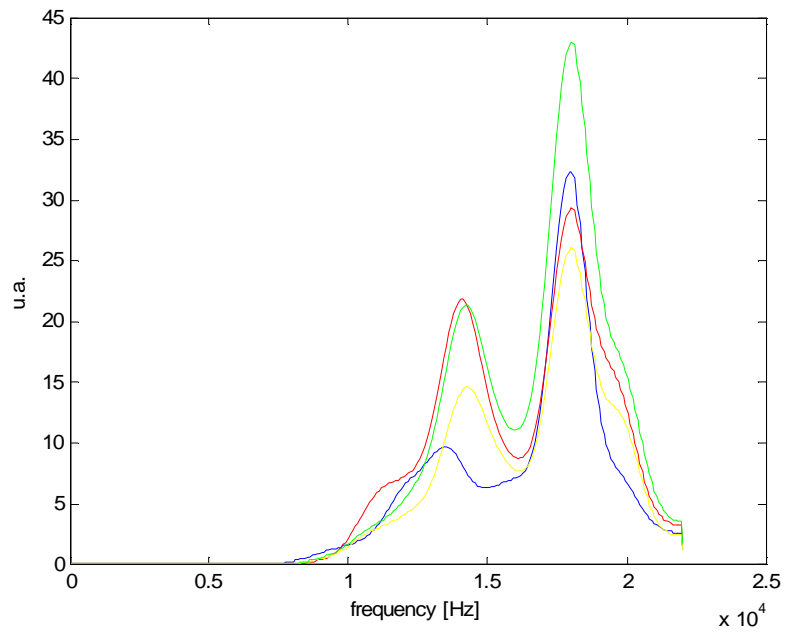
Paziente n°3: maschio, 4 acquisizioni disponibili, valvola impiantata nel 2005.



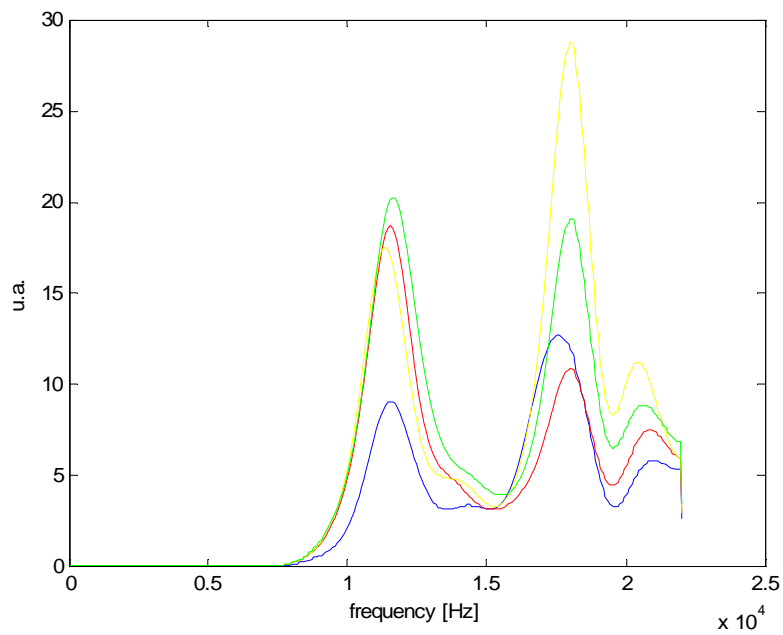
Paziente n°4: femmina, 4 acquisizioni disponibili, valvola impiantata nel 2007.



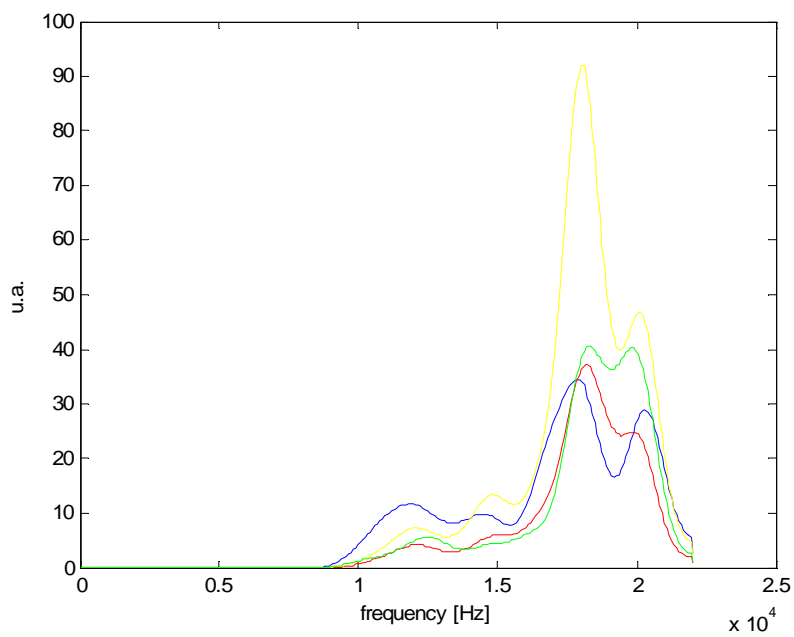
Paziente n°5: femmina, 4 acquisizioni disponibili, valvola impiantata nel 2006.



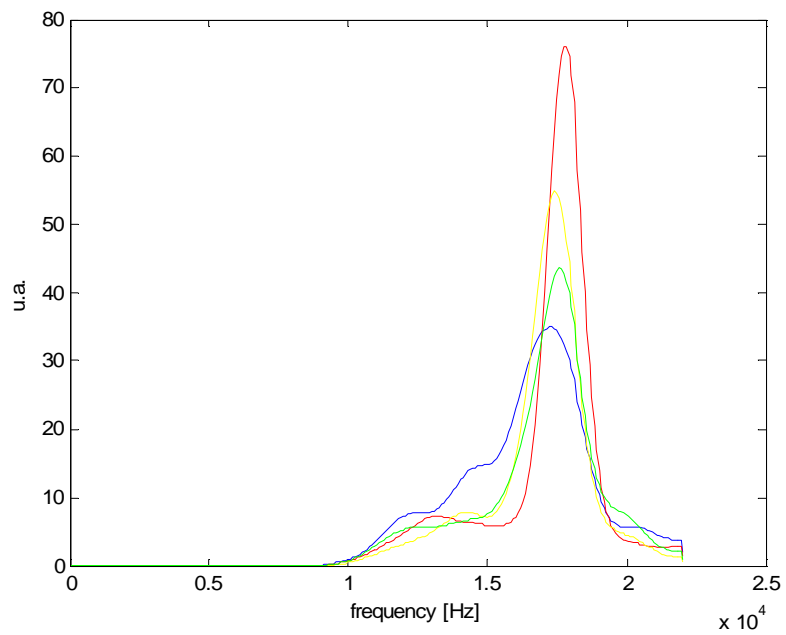
Paziente n°6: femmina, 4 acquisizioni disponibili, valvola impiantata nel 2004.



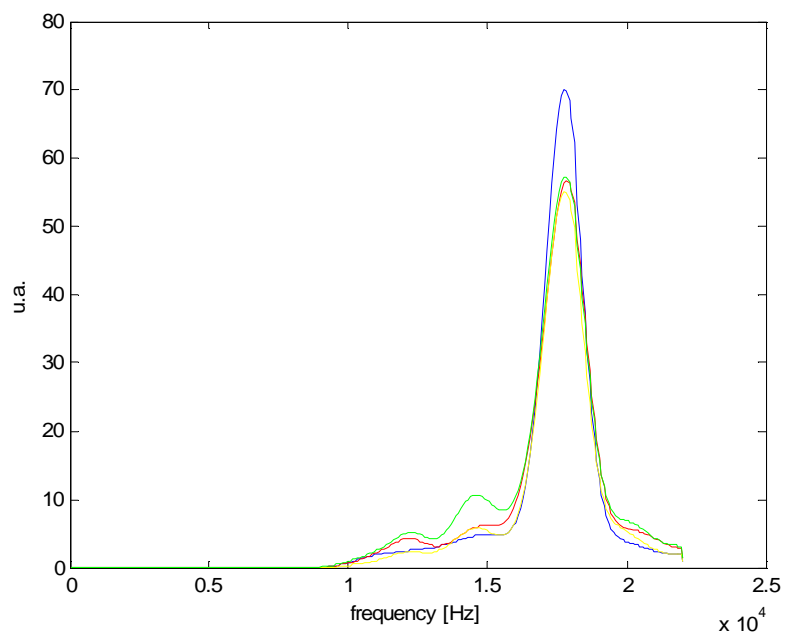
Paziente n°7: femmina, 4 acquisizioni disponibili, valvola impiantata nel 2004.



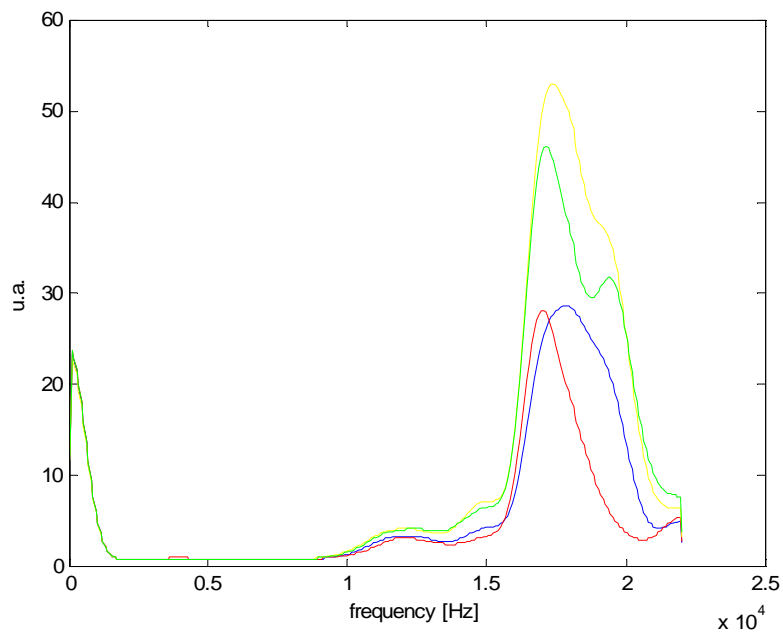
Paziente n°8: maschio, 4 acquisizioni disponibili, valvola impiantata nel 2007.



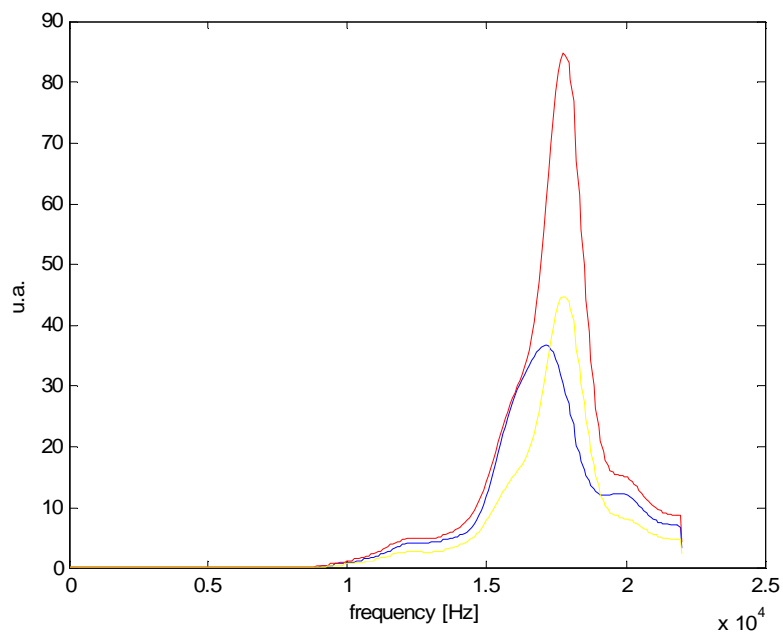
Paziente n°9: maschio, 4 acquisizioni disponibili, valvola impiantata nel 2006.



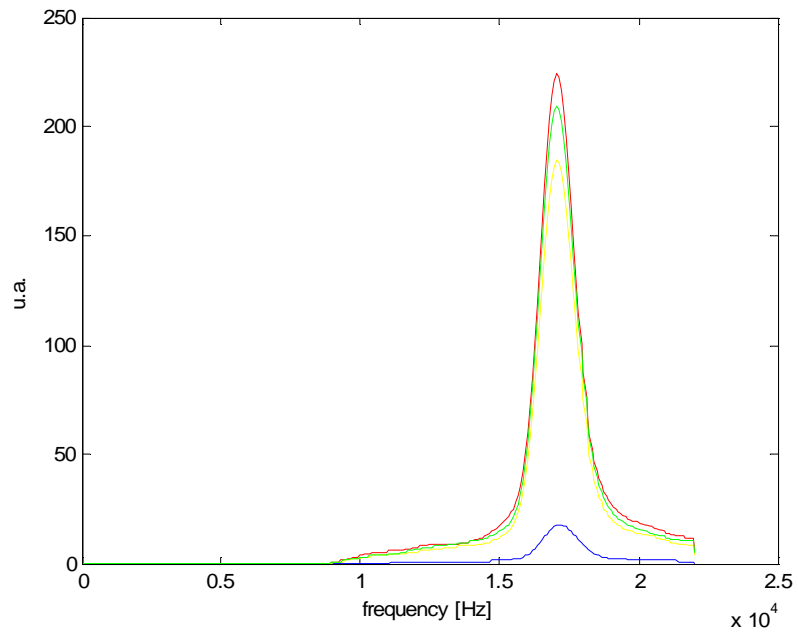
Paziente n°10: femmina, 4 acquisizioni disponibili, valvola impiantata nel 2004.



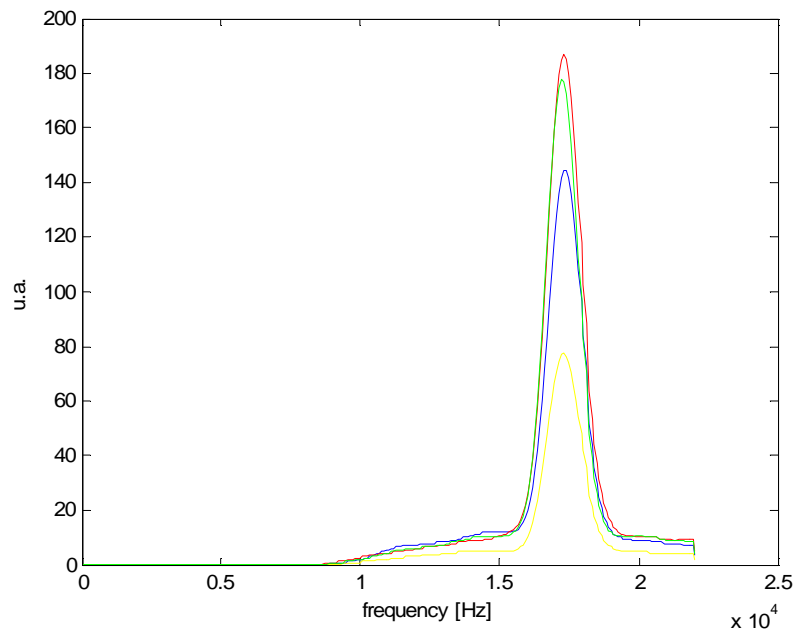
Paziente n°11: maschio, 4 acquisizioni disponibili, valvola impiantata nel 2006.



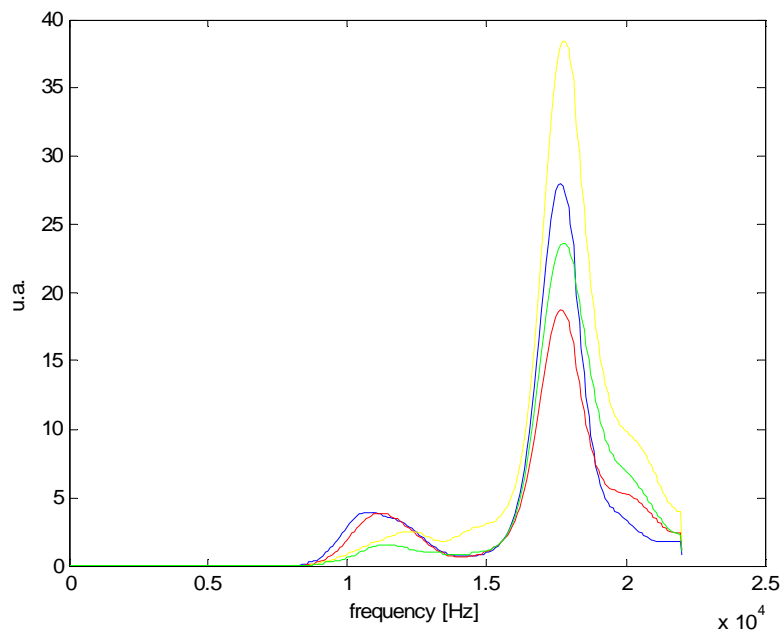
Paziente n°12: maschio, 3 acquisizioni disponibili, valvola impiantata nel 2006.



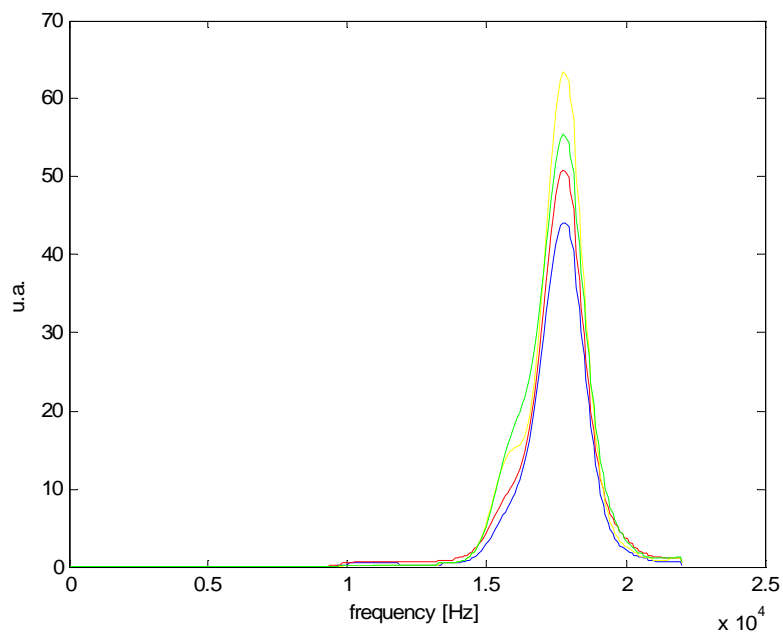
Paziente n°13: maschio, 4 acquisizioni disponibili, valvola impiantata in data non nota.



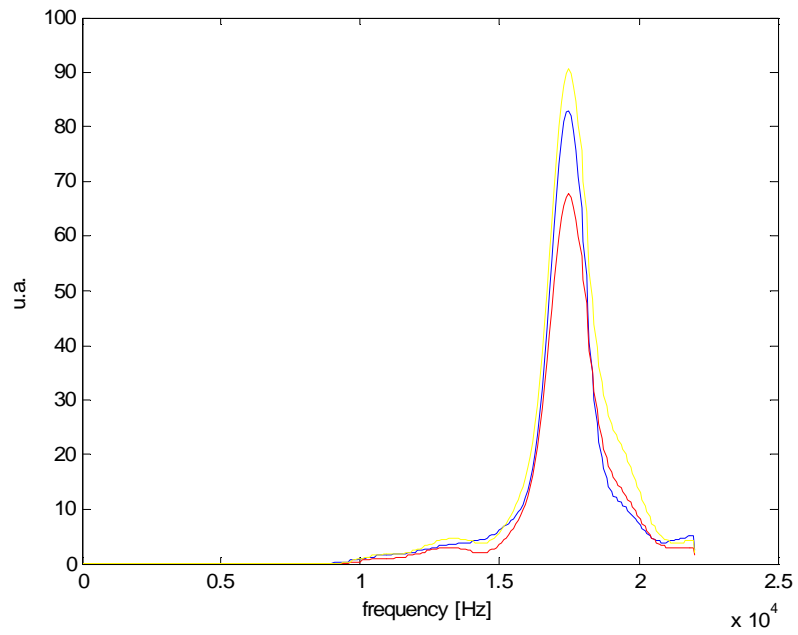
Paziente n°14: maschio, 4 acquisizioni disponibili, valvola impiantata in data non nota.



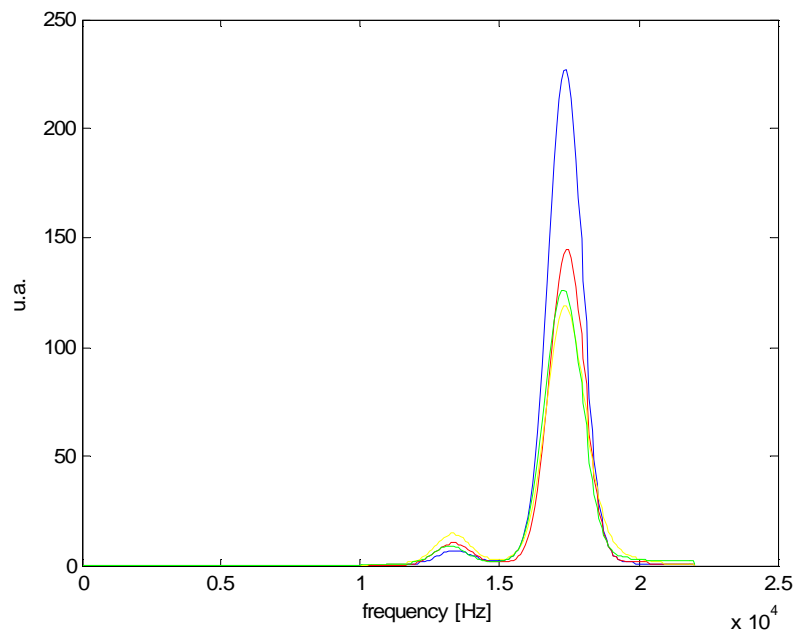
Paziente n°15: femmina, 4 acquisizioni disponibili, valvola impiantata nel 2007.



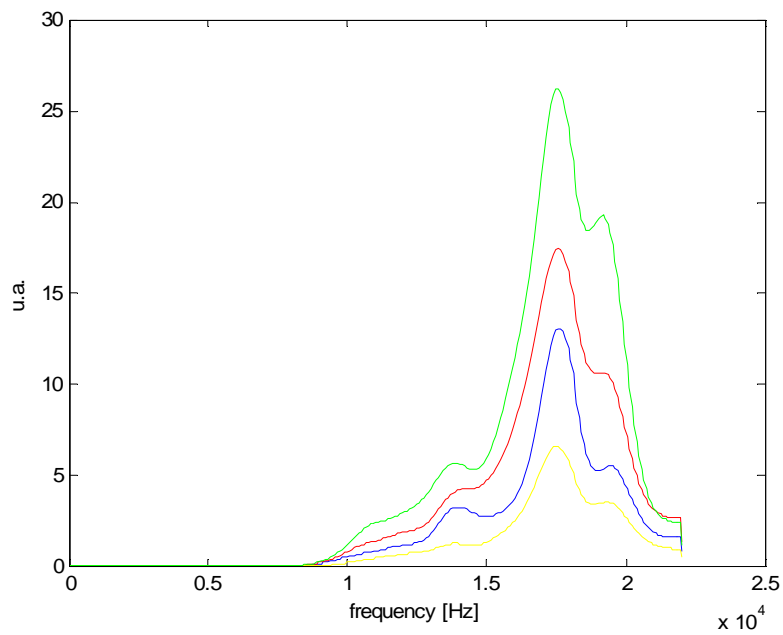
Paziente n°16: maschio, 4 acquisizioni disponibili, valvola impiantata nel 2008.



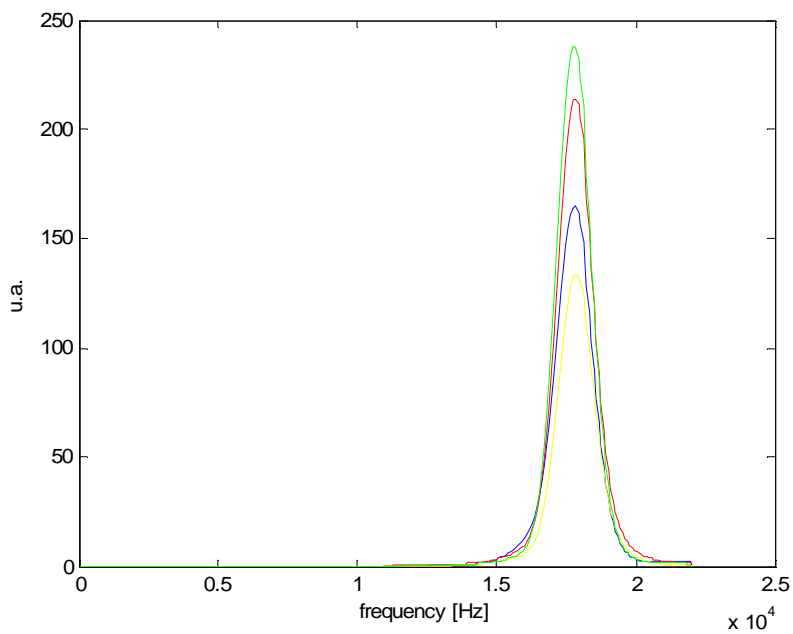
Paziente n°17: maschio, 3 acquisizioni disponibili, valvola impiantata nel 1998.



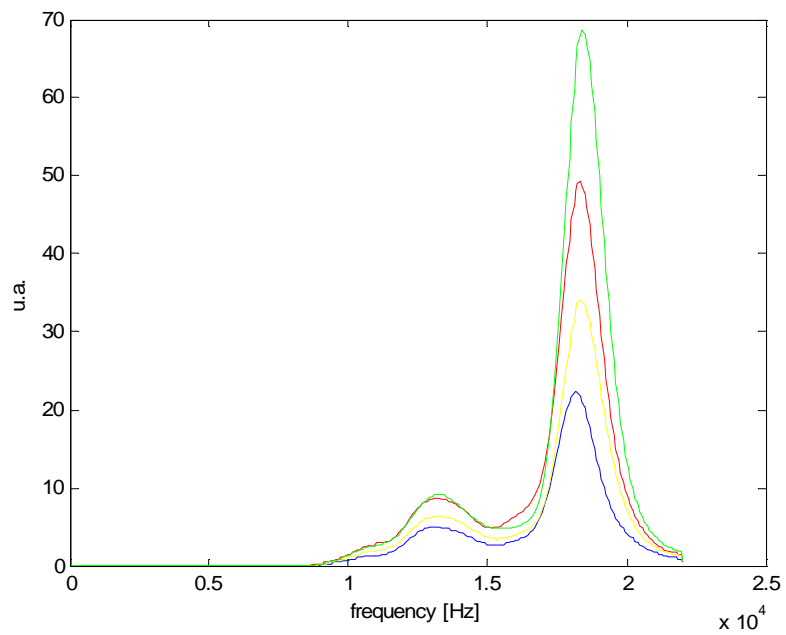
Paziente n°18: maschio, 4 acquisizioni disponibili, valvola impiantata nel 2005.



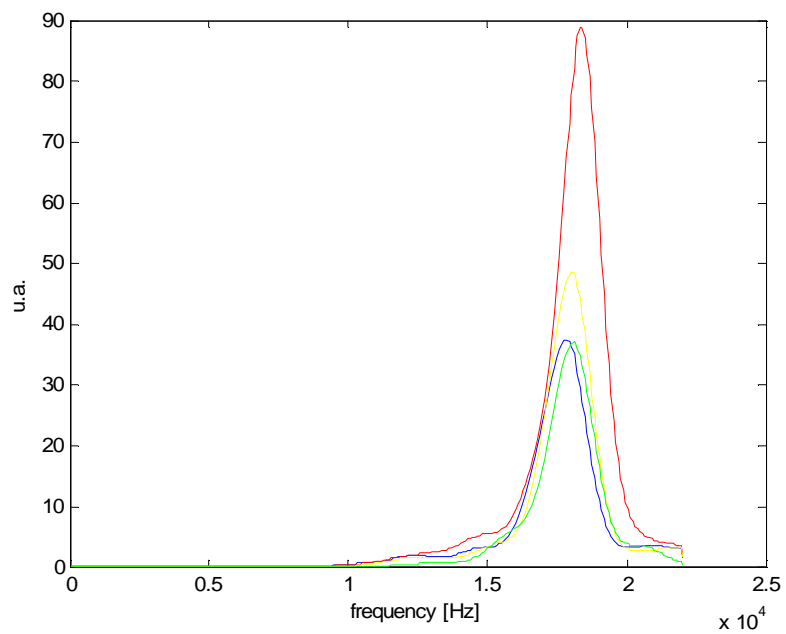
Paziente n°19: maschio, 4 acquisizioni disponibili, valvola impiantata nel 2006.



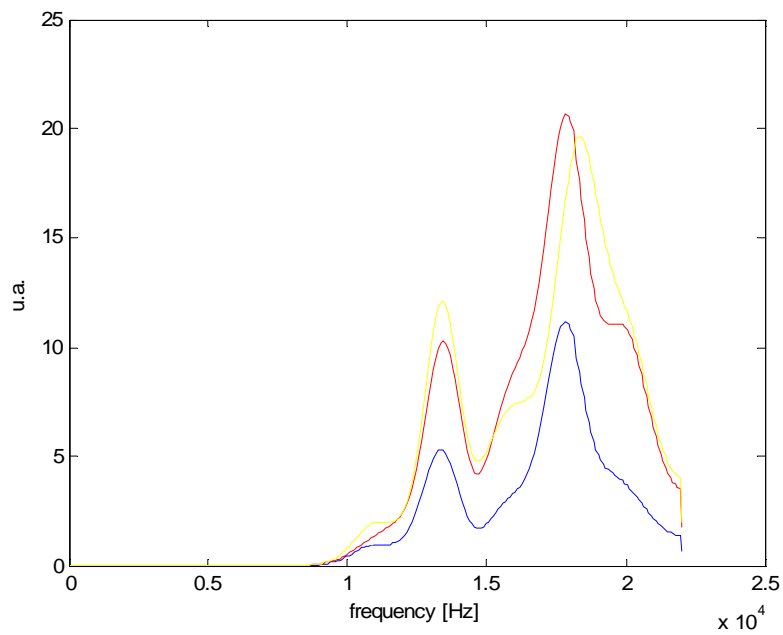
Paziente n°20: maschio, 4 acquisizioni disponibili, valvola impiantata nel 2007.



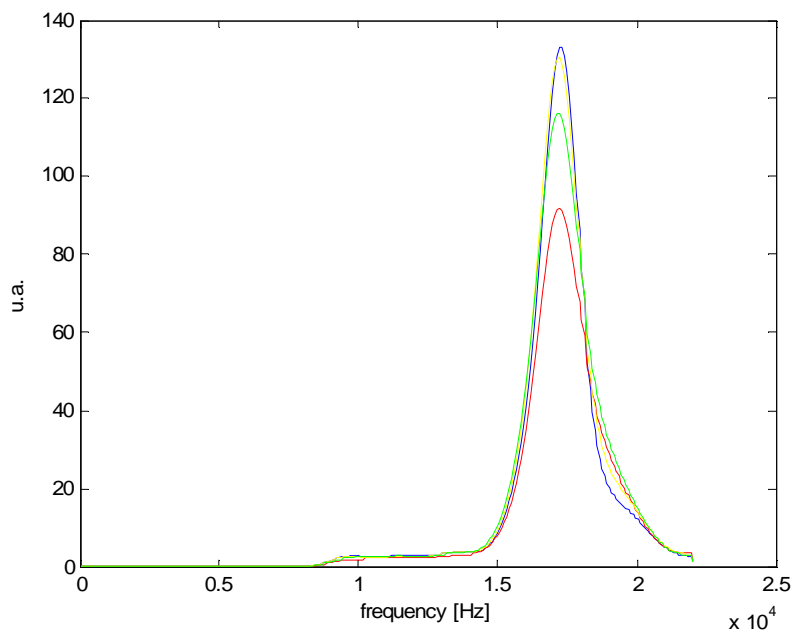
Paziente n°21: femmina, 4 acquisizioni disponibili, valvola impiantata nel 2005.



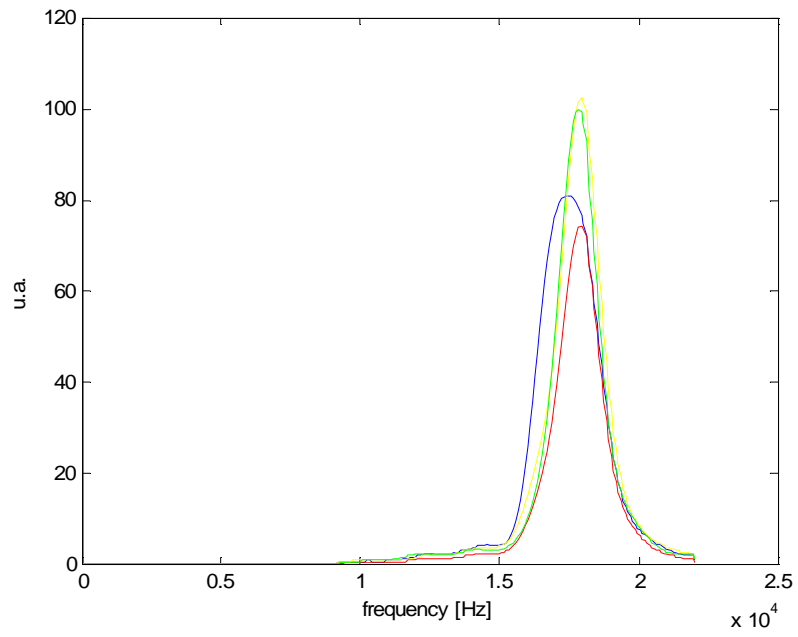
Paziente n° 22: maschio, 4 acquisizioni disponibili, valvola impiantata nel 2005.



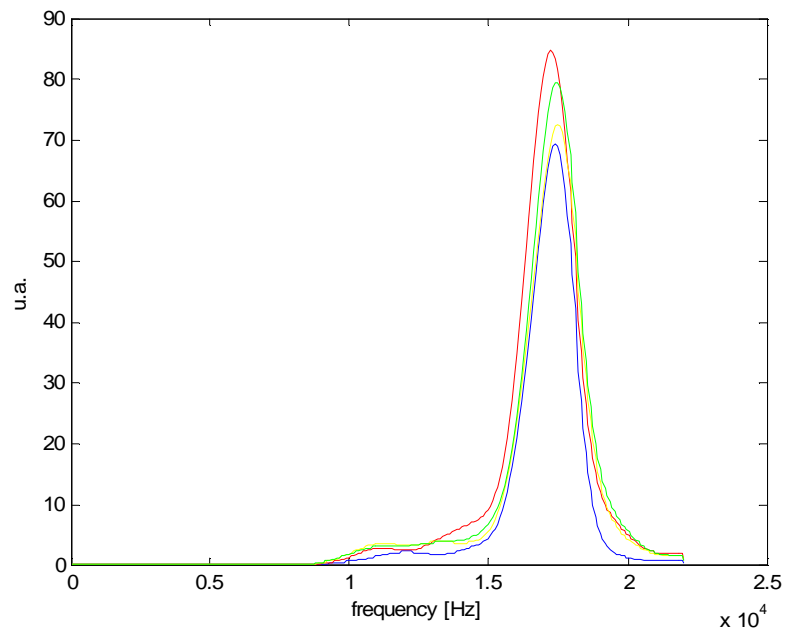
Paziente n°23: maschio, 3 acquisizioni disponibili, valvola impiantata in data non nota.



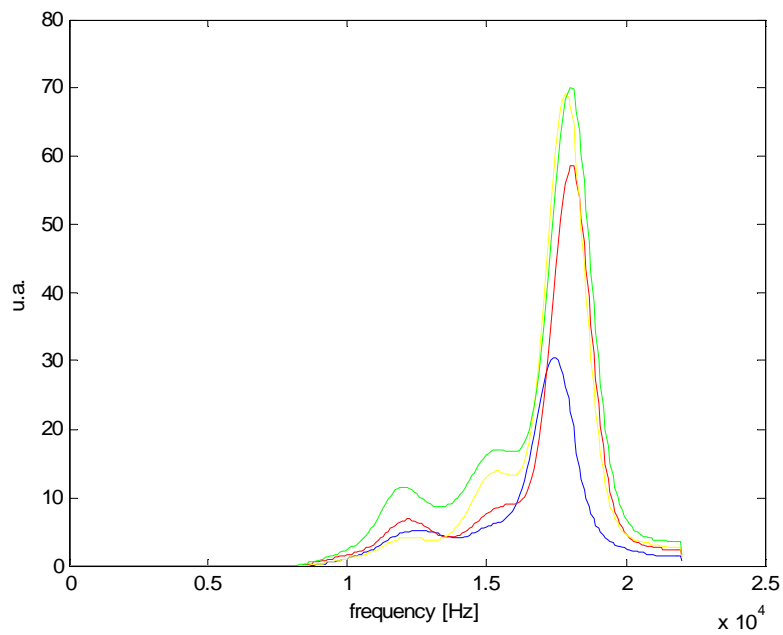
Paziente n°24: femmina, 4 acquisizioni disponibili, valvola impiantata nel 2005.



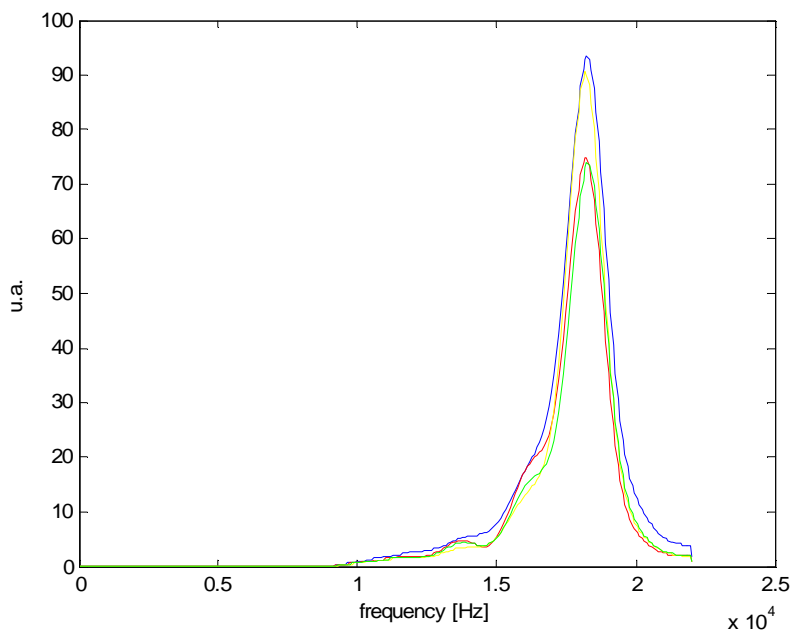
Paziente n°25: maschio, 4 acquisizioni disponibili, valvola impiantata nel 2005.



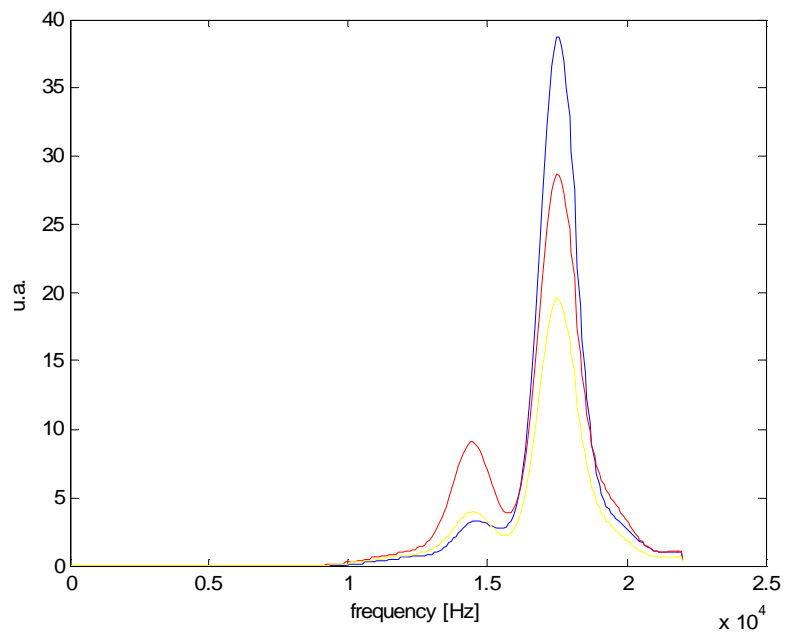
Paziente n°26: femmina, 4 acquisizioni disponibili, valvola impiantata nel 2004.



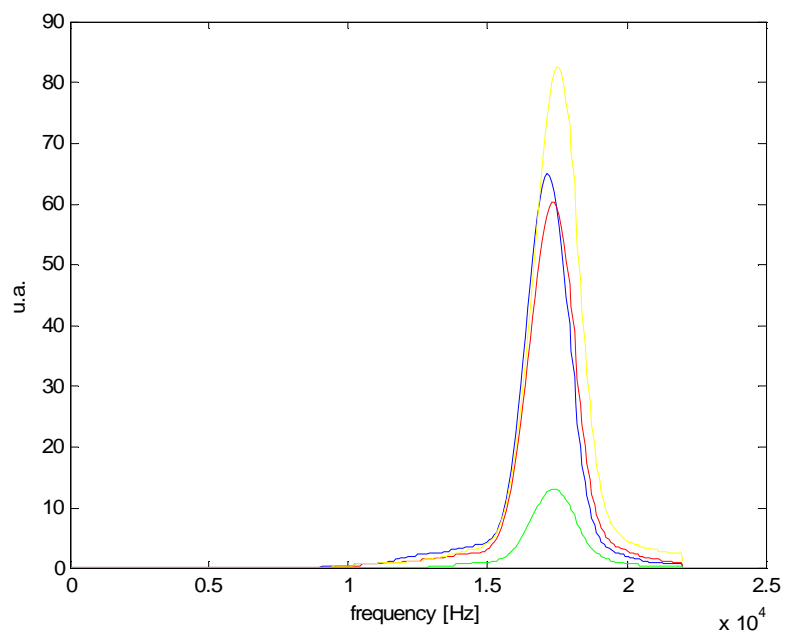
Paziente n°27: maschio, 4 acquisizioni disponibili, valvola impiantata nel 2005.



Paziente n°28: maschio, 4 acquisizioni disponibili, valvola impiantata nel 2009.



Paziente n°29: maschio, 3 acquisizioni disponibili, valvola impiantata in data non nota.



Paziente n°30: femmina, 4 acquisizioni disponibili, valvola impiantata in data non nota.

BIBLIOGRAFIA

- 1 – Butany J., Ahluwalia M.S., Munroe C., Fayet C., Ahn C., Blit P., Kepron C., Cusimano R.J., Leask R.L., MECHANICAL HEART VALVE PROSTHESIS IDENTIFICATION AND EVALUATION, Cardiovascular Pathology, 2003;12;1-22.
- 2 – Buselli R., MONITORAGGIO FONOCARDIOGRAFICO DI VALVOLE CARDIACHE MECCANICHE: STUDIO IN VIVO E IN VITRO, Tesi di Laurea Specialistica in Bioingegneria, Università di Padova, A.A. 2008/09.
- 3 – Anzil F., APPROCCIO AL MONITORAGGIO FONOCARDIOGRAFICO DI VALVOLE CARDIACHE MECCANICHE, Tesi di Laurea Triennale in Ingegneria Biomedica, Università di Padova, A.A. 2007/08.
- 4 –Guyton A.C., Hall J.E., FISILOGIA MEDICA, EdiSES, Seconda edizione, anno 2002, capitoli 9, 22 e 23.
- 5 – Rubini A., ELEMENTI DI FISILOGIA UMANA, Piccin, Prima edizione, anno 2002, capitolo 2.
- 6 – Pesavento E., CLASSIFICAZIONE FONOCARDIOGRAFICA DI PROTESI VALVOLARI CARDIACHE MECCANICHE, Tesi di Laurea Specialistica in Bioingegneria, Università di Padova, A.A. 2008/09.
- 7 – Licciardello C., CLASSIFICAZIONE FONOCARDIOGRAFICA DI VALVOLE CARDIACHE MECCANICHE BILEAFLET CON RETI NEURALI ARTIFICIALI; Tesi di Laurea Specialistica in Bioingegneria, Università di Padova, A.A. 2008/09.
- 8 –Badak M.I., Ozkisacik E.A., Boga M., Gureun U., Discigil B., REPLACEMENT OF A BJORK-SHILEY DELRIN AORTIC VALVE STILL FUNCTIONING AFTER 25 YEARS (CASE REPORT), Tex Heart Inst, 2004;31;303-5.

9 – Kalyani N., Muraleedharan C.V., Bhuvaneshwar G.S., DEVELOPMENTS INMECHANICAL VALVE PROTHESIS. *Sadhana*, 2003, 28;575:587.

10 – Budillon A.M., INGEGNERIA TISSUTALE COME NUOVO APPROCCIO AL TRATTAMENTO DELLE PATOLOGIE VALVOLARI CARDIACHE, Tesi di Dottorato di Ricerca in Cardiocirurgia, Università degli Studi di Parma, A.A. 2008/09.

11 – Agostinelli A., CONCETTI BASE DI INGEGNERIA TISSUTALE NELLE VALVOLE CARDIACHE E VALUTAZIONE DI STRUTTURE CARDIOVASCOLARI UMANE ADULTE COME POTENZIALE FONTE CELLULARE, Tesi di Dottorato di Ricerca in Cardiocirurgia, Università degli Studi di Parma, A.A. 2008/09.

12 – Maisano F., Michev I., Denti P., Alfieri O., Colombo A., TRANSFEMORAL TRANSCATHETER AORTIC VALVE IMPLANTATION USING THE BALLOON EXPANDABLE SAPIEN TRANSCATHETER HEART VALVE DEVICE, *Multimedial manual of cardiothoracic surgery*; 2007.

13 – Barbaro V., Daniele C., Grigioni M., DESCRIZIONE DI UN SISTEMA A FLUSSO PULSATILE PER LA VALUTAZIONE DELLE PROTESI CARDIACHE VALVOLARI, *Istisan* 91/7, 1991.

14 – Toffolo G.M., ELABORAZIONE DI SEGNALI BIOLOGICI, Slides del corso, Università degli Studi di Padova, A.A. 2008/09.

15 – Lessare C.S., SIGNAL PROCESSING OF RANDOM PHYSIOLOGICAL SIGNALS, Morgan & Claypool Publisher, Prima edizione, anno 2006, capitolo 16.

16 – Sambo F., APPRENDIMENTO AUTOMATICO E RETI NEURALI, Slides del corso, Università di Padova, A.A. 2009/10.

17 – Zayani R., Bouallegue R., Roviras D., LEVENBERG-MARQUARDT LEARNING NEURAL NETWORK FOR ADAPTIVE PRE-DISTORTION FOR TIME

VARYING HPA WITH MEMORY IN OFDM SYSTEMS, Conferenza Eusipco 2008, Losanna, Svizzera.

18 – Recchia M., METODI DI CLASSIFICAZIONE PER LA PREDIZIONE DI COMPLICANZE RENALI IN PAZIENTI CRITICI, Tesi di Laurea Specialistica in Bioingegneria, A.A. 2008/09.

19 – Guo Z., Durand L.G., Lee H.C., Allard L., Grenier M.C., Stein P.D., ARTIFICIAL NEURAL NETWORKS IN COMPUTER-ASSISTED CLASSIFICATION OF HEART SOUNDS IN PATIENTS WITH PORCINE BIOPROSTHETIC VALVES; Med. & Biol. Eng. & Comput., 1994;32:311-316.

20 – http://pil.phys.uniroma1.it/~baronka/tesi_laurea/node8.html (ultima consultazione 10-03-2010).

21 – Wu C., Herman B.A., Retta S.M., Grossman L.W., Liu J., Hwang N.H.C., ON THE CLOSING SOUNDS OF A MECHANICAL HEART VALVE, Annals of Biomedical Engineering, 2005;33:743-750.

RINGRAZIAMENTI

Credo che anche impegnandomi non riuscirei davvero a citare tutti coloro che mi sono stati accanto in questi anni... spero di non far torto a nessuno con questo mio piccolo tentativo.

Vorrei ringraziare chi ha reso possibile questo lavoro di Tesi: grazie al Prof. Gino Gerosa per avermi concesso la possibilità di frequentare il reparto di Cardiocirurgia, grazie al Prof. Vittorio Pengo per il suo contributo fondamentale nella segnalazione dei pazienti studiati, e un enorme grazie al Dott. Vincenzo Tarzia, che con molta pazienza e disponibilità mi ha introdotto nell'affascinante mondo della Cardiocirurgia.

Un sincero ringraziamento a Roberto per avermi trasmesso la sua esperienza e la sua passione, e per aver condiviso con me e Alessandro le lunghe ore passate nei sotterranei dell'ospedale!

Grazie al Prof. Andrea Bagno per aver posto in me tanta fiducia, per i sempre preziosi consigli, per la disponibilità dimostratami e per lo splendido ambiente di lavoro creato.

Ringrazio tutta la mia famiglia: papà, mamma e Beatrice, per avermi concesso il grande privilegio di poter studiare, e per avermi supportato e sopportato in tutti questi anni. Grazie anche ad Anna, che mi è stata vicina per quasi tutto il percorso universitario, sorbendosi suo malgrado anche i miei momenti peggiori.

Grazie a Davide, Matteo e Alessio, colleghi senza il cui aiuto non sarei qui oggi a scrivere le ultime pagine di questo lavoro e, soprattutto, amici che ho avuto la fortuna di frequentare anche al di fuori dell'ambiente universitario!

Grazie a tutti gli amici di Isola della Scala e dintorni, con cui ho trascorso splendidi momenti da quando ancora mi apprestavo ad iniziare le scuole superiori e... last but not least... grazie alla mitica Ca.del.Fa, una vera e propria famiglia che per sei anni e mezzo mi ha ospitato e mi ha cresciuto! Grazie a don Orlando, Gianni e a tutto il personale che ha reso il collegio un luogo in cui sono sempre tornato molto volentieri. Grazie alle mitiche D1 e D8 e ai compagni che con me hanno condiviso le stanze più avanti del collegio, le mie gioie, le mie incazzature e numerose splendide serate (in particolare, ringrazio le “birrette flash” organizzate puntualmente un paio di ore dopo che mi ero

infilato sotto le coperte e l'indimenticabile “paracarro del Kolar”, assoluto centro di gravità della movida dell'ultimo anno!!!). Mi è impossibile davvero nominarvi tutti cari Cadelfini, ma credetemi, le vostre storie, le vostre esperienze, i vostri consigli, le uscite cui fin da subito mi avete “obbligato” a partecipare e la vostra simpatica e piacevole compagnia, mi hanno reso davvero una persona ricca!

GRAZIE DI CUORE A TUTTI!!!!!!