



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**



**DIPARTIMENTO
DI INGEGNERIA
DELL'INFORMAZIONE**

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

**“TECNICHE DI MACHINE LEARNING PER
L'ANALISI DI DATI DI
ELETTROCARDIOGRAFIA”**

Relatore: Dott. Michele Schiavon

Laureando: Harjold Brahimaj

Matricola: 1226526

ANNO ACCADEMICO 2022-2023

Data di laurea 27/09/2023

INDICE

INDICE.....	3
INDICE DELLE FIGURE	5
SOMMARIO.....	7
1. INTRODUZIONE	9
1.1 Cuore ed attività elettrica cardiaca.....	9
1.1.1 Anatomia del cuore	9
1.1.2 Il ciclo cardiaco.....	12
1.1.3 Attività elettrica cardiaca.....	14
1.2 Tracciato elettrocardiografico (ECG).....	18
1.2.1 Dipolo cardiaco	20
1.2.2 Derivazioni fondamentali	21
1.3 Obiettivo della tesi.....	25
2. TECNICHE DI MACHINE LEARNING PER L'ANALISI AUTOMATIZZATA DEL TRACCIATO ECG.....	27
2.1 Intelligenza Artificiale: cenni storici	27
2.2 Machine Learning vs Deep Learning	32
2.3 Regole per l'addestramento.....	32

2.3.1	Apprendimento Supervisionato.....	34
2.3.2	Apprendimento non supervisionato	35
2.3.3	Apprendimento con rinforzo	36
3.	ESEMPI DI APPLICAZIONE DI INTELLIGENZA ARTIFICIALE PER L'ANALISI DI DATI ECG	39
3.1	Rilevazione della disfunzione sistolica del ventricolo sinistro	44
3.2	Rilevamento della cardiomiopatia ipertrofica	45
3.3	Rilevazione della fibrillazione atriale silenziosa	47
4.	CONCLUSIONI	49
	Bibliografia/Sitografia	51

INDICE DELLE FIGURE

Figura 1.1.1 Posizione del cuore all'interno della cavità toracica. (35).....	9
Figura 1.1.2. Pareti cardiache. (36).....	10
Figura 1.1.3. Anatomia cardiaca e conformazione interna del cuore. (37).....	12
Figura 1.1.4. Ciclo cardiaco. (38).....	13
Figura 1.1.5. Percorso degli impulsi elettrici attraverso il cuore. (39).....	15
Figura 1.1.6. Potenziale d'azione cardiaca. (40).....	18
Figura 1.2. 1. Esempio di tracciato elettrocardiografico (a) e potenziali d'azione di atri e ventricoli (b). (41).....	19
Figura 1.2. 2. Depolarizzazione miocardica e vettore elettrico. (42)	21
Figura 1.2. 3. Triangolo di Einthoven e derivazioni unipolari periferiche. (43)...	22
Figura 1.2. 4. Deviazioni fondamentali e aumentate. (44)	23
Figura 1.2. 5. Posizione elettrodi esploratori nelle deviazioni unipolari periferiche. (45).....	21
Figura 2. 1 Deep Learning e Machine Learning le due sottocategorie della IA. (46)	28
Figura 2. 2 Modello di neurone a soglia. (47)	29

Figura 2. 3 Funzione di Heaviside. (48)	30
Figura 2. 4 Esempio di rete a tre strati. (48)	31
Figura 2. 5 Funzioni di uscita. (48)	32
Figura 2. 6 Apprendimento supervisionato. (48).....	34
Figura 2. 7 Clustering nell'apprendimento non supervisionato. (48).....	36
Figura 2. 8 Apprendimento per rinforzo. (48)	37
Figura 3. 1 Deep Learning e ECG. (50).....	41
Figura 3. 2 Curve delle caratteristiche di funzionamento (AUC). (49).....	42
Figura 3. 4 L'IA per rilevare HCM. (49).....	46

SOMMARIO

La ricerca clinica e lo sviluppo di nuovi trattamenti o terapie sono processi fondamentali per l'avanzamento della medicina. Dal 1893, anno in cui Willem Einthoven per la prima volta rilevò un segnale associato all'attività elettrica cardiaca (noto poi come tracciato elettrocardiografico, ECG), ad oggi abbiamo assistito ad un notevole sviluppo di tecnologie diagnostiche riguardo le patologie cardiovascolari. In questo periodo storico, di rapida evoluzione tecnologica ed informatica, l'Intelligenza Artificiale (IA) si inserisce come un potenziale strumento per l'analisi automatizzata del segnale ECG in ambito di screening e predizione di patologie cardiache. Infatti, le patologie cardiovascolari rappresentano ancora la principale causa di morte nel nostro Paese essendo responsabili del 34,8% di tutti i decessi (31,7% nei maschi e 37,7% nelle femmine), quindi l'uso di IA in questo ambito potrebbe portare a notevoli benefici alla nostra società.

In questa tesi, dopo un'introduzione sull'attività elettrica cardiaca ed il tracciato ECG, verranno introdotte e descritte alcune tecniche di machine learning per l'analisi automatizzata del tracciato ECG.

1. INTRODUZIONE

1.1 Cuore ed attività elettrica cardiaca

1.1.1 Anatomia del cuore

Il cuore è un organo posto nel torace, posizionato leggermente a sinistra e poggiato sul diaframma che lo separa dai visceri addominali ed è protetto anteriormente dallo sterno (Figura 1.1). Esso funge da pompa per la circolazione del sangue in tutto l'organismo. Alla nascita, il cuore di un neonato pesa circa 20-21 grammi. Nell'adulto raggiunge i 250-300 grammi(1).

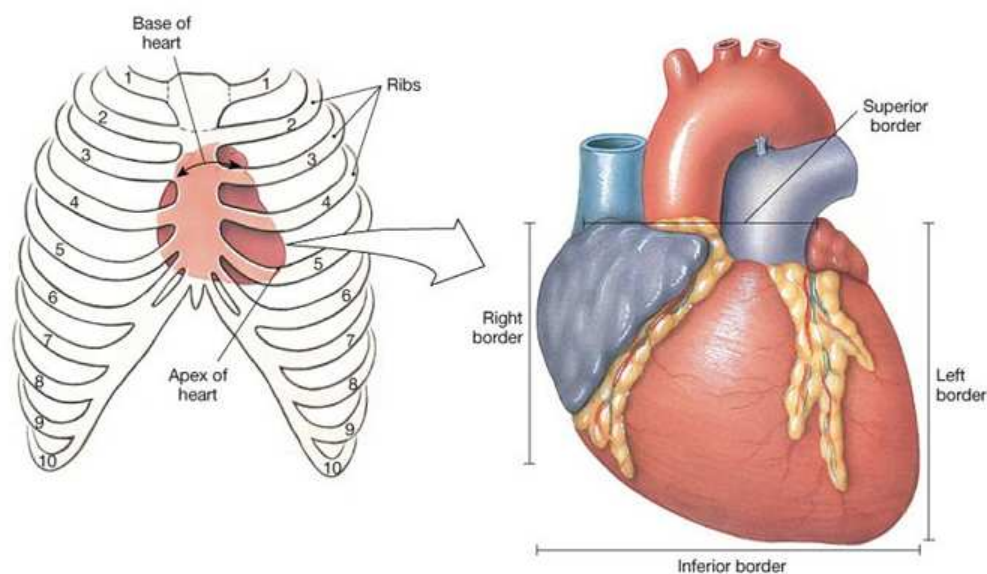


Figura 1.1.1 Posizione del cuore all'interno della cavità toracica. (35)

Il cuore è composto da diversi tessuti sovrapposti (Figura 1.2). Partendo dall'esterno vi è il pericardio, una sacca sierosa dallo spessore pari a venti millesimi di

millimetro che aderisce esternamente a tutte le sue parti piane avvolgendolo e proteggendolo. Lo strato sottostante è costituito dal miocardio (definito “il muscolo” del cuore), ed è la più spessa fra le tre tonache che compongono la parete cardiaca poiché misura, secondo le zone, da 5 a 15 mm. Composto da sistemi di fibre muscolari aventi direzioni diverse, il miocardio ha uno spessore molto maggiore nel ventricolo che negli atri. L'endocardio è la terza tonaca, riveste internamente le cavità del cuore aderendo in ogni suo punto alla superficie interna del miocardio. Quest'ultima membrana, sottile come il pericardio, è del tutto paragonabile all'endotelio che riveste la superficie interna di tutti i vasi sanguigni (arterie e vene): come quest'ultimo, l'endocardio ha la funzione di favorire lo scorrimento della corrente sanguigna, impedendo ogni eventuale attrito che potrebbe essere causa di formazione di un coagulo sanguigno.

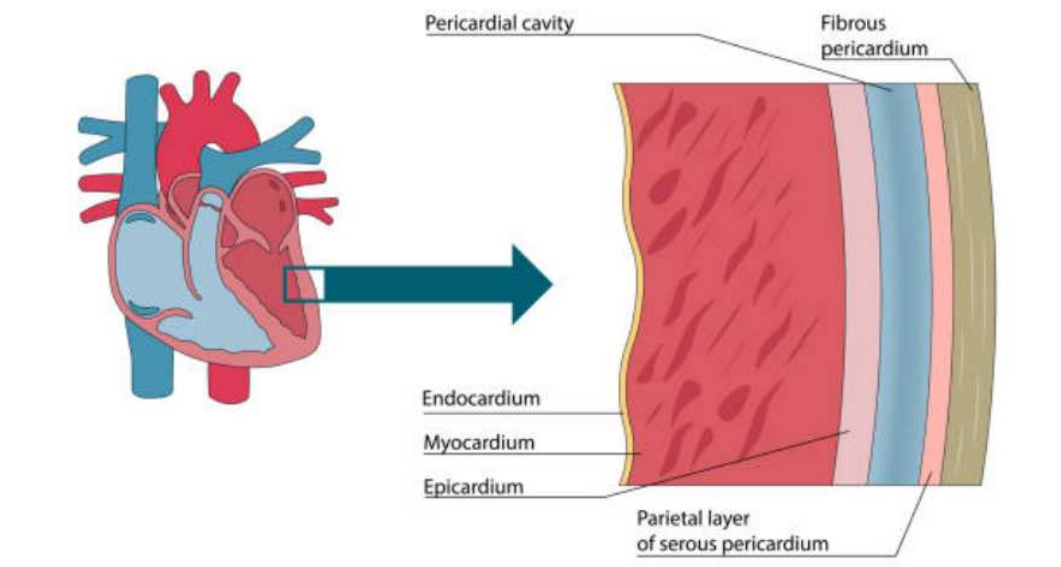


Figura 1.1.2. Pareti cardiache. (36)

La componente muscolare del cuore è costituita da tessuto muscolare striato involontario ma, a differenza degli altri muscoli del corpo umano, il cuore è capace di generare autonomamente lo stimolo elettrico che ne assicura l'attività. Il miocardio, in particolare, è composto da fibre muscolari e da cellule chiamate miocardiociti. Il “generatore” dell'attività elettrica cardiaca è il nodo seno atriale,

posto tra vena cava superiore e atrio destro, che, insieme ad altre componenti, ha il ruolo di generare e trasmettere l'impulso elettrico per la contrazione cardiaca.

Nel cuore si trovano anche fibre nervose autonome che costituiscono il plesso cardiaco, mentre il nervo vago e le fibre simpatiche connettono l'organo con il sistema simpatico, parasimpatico e sensitivo assicurando la coordinazione del cuore con gli stimoli cerebrali. (2)

Il cuore è un organo cavo suddiviso in quattro camere: due atri e due ventricoli sovrapposti nel lato sinistro e destro, divisi tra di loro rispettivamente dal setto interatriale e dal setto interventricolare. Nel cuore sono presenti quattro valvole (Figura 1.3) che controllano l'unidirezionalità del flusso del sangue tra atri e ventricoli (valvola tricuspide e valvola mitrale, dette valvole atrioventricolari) e tra il cuore e i vasi sanguigni (valvola polmonare e valvola aortica, dette valvole semilunari). I vasi sanguigni, che fanno parte del sistema cardiocircolatorio, garantiscono lo scambio di ossigeno e anidride carbonica da e verso tessuti e organi: le vene (cava inferiore e cava superiore) portano il sangue ricco di anidride carbonica dagli organi e dai tessuti al cuore; l'arteria polmonare e la vena polmonare che garantiscono il flusso di sangue tra cuore e polmoni; l'aorta, l'arteria principale del corpo umano, che riporta e distribuisce il sangue ricco di ossigeno al sistema periferico.

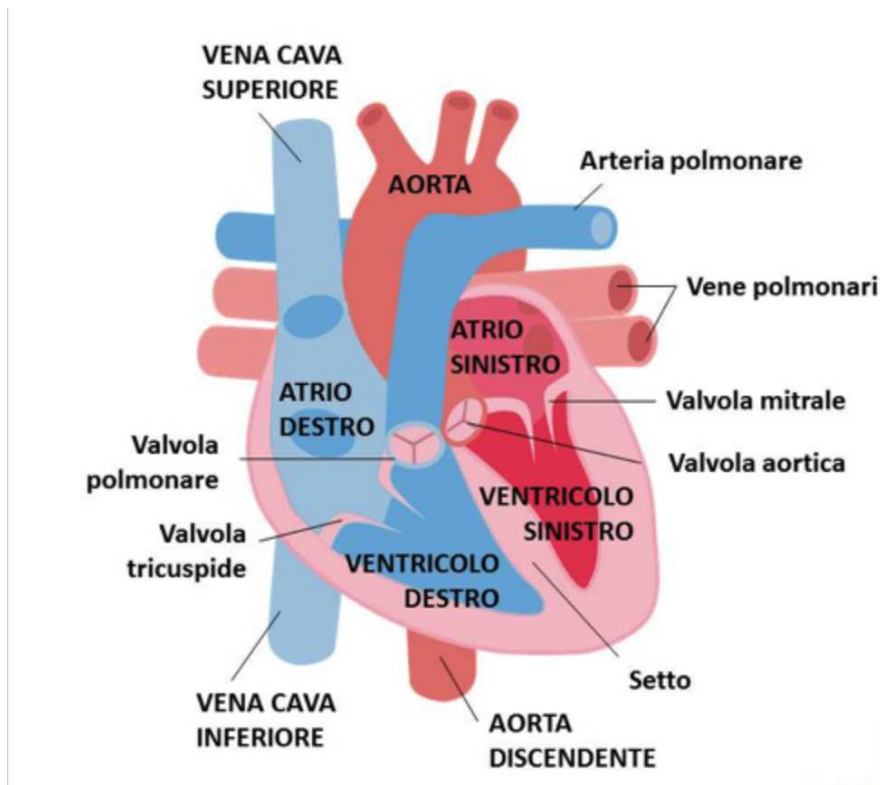


Figura 1.1.3. Anatomia cardiaca e conformazione interna del cuore. (37)

1.1.2 Il ciclo cardiaco

Atri e ventricoli alternano fasi di rilassamento, nelle quali si riempiono di sangue, e fasi di contrazione, durante le quali si svuotano spingendo il sangue nella circolazione periferica e polmonare. Queste fasi interessano contemporaneamente i due lati del cuore e si alternano in modo che il flusso del sangue sia sempre unidirezionale: gli atri ricevono il sangue che proviene dalle grandi vene e lo spingono nei ventricoli; questi a loro volta si contraggono e pompano il sangue nelle arterie principali. L'intera sequenza costituisce il ciclo cardiaco, che ha una durata di circa 0,8 secondi (75 bpm circa) e comprende fasi di sistole, cioè di contrazione, e fasi di diastole, cioè di rilassamento. L'attività elettrica e l'attività contrattile si correlano l'una con l'altra durante il ciclo cardiaco (Figura 1.4).

- Diastole (0,4 s): il miocardio è rilassato, le valvole atrio-ventricolari sono aperte e il sangue entra spontaneamente negli arti e nei ventricoli; le valvole semilunari sono chiuse.
- Sistole atriale (0,1 s): durante questa fase brevissima gli arti si contraggono e si svuotano, spingendo con forza tutto il sangue nei ventricoli che sono ancora in diastole.
- Sistole ventricolare (0,3 s): i ventricoli cominciano a contrarsi e la pressione al loro interno diventa più alta di quella presente negli atri, così il sangue si muove vorticosamente e le valvole atrio-ventricolari si chiudono. La pressione nei ventricoli cresce fino a provocare l'apertura delle valvole semilunari, così il sangue fluisce nell'aorta e nelle arterie polmonari. Durante tutta questa fase gli atri sono in diastole e si rilassano riempiendosi di sangue.

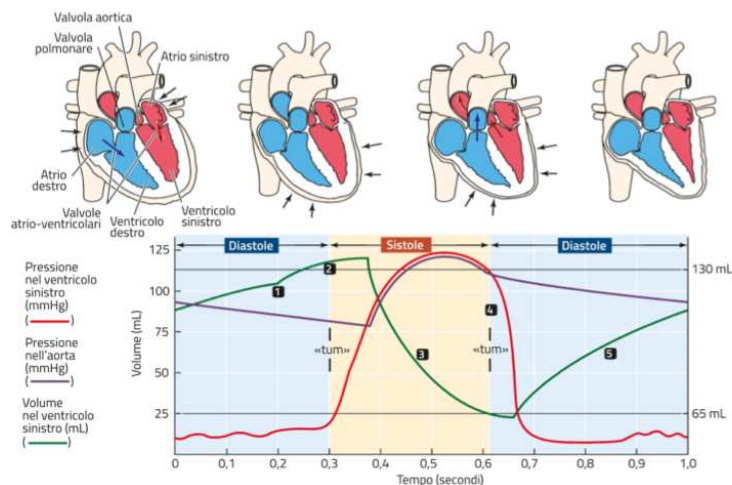


Figura 1.1.4. Ciclo cardiaco. (38)

Al termine della sistole ventricolare inizia un nuovo ciclo: i ventricoli entrano in diastole e le valvole semilunari si chiudono a causa dell'alta pressione presente

nell'aorta e nelle arterie polmonari. Anche gli atri sono ancora in diastole, perciò la pressione interna è bassa in tutto il cuore. Per questo il sangue proveniente dalla circolazione sistemica e dai polmoni entra liberamente nel cuore. È importante osservare che i movimenti di chiusura e apertura delle valvole sono semplici eventi meccanici, che dipendono dalle differenze di pressione presenti sui due lati della valvola. Non implicano quindi un lavoro attivo come la contrazione del miocardio.

(3)

1.1.3 Attività elettrica cardiaca

Il cuore è un muscolo che pompa ritmicamente il sangue al resto dell'organismo. Quello che generalmente chiamiamo battito cardiaco è in realtà la contrazione ritmica delle quattro camere cardiache. Ciascun battito cardiaco è stimolato da impulsi elettrici che seguono un percorso specifico all'interno del cuore. L'impulso elettrico cardiaco (Figura 1.5) parte a livello della giunzione tra vena cava superiore e porzione laterale alta dell'atrio destro vi è un gruppo di cellule, chiamato nodo seno-atriale o sinusale, che genera il primo impulso elettrico di ogni battito cardiaco normale. La scarica elettrica di queste cellule segnapassi si diffonde alle cellule adiacenti, determinando la stimolazione di regioni successive del cuore in una sequenza ordinata. Gli impulsi sono trasmessi attraverso gli atri fino al nodo atrioventricolare tramite vie internodali a conduzione preferenziale e miociti atriali non specializzati. Il nodo atrioventricolare è situato sul versante destro del setto interatriale. Possiede una lenta velocità di conduzione e quindi ritarda la trasmissione dell'impulso dagli atri ai ventricoli. Il tempo di conduzione dell'impulso attraverso il nodo atrioventricolare dipende dalla frequenza cardiaca ed è modulato dal tono autonomico e dalle catecolamine circolanti, questo per massimizzare la gittata cardiaca per ogni data frequenza atriale.

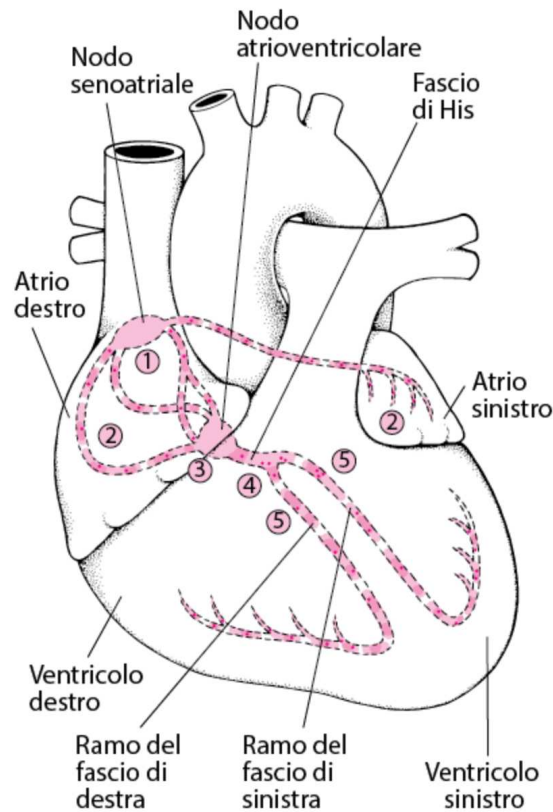


Figura 1.1.5. Percorso degli impulsi elettrici attraverso il cuore. (39)

Gli atri sono elettricamente isolati dai ventricoli dall'anulus fibroso salvo che nella regione anteroseptale. Qui il fascio di His, la prosecuzione del nodo atrioventricolare, entra nella parte superiore del setto interventricolare, dove si biforca nelle branche sinistra e destra, che a loro volta terminano nelle fibre di Purkinje. La branca destra conduce gli impulsi alle regioni endocardiche apicale e anteriore del ventricolo destro. La branca sinistra si irradia a ventaglio sul lato sinistro del setto interventricolare. La sua porzione anteriore (fascicolo anteriore sinistro) e la sua porzione posteriore (fascicolo posteriore sinistro) stimolano il versante sinistro del setto interventricolare, che è la prima parte dei ventricoli a essere attivata elettricamente. Quindi il setto interventricolare si depolarizza da sinistra a destra, seguito dalla quasi simultanea attivazione di entrambi i ventricoli, dall'endocardio attraverso le pareti ventricolari fino all'epicardio. In generale, il

tessuto cardiaco si distingue in due gruppi in base alla velocità di trasmissione del segnale elettrico(4):

- Tessuti con canali rapidi: per es. tessuto di conduzione atriale e ventricolare, sistema His-Purkinje, hanno un'alta densità di canali veloci del sodio e potenziali d'azione caratterizzati da
- Poca o nessuna depolarizzazione diastolica spontanea (e quindi tassi molto lenti di attività del pacemaker)
- Tassi di depolarizzazione iniziali molto rapidi (e quindi velocità di conduzione rapida)
- Perdita di refrattarietà coincidente con ripolarizzazione (e quindi brevi periodi refrattari e capacità di condurre impulsi ripetitivi ad alte frequenze)
 - Tessuti con canali lenti: per es. nodi seno-atriale e atrioventricolare, hanno una bassa densità di canali di sodio veloce e potenziali d'azione caratterizzati da
- Depolarizzazione diastolica spontanea più rapida (e quindi frequenza più rapida dell'attività del pacemaker)
- Tassi di depolarizzazione iniziale lenti (e quindi velocità di conduzione lenta)
- Perdita di refrattarietà che viene ritardata dopo la ripolarizzazione (e quindi lunghi periodi refrattari e incapacità di condurre impulsi ripetitivi ad alte frequenze)

Normalmente, il nodo seno-atriale ha la più alta frequenza di depolarizzazione diastolica spontanea, così le sue cellule producono potenziali d'azione spontanei a frequenza più alta rispetto agli altri tessuti. Per questo, in un cuore normale, il nodo seno-atriale è il tessuto automatico dominante (segnapassi). Se il nodo seno-atriale non produce impulsi, il tessuto cardiaco con la seconda più alta frequenza di depolarizzazione diastolica spontanea è solitamente il nodo atrioventricolare, che in questi casi funge da segnapassi. La stimolazione simpatica aumenta la frequenza di scarica del tessuto segnapassi, mentre la stimolazione parasimpatica la riduce.

A livello del miocita, ciò si traduce con un passaggio di ioni attraverso la membrana cellulare regolata da canali ionici specifici con la produzione di una ciclica depolarizzazione e ripolarizzazione della cellula, definito potenziale d'azione. Il potenziale d'azione di un miocita inizia quando la cellula viene depolarizzata dal suo potenziale diastolico transmembrana -90 mV a un potenziale di circa -50 mV. A questo potenziale soglia, i canali voltaggio-dipendenti del sodio si aprono, provocando una rapida depolarizzazione mediata dall'influsso di sodio a seguito di un elevato gradiente di concentrazione. Il canale del sodio si inattiva rapidamente e l'influsso di sodio si arresta, mentre gli altri canali ionici tempo- e voltaggio-dipendenti si aprono, consentendo al calcio di entrare attraverso canali lenti del calcio (evento depolarizzante) e al potassio di uscire attraverso i canali del potassio (evento ripolarizzante). All'inizio questi due processi sono bilanciati, mantenendo un potenziale transmembrana positivo e prolungando la fase di plateau del potenziale d'azione. Durante questa fase, il calcio che entra nella cellula è responsabile dell'accoppiamento elettromeccanico e della contrazione del miocita. Infine, l'ingresso di calcio termina e l'efflusso di potassio aumenta, causando una rapida ripolarizzazione della cellula fino a raggiungere il potenziale transmembrana a riposo di -90 mV. Quando è depolarizzata, la cellula è resistente (refrattaria) a successivi eventi depolarizzanti. Inizialmente non è possibile avere una successiva depolarizzazione (periodo refrattario assoluto) e, dopo parziale ma incompleta ripolarizzazione, una successiva depolarizzazione è possibile ma lentamente (periodo refrattario relativo) (Figura 1.6).

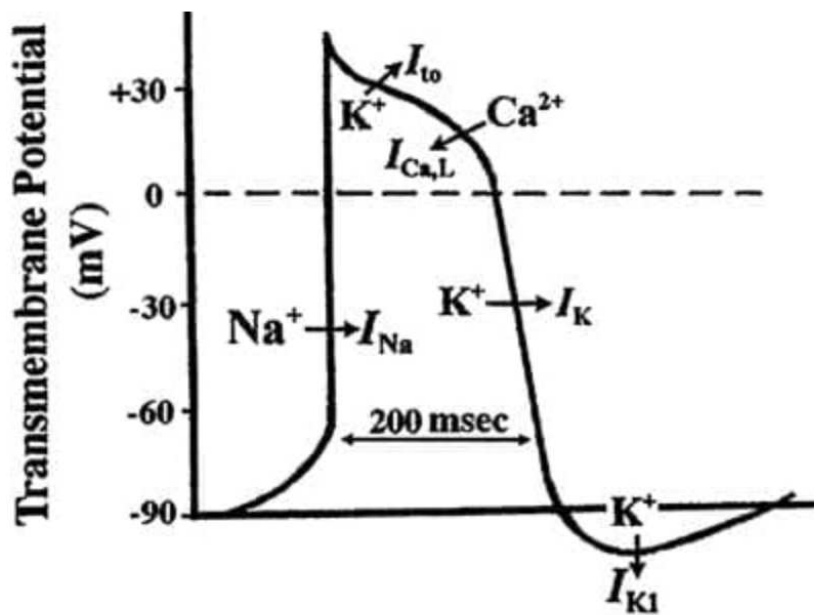


Figura 1.1.6. Potenziale d'azione cardiaca. (40)

1.2 Tracciato elettrocardiografico (ECG)

Il tracciato elettrocardiografico o elettrocardiogramma (ECG) è la registrazione della risultante dell'attività elettrica cardiaca dovuta a fenomeni di depolarizzazione e ripolarizzazione delle cellule che costituiscono le varie parti del tessuto cardiaco. Le onde che si registrano all'ECG (Figura 2.1) corrispondono ai vari eventi elettrici cardiaci e sono le seguenti(5):

- onda P (0,07-0,12 s), che corrisponde alla depolarizzazione atriale;
- complesso QRS (0,06-0,10 s), che consiste nella depolarizzazione del setto interventricolare (Q) e dei ventricoli (RS). Si tratta del tracciato più ampio, poiché il tessuto ventricolare costituisce la parte preponderante, in termini di massa, di tutto il miocardio;
- onda T (0,18-0,20 s), che corrisponde alla ripolarizzazione ventricolare. L'onda T, pur rappresentando una ripolarizzazione, ha lo stesso senso del complesso QRS, poiché la ripolarizzazione del ventricolo avviene in senso opposto rispetto alla depolarizzazione (dall'epicardio all'endocardio);

Oltre alle onde, di grande importanza sono anche gli intervalli rilevati:

- intervallo P-R (0,12-0,20 s), rappresentante il tempo di conduzione atrio-ventricolare;
- intervallo Q-T (0,40 s), corrispondente alla durata della sistole elettrica ventricolare;
- intervallo S-T (0,30 s), che coincide con la durata della ripolarizzazione ventricolare;
- intervallo R-R (0,8-0,9 s), che consiste nella durata dell'intero ciclo cardiaco.

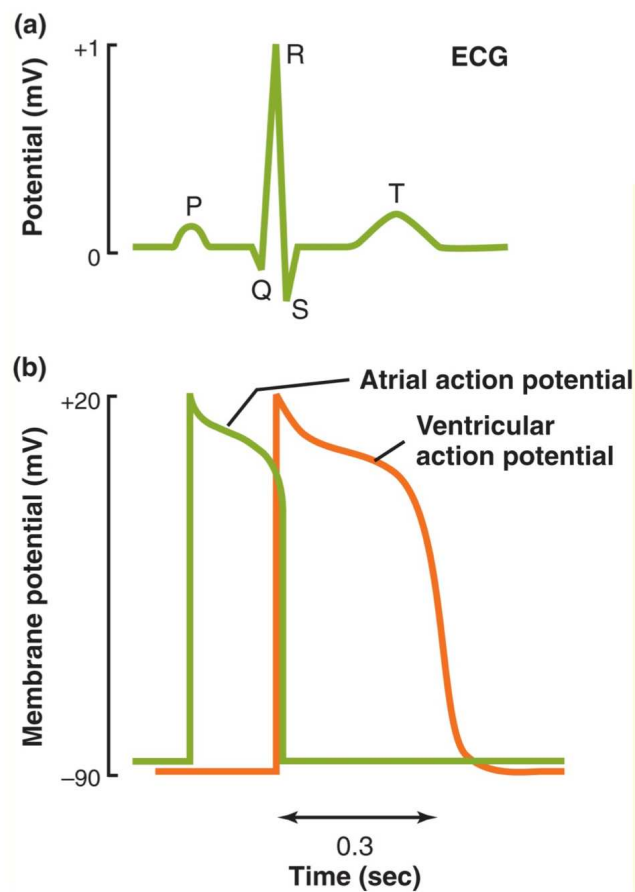


Figura 1.2. 1. Esempio di tracciato elettrocardiografico (a) e potenziali d'azione di atri e ventricoli (b).

(41)

1.2.1 Dipolo cardiaco

Paragonando la propagazione della stimolazione del miocardico ad un'onda di stimolazione, si possono considerare tutte le cariche positive del fronte d'onda riunite in un punto (positivo) e tutte quelle negative in un altro punto (negativo) (Figura 2.2): tale disposizione costituisce un dipolo. Quindi, l'onda di attivazione che si sposta lungo il tessuto cardiaco, propagando la stimolazione, può essere rappresentata con un dipolo che cambia, nel tempo, di intensità e direzione e avente il polo positivo nel senso dello spostamento. Così il vettore dipolare è l'espressione quantitativa delle forze elettriche durante l'attività cardiaca. La relazione tra vettore cardiaco e differenze di potenziale misurate nell'ECG può essere chiarita mediante semplificazioni del caso reale. Nel caso ideale, si considera la sezione longitudinale di una sfera, passante per il suo centro; si uniscono tre punti equidistanti tra loro e giacenti sul piano della sezione, ottenendo un triangolo equilatero, rivolto verso il basso, inscritto nel cerchio. Se si pone al centro del triangolo un vettore dipolare, in queste condizioni, le proiezioni del vettore sui singoli lati del triangolo sono proporzionali al coseno dell'angolo formato dal vettore con i lati stessi: non sono altro che la rappresentazione in scala del vettore sul singolo lato. Per avvicinare il caso ideale a quello reale, sono state introdotte da Einthoven alcune semplificazioni, detti postulati di Einthoven:

- il torace viene considerato come un conduttore sferico omogeneo;
- le forze elettriche cardiache hanno origine in un punto al centro di tale conduttore e possono essere rappresentate da un unico vettore;
- la risultante di queste forze elettriche può essere rappresentata da un vettore unico lì applicato;
- i punti di unione degli arti con il tronco (considerando le gambe come un unico arto) sono equidistanti tra loro e giacciono su uno stesso piano verticale;

Il modello pensato da Einthoven prende il nome di triangolo di Einthoven. Se si pone ad un elettrodo ad ogni vertice del triangolo e si misurano le differenze di potenziale tra le singole coppie di elettrodi, queste differenze rappresentano le

proiezioni del vettore cardiaco risultante sulle linee che uniscono gli elettrodi (derivazioni).

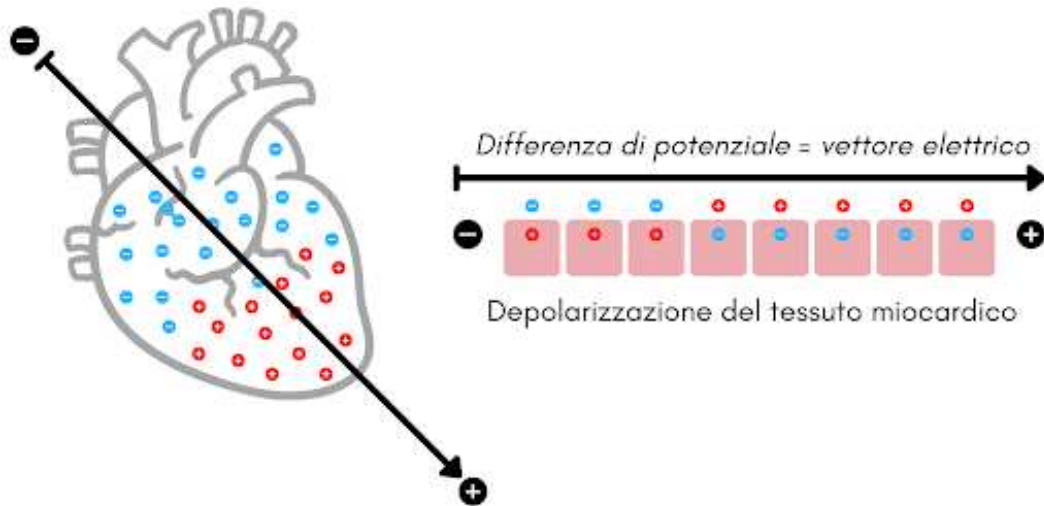


Figura 1.2. 2. Depolarizzazione miocardica e vettore elettrico. (42)

1.2.2 Derivazioni fondamentali

Calcolando le differenze di potenziali tra i due elettrodi si ottengono le tre deviazioni bipolari degli arti (di Einthoven) (6):

- I deviazione, misurata tra un elettrodo positivo sul braccio sinistro e uno negativo sul braccio destro;
- II deviazione, misurato tra un elettrodo positivo sulla gamba sinistra e uno negativo sul braccio destro;
- III deviazione, misurata tra un elettrodo positivo sulla gamba sinistra e uno negativo sul braccio sinistro.

Einthoven ha deliberatamente invertito la polarità della seconda derivazione, in modo da registrare, anche in questa, una deflessione positiva per l'attivazione ventricolare. Sulla base della legge di Ohm nella variante di Kirchoff, la somma

algebraica delle differenze di potenziale intorno ad un circuito chiuso è, in ogni istante, uguale a zero. Per cui: $V(I)-V(II)+V(III)=0$ da cui si ricava: $V(II)=V(I)+V(III)$. Quest'ultima equazione rappresenta la legge di Einthoven. Congiungendo le tre derivazioni bipolari agli arti con il centro del triangolo, si producono tre linee di riferimento che si intersecano, che mantengono il medesimo orientamento spaziale (Figura 2.3). Tale disposizione consentirà di comprendere meglio il punto di vista dal quale le derivazioni bipolari registrano gli eventi elettrici cardiaci nell'ECG, considerando che l'elettrodo esplorante è positivo.

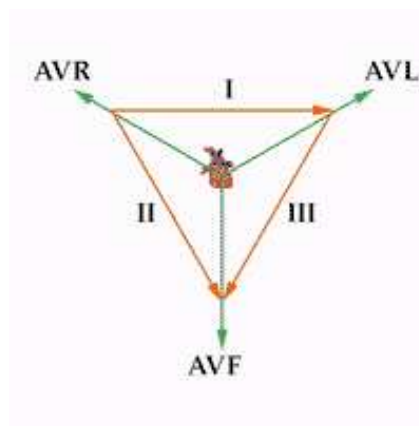


Figura 1.2. 3. Triangolo di Einthoven e derivazioni unipolari periferiche. (43)

Unendo tra loro le tre derivazioni agli arti, ciascuna tramite una resistenza di 5000 Ohm, si ottiene il cosiddetto terminale centrale di Wilson, il cui potenziale, per la legge di Einthoven, dovrebbe essere approssimabile al potenziale nullo. Tale terminale viene collegato al negativo dell'elettrocardiografo. Si pone ora un elettrodo esplorante su una zona definita della superficie corporea e lo si connette al terminale di Wilson, in questo modo si possono registrare le variazioni di potenziale che si verificano solo a livello dell'elettrodo esploratore. Si tratta delle cosiddette derivazioni unipolari. Se si pongono gli elettrodi esploranti a livello di piede sinistro, braccio destro, braccio sinistro, si ottengono le derivazioni unipolari periferiche, che sono rispettivamente VF, VR e VL (Figura 2.4). Si possono inoltre registrare, secondo l'idea di Golberg, le derivazioni periferiche aumentate, cioè AVF (Augmented Voltage of the left Foot), AVR, AVL. Considerando, per esempio, AVF, questa derivazione si ottiene, da un punto di vista pratico,

utilizzando l'elettrodo del piede sinistro come positivo ed entrambi gli elettrodi delle braccia come collegamento comune (negativo). Si può anche calcolare l'ampiezza delle derivazioni aumentate rispetto alle derivazioni unipolari normali. Dalla legge di Ohm nella variante di Kirchoff: $V_F + V_R + V_L = 0$ da cui: $V_F = -[V_L + V_R]$ quindi: $AVF = V_F - (V_R + V_L)/2 = 3/2 V_F$. Si ha, di conseguenza, un incremento del 50% dell'ampiezza nelle derivazioni aumentate. A livello di AVF si registrerà un'onda R (positiva) corrispondente all'attivazione della base e della parte inferiore del cuore. In AVR, l'attivazione delle camere ventricolari, che si propaga allontanandosi dall'elettrodo, genera un'ampia S (negativa). In AVL, l'attivazione della parte sinistra superiore del cuore causa un'ampia R (positiva), poiché l'onda si propaga verso l'elettrodo esplorante. Se si aggiungono, a questo punto, le derivazioni aumentate agli arti alle derivazioni bipolari si ottengono le sei derivazioni degli arti registrate in un ECG standard. Dalla figura 2.5, si può evincere il punto di vista dal quale l'attività cardiaca viene registrata in ogni derivazione e ciò determina una variazione della morfologia delle onde elettrocardiografiche nelle varie derivazioni.

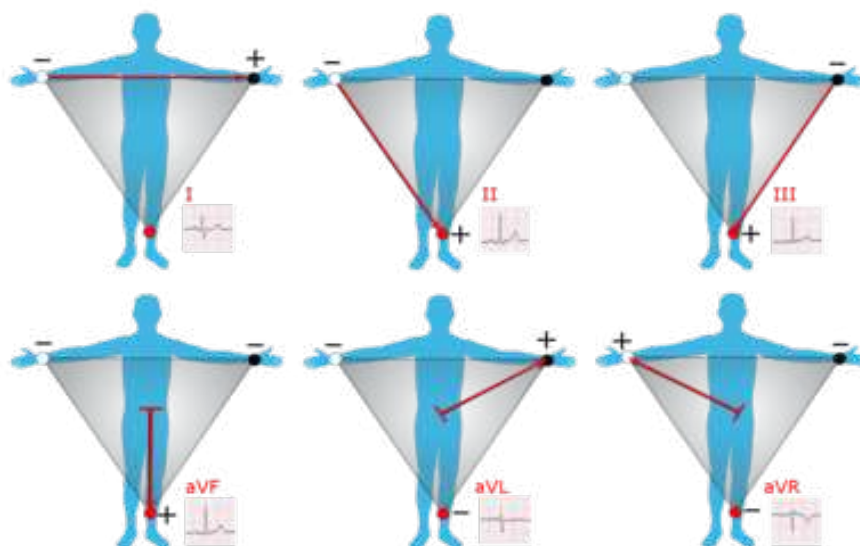


Figura 1.2. 4. Deviazioni fondamentali e aumentate. (44)

Se gli elettrodi esploratori vengono posti su opportune zone del torace (Figura 2.5), si ottengono le deviazioni unipolari precordiali:

- V1, quarto spazio intercostale di destra, sulla linea parasternale;
- V2, quarto spazio intercostale di sinistra, sulla linea parasternale;
- V3, a metà tra V2 e V4;
- V4, quinto spazio intercostale di sinistra, sulla linea emiclaveare;
- V5, quinto spazio intercostale di sinistra, sulla linea ascellare anteriore;
- V6, quinto spazio intercostale di sinistra, sulla linea ascellare media;

Le derivazioni sono disposte in modo da circondare il cuore. V1 e V2 registrano prevalentemente gli eventi del ventricolo destro; V4-V6 quelli del ventricolo sinistro; V3 (e anche V4) registra l'attività del setto interventricolare ed è una derivazione di transizione, dal momento che è intermedia tra posizioni in cui si registra prevalentemente negatività (V1 e V2) e posizioni in cui si registra positività (V4-V6). Il motivo di quest'ultima affermazione è legato al fatto che all'ECG l'attività elettrica del ventricolo sinistro assume un'importanza preponderante. Quindi, si avrà essenzialmente una variazione del complesso QRS, che passa dall'essere prevalentemente negativo (in V1 e V2) a positivo (in V4-V6), poiché l'asse di attivazione ventricolare è rivolto verso sinistra e verso il basso.

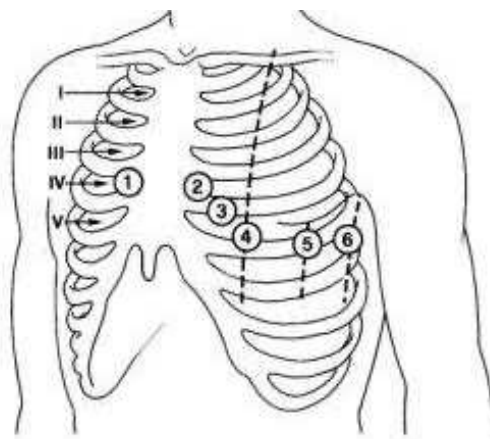


Figura 1.2. 5. Posizione elettrodi esploratori nelle deviazioni unipolari periferiche. (45)

1.3 Obiettivo della tesi

Oggigiorno, il campo nel quale si sono fatti più progressi in termini di utilizzo dell'intelligenza artificiale come supporto per i medici è quello diagnostico, in particolare nell'area oncologica, respiratoria e cardiologica, con una serie di evidenze scientifiche presenti in letteratura. Nel 29 maggio 2022 sono state pubblicate da parte del ministero della salute proprio delle linee guida sull'uso dei sistemi di intelligenza artificiale in ambito diagnostico. (7) Un'altra applicazione in fase di sviluppo è legata ai sistemi di predizione, in grado di identificare possibili patologie ancora prima che queste si manifestino, ad esempio in ambito cardiovascolare. In questo campo, grazie all'analisi degli elettrocardiogrammi e alla storia clinica del paziente è possibile identificare se il soggetto sia o meno a rischio di sviluppare patologie come fibrillazione atriale o scompenso cardiaco. L'obiettivo di questa tesi è riportare alcuni esempi di applicabilità di intelligenza artificiale in ambito medico per la rilevazione di anomalie cardiache.

2.TECNICHE DI MACHINE LEARNING PER L'ANALISI AUTOMATIZZATA DEL TRACCIATO ECG

2.1 Intelligenza Artificiale: cenni storici

Il termine “Intelligenza Artificiale” (IA, o AI in inglese) è stato coniato per la prima volta negli anni '50 del secolo scorso e coinvolge tutte quelle macchine computazionali in grado di eseguire compiti caratteristici dell'intelligenza umana, descrivendo le capacità delle macchine computazionali nell'imparare a svolgere compiti complessi e di migliorare le prestazioni dei compiti in base all'esperienza aggiuntiva (7). In pratica, si riferisce algoritmi che definiscono la relazione tra input e output utilizzando regole artificiali con strumenti statistici che identificano (imparano) la relazione più probabile tra input e output in base all'esposizione ripetuta a elementi di dati. Il Machine Learning ed il Deep Learning sono due sottocategorie dell'intelligenza artificiale (Figura 4.1). Entrambe le tecnologie dipendono dalla disponibilità di grandi quantità di dati dalle quali i sistemi possono imparare, ma è qui che finiscono le somiglianze (8).

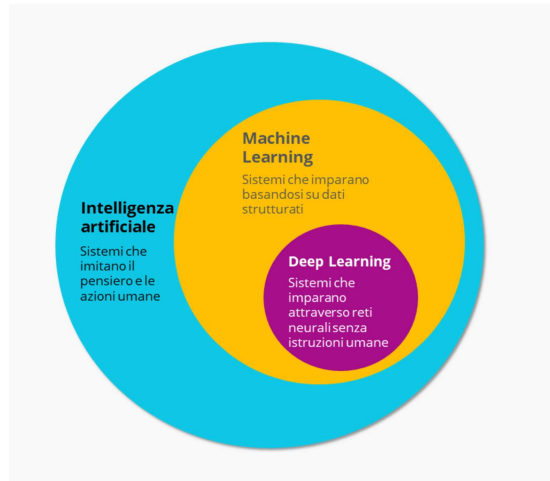


Figura 2. 1 Deep Learning e Machine Learning le due sottocategorie della IA. (46)

La capacità di apprendere dai propri errori e, in generale, di adattarsi ai cambiamenti è una caratteristica essenziale dell'intelligenza. Nel campo dell'intelligenza artificiale, l'importanza dell'apprendimento è stata riconosciuta solo di recente, grazie a ricerche, metodologie e algoritmi sviluppati tra gli anni sessanta e gli anni 2000, che avevano prodotto ottimi risultati in diversi campi applicativi, quali le diagnosi mediche, le previsioni meteorologiche, la dimostrazione automatica di teoremi, la comprensione di testi e i giochi di strategia, come dama e scacchi. Il cervello umano riesce a risolvere problemi di riconoscimento e coordinamento sensomotorio e di altro tipo in modo rapido ed efficiente, senza l'utilizzo di "regole" per la risoluzione di problemi, ma bensì attraverso l'intuito. Questa semplice osservazione ha portato i ricercatori a sviluppare dei modelli computazionali ispirati al funzionamento del cervello. Il primo modello di neurone artificiale, noto come neurone binario a soglia (9), è stato proposto nel 1943 da due ricercatori statunitensi, Warren McCulloch (un neurofisiologo) and Walter Pitts (un matematico). Il modello (Figura 4.2) consiste in un elemento di calcolo (neurone artificiale) che riceve n valori di ingresso (x_1, x_2, \dots, x_n) attraverso altrettanti canali che rappresentano i dendriti di un neurone biologico. Ciascun valore x_i viene modulato da un peso (*weight*) w_i , che modella la connessione sinaptica presente sul canale dendritico. Gli n valori di ingresso, opportunamente pesati, vengono poi sommati tra loro per produrre il valore di attivazione $a = \sum_{i=1}^N w_i x_i$, equivalente al potenziale di membrana di un neurone biologico.

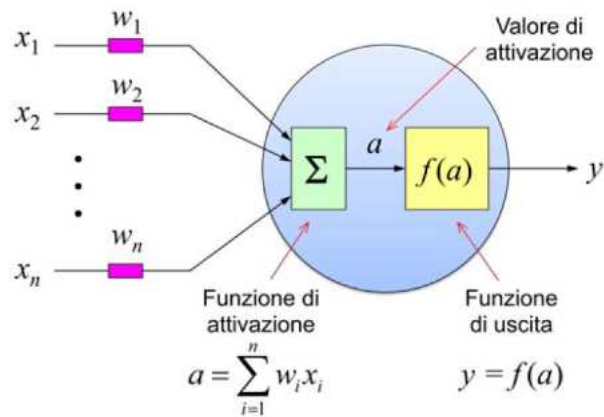


Figura 2. 2 Modello di neurone a soglia. (47)

Un neurone biologico produce un segnale di uscita (*spike*) quando il potenziale di membrana supera un certo livello di soglia. Analogamente, nel modello di McCulloch e Pitts, il valore di uscita y del neurone viene calcolato come $y = f(a)$, dove $f(\cdot)$ è detta funzione di uscita. Nel neurone binario a soglia, come funzione di uscita si utilizza la funzione di Heaviside (Figura 4.3), corrispondente ad un gradino con soglia θ . L'uscita di un neurone binario a soglia, pertanto, può essere espressa come

$$y = +1 \text{ se } \sum_{k=0}^n w_k x_k > \theta$$

$$y = 0 \text{ Altrimenti.}$$

È importante osservare che una differenza sostanziale tra un neurone biologico e il modello binario a soglia è che il neurone biologico codifica l'informazione in frequenza, trasmettendo sull'assone una sequenza di *spike* con frequenza proporzionale ai segnali ricevuti in ingresso, mentre il neurone binario a soglia codifica l'informazione in ampiezza, quantizzata su due valori di uscita (0) e (1). Un'altra differenza importante è che il modello di McCulloch e Pitts non è in grado di apprendere, anche perché in quegli anni non erano stati ancora compresi i meccanismi dell'apprendimento.

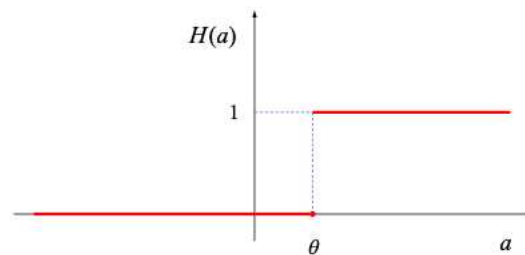


Figura 2. 3 Funzione di Heaviside. (48)

Nel 1983, Andrew Barto, Richard Sutton e Charles Anderson (10) proposero un nuovo modello di rete neurale in grado di generare azioni di controllo utilizzando un paradigma di apprendimento basato su premi e punizioni, e denominato Reinforcement Learning. L'idea alla base di questo meccanismo è che la rete neurale generi inizialmente delle azioni casuali di controllo e riceva una ricompensa (un segnale di *feedback* positivo) o una punizione (un segnale di *feedback* negativo) in base all'esito di tali azioni. I segnali di *feedback* ricevuti vengono utilizzati per modificare i pesi della rete in modo da favorire le azioni che hanno generato una ricompensa e scoraggiare quelle che hanno generato una punizione. In questo modo la rete si costruisce gradualmente una conoscenza del sistema, passando da una fase esplorativa, pesantemente guidata dal caso, ad una fase operativa, in cui la conoscenza acquisita viene sfruttata per generare le azioni migliori. Nel 1986, David Rumelhart, Geoffrey Hinton e Ronald Williams (11) svilupparono un potente algoritmo di apprendimento supervisionato, noto come Backpropagation, (Algoritmo di apprendimento supervisionato sviluppato nel 1986 da David Rumelhart, Geoffrey Hinton e Ronald Williams[9]) che permette ad una rete neurale di imparare a classificare dei pattern di ingresso attraverso un insieme di esempi, detto training set. Le reti neurali addestrabili con Backpropagation sono di tipo stratificato (Figura 4.4). Ogni neurone di uno strato è connesso ad ogni neurone dello strato successivo, ma non esistono connessioni tra neuroni dello stesso strato, nè tra neuroni appartenenti a strati non adiacenti. Il primo strato è quello di ingresso (*input layer*), che riceve i dati da elaborare. L'ultimo strato è quello di uscita (*output*

layer), che produce i risultati dell'elaborazione. Gli strati intermedi vengono detti strati nascosti (*hidden layer*) in quanto non sono visibili dall'esterno in una visione *black-box* della rete. In questo tipo di rete, il modello di neurone utilizzato in tutti gli strati è molto simile al neurone binario a soglia e differisce unicamente per la funzione di uscita.

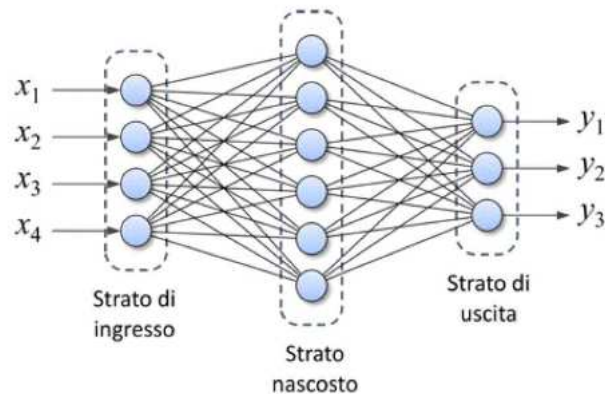


Figura 2. 4 Esempio di rete a tre strati. (48)

Le funzioni di uscita oggi più utilizzate sono la sigmoidea, la tangente iperbolica e la lineare rettificata (ReLU) (Figura 4.5). L'aspetto più interessante dell'apprendimento supervisionato è che la rete riesce a generalizzare ciò che ha appreso, classificando correttamente nuovi dati mai visti in fase di *training*. Grazie a questi risultati, nei vent'anni successivi alla nascita della Backpropagation, le reti neurali sono state utilizzate per risolvere diverse tipologie di problemi, tra cui il riconoscimento di immagini, la compressione di dati, la previsione di segnali e serie storiche e il controllo di sistemi robotici, in settori come fisica, chimica, ingegneria, geologia, agraria, astronomia, economia, medicina, scienze sociali, psicologia.

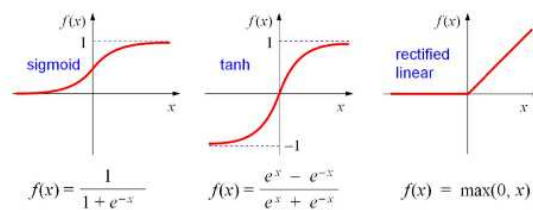


Figura 2. 5 Funzioni di uscita. (48)

2.2 Machine Learning vs Deep Learning

Il Machine Learning è la tecnologia storicamente più antica e più semplice. Il primo grande nome legato al machine learning è sicuramente quello di Alan Turing, che ipotizzò la necessità di realizzare algoritmi specifici per realizzare macchine in grado di apprendere. Questa tecnologia utilizza un algoritmo che il sistema adatta, solo dopo aver ricevuto un feedback umano. Un presupposto per l'utilizzo della tecnologia è l'esistenza di dati strutturati. Nel machine learning, i task sono generalmente classificati in categorie più ampie. Queste categorie sono basate sul modo in cui avviene l'apprendimento o su come il feedback sul learning viene passato al sistema sviluppato. Due tra i metodi più usati di machine learning sono l'apprendimento supervisionato, che allena un algoritmo basato su dati di input e output etichettati dagli umani, e l'apprendimento non supervisionato, che non fornisce all'algoritmo alcun dato etichettato per permettere di trovarne la struttura basandosi sui dati ricevuti in input. Per esempio nel primo gruppo troviamo tecniche come classificazione e regressione, dove l'output è suddiviso in classi o sono dati di tipo continuo, rispettivamente; mentre nel secondo gruppo tecniche come il clustering, dove la classificazione in gruppi dei dati di input non è nota invece a priori ma viene stabilita dal metodo stesso. Il Deep Learning, sottocategoria del Machine Learning, non fa altro che creare modelli di apprendimento su più livelli. Nel Deep Learning è il sistema stesso a individuare le caratteristiche distintive adeguate. Ad ogni livello, l'input viene controllato per un'altra caratteristica e il sistema usa questo procedimento per decidere come

categorizzare il dato in questione. L'approccio è particolarmente indicato per compiti complessi, quando non tutti gli aspetti degli oggetti possono essere categorizzati in anticipo.

2.3 Regole per l'addestramento

Addestrare una tecnica di machine o deep learning, es. una rete neurale, significa presentarle un insieme di esempi e lasciare che la rete si costruisca da sola la conoscenza interna necessaria per svolgere il compito richiesto. In termini matematici si fornisce un insieme di coppie input/output (x,y) e la rete deve trovare i valori delle connessioni W che realizzino la funzione $y=f(x)$. Per fare questo utilizza regole d'apprendimento, ossia una ottimale modificazione delle relazioni interne al sistema per ottimizzare la relazione input/output (13).

Ai fini dell'apprendimento, risulta fondamentale il peso di connessione: tutte le regole d'apprendimento operano sui pesi di connessione, modificandoli. Attraverso cicli più o meno numerosi di input-elaborazione-output, in cui gli input presentano variabili differenti, il sistema diventa mano a mano in grado di generalizzare e fornire output corretti associati ad input non facenti parte del training set. Gli algoritmi di apprendimento utilizzati per istruire il sistema di machine o deep learning sono divisi in 3 categorie. La scelta di quale usare dipende dal campo di applicazione per cui la rete è progettata e dalla sua tipologia (feedforward o feedback). Gli algoritmi di apprendimento sono:

- supervisionato;
- non supervisionato;
- di rinforzo.

2.3.1 Apprendimento Supervisionato

Nell'apprendimento supervisionato si fornisce alla rete un insieme di input ai quali corrispondono output noti (training set). Analizzandoli, il sistema apprende il nesso che li unisce. Man mano che la macchina elabora output, si procede a correggerla per migliorarne le risposte variando i pesi. Ovviamente, aumentano i pesi che determinano gli output corretti e diminuiscono quelli che generano valori non validi. Il funzionamento è suddiviso in due fasi, dette di addestramento e di inferenza. Nella fase di addestramento vengono presentati gli esempi del training set dai quali la rete deve imparare. Ciascun esempio consiste in una coppia di dati vettoriali: l'ingresso da classificare (x) e l'uscita desiderata da associare (y_d). Per ogni esempio viene calcolata l'uscita della rete (y) e tali valori sono utilizzati per calcolare una funzione di errore (detta anche loss function) con cui modificare i pesi della rete. Detta E la funzione che descrive l'errore della rete rispetto all'uscita desiderata y_d , ciascun peso viene modificato in modo da diminuire l'errore, calcolando il gradiente della funzione E rispetto al peso (Figura 4.6). Ad ogni iterazione l'errore tende a diminuire e, quando esso diventa inferiore ad una certa soglia prestabilita, il sistema si considera addestrato e può essere utilizzato per la fase di inferenza. In questa fase, la rete viene utilizzata per effettuare la classificazione vera e propria di nuovi dati.

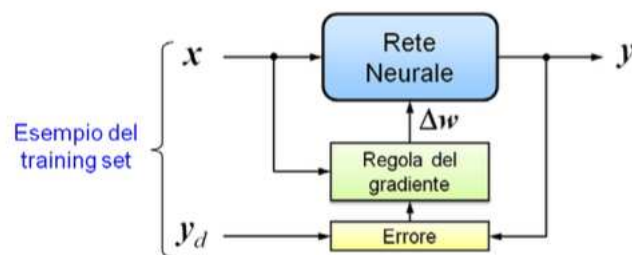


Figura 2. 6 Apprendimento supervisionato. (48)

Nel machine learning supervisionato, il sistema viene prima alimentato con dati strutturati e categorizzati e quindi capisce come classificare i nuovi dati a seconda

del tipo. In base alla classificazione, il sistema esegue poi le attività programmate, definendo una funzione “perdita” o una matrice di quanto bene la macchina esegue un compito, minimizzando l’errore e massimizzando la matrice di successo, un compito complesso si trasforma così in un problema matematico. Dopo una fase iniziale di applicazione, l’algoritmo è ottimizzato dal feedback umano, che indica al sistema le classificazioni errate e le categorizzazioni corrette. La maggior parte dei modelli di machine learning sono parametrici e definiscono una funzione tra spazio di input e uno spazio di output. Nelle reti neurali, progettate per imitare la corteccia neurale umana, ogni “neurone” è una semplice equazione matematica con parametri che si adattano durante l’allenamento della rete. Durante la fase di apprendimento, sia gli ingressi che le uscite vengono mostrati alla fine e i parametri (a volte chiamati pesi) vengono regolati in modo iterativo, per ridurre al minimo la differenza tra l’output stimato e gli output noti. Questa fase di apprendimento o formazione richiede spesso set di dati di grandi dimensioni e una solida potenza di calcolo. Il modo più comune per regolare questi pesi è applicare un metodo di ottimizzazione basato sul gradiente, che regola il peso di ciascun parametro in base al suo effetto sull'errore, con i pesi di rete regolati iterativamente fino a quando non viene trovato un minimo di errore. Una volta completata la fase di apprendimento, i parametri sono impostati e la funzione diventa un semplice algoritmo deterministico che può essere applicato a qualsiasi input.

2.3.2 Apprendimento non supervisionato

In apprendimento non supervisionato, gli esempi utilizzati per addestrare il sistema non sono etichettati come appartenenti ad una classe, per cui non esiste un’uscita desiderata per ogni dato ingresso. In questo caso l’algoritmo deve creare dei cluster (gruppi suddivisi in sulla base della loro somiglianza) rappresentativi per categorizzare gli esempi. Anche in questo caso i valori dei pesi è dinamico, ma sono i nodi stessi a modificarli. In molti casi, l’algoritmo può rilevare una ridondanza nei dati e operare una riduzione di dimensioni. Ad esempio, i cluster possono essere separati utilizzando una sola variabile ottenuta come combinazione lineare delle variabili originali (Figura 4.7). Questa proprietà, comune a molte reti non

supervisionate, rende questo meccanismo di apprendimento particolarmente adatto alla compressione di dati oppure all'estrazione di caratteristiche salienti dai dati di ingresso.

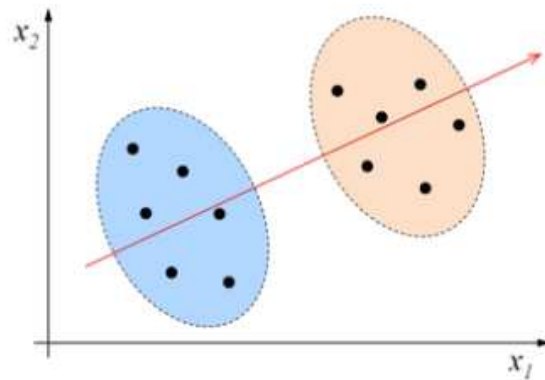


Figura 2. 7 Clustering nell'apprendimento non supervisionato. (48)

2.3.3 Apprendimento con rinforzo

Il paradigma di apprendimento con rinforzo si utilizza tipicamente nei problemi di controllo, ossia quando vogliamo addestrare un controllore ad inviare delle azioni di comando ad un sistema che interagisce con un ambiente. Tale modalità di apprendimento è una via di mezzo fra le due precedenti, poiché richiede solo una leggera supervisione, che però non necessita di fornire la risposta desiderata per ognuno degli esempi del training set. Per ogni azione generata sul sistema, la rete riceve una valutazione da parte di un critico, la cui funzione è solo quella di accorgersi quando il sistema fallisce oppure raggiunge un obiettivo. Tale valutazione è codificata in un segnale di rinforzo o *reward* che viene utilizzato per modificare i pesi della rete (Figura 4.8). Supponendo di utilizzare l'uscita del sistema per controllare lo sterzo di un'auto, al fine di poter imparare a sterzare correttamente, il sistema, in questo caso una rete neurale, dovrà ricevere delle informazioni sullo stato dell'auto, ad esempio le immagini prelevate da una telecamera che inquadra la strada. In questo caso, il segnale di rinforzo (R) prodotto dal critico potrebbe essere negativo (-1) quando l'auto esce fuori strada e positivo

(1) quando l'auto riesce a tenersi al centro della carreggiata. In tutti gli altri casi, il segnale di rinforzo può essere nullo. L'obiettivo dell'apprendimento con rinforzo è quindi quello di imparare a generare azioni che migliorino la valutazione del critico nel tempo. L'esempio illustrato suggerisce come questa modalità di apprendimento sia paragonabile a quella basata su premi e punizioni. Un rinforzo positivo ricevuto dal critico è assimilabile ad un premio, mentre un rinforzo negativo è assimilabile ad una punizione. Il meccanismo di apprendimento è tale da scoraggiare la rete a ripetere le azioni che in certo stato hanno generato fallimenti, favorendo invece le azioni che hanno causato delle valutazioni positive. Considerato che il critico può essere facilmente realizzato elaborando i dati prodotti da opportuni sensori (ad esempio sensori di contatto, accelerazione, distanza, ecc.) questo paradigma di apprendimento risulta molto potente, poiché in grado di scoprire le azioni corrette senza l'intervento umano, ma unicamente sulla base dei fallimenti e dei successi sperimentati dal sistema (14).

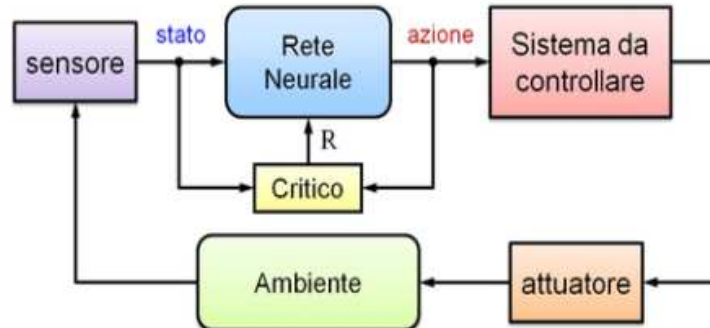


Figura 2. 8 Apprendimento per rinforzo. (48)

3. ESEMPI DI APPLICAZIONE DI INTELLIGENZA ARTIFICIALE PER L'ANALISI DI DATI ECG

Nell'analisi convenzionale di tracciati ECG, gli input sono rappresentati da caratteristiche morfologiche e temporali, come gli intervalli QT, QRS e RR o QRS e/o morfologia dell'onda T, e le uscite sarebbero rappresentare dal ritmo ECG, il livello sierico di potassio o la frazione di eiezione LV (LVEF). Per un ECG a 12 lead 10s campionato a 500 Hz, la rappresentazione digitale dell'ingresso è una matrice con 5000 campioni ($500 \text{ Hz} \times 10 \text{ s}$) per lead. Con 12 lead, l'input finale sarà una serie di 60 000 numeri (5000×12). Per i modelli binari in cui l'output è "sì/no", come la presenza di fibrillazione atriale silenziosa (AF) determinata da un ECG acquisito a ritmo sinusale, i numeri di input (cioè l'ECG digitale) vengono utilizzati dall'algoritmo di intelligenza artificiale per calcolare la probabilità di AF silenzioso. L'output sarà un singolo numero, che va da 0 (nessuna AF silenziosa) a 1 (AF silenziosa presente). Poiché l'addestramento dei modelli di machine learning supervisionati richiede solo dati etichettati (ad es. ECG e valori di frazione di repulsione associata) gli input sono caratteristiche che sono state selezionate dagli esseri umani, il modello è limitato solo a quelle caratteristiche. Inoltre, qualsiasi errore casuale o sistematico nel calcolo delle caratteristiche si propagherà all'output e limiterà l'accuratezza del modello. Nelle reti deep-learning, invece, la rappresentazione dell'input viene appresa dalla rete stessa, per questo spesso sono descritte come "black box" poiché il segnale utilizzato per generare un'uscita e gli strati intermedi della rete in genere non sono comprensibili agli esseri umani. Il modello più comune per questo tipo di apprendimento della rappresentazione è un sottotipo di reti neurali chiamate "CNN", ossia Convolutional Neural Network. Le CNN sono state originariamente progettate per risolvere compiti di visione artificiale come il riconoscimento delle immagini perché utilizzano una serie di filtri convoluzionali per selezionare le funzionalità utilizzate per rappresentare l'input. Questi filtri vengono inizializzati con pesi casuali e, man mano che la rete

si auto allena, l'architettura ottimizza sia le funzionalità utilizzate come rappresentazione dei dati, che le regole applicate a questa rappresentazione e agli output. Pertanto, una rete neurale può essere pensata come avente due componenti sequenziali: i livelli di estrazione delle caratteristiche (tipicamente filtri convoluzionali nel caso di immagini) e il modello matematico (come i livelli di pooling), che prendono l'output delle caratteristiche come input per eseguire l'analisi e creare l'output finale. Il numero e la forma dei filtri convoluzionali sono selezionati dall'architettura del modello e influenzeranno la rappresentazione appresa. Nel caso di ECG, una dimensione è l'asse spaziale (ogni riga nell'ingresso rappresenta una serie temporale da uno degli ingressi) la seconda dimensione è l'asse temporale (ogni colonna rappresenta la tensione campionata in un punto temporale specifico su tutti gli ingressi) (Figura 3.1). Pertanto, una convoluzione può essere orizzontale (combinando informazioni da più di un punto temporale ma solo all'interno di un ingresso), verticale (combinando informazioni da molti ingressi ma in un singolo punto temporale) o sia orizzontale che verticale (combinando informazioni su entrambi gli assi). Utilizzando tecniche di deep learning, il modello può apprendere una rappresentazione dei dati di input che include caratteristiche rilevanti per il compito che stiamo cercando di svolgere senza alcun pregiudizio umano e senza la necessità di selezione umana e ingegneria delle caratteristiche, che possono essere dispendiose in termini di tempo, imprecise e dipendenti dalle competenze e dalle attuali teorie fisiologiche.

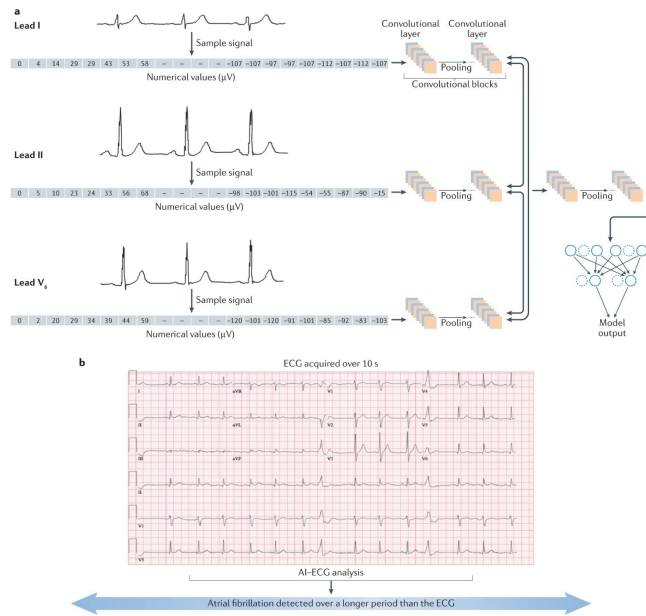


Figura 3. 1 Deep Learning e ECG. (50)

L'approccio agnostico (quindi dove il metodo o la trasmissione dei dati è irrilevante per la funzione del dispositivo del programma) in una rete neurale è una rappresentazione ottimale, ma questo approccio è anche non lineare e le interpolazioni tra dati di input e output sono apparentemente incomprensibili, che è una delle preoccupazioni sollevate per quanto riguarda l'applicazione di CNN in ambito clinico. Pertanto, i modelli di apprendimento automatico meno agnostici, come la regressione logistica più tradizionale, sono ancora promettenti e possono aiutare a informare la ricerca e la pratica clinica. Nelle sezioni successive, ci si focalizzerà principalmente sull'applicazione di IA su patologie come disfunzione sistolica ventricolare sinistra (LVSD), la fibrillazione atriale e la cardiomiopatia ipertrofica (HCM), le quali condividono tre caratteristiche: sono spesso sotto-diagnosticate; sono associate ad una mortalità significativa; e, una volta rilevate, sono disponibili terapie efficaci. Le strategie di screening di routine non sono attualmente raccomandate a causa dell'assenza di strumenti di screening efficaci. L'ECG è un test rapido, conveniente, point-of-care che non richiede sangue e nessun reagenti, che è massicciamente scalabile con la tecnologia. Molti dei modelli di intelligenza artificiale sono stati sviluppati in parallelo da diversi gruppi di ricerca.

In Tabella 1, sono portati alcuni esempi di intelligenza artificiale applicata agli ECG e i valori di AUC di ROC (Receiving Operating Characteristic), ossia un indice che misura quanto sia efficace il metodo attraverso un classificatore binario. Lungo i due assi si possono rappresentare la sensibilità e (1-specificità), rispettivamente rappresentati da True Positive Rate (TPR, frazione di veri positivi) e False Positive Rate (FPR, frazione di falsi positivi). In altre parole, si studiano i rapporti fra allarmi veri (hit rate) e falsi allarmi. In particolare, il valore di AUC, compreso tra 0 e 1, equivale alla probabilità che il risultato del classificatore applicato ad un individuo estratto a caso dal gruppo dei malati sia superiore a quello ottenuto applicandolo ad un individuo estratto a caso dal gruppo dei sani.(12) Ad esempio, un modello con output casuali avrà una completa sovrapposizione di punteggi per campioni di input positivi e negativi, producendo un'AUC di 0,5, e un modello perfetto che dà tutti i punteggi di input positivi al di sopra della soglia, e tutti i punteggi di campioni negativi al di sotto di tale soglia (quindi separa perfettamente le classi) avranno un'AUC di 1 (Figura 3.2). Una volta selezionata una soglia, è possibile calcolare una matrice di confusione, che indica i valori veri e falsi positivi e negativi, consentendo il calcolo nel mondo reale della sensibilità (chiamata anche richiamo), della specificità, dell'accuratezza, dell'accuratezza ponderata (importante quando le classi sono squilibrate, a causa della bassa prevalenza di una malattia, per esempio), del valore predittivo positivo (precisione), del valore predittivo negativo (NPV) e dei punteggi più specializzati come l'accuratezza F1.

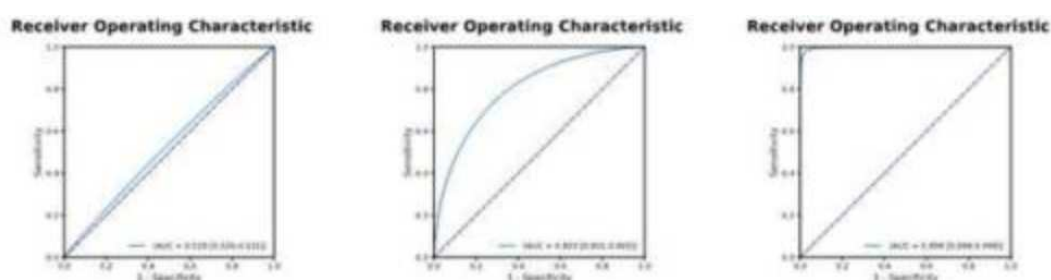


Figura 3. 2 Curve delle caratteristiche di funzionamento (ROC). (49)

Modello	Autore/Gruppo	Test geografia ospedale vs. sviluppo	Descrizione dei controlli	Numero di pazienti testati	Prevalenza della malattia (%)	AUC
LVSD/HF	Adedinsewo <i>et al.</i> [Ahajournals 2020]	Tutti i siti della Mayo Clinic	EF basso confermato da TTE	1606	10.2	0.89
LVSD/HF	Noseworthy <i>et al.</i> [Ahajournals 2020]	Tutti i siti della Mayo Clinic	EF basso confermato da TTE	52 870	7.8	>0.93
LVSD/HF	Attia <i>et al.</i> [International Journal of Cardiology 2021]	Mayo/Multi-Institution (Russia)	EF basso confermato da TTE	4277	0.6	0.82
Iperkaliemia	Galloway <i>et al.</i> [JAMA Cardiology 2019]	Tutti i siti della Mayo Clinic	Conferma da potassio sierico	50 099	2.6	0.883
HCM	Ko <i>et al.</i> [Journal of the American College of Cardiology 2020]	Tutti i siti della Mayo Clinic	Sesso/età abbinato	13 400	4.6	0.96
HCM	Rahman <i>et al.</i> [IEEE Xplore 2015]	Hopkins	Pazienti con diagnosi di ICD e CM	762	29.0	0.94

Afib	Raghunath <i>et al.</i> [Circulation 2021]	Geisinger Clinic, PA, USA	Pazienti senza afib	1.6M		0.85
Afib	Hill <i>et al.</i> [PLoS One 2019]	UK	Punteggio CHARGE-AF	2 994	3.2	0.827

Tabella 1. Afib, fibrillazione atriale; AUC, area sotto la curva; ECG, elettrocardiogramma; HCM, cardiomiopatia ipertrofica; LVSD, disfunzione sistolica ventricolare sinistra; TTE, ecocardiogramma transtoracico; ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile.

3.1 Rilevazione della disfunzione sistolica del ventricolo sinistro

La funzione sistolica del ventricolo sinistro, tradizionalmente quantificata come LVSD mediante ecocardiografia, è una misura chiave della funzionalità cardiaca. Una LVSD ridotta definisce pazienti con insufficienza cardiaca, ma un declino della LVSD può essere asintomatico per molto tempo prima che qualsiasi sintomo possa innescare la valutazione. In effetti, fino al 6% della popolazione potrebbe avere una disfunzione LV asintomatica (LVSD <50%). Il rilevamento di una LVSD bassa dovrebbe innescare una valutazione approfondita per eventuali cause reversibili che dovrebbero essere affrontate in modo tempestivo per ridurre al minimo l'entità del danno miocardico permanente. Tuttavia, in assenza di sintomi, l'identificazione di questi pazienti rimane una sfida e, pertanto, la disfunzione asintomatica del ventricolo sinistro potrebbe essere sotto-riconosciuto. Diversi gruppi di ricerca hanno utilizzato reti di deep learning basate su ECG per rilevare la LVSD.(21)(22) Recentemente (34) è stata progettata una rete neurale utilizzando 50 000 coppie di ecocardiogramma ECG per l'allenamento, la quale poi è stata in grado di discriminare la EF (frazione di eiezione) bassa ($\leq 35\%$) dalla EF $>35\%$ con

un'elevata precisione (AUC 0,93) in una popolazione di test non precedentemente vista dalla rete (Figura 3.3). Nel pronto soccorso, la LVSD è identificata con una precisione simile (85,9%; AUC 0,89) nei pazienti con sintomi di esacerbazione acuta dell'insufficienza cardiaca (cioè dispnea allo sforzo, mancanza di respiro). Questi algoritmi sono stati testati in diverse popolazioni e hanno scoperto che funzionano bene tra razza ed etnia.(23) Gli algoritmi di intelligenza artificiale possono sperimentare errori di spostamento del set di dati quando vengono applicati ad ambienti precedentemente non testati. Questi errori si verificano quando le nuove popolazioni differiscono da quelle utilizzate per addestrare la rete in modo sostanziale in modo che la rete non sia stata esposta alle caratteristiche chiave dei dati richieste per un output accurato. Le reti di intelligenza artificiale per il rilevamento della LVSD da dati di ECG hanno dimostrato stabilità e robustezza delle prestazioni per quanto riguarda il sesso, l'età e l'indice di massa corporea nei set di convalida,(24) supportata un'ampia applicabilità. L'applicazione prospettica di questo algoritmo ECG AI in vari contesti clinici è essenziale per stabilire l'accuratezza della diagnosi di LVSD in un contesto reale e l'impatto sul processo decisionale clinico.

3.2 Rilevamento della cardiomiopatia ipertrofica

La cardiomiopatia ipertrofica (HCM) può causare sintomi o morte cardiaca improvvisa nei giovani atleti. Sono stati proposti vari criteri ECG per la diagnosi, ma nessuno ha mostrato prestazioni diagnostiche coerenti.(25) Allo stesso modo, i precedenti tentativi di rilevare l'HCM con l'applicazione AI si sono concentrati sulle caratteristiche dei pazienti ad alto rischio, criteri ECG specifici o caratteristiche ECG morfologiche beat-to-beat.(26) Degno di nota, fino al 10% dei pazienti con HCM può presentare un ECG "normale" rendendo inutili i criteri diagnostici e gli algoritmi. (27) L'ECG AI è un potente strumento per il rilevamento della HCM, con un'elevata precisione trovata da più gruppi.(26)L'algoritmo della Mayo Clinic ha

mantenuto la sua robusta precisione quando il gruppo di test è stato ristretto a pazienti con criteri ECG di ipertrofia ventricolare sinistra (LVH) (AUC 0,95) e "ECG normale" per interpretazione manuale (AUC 0,95), come rilevato da altri.(28) Ciò implica che l'algoritmo ECG AI non ha le caratteristiche tipiche dell'ECG associate all'HCM per la diagnosi.(29) È importante sottolineare che l'ECG AI differenzia efficacemente i risultati dell'ECG "normale" dalle caratteristiche ECG LVH e benigne simili a LVH relative all'allenamento atletico. Infine, abbiamo identificato il potenziale per uno screening HCM conveniente poiché il VAN del modello è rimasto elevato a tutte le soglie di probabilità (PV 98-99%).(33) L'implementazione appropriata di questo test potrebbe fornire rassicurazione ai pazienti, prevenire un lavoro diagnostico inutile e costoso associato all'interpretazione manuale e l'enigma clinico del cuore atletico rispetto all'HCM, con conseguente miglioramento dell'utilizzo delle risorse sanitarie.

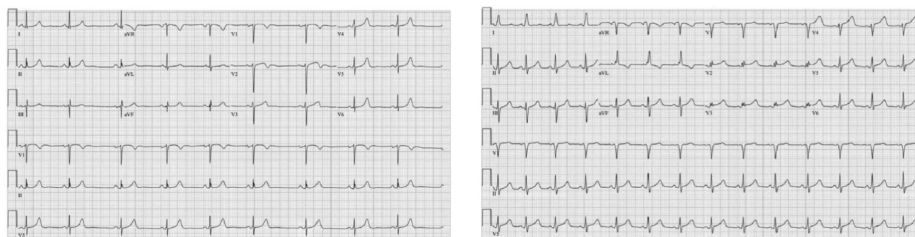


Figura 3. 3 L'IA per rilevare HCM. (49)

La figura 5.1 mostra un esempio di una donna di 21 anni con massiccia ipertrofia del setto che ha subito la miectomia del setto chirurgico. Nonostante solo modeste anomalie sul suo ECG prima della miectomia, l'algoritmo AI-ECG ha indicato una probabilità di HCM del 72,6%, mentre dopo la miectomia, l'algoritmo AI-ECG ha indicato una probabilità di HCM di solo il 2,5%, nonostante le anomalie ECG più evidenti e sorprendenti. Le prestazioni diagnostiche favorevoli di questi modelli suggeriscono che lo screening HCM basato su algoritmi AI-ECG completamente automatizzati potrebbe essere fattibile in futuro.

3.3 Rilevazione della fibrillazione atriale silenziosa

La fibrillazione atriale (FA) è spesso parossistica, asintomatica e sfuggente. È associato a ictus, insufficienza cardiaca e mortalità. (30) Nei pazienti con ictus embolico di fonte incerta, la scelta della terapia antiplastrinica rispetto a quella anticoagulante dipende dall'assenza o dalla presenza di FA. I monitor Holter e la telemetria ambulatoriale cardiaca mobile da 14 a 30 giorni hanno una bassa resa, portando all'uso di registratori ad anello impiantati, che trovano la FA inferiore in <15% dei pazienti a 1 anno. (30) I punteggi di rischio clinico e gli strumenti di ML basati su cartelle cliniche elettroniche hanno avuto un potere limitato per prevedere l'AF. Poiché le reti neurali possono rilevare modelli multipli, sottili e non lineari in un ECG, è stato ipotizzato che possano essere in grado di rilevare la presenza di FA intermittente da un ECG NSR (normale sinus rhythm) registrato prima o dopo un episodio di FA, poiché i pazienti con FA possono avere cambiamenti ECG subclinici associati a fibrosi o cambiamenti fisiologici transitori. Per testare questa ipotesi, sono stati utilizzati ~1 milione di ECG di pazienti senza fibrillazione atriale (controlli) e pazienti con fibrillazione atriale episodica (casi). Alla rete non sono mai stati mostrati ECG con AF, ma solo ECG NSR da pazienti con AF episodica e dai controlli. Dopo l'allenamento, la rete ECG AI ha rilevato con precisione la FA parossistica da un ECG registrato durante l'NSR (accuratezza del 79,4%; AUC 0,87). Quando è stato valutato un ECG dalla "finestra di interesse" dei pazienti (periodo di 31 giorni prima del primo ECG che mostra la fibrillazione atriale), l'accuratezza dell'algoritmo ECG AI è migliorata (83,3%; AUC 0,93). Questo algoritmo è stato successivamente testato come predittore di AF rispetto al punteggio CHARGE-AF (coorti per l'invecchiamento e la ricerca in epidemiologia genomica-AF).(32) L'incidenza di AF prevista da ciascun modello (probabilità di AF ECG AI e punteggio CARGE-AF), è stata valutata in un'analisi quartile nel tempo. L'incidenza cumulativa di AF è stata maggiore nel quartile più alto per ciascun metodo a 10 anni (AI ECG AF 36,1% quando probabilità di AF >12,4%; CHARGE-AF 31,4% quando punteggio >14,7). Entrambi i metodi hanno rivelato una c-statistica di 0,69 indipendentemente (c-statistica 0,72 se combinata) indicando che il modello ECG AI può fornire un mezzo semplice per valutare il

rischio di fibrillazione atriale senza astrazione dei dati clinici (ad es. CHARGE-AF). È importante sottolineare che gli individui con una produzione del modello AF ECG AI >0,5 al basale hanno avuto un'incidenza cumulativa di FA 21,5% a 2 anni e 52,2% a 10 anni, identificando un sottoinsieme ad alto rischio. Questo lavoro è stato successivamente confermato in modo indipendente da altri. Grazie all'elevata accuratezza che aumenta con l'aumentare del tempo, in futuro, la rilevazione e la predizione della fibrillazione atriale può essere favorita grazie a AI-ECG.

4.CONCLUSIONI

Le tecnologie AI-ECG presentano grandi potenzialità, ma dato che i modelli sono spesso derivati da database di alta qualità con ECG meticolosamente ottenuti e pazienti ben fenotipizzati, la loro applicazione agli ECG ottenuti nella pratica clinica di routine in contesti del mondo reale potrebbe essere scarsa. Anche se i modelli potrebbero avere buoni risultati in termini di caratteristiche di prestazione individuali, queste prestazioni non sempre si traducono in informazioni cliniche significative e attuabili. Ad esempio, i test di screening per condizioni molto rare potrebbero essere limitati da un basso valore predittivo se applicati a popolazioni con bassa probabilità di pre-test della malattia. Inoltre, anche se un algoritmo ha buone capacità di valutare uno stato di malattia, se queste informazioni non si aggiungono ad altri dati prontamente disponibili (come età, sesso e comorbidità), l'algoritmo aggiungerà molto poco alla stratificazione del rischio clinico. Come per la maggior parte degli altri strumenti basati su IA, lo sviluppo di modelli AI-ECG richiede grandi set di dati per la formazione, la convalida e i test. In alcuni casi, potrebbero essere necessarie collaborazioni multicentriche per assemblare le dimensioni del campione necessarie per lo sviluppo di modelli ad alta fedeltà. Il vero potenziale dell'IA deep learning e machine learning applicata all'onnipresente ECG a 12 derivazione si sta via via realizzando. L'utilità dell'IA-ECG viene dimostrata come uno strumento per un'interpretazione completa dell'ECG, ma anche come un potente strumento per la fenotipizzazione della salute e della malattia cardiaca che può essere applicato nel punto di cura. L'implementazione dell'IA-ECG è ancora agli inizi, ma un'agenda di indagine clinica in continua crescita determinerà il valore aggiunto di questi strumenti di intelligenza artificiale, la loro implementazione ottimale nell'arena clinica e le loro implicazioni sfaccettate e finora in gran parte imprevedibili. Come per qualsiasi strumento medico, l'AI-ECG deve essere controllato, convalidato e verificato e i medici devono essere addestrati per usarlo correttamente, ma quando integrato nella pratica medica, l'AI-

ECG potrebbe rappresentare una promessa per migliorare la diagnosi e cure cliniche.

Bibliografia/Sitografia

- (1) <https://www.humanitas.it/enciclopedia/anatomia/apparato-cardiocircolatorio/cuore/>
- (2) <https://www.dimensioneinfermiere.it/anatomia-del-cuore-riassunto-per-infermieri-morfologia-posizione-e-orientamento/>
- (3) <http://ebook.scuola.zanichelli.it/sadavabiologiablu/il-corpo-umano/1-apparato-cardiovascolare-e-il-sangue/il-cuore-e-il-motore-dell-apparato-cardiovascolare/il-ciclo-cardiaco-il-cuore-si-contrae-ritmicamente-e-spontaneamente#>
- (4) <https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/disturbi-dell-apparato-cardiovascolare/esami-e-procedure-cardiovascolari/elettrocardiografia>
- (5) https://www.collegiovolta.org/images/carini_02_2017.pdf
- (6) https://www.collegiovolta.org/images/carini_02_2017.pdf
- (7) https://bioetica.governo.it/media/4034/6-intelligenza-artificiale_misto-cnbcnbbsv_it.pdf
- (8) <https://www.ionos.it/digitalguide/online-marketing/marketing-sui-motori-di-ricerca/deep-learning-vs-machine-learning/>
- (9) W. S. McCulloch and W. Pitts: “A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity”, *Bulletin of Mathematical Biophysics* **5** (1943) 115.
- (10) A. G. Barto, R. Sutton, and W. Anderson: “Neuronlike Adaptive Elements That Can Solve Difficult Learning Control Problems”, *IEEE Transactions on Systems, Man and Cybernetics* **13** (1983) 834.
- (11) Rumelhart D. E., Hinton G. E., and Williams R. J.: “Learning representations by back-propagating errors”, *Nature* **323** (1986) 533.
- (12) Bamber, 1975; Zweig e Campbell, 1993].<http://www.hyperlabs.net/neurale/introduzione/06.html>
- (13) <http://www.hyperlabs.net/neurale/introduzione/05.html>
- (14) <https://www.nature.com/articles/s41569-020-00503-2#Sec3>
- (15) Redfield, M. M. et al. Onere della disfunzione ventricolare sistolica e diastolica nella comunità: apprezzare la portata dell'epidemia di insufficienza cardiaca. *JAMA* **289**, 194–202 (2003).

- (16) Semsarian, C., Ingles, J., Maron, M. S. & Maron, B. J. Nuove prospettive sulla prevalenza della cardiomiopatia ipertrofica. *J. Am. Coll. Cardiol.* **65**, 1244-1254 (2015).
- (17) McLeod, C. J. et al. Esito di pazienti con cardiomiopatia ipertrofica e un elettrocardiogramma normale. *J. Am. Coll. Cardiol.* **54**, 229–233 (2009)
- (18) Ferreira, J. P. et al. Anomalie del potassio nell'insufficienza cardiaca: revisione dello stato dell'arte JACC. *J. Am. Coll. Cardiol.* **75**, 2836–2850 (2020).
- (19) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8127001/>
- (20) Attia ZI, Kapa S, Lopez-Jimenez F, McKie PM, Ladewig DJ, Satam G, Pellikka PA, Enriquez-Sarano M, Noseworthy PA, Munger TM, Asirvatham SJ, Scott CG, Carter RE, Friedman PA. Screening per la disfunzione contile cardiaca utilizzando un elettrocardiogramma abilitato all'intelligenza artificiale. *Nat Med* 2019;25:70–74.
- (21) Siontis KC, Noseworthy PA, Attia ZI, Friedman PA. Elettrocardiografia potenziata dall'intelligenza artificiale nella gestione delle malattie cardiovascolari. *Nat Rev Cardiol* 2021;18:465–478.
- (22) Betti I, Castelli G, Barchielli A, Beligni C, Boscherini V, De Luca L, Messeri G, Gheorghide M, Maisel A, Zuppiroli A. Il ruolo del peptide natriuretico PRO-brain N-terminale e dell'ecocardiografia per lo screening della disfunzione ventricolare sinistra asintomatica in una popolazione ad alto rischio di insufficienza cardiaca. Lo studio PROBE-HF. *J Card Fail* 2009;15:377–384.
- (23) Cho J, Lee BT, Kwon J-M, Lee Y, Park H, Oh B-H, Jeon K-H, Park J, Kim K-H. Algoritmo di intelligenza artificiale per lo screening dell'insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta utilizzando l'elettrocardiografia. *ASAIO J* 2021;67:314–321.
- (24) Drezner JA, Ackerman MJ, Anderson J, Ashley E, Asplund CA, Baggish AL, Börjesson M, Cannon BC, Corrado D, DiFiori JP, Fischbach P, Froelicher V, Harmon KG, Heidbuchel H, Marek J, Owens DS, Paul S, Pelliccia A, Prutkin JM, Salerno JC, Schmied CM, Sharma S, Stein R,

- Vetter VL, Wilson MG. Interpretazione elettrocardiografica negli atleti: i "criteri di Seattle". *Br J Sports Med* 2013;47:122–124.
- (25) Rahman QA, Tereshchenko LG, Kongkatong M, Abraham T, Abraham MR, Shatkay H. Utilizzando la classificazione del battito cardiaco basata su ECG per l'identificazione della cardiomiopatia ipertrofica. *IEEE Trans Nanobiosci* 2015;14:505–512.
- (26) Drezner JA, Ackerman MJ, Anderson J, Ashley E, Asplund CA, Baggish AL, Börjesson M, Cannon BC, Corrado D, DiFiori JP, Fischbach P, Froelicher V, Harmon KG, Heidbuchel H, Marek J, Owens DS, Paul S, Pelliccia A, Prutkin JM, Salerno JC, Schmied CM, Sharma S, Stein R, Vetter VL, Wilson MG. Interpretazione elettrocardiografica negli atleti: i "criteri di Seattle". *Br J Sports Med* 2013;47:122–124.
- (27) Tison GH, Zhang J, Delling FN, Deo RC. Profili ECG dei pazienti automatizzati e interpretabili per il rilevamento, il monitoraggio e la scoperta della malattia. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2019;12:e005289.
- (28) Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL; ESC Scientific Document Group. Linee guida ESC 2020 per la diagnosi e la gestione della fibrillazione atriale sviluppate in collaborazione con l'Associazione europea per la chirurgia cardio-toracica (EACTS): la task force per la diagnosi e la gestione della fibrillazione atriale della Società europea di cardiologia (ESC). Sviluppato con il contributo speciale della European Heart Rhythm Association (EHRA) dell'ESC. *Eur Heart J* 2021;42:373–498.
- (29) Sanna T, Diener HC, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, Rymer MM, Thijs V, Rogers T, Beckers F, Lindborg K, Brachmann J. Ictus criptogenico e fibrillazione atriale sottostante. *N Engl J Med* 2014;370:2478–2486.
- (30) Liberatore B. Un algoritmo AI-ECG per il rischio di fibrillazione atriale: passi verso l'implementazione clinica. *Lancet* 2020;396:236

- (31) Christopoulos G, Graff-Radford J, Lopez CL, Yao X, Attia ZI, Rabinstein AA, Petersen RC, Knopman DS, Mielke MM, Kremers W, Vemuri P, Siontis KC, Friedman PA, Noseworthy PA. Intelligenza artificiale-elettrocardiografia per prevedere la fibrillazione atriale incidente: uno studio basato sulla popolazione. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2020;13:e009355
- (32) Tison GH, Sanchez JM, Ballinger B, Singh A, Olgin JE, Pletcher MJ, Vittinghoff E, Lee ES, Fan SM, Gladstone RA, Mikell C, Sohoni N, Hsieh J, Marcus GM. Rilevamento passivo della fibrillazione atriale utilizzando uno smartwatch disponibile in commercio. *JAMA Cardiol* 2018;3:409–416.
- (33) Ko WY, Siontis KC, Attia ZI, Carter RE, Kapa S, Ommen SR, Demuth SJ, Ackerman MJ, Gersh BJ, Arruda-Olson AM, Geske JB, Asirvatham SJ, Lopez-Jimenez F, Nishimura RA, Friedman PA, Noseworthy PA. Detection of hypertrophic cardiomyopathy using a convolutional neural network-enabled electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:722–733.
- (34) Attia ZI, Harmon DM, Behr ER, Friedman PA. Application of artificial intelligence to the electrocardiogram. *Eur Heart J*. 2021 Dec 7;42(46):4717-4730. doi: 10.1093/eurheartj/ehab649. PMID: 34534279; PMCID: PMC8500024.
- (35) Ricci Gloria, *Studio delle differenze di genere nell'alternanza elettrocardiografica nei pazienti con defibrillatore impiantato* [Corso di Laurea in Ingegneria Biomedica]; Università Politecnica delle Marche AA 2021/2022
- (36) <https://stock.adobe.com/it/images/pericardial-membranes-and-layers-of-the-heart-wall/500136861>
- (37) <https://medicinaonline.co/2017/03/02/differenza-tra-cuore-destro-e-sinistro/>
- (38) https://online.scuola.zanichelli.it/sadavalanuovabiologiablufiles/ppt-plus/pdf/Sadava_nuovaBiologiaBlu_plus_capC2.pdf

- (39) <https://www.clinicaritmo.com.br/tratamentos/implante-de-marcapasso/>
- (40) <https://www.msmanuals.com/it/professionale/multimedia/image/poteniale-dazione-cardiaco>
- (41) https://documen.site/download/focus-clinici-13_pdf
- (42) Lepore Francesco, *Filtraggio del segnale ECG per la rimozione del rumore e metodo LMS* [Corso di Laurea in Ingegneria Biomedica]; Università degli Studi di Padova AA 2021/2022
- (43) <https://it.my-ekg.com/considerazioni-general/derivazioni-ecg.html>
- (44) <https://it.wikipedia.org/wiki/Elettrocardiogramma>
- (45) Roberta Calore, *Controlli di sicurezza, verifiche funzionali e modalità operative dell'Elettrocardiografo* [Corso di Laurea in Ingegneria Biomedica]; Università degli Studi di Padova AA 2009/2010
- (46) Umberto Maraglino, *Identificazione di oggetti di immagine mediante deep learning a supporto della navigazione di un UAV* [Corso di Laurea in Ingegneria Informatica e dell'Automazione]; Università Politecnica delle Marche AA 2021/2022
- (47) Giorgio Buttazzo, *'L'Importanza della Matematica nell'Era Tecnologica'*, Laboratorio di Sistemi in Tempo Reale – Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa 2016
- (48) Giorgio Buttazzo, *'Reti Neurali in grado di apprendere'*, Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa 2020
- (49) Siontis, K.C., Noseworthy, P.A., Attia, Z.I. *et al.* Artificial intelligence-enhanced electrocardiography in cardiovascular disease management. *Nat Rev Cardiol* , 465–478 (2021)
- (50) Attia ZI, Harmon DM, Behr ER, Friedman PA. Application of artificial intelligence to the electrocardiogram. *Eur Heart J*. 2021 Dec 7;42(46):4717-4730. doi: 10.1093/eurheartj/ehab649. PMID: 34534279; PMCID: PMC8500024