

---

# POLITECNICO DI TORINO

**Corso di Laurea Magistrale**

**in Ingegneria Biomedica**

Tesi di Laurea Magistrale

**Generative Adversarial Network e Deep Neural Network  
per la generazione e la classificazione di segnali  
vibrometrici Laser Doppler**



**Relatore**

Prof. Filippo Molinari

**Co-relatore**

Ing. Silvia Seoni

**Candidato**

Giuseppe Calia

Anno 2022

---

*Alla perseveranza e al sacrificio*

---

---

---

# SOMMARIO

CAPITOLO 1 .....	7
INTRODUZIONE .....	7
CAPITOLO 2 .....	10
2.1 APPARATO CARDIOCIRCOLATORIO .....	10
2.2 ELETTROFISIOLOGIA DEL CUORE .....	12
2.2.1 IL SISTEMA DI CONDUZIONE.....	13
2.2.2 L'ELETTROCARDIOGRAMMA.....	13
2.3 I VASI SANGUIGNI .....	16
2.4 LA "STIFFNESS" ARTERIOSA .....	18
2.5 LA VELOCITA' DELL'ONDA PRESSORIA .....	19
CAPITOLO 3 .....	25
3.1 LA GENERATIVE ADVERSARIAL NETWORK .....	25
3.2 L'UNITA' LONG SHORT-TERM MEMORY .....	28
3.3 DROPOUT LAYER.....	32
3.4 CONVOLUTIONAL E MAX-POOLING LAYER.....	33
3.5 CONTROLLO DI QUALITA' DEI SEGNALI .....	34
CAPITOLO 4 .....	36
4.1 MATERIALI .....	36
4.2 ESECUZIONE DEL METODO .....	39
4.1.1 PRE-PROCESSING DEI DATI.....	39
4.1.2 IMPLEMENTAZIONE DELLA RETE GENERATIVA .....	45
4.1.3 TEMPLATE MATCHING.....	51
4.1.4 BEAT QUALITY ASSESSMENT .....	53
CAPITOLO 5 .....	57

---

5.1 RISULTATI .....	57
5.1.1 GENERAZIONE SEGNALI CAROTIDEI.....	60
5.1.2 CLASSIFICAZIONE SEGNALI CAROTIDEI.....	63
5.1.2 GENERAZIONE SEGNALI FEMORALI.....	66
5.1.4 CLASSIFICAZIONE SEGNALI FEMORALI.....	69
CAPITOLO 6.....	73
6.1 DISCUSSIONE.....	73
CAPITOLO 7.....	75
7.1 CONCLUSIONI.....	75
BIBLIOGRAFIA .....	77
RINGRAZIAMENTI.....	85

---

---

---

# CAPITOLO 1

## INTRODUZIONE

Lo sviluppo tecnologico dell'informatica, ormai in costante ascesa dalla comparsa dei primi calcolatori negli anni '40, non poteva non includere il settore biomedicale. L'ingegneria biomedica, proprio per la sua correlazione con il miglioramento della qualità di vita dell'essere umano, è sempre alla ricerca delle migliori tecnologie in grado di acquisire, trattare ed elaborare dati di importanza sanitaria. Questo connubio, oggi stabilmente definito "bioinformatica", è uno strumento con potenzialità mai viste prime, soprattutto per la capacità di elaborare segnali ed immagini biomedicali.

Le reti neurali artificiali (ANN) sono una famiglia di derivati della bioinformatica. Sono nati sul modello del cervello umano e delle sue capacità di attivare regioni specifiche di neuroni in base a ciò che apprende dall'esterno, classificando gli stimoli in modo da riconoscere gli stessi che riceverà nel tempo. Quindi, una rete neurale emula sul piano matematico questo comportamento:

1. Viene in contatto con segnali in ingresso (stimoli esterni)
2. Elabora le informazioni (attivazione dei neuroni)
3. Esprime in output un giudizio (riconoscimento e/o classificazione)

Grazie a questo strumento, è possibile rivelare i collegamenti puramente matematici che esternamente non è possibile cogliere tra i vari campioni di un database medicale. Oggi è più semplice comprendere, classificare, dividere in cluster e trattare segnali biomedicali, con uno scopo ancora più importante: apprendere per prevenire.

Ed è proprio per la prevenzione che nascono le reti di intelligenza artificiale più evolute: le Generative Adversarial Networks o "GAN". Allo stato attuale, la GAN è impiegata per generare dati sintetici quali, ad esempio, volti umani di persone inesistenti.

La carenza di dataset, l'enorme quantità di dati necessari per allenare reti neurali, nonché i costi per acquisirli, ha spinto la comunità scientifica a proporre soluzioni ben più

---

vantaggiose quale, ad esempio, la generazione di informazioni sintetiche che ricalchino ed emulino fedelmente le caratteristiche reali.

Dal punto di vista architetturale, una rete neurale GAN ha bisogno di due moduli fondamentali: un generatore ed un discriminatore come in figura 1.

Il generatore (G) tenta di produrre un'immagine o un segnale a partire da uno spazio random ( $z$ ). Il risultato del generatore viene posto sotto l'attento esame del discriminatore (D) il quale, dopo aver appreso le caratteristiche intrinseche dei dati reali, esprime un giudizio riguardo i dati generati. Il giudizio, tramite back-propagation, torna al generatore, il quale cerca di migliorarsi per generare dati sempre più realistici. Alla fine del processo di addestramento, il generatore avrà capito come ingannare il discriminatore tramite dati finemente realistici.

Allenare una rete neurale per scopi diagnostici in larga scala sull'intera popolazione, significa avere a disposizione milioni di dati, da acquisire teoricamente secondo i metodi tradizionali. In questo lavoro di tesi, i dati in possesso provengono da acquisizioni Laser Doppler Vibrometry (LDV) di onde pressorie in sedi femorale e carotidea. I segnali LDV possono essere utilizzati per la stima della Pulse Wave Velocity (PWV), un indice clinico utile a valutare l'elasticità e l'integrità funzionale dei vasi sanguigni tramite la velocità di conduzione dell'onda pressoria. Affinchè questi segnali siano utilizzabili per i fini diagnostici descritti, occorre averne disponibili non solo in numero elevato, ma anche di buona qualità generale. Più di 2/3 del dataset, invece, contiene segnali di scarsa qualità, inutilizzabili quindi ai fini dell'addestramento o per la validazione di algoritmo per l'estrazioni di parametri clinici.

La Generative Adversarial Network proposta in questo lavoro ha come obiettivo proprio la generazione di segnali LDV aventi qualità soddisfacente, sia per la misurazione della PWV, sia per l'addestramento di altri algoritmi per aumentare l'accuratezza della misura. La Deep Neural Network, invece, viene proposta come soluzione alla problematica del quality assessment, con l'obiettivo di fungere da validatore real-time della qualità del segnale acquisito.

Le fasi del lavoro sono state:

- 
- Divisione del dataset
  - Implementazione della GAN e generazione di segnali
  - Validazione dei segnali generati attraverso l'algoritmo di Template Matching
  - Implementazione di un classificatore automatico Deep Neural Network per la qualità dei segnali
  - Classificazione di segnali reali
  - Classificazione di segnali reali con aggiunta di segnali sintetici nel training set

---

## CAPITOLO 2

### 2.1 APPARATO CARDIOCIRCOLATORIO

L'apparato cardiocircolatorio è costituito da due fasi come in figura 2:

- Il cuore
- I vasi, distinti in arterie e vene

Il cuore è l'organo motore della circolazione sanguigna. È situato nel mediastino anteriore sotto lo sterno ed è formato da quattro cavità:

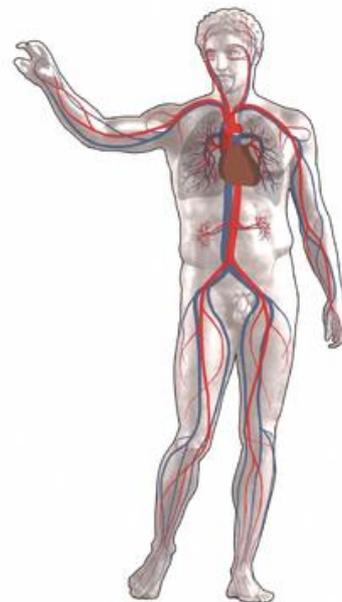
- Due atri, destro e sinistro
- Due ventricoli, destro e sinistro

Un cuore umano pesa mediamente 300 grammi ed è strutturalmente formato da 3 strati, ordinati dal più interno al più esterno:

1. Endocardio
2. Miocardio
3. Epicardio

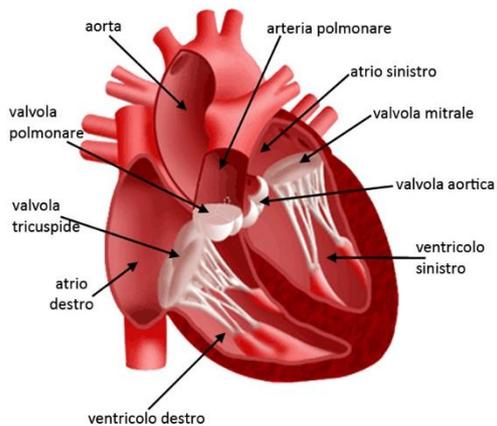
L'endocardio è costituito da cellule epiteliali pavimentose che entrano in contatto diretto con il sangue. Lo strato prevalente risulta essere il miocardio, formato per il 70% da cellule muscolari miste e per il restante 30% da vasi e tessuto connettivo. Il miocardio è il principale responsabile della contrazione cardiaca e risulta essere più spesso nel ventricolo sinistro, proprio perché la gittata per raggiungere tutti i vasi periferici deve essere maggiore. Infine, l'epicardio entra in contatto con un tessuto detto pericardio, con una struttura a doppio foglio nel mezzo del quale è presente il liquido pericardico, fondamentale lubrificante naturale. Il pericardio ha un ruolo contenitivo per evitare sovradistensioni cardiache durante le fasi di rilassamento.

Per delimitare gli spazi all'interno del cuore vi sono alcune valvole:



*Figura 1. Schema di apparato cardiocircolatorio*

- Valvola tricuspide tra atrio e ventricolo destro
- Valvola mitrale tra atrio e ventricolo sinistro
- Due valvole semilunari alla base di arteria polmonare ed aorta, con il compito di impedire l'instaurarsi di un flusso retrogrado



*Figura 2. Il cuore in sezione frontale*

Atrio e ventricolo dello stesso lato sono in continuità, mentre, in condizioni di normale fisiologia, non è consentita comunicazione tra i due atri o tra i due ventricoli.

La parte destra del cuore è responsabile della piccola circolazione, un circuito chiuso comunicante con i polmoni. L'atrio destro si carica di sangue deossigenato dalle vene cave superiore e inferiore. Quindi, il sangue passa

attraverso la valvola tricuspide nel ventricolo destro, dal quale viene pompato verso i polmoni lungo le arterie polmonari, affinché possa rilasciare l'anidride carbonica. Qui il sangue può catturare nuovamente l'ossigeno a livello degli alveoli polmonari e, attraverso le vene polmonari, tornare nell'atrio sinistro del cuore.

L'emi-cardio sinistro è delegato alla circolazione sistemica. Il sangue ossigenato attraversa la valvola mitrale dall'atrio sinistro al ventricolo sinistro, la cui contrazione spinge il sangue verso l'aorta, lungo la fitta rete di vasi in tutto il corpo.

---

## 2.2 ELETTROFISIOLOGIA DEL CUORE

Come accennato in precedenza, il battito cardiaco è regolato da due rami del sistema nervoso autonomo. Tuttavia, l'impulso di contrazione nasce autonomamente e ritmicamente in un aggregato di cellule muscolari poste all'interno dell'atrio destro: *il nodo seno-atriale*. Le cellule del nodo sono in grado di auto-depolarizzarsi senza l'aiuto di uno stimolo nervoso, funzionando da vero e proprio pacemaker naturale.

1. La depolarizzazione parte da un valore netto di circa -60 mV. In questa fase, i canali detti "fun"  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  sono aperti, permettendo un aumento lento e costante di potenziale d'azione. Il  $\text{Na}^+$  in entrata è sempre superiore al  $\text{K}^+$  in uscita, il che provoca il suddetto aumento lineare.
2. Il lento aumento di potenziale provoca la chiusura dei canali "fun" e l'apertura dei canali per il  $\text{Ca}^{2+}$ . L'ingresso di  $\text{Ca}^{2+}$  da continuità al processo di depolarizzazione fino al raggiungimento di un valore soglia, tipicamente intorno ai -40 mV.
3. A questa soglia di potenziale, vi è un'apertura massiccia di ulteriori canali  $\text{Ca}^{2+}$  dipendenti dal voltaggio. Questo provoca una salita repentina di potenziale verso il picco massimo di voltaggio.
4. Il punto di massimo potenziale corrisponde alla chiusura di canali per  $\text{Ca}^{2+}$  e l'apertura di quelli per il  $\text{K}^+$ . L'ingresso di potassio ripolarizza la membrana fino al voltaggio iniziale per poi ripartire con lo stesso ciclo.

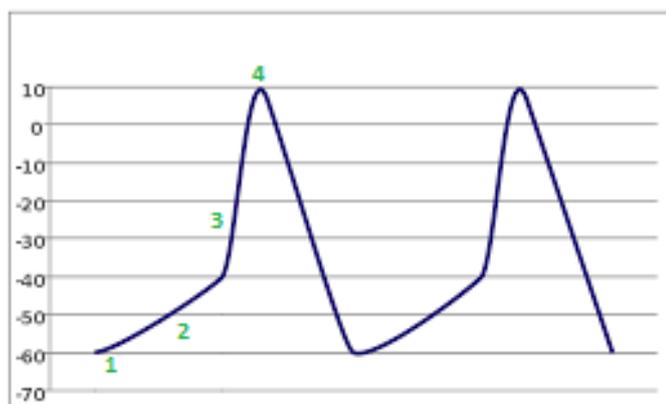


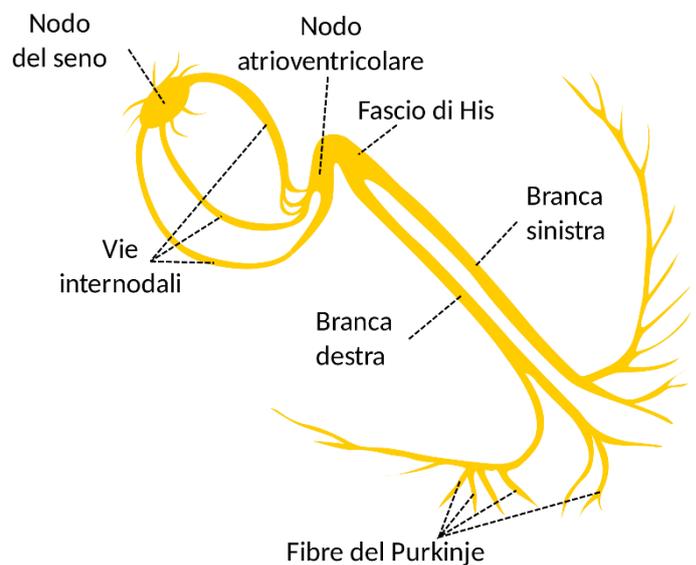
Figura 3. Potenziale d'azione delle cellule nel nodo senoatriale

---

### 2.2.1 IL SISTEMA DI CONDUZIONE

La conduzione elettrica nel cuore origina, come già detto, all'interno del nodo senoatriale (SA), anche noto come nodo di Keith-Flack in onore degli scopritori. L'innervazione a livello del nodo senoatriale ha solamente un ruolo di regolazione del ritmo. L'impulso creatosi viene trasmesso, tramite vie internodali, ad un secondo nodo, detto nodo atrioventricolare (AV) o di Aschoff-Tawara. Le cellule costituenti questo nodo sono dello stesso tipo del nodo precedente e svolgono un importante ruolo: rallentare la velocità dell'impulso. Per ottenere un pompaggio efficiente, l'atrio deve contrarsi prima del ventricolo in modo da permettere al sangue di cambiare camera e raggiungere la circolazione sistemica. La contrazione prematura atriale è favorita proprio dal rallentamento della velocità di conduzione a livello del nodo AV, il quale introduce un ritardo temporale di circa 160 ms.

La conduzione procede lungo il fascio muscolare modificato di Paladino-His all'interno della parete intraventricolare. Una volta raggiunto l'apice inferiore del cuore, la conduzione passa ad un sistema di cellule muscolari fittamente ramificate note come fibre del Purkinje. Le ramificazioni penetrano all'interno del miocardio ventricolare, formando innumerevoli contatti sinaptici con le cellule muscolari in modo da diffondere equamente il segnale e produrre una contrazione ventricolare omogenea.



*Figura 4. Sistema di conduzione all'interno del cuore*

### 2.2.2 L'ELETTROCARDIOGRAMMA

La regolare attività elettrica del cuore può facilmente essere monitorata in maniera sicura e non invasiva grazie all'elettrocardiogramma (ECG). Ogni singola fibra del miocardio può essere vista sul piano elettrico come un dipolo. In condizioni di riposo,

non ci sarà nessuna caduta di potenziale tra le sue estremità ma, in seguito al passaggio del potenziale d'azione, la fibra produce un vettore elettrico dipolare con propri verso, direzione e modulo. La somma vettoriale istantanea di tutti questi vettori produce il cosiddetto vettore cardiaco, ovvero quello che l'elettrocardiografo misura. Il primo elettrocardiografo per uso clinico fu brevettato da Einthoven nel 1913.

Allo stato attuale, l'elettrocardiografo si avvale di 10 elettrodi per il calcolo di 12 potenziali o derivazioni. Nello specifico:

- Tre elettrodi sono posti su polso destro, polso sinistro e caviglia sinistra a formare il cosiddetto “triangolo di Einthoven”, un triangolo equilatero ideale con al centro il cuore. Questi elettrodi forniscono tre derivazioni bipolari chiamate  $V_I$ ,  $V_{II}$ ,  $V_{III}$ , che corrispondono ad una differenza di potenziale tra due elettrodi.

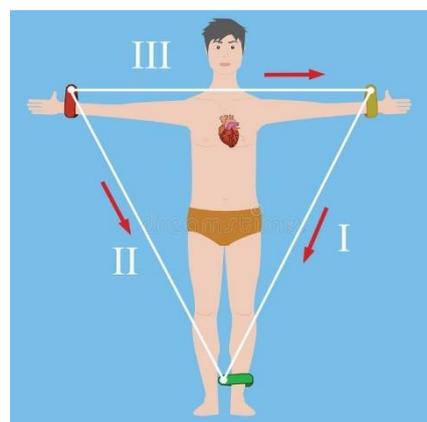


Figura 5. Schema del triangolo di Einthoven

Dagli stessi tre elettrodi sono calcolate ulteriori tre derivazioni unipolari dette “derivazioni di Goldberg”:  $aVL$ ,  $aVR$ ,  $aVF$ . In questo caso il potenziale misurato è quello tra il punto in cui è situato l'elettrodo e un potenziale di

riferimento dato dalla media degli altri due. Quindi, da tre elettrodi vengono estratte sei derivazioni che esplorano le proiezioni del vettore cardiaco istantaneo sul piano frontale;

- Un elettrodo è posto sulla caviglia destra senza un fine pratico per la misurazione. È il punto con potenziale di terra per l'aumento del rapporto segnale-rumore (SNR);
- Sei elettrodi misurano sei derivazioni unipolari situate sul piano orizzontale. Queste derivazioni si chiamano “precordiali di Wilson” poiché sono situate nelle vicinanze del cuore, sopra gli spazi

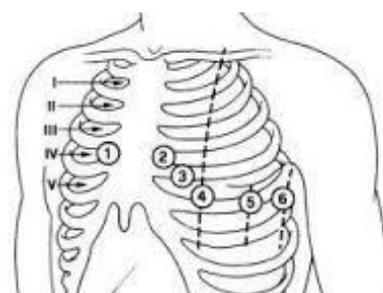
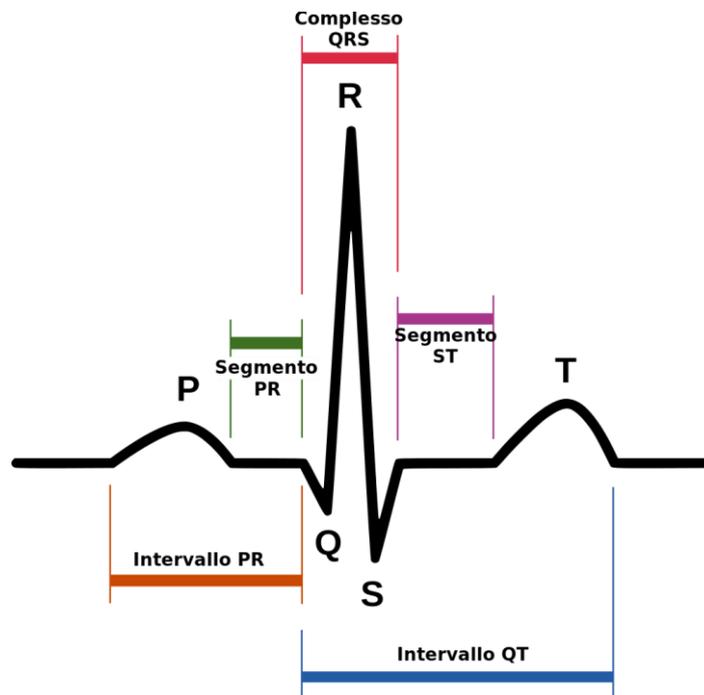


Figura 6. Posizionamento degli elettrodi precordiali. I numeri romani indicano le costole.

---

intercostali. Sono indicate come  $V_1, V_2, V_3, V_4, V_5, V_6$ .

L'elettrocardiografo è la macchina utilizzata per convertire l'energia elettrica delle derivazioni in energia meccanica per muovere un'asta con punta scrivente. Durante un ECG, l'asta scrivente riporta su una carta millimetrata i voltaggi in ingresso. La deflessione dell'asta è direttamente proporzionale alla tensione in ingresso, mentre la carta scorre ad una velocità di circa 25 mm/s. Si forma così un piano tempo-voltaggio.



*Figura 7. Elettrocardiogramma di un ciclo cardiaco*

In un tracciato elettrocardiografico è possibile individuare tratti caratteristici utili ai fini diagnostici, che esprimono quanto avviene in contemporanea all'interno del cuore.

Questi elementi sono:

1. Onda P, corrisponde alla depolarizzazione del nodo SA e alla contrazione degli atri;
2. Segmento PR, tempo in cui l'impulso passa dal nodo SA al nodo AV;
3. Complesso QRS, corrisponde alla depolarizzazione dei ventricoli e, quindi, alla loro contrazione;

4. Segmento ST, intervallo temporale isoelettrico in cui le fibre ventricolari sono ancora completamente depolarizzate, senza episodi elettrici rilevabili;
5. Onda T, ripolarizzazione delle fibre ventricolari;

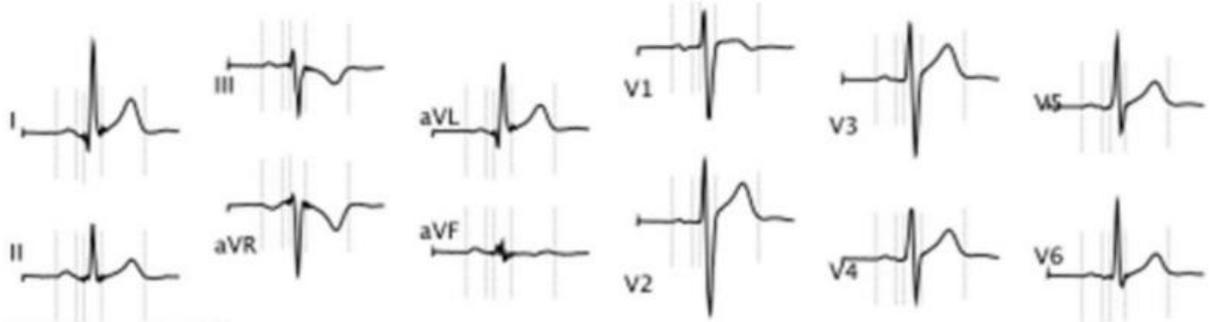


Figura 8. Tracciato ECG delle diverse derivazioni

Un'alterazione del tracciato, così come la visibilità o meno di questi elementi, è un indicatore valido di stati patologici a carico del cuore.

## 2.3 I VASI SANGUIGNI

Come precedentemente accennato, il trasporto del sangue a tutti i tessuti del corpo è affidato al sistema dei vasi. Con circa 100.000 chilometri di estensione, i vasi permettono lo scambio di gas e nutrienti dalla macro-scala alla micro-scala. La prima divisione netta riguarda la direzione del flusso. I vasi che trasportano sangue ossigenato si dicono *arterie*, mentre quelli che trasportano sangue ricco di anidride carbonica si chiamano *vene*.

La struttura di arterie e vene è pressoché simile. Esse, infatti, sono formate da tre strati principali:

1. Tonaca intima, strato formato da cellule endoteliale direttamente a contatto con il flusso sanguigno, poggiate su una sottile membrana basale;
2. Tonaca media, lo strato più spesso del vaso contenente fibre muscolari, elastiche, collagene e tessuto connettivo, poste lungo la direzione circolare del vaso.

- 
3. Tonaca avventizia, strato esterno formato da fibre collagene orientate secondo l'asse del vaso.

Le arterie, a differenza delle vene, hanno pareti spesse ed elastiche per contenere la pressione del sangue spinto dal cuore. Si definiscono arterie di grande, medio e piccolo calibro quando il diametro è, rispettivamente, superiore a 7,5 millimetri, compreso tra 7,5 e 2,5 millimetri, inferiore a 2,5 millimetri. La dimensione più piccola spetta ai capillari, teatro diretto dello scambio di nutrienti e gas, costituiti solamente da uno strato di cellule endoteliali, il cui lume permette il passaggio di un solo globulo rosso per volta.

Le arterie di grande calibro sono le prime coinvolte dalla forte gittata del cuore e, di conseguenza, sono anche quelle con più contenuto di fibre elastiche che permettano al lume di dilatarsi per raccogliere quanto più sangue possibile, per poi propagare in periferia l'onda pressoria e di flusso impresse a monte. Man mano che il diametro delle arterie diminuisce, il contenuto di elastina decresce mentre aumentano le fibre muscolari. Questo cambio di struttura permette di trasformare gradualmente, lungo l'albero arterioso, il flusso pulsatile in uscita dal cuore in flusso continuo e stazionario a livello capillare. Sono situate in profondità vicino alle ossa, poiché una loro lesione può provocare gravi emorragie. Le vene, al contrario, sono vasi tendenzialmente meno elastici e con pareti meno robuste. Infatti, esse non subiscono direttamente la pressione impartita dal cuore e si avvalgono di valvole dette "a nido di rondine" per impedire al flusso che torna al cuore di procedere nel verso opposto, spinto dalla forza di gravità.

Dunque, l'elasticità delle arterie è un elemento di fondamentale importanza per la corretta reologia del sangue dal cuore ai capillari.

---

## 2.4 LA “STIFFNESS” ARTERIOSA

Durante la sistole ventricolare, un grande volume di sangue viene spinto con forza all'interno dell'aorta. Le proprietà elastiche dell'aorta le permettono di reggere questo sforzo grazie alla dilatazione. Infatti, un volume eiettato quasi istantaneamente in un punto nell'aorta ne causa la dilatazione, con conseguente aumento dello stato di tensione della parete. La dilatazione funge da molla poiché, con il ritorno allo stato di deformazione originale, il sangue viene spinto lungo tutto l'albero arterioso. Non a caso, quindi, si parla di modulo elastico arterioso come la capacità intrinseca del vaso di propagare l'onda pressoria. Quest'onda, detta “onda sfigmica” o “onda di polso”, viaggia lungo le pareti delle arterie ad una velocità notevolmente superiore a quella del sangue nel lume e, al pari di un'onda acustica, possiede le seguenti caratteristiche:

1. È l'insieme di un'onda incidente ed un'onda riflessa
2. Può essere analizzata sia nel dominio del tempo che in quello della frequenza

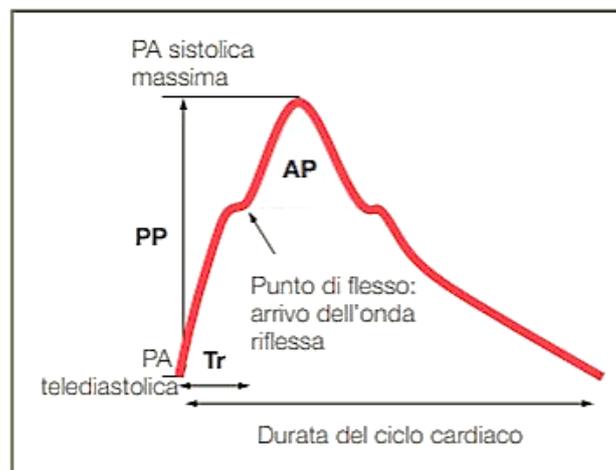


Figura 9. Onda sfigmica

La morfologia dell'onda sfigmica segue temporalmente quanto avviene all'interno delle arterie centrali come l'aorta. La prima parte di salita dell'onda avviene durante la sistole ventricolare, con l'immissione di sangue all'interno dell'aorta e l'aumento di pressione che questo comporta. Intanto l'onda giunge ad una biforcazione arteriosa, la quale riflette parte dell'onda nel verso opposto. Il punto di flesso indica proprio la “collisione” tra onda incidente ed onda riflessa dopo un intervallo temporale (Tr), con aumento del

---

valore nominale pressorio (AP). La sigla PP indica la pressione differenziale tra sistole e diastole raggiunta dall'onda pressoria. La fase discendente comincia con la diminuzione di sangue che arriva in arteria, fino al completamente della sistole in corrispondenza del secondo punto di flesso o “dicrotic notch”, causato dalla chiusura della valvola aortica sotto la pressione del flusso retrogrado. La seguente fase discendente completa la diastole cardiaca, con il sangue che passa dagli atri ai ventricoli.

I crescenti studi sulla rigidità arteriosa hanno permesso di dimostrare la sua importanza nello sviluppo di patologie a carico delle arterie, per cui la comunità scientifica ha portato sotto i riflettori questa grandezza. La rigidità, e di conseguenza la pressione arteriosa, non sono un semplice elemento passivo del sistema, ma un fattore contributivo nei processi patogenetici.

In linea teorica, la rigidità rappresenta la pressione da applicare in un segmento arterioso al fine di ottenere una certa dilatazione. Dalla sola definizione è possibile dedurre che il metodo più accurato per misurare tale grandezza è anche il più invasivo: l'utilizzo di sensori che misurino l'andamento temporale del calibro del vaso e della pressione che agisce sul segmento in esame. Fortunatamente, esistono tecniche non invasive che hanno permesso lo sviluppo di questo campo di ricerca, in cui il “gold standard” è rappresentato dalla misura della velocità dell'onda sfigmica.

## 2.5 LA VELOCITA' DELL'ONDA PRESSORIA

Nelle applicazioni pratiche, la velocità dell'onda sfigmica (PWV) fornisce importanti informazioni circa lo stato di salute delle arterie, in particolare la rigidità arteriosa o “stiffness”. La relazione che lega la velocità dell'onda con la rigidità arteriosa è quella proposta nel 1878 dai due scienziati olandesi Moens [1][2] e Korteweg [3][4]:

$$PWV = \sqrt{\frac{E \times h}{\rho \times d}} \quad (1)$$

---

dove  $E$  indica il modulo elastico (di Young) del vaso arterioso,  $h$  lo spessore della parete,  $d$  il diametro del lume e  $\rho$  la densità del sangue. Sulla base di questa equazione è facile affermare che un'arteria più rigida si riflette in un aumento della velocità dell'onda sfigmica ed è ciò che accade, per esempio, al crescere dell'età di un individuo.

La PWV, essendo una velocità, è definita come la distanza percorsa dall'onda pressoria in un determinato intervallo temporale, e può essere misurata con diverse tecniche non invasive, che hanno da tempo soppiantato la misurazione effettuata con catetere invasivo a livello dell'arco aortico.

Tra le tecniche non invasive, quella sicuramente più utilizzata è la misurazione dello spostamento della cute causato dal passaggio sottopelle dell'onda pressoria in due sedi differenti del corpo umano. Nel caso specifico, la misura viene effettuata utilizzando due sensori di vario tipo [5] posti uno in corrispondenza dell'arteria carotide comune e l'altro in corrispondenza dell'arteria iliaca comune. Tra i dispositivi disponibili troviamo PulsePen® [6] costituito da un tonometro ed una unità per la registrazione ECG. Il tonometro serve per rilevare l'onda pressoria nelle sedi prossimale e distale, mentre l'ECG funge da riferimento temporale per l'estrapolazione del ritardo dell'onda. Complior® [7] si avvale invece di due sensori piezoelettrici per la rilevazione contemporanea dell'onda pressoria in sede femorale e carotidea, mentre il calcolo del ritardo tra le due onde avviene tramite cross-correlazione tra le due acquisizioni. SphygmoCor® [8] è composto da un sensore tonometrico che viene utilizzato per la registrazione dell'onda pressoria nelle due sedi in due differenti momenti. Anche questo dispositivo necessita di ECG per il calcolo del tempo di transito dell'onda da una sede all'altra. Ulteriori metodiche per la misura della PWV regionale rientrano nella tecnologia degli ultrasuoni [9] che, tramite effetto Doppler, registrano il flusso sanguigno nelle due sedi, sincronizzandosi con un ECG per il calcolo del tempo di transito. Questa stima carotideo-femorale della PWV viene comunemente denominata cf-PWV e rientra nella categoria più ampia di tecniche definite "regionali", dove si intende che la misurazione viene effettuata servendosi di due arterie differenti. Questo comporta alcuni svantaggi di cui parleremo in seguito alla definizione di parametri importanti della stima.

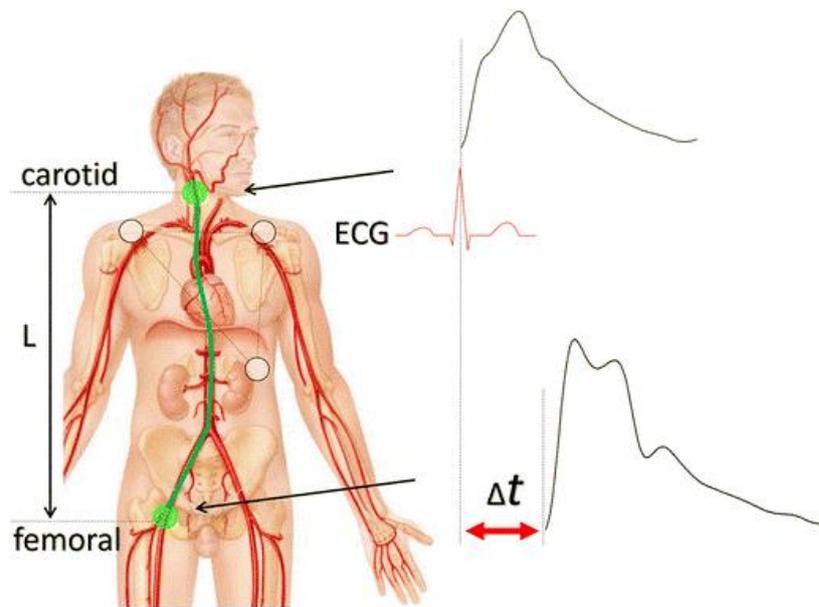


Figura 10. Schema di acquisizione dell'onda pressoria, con sincronizzazione rispetto ad ECG

L'altra macrocategoria di tecniche non invasive è definita "locale", poiché tutte le azioni necessarie all'estrapolazione dei parametri utili alla stima della PWV sono eseguite sullo stesso segmento di un'unica arteria. Quindi, i due punti di prelievo si trovano sul medesimo vaso. La rapidità con cui si muove l'onda pressoria può essere valutata su un breve segmento di arteria solamente grazie a dispositivi e/o tecniche con elevata risoluzione temporale, per acquisire correttamente l'onda a breve distanza temporale e spaziale. Comunemente, l'arteria carotide comune è il vaso su cui effettuare la stima. L'ecografia e la risonanza magnetica (MR) sono le due metodiche più impiegate: nel primo caso, la stima della PWV può essere effettuata dividendo i gradienti temporale e spaziale della variazione del diametro del vaso, entrambi calcolati con due sonde ultrasonografiche poste a piccola distanza sul vaso [10]. Altre metodiche [11], sfruttano gli ultrasuoni per registrare in tempo reale sia il diametro interno del vaso in esame che il flusso al suo interno, ricavando la PWV dividendo la variazione di flusso per la variazione dell'area del vaso in un ciclo cardiaco. Nel caso di MR, la PWV è stimata localmente lungo l'arco aortico [12], fornendo una stima notevolmente più accurata rispetto alle altre tecniche ma, allo stesso tempo, più costosa. Il grande vantaggio derivante da questa tecnica risiede nel fatto di poter calcolare la reale distanza percorsa

---

dall'onda pressoria all'interno dell'arco aortico: questo fattore porta ad una stima più affidabile della PWV

È giusto precisare che nessuna delle tecniche attuali fornisce delle misurazioni accurate e precise come quelle invasive, ma solamente delle stime, più o meno precise a seconda dei casi.

La misurazione dell'onda non è un compito semplice allo stato attuale, a causa della mancanza di standardizzazione nelle procedure di acquisizione e di elaborazione seguente. Infatti, è possibile misurare la velocità con differenti dispositivi in commercio al giorno d'oggi, ciascuno operante secondo propri standard. Jingping XU [13] enuncia come, utilizzando quattro diversi dispositivi, si producano quattro differenti misurazioni della PWV su uno stesso soggetto in esame. Questi errori di precisione sono causati principalmente da due fattori:

1. La stima della distanza tra i due elettrodi
2. La stima del tempo di transito da un punto di prelievo all'altro

Gli errori sulla stima della distanza riguardano quei dispositivi che misurano la PWV regionale come la cf-PWV. Infatti, non è possibile conoscere con esattezza la distanza che l'onda sfigmica percorre all'interno dell'albero arterioso. Il metodo comunemente accettato dalla comunità scientifica prevede la stima della distanza  $D_{stimata}$  come

$$D_{stimata} = 0,8 * D_{superficiale} \quad (2)$$

ricavata da prove empiriche [14] e definita il miglior compromesso.  $D_{superficiale}$  è la misura della distanza in linea d'aria tra i punti di prelievo sulla cute. Bisogna comunque specificare che la stessa misurazione della distanza tra sensori dipende dall'operatore che esegue la misurazione.

---

Il problema globale che coinvolge tutti i dispositivi e metodi di misurazione della PWV è la stima del tempo impiegato dall'onda a percorrere la distanza di cui sopra, definito Pulse Transit Time (PTT). Il PTT può essere stimato individuando alcuni punti caratteristici da utilizzare come riferimento nella misurazione. I principali algoritmi [15] in uso per il calcolo del PTT, necessitano di punti caratteristici ai piedi dell'onda sfigmica per calcolare la differenza temporale tra un certo punto in sede prossimale ed il medesimo punto in sede distale. Questi punti caratteristici possono essere:

- Punto di minimo dell'onda pressoria : il punti di minimo dell'onda sfigmica nelle due sedi di acquisizione;
- Punto di massimo della derivata prima: il punto dell'onda sfigmica corrispondente al massimo della sua derivata prima;
- Punto di massimo della derivata seconda: il punto dell'onda sfigmica corrispondente al massimo della sua derivata seconda;
- Punto di intersezione delle tangenti: la proiezione sull'onda sfigmica del punto di intersezione tra una tangente orizzontale passante per il minimo dell'onda ed una tangente passante per il punto di massimo della prima derivata.

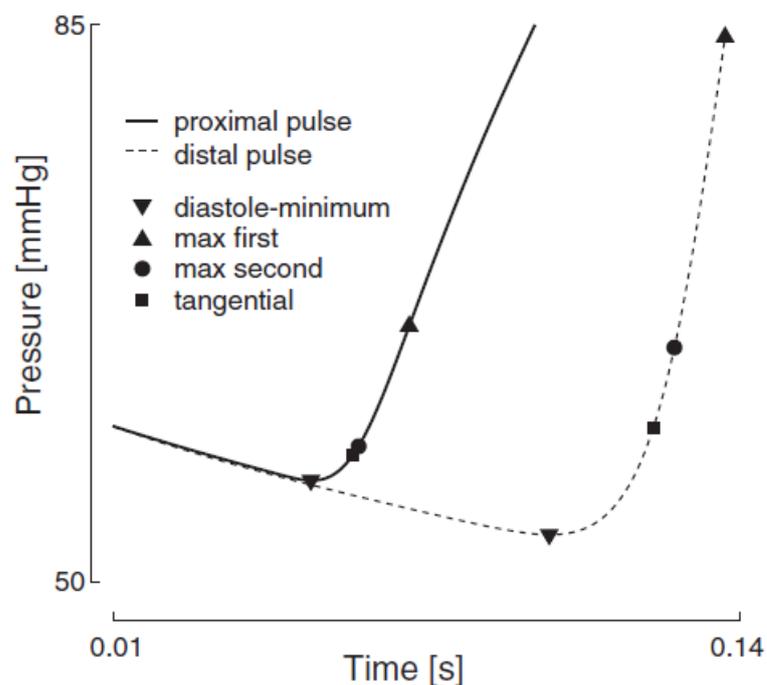


Figura 11. Collocazione dei punti caratteristici sul piede dell'onda pressoria

---

Data l'instabilità e la morfologia del segnale di onda pressoria, fortemente dipendente dalle modalità di acquisizione ed influenzato dalla mancanza di standardizzazione, l'individuazione di questi punti non è sempre possibile. Motivo per cui acquista sempre più importanza la classificazione di qualità come step preliminare alla misurazione del PTT e, di conseguenza, della PWV.

Allo stato dell'arte, sono poche le soluzioni automatiche di buona affidabilità per la classificazione dei segnali acquisiti. Resta come elemento predominante la classificazione visiva da parte di un operatore esperto del settore. È facile dedurre come da questo susseguirsi di eventi umano-dipendenti, l'errore sistematico è presente in ogni registrazione ed in ogni analisi. Di grande utilità sarebbe lo sviluppo di un algoritmo che effettui dei controlli di qualità sul segnale, che possa affiancare la soggettività di un operatore. Questo renderebbe le procedure più rapide e affidabili, oltre ad essere un primo passo verso la standardizzazione.

---

## CAPITOLO 3

### 3.1 LA GENERATIVE ADVERSARIAL NETWORK

Una rete generativa avversaria, per definirsi tale, necessita di due moduli: un generatore ed un discriminatore [16]. Il funzionamento di questo strumento di machine learning si basa proprio sulla competizione dei due moduli come in figura 13, che cercano continuamente di prevalere sull'avversario, fino a trovare una condizione di equilibrio in cui si cerca di minimizzare la massima perdita possibile all'interno della rete.

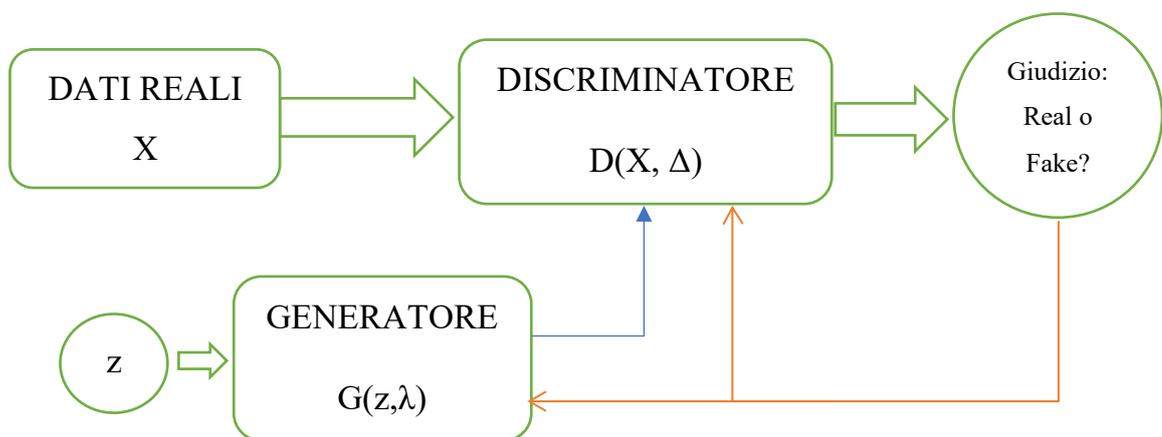


Figura 12. Schema di una rete GAN

Il generatore estrapola in maniera random alcuni dati appartenenti alla dimensione  $z$ , uno spazio vettoriale avente le caratteristiche di un rumore casuale. Applica su tali dati la propria funzione differenziabile  $G(z, \lambda)$ , dipendente dai parametri di addestramento impostati. L'output del generatore viene poi inviato al discriminatore, il quale, conoscendo la distribuzione dei dati reali  $X$ , esprime un giudizio riguardo l'attendibilità dei dati forniti dal generatore, basandosi sulla propria funzione differenziabile  $D(X, \Delta)$ . Il giudizio finale esprime tipicamente la probabilità che l'output del generatore appartenga ai dati reali o meno. La retro-propagazione di questo giudizio attraverso le frecce arancioni aiuta il generatore a modificare la propria funzione in modo da ottenere

---

dei dati aventi una distribuzione sempre più simile a quella dei dati reali  $X$ , divenendo quindi un buon stimatore di  $X$ .

Questo passaggio di competizione tra generatore e discriminatore prende il nome di “minimax gaming”, in cui il discriminatore viene addestrato cercando di massimizzare la probabilità di fornire il giudizio corretto sui dati, mentre il generatore tenta di minimizzare la probabilità che il discriminatore respinga i dati da lui prodotti come falsi. Questo si traduce nell’ottimizzare la funzione obiettivo [17] dell’equazione (3)

$$\min_G \max_D E_X [\log(D(X))] + E_Z [\log(1 - D(G(z)))] \quad (3)$$

dove:

- $D(X)$  è la stima del discriminatore della probabilità che i dati  $X$  siano reali
- $G(z)$  è l'uscita del generatore
- $D(G(z))$  è la stima del discriminatore della probabilità che un campione falso sia reale.
- $E_Z$  e  $E_X$  sono, rispettivamente, il valore atteso su tutte le false istanze generate ed il valore atteso di tutti i dati reali

Le due reti avversarie riescono a convergere verso l’ottimo globale correggendo alcuni valori nascosti detti “pesi” in maniera alternata grazie alla retro-propagazione dell’errore. Durante l’addestramento del generatore, i pesi del discriminatore non subiscono alcuna modifica e lo stesso accade nel caso di allenamento del discriminatore.

Le GAN trovano larghissimo impiego nell’elaborazione delle immagini [18], con le più disparate applicazioni. Le più diffuse implementazioni riguardano la generazione di individui che in realtà non esistono, combinando volti ed espressioni di persone differenti [19]. La GAN, dunque, genera volti di persone che nella realtà non esistono.

---

Altre applicazioni includono la generazione di immagini applicando una transizione di genere [20] o una variazione dell'età [21] all'immagine di un individuo utilizzato come base per la trasformazione.

Nell'ambito dell'elaborazione delle immagini mediche, alcune applicazioni sviluppate riguardano la segmentazione cellulare automatica di un'immagine istologica [22], la generazione di immagini MRI 3D del cervello umano per l'estensione dei dataset esistenti [23], mentre applicazioni più recenti e di grande utilità futura riguardano la generazione di immagini CT tridimensionali e partire da due acquisizioni a raggi X bidimensionali [24]. Sono subito evidenti le potenzialità di cui sono dotate le reti GAN, che avranno sempre più spazio nella ricerca e nella pratica clinica quotidiana. Un'altra applicazione [25], con l'obiettivo di ridurre la dose di radiazione a cui è sottoposto un paziente durante acquisizione CT, propone una rete per denosing di immagini acquisite con dosi ridotte di radiazioni.

Per quanto riguarda la generazione dei segnali, lo stato dell'arte dimostra un deficit nei confronti del corrispettivo bidimensionale. Le applicazioni generative per segnali temporali sono solamente agli inizi, ma i risultati già ottenuti mostrano l'utilità al pari delle applicazioni sulle immagini. Una prima applicazione di trova nella generazione di segnali EEG sintetici [26] mentre un'altra è specializzata nella generazione di segnali ECG [27]. Altre soluzioni più duttili implementano reti in grado di generare svariate tipologie di segnali biomedicali come SynSigGAN [28] che mostra elevate prestazioni nella generazione di segnali ECG, EEG, EMG, PPG, oppure la rete biRNN [29] che produce, oltre a quelli già descritti nelle altre reti, anche segnali di Impedenza Respiratoria (RI) e Ballistocardiografici (BCG). Secondo questi studi, in base al tipo ed alla morfologia del segnale biomedicale in esame, le GAN lavorano in condizioni ottimali con registrazioni di lunghezza compresa tra 200 e 600 campioni. Per questo motivo, le applicazioni oggi disponibili sono limitate dalla lunghezza del segnale, generando, ad esempio, un singolo periodo di registrazione ECG piuttosto di una registrazione contenente più onde QRS.

Non esistono in letteratura soluzioni implementate per la generazione di segnali LDV, motivo per il quale ci si è basati sulle applicazioni esistenti per altri segnali biomedicali.

Le GAN, implementate utilizzando la macro-libreria Tensorflow®, elaborano segnali ed immagini esclusivamente in scrittura tensoriale, aggiungendo una dimensione a quelle fisicamente possedute dall'oggetto. Nel caso particolare di segnali bidimensionali, la conformazione da fornire alla rete è la seguente:

[*BATCH, SAMPLES, FEATURES*]

Dove BATCH indica quanti dei segnali facenti parti del dataset verranno contemporaneamente passati al generatore in ciascuna iterazione di addestramento, SAMPLES è il numero di punti di cui si compone il singolo segnale, mentre FEATURES sono le grandezze di interesse, solitamente maggiori di uno nei dataset in formato tabulare. In questo lavoro, l'unica dimensione di interesse è l'ampiezza del segnale.

Dal punto di vista computazionale, le GAN necessitano di grandi quantità di memoria, motivo per cui ci si è avvalsi di Google Colaboratory® per l'esecuzione dei codici. Il portale mette a disposizione macchine virtuali con schede grafiche GPU in grado di abbattere notevolmente i tempi di esecuzione rispetto ai computer con CPU limitata.

### 3.2 L'UNITA' LONG SHORT-TERM MEMORY

Le unità Long Short-Term Memory (LSTM) [30], facenti parte della famiglia delle Recurrent Neural Network (RNN) è il "gold standard" per l'elaborazione e il

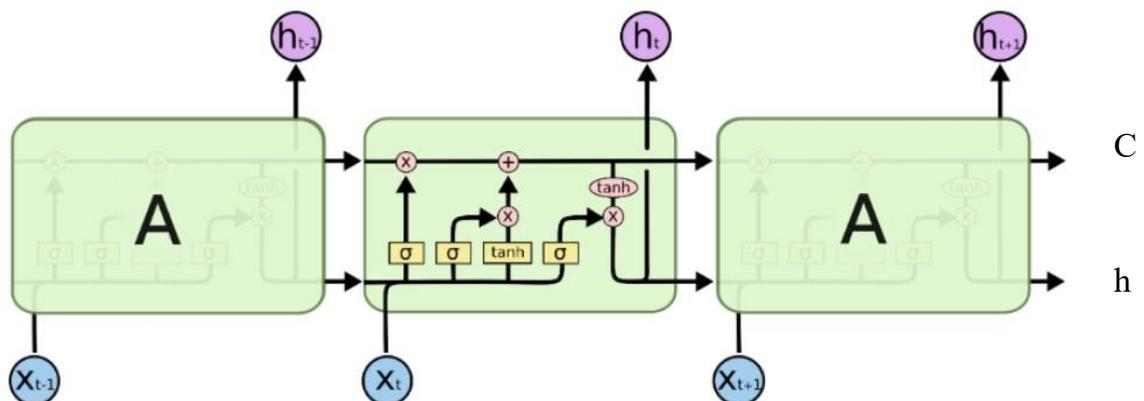


Figura 13. Modello di un'unità LSTM

---

processamento di dati tempo-dipendenti bidimensionali, per scopi sia generativi che predittivi. Esse nascono con l'intento di risolvere problemi nei modelli generativi avversari basati sulla retro-propagazione, primo su tutti il problema del gradiente evanescente [31].

La rete LSTM in figura 14 presenta la peculiarità di mantenere parte dell'informazione temporale del segnale immagazzinata nei pesi, eliminando la restante parte di informazione non necessaria, in modo da estrapolare nessi di causalità tra i vari punti di un segnale. Se questo fattore è applicato sia nel verso temporale positivo sia in quello negativo, allora si parla di LSTM bidirezionale, in grado di cogliere le dipendenze tra punti conseguenti nei due versi dell'asse temporale.

Il modello di una unità LSTM è formato da due principali canali di trasmissione delle informazioni: uno stato nascosto ( $h$ ) ed uno stato corrente ( $C$ ). La linea  $C$  è anche definita la "memoria" della rete neurale, poiché è in questa linea che viene immagazzinata l'informazione che passa di step in step all'interno dell'addestramento. Ad ogni step, è necessario aggiornare la memoria in base all'input che in tale istante giunge alla rete. All'istante  $t$ , l'input è formato dal campione  $X_t$  che, come prima operazione, viene inserito all'interno di un vettore che contiene lo stato nascosto  $h_{t-1}$  dell'unità precedente:  $[X_t, h_{t-1}]$ . In seguito, tale vettore viene sottoposto ad una funzione di attivazione sigmoidea  $\sigma$ , definita dall'equazione (4)

$$y(x) = \frac{1}{1 + e^{-x}} \quad (4)$$

con il compito di selezionare la porzione dell'informazione che può essere dimenticata o rimossa dallo stato corrente: un valore di  $y$  tendente a 0 denota dati eliminabili, mentre valori tendenti ad 1 denota dati da memorizzare per aggiornare la memoria. L'andamento della funzione è illustrato in figura 15.

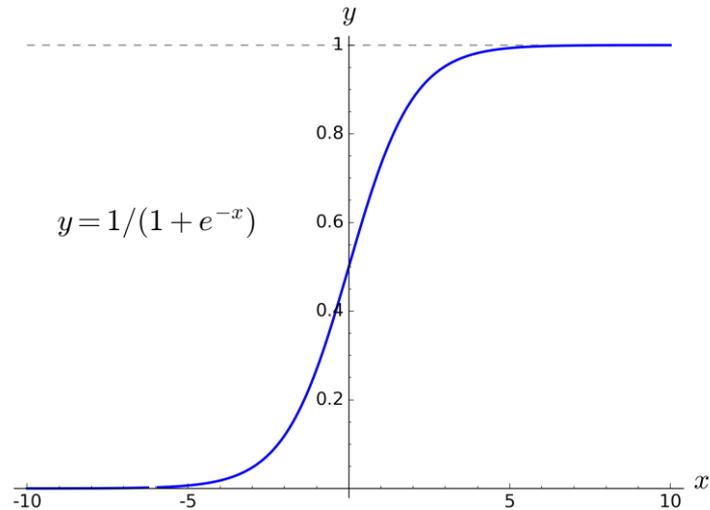


Figura 14. Funzione di attivazione sigmoidea

Il secondo passaggio del vettore è noto come “input gate”. Qui due funzioni di attivazione selezionano la parte di informazione utile ad aggiornare lo stato corrente della memoria. La funzione sigmoidea definisce l’importanza del contenuto del vettore, mentre la funzione di tangente iperbolica, definita dall’equazione (5) e raffigurata in figura 16, comprime i dati all’interno del range  $[-1,1]$ .

$$y(x) = \frac{1 - e^{-2x}}{1 + e^{-2x}} \quad (5)$$

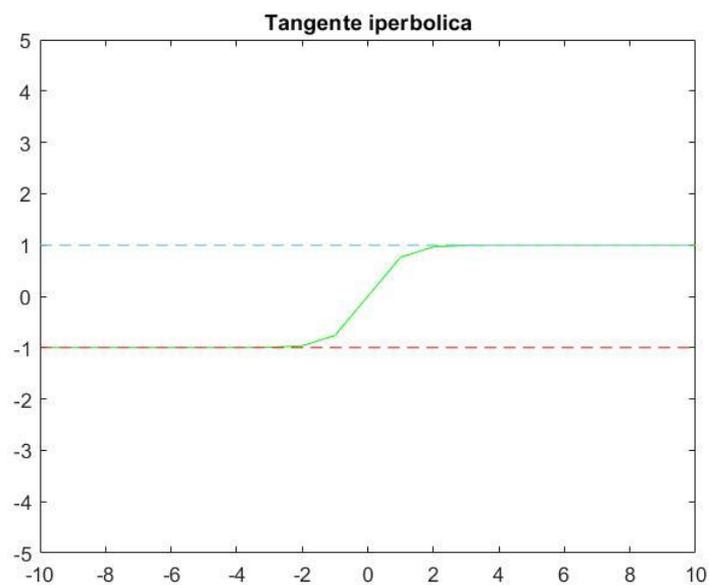


Figura 15. Funzione di attivazione tangente iperbolica

Con questi due passaggi, lo stato corrente della rete può essere aggiornato correttamente, mentre l'ultimo step detto "output gate" definisce ciò che deve essere salvato all'interno del nuovo stato nascosto  $h_t$ , per essere poi trasferito all'unità successiva.

Nel caso particolare di applicazione bidirezionale, tutto ciò che compone un'unità LSTM raddoppia, introducendo una linea di memoria inversa  $C^l$  che elabora i segnali in ingresso a partire dall'ultimo campione, retrocedendo fino al primo [32]. Anche una nuova linea di stato nascosto  $h^l$  percorre le unità in verso opposto alla principale linea  $h$ . In questa combinazione, la cella di stato corrente  $C$  immagazzina le dipendenze del campione all'istante  $t$  con tutti i campioni seguente. Al contrario, la cella di stato parallela e opposta  $C^l$  aggiorna nei suoi pesi i legami tra il campione all'istante  $t$  con i campioni che lo precedono. Uno schema di rete LSTM bidirezionale è rappresentato in figura 17.

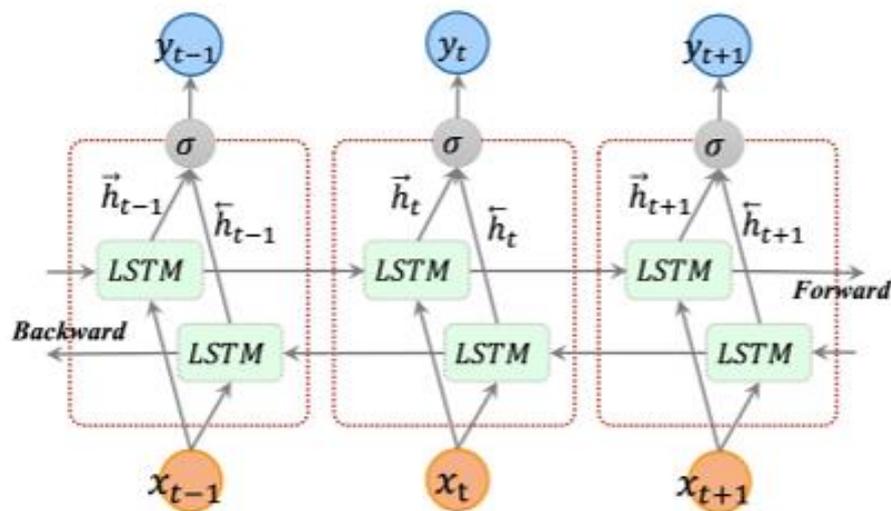


Figura 16. Modello di rete neurale costruito con LSTM bidirezionale

---

### 3.3 DROPOUT LAYER

Un altro layer fondamentale per le reti GAN è sicuramente il Dropout [33], il cui ruolo risulta indispensabile in quei casi di addestramento in cui sono coinvolti segnali con lunghezza superiore alla centinaia di campioni. Per lavori riguardanti segnali o, più in generale, dati di lunghezza limitata, è il più delle volte sufficiente una rete neurale ricorrente (RNN) per evitare la divergenza del gradiente [34], grazie alla semplicità delle operazioni matematiche che non causano problemi di memoria o di convergenza. In questo caso, per mantenere la stabilità del processo, è importante il layer di dropout al fianco degli LSTM. Il principio alla base del suo funzionamento è lo scarto randomico di alcuni pesi di allenamento. Prima che i pesi di un layer passino al successivo, l'operazione di dropout rimuove uno o più nodi dalla rete in maniera casuale. Ciascun nodo ha la stessa probabilità  $P(x)$  di essere eliminato dall'algoritmo di aggiornamento dei pesi ed il valore di tale probabilità è un parametro selezionato al momento dell'implementazione. Gli effetti di un addestramento senza questo layer sono riportati in figura 18. La funzione di perdita durante l'addestramento della rete mostra un andamento crescente senza convergere mai verso valori inferiori ad 1.

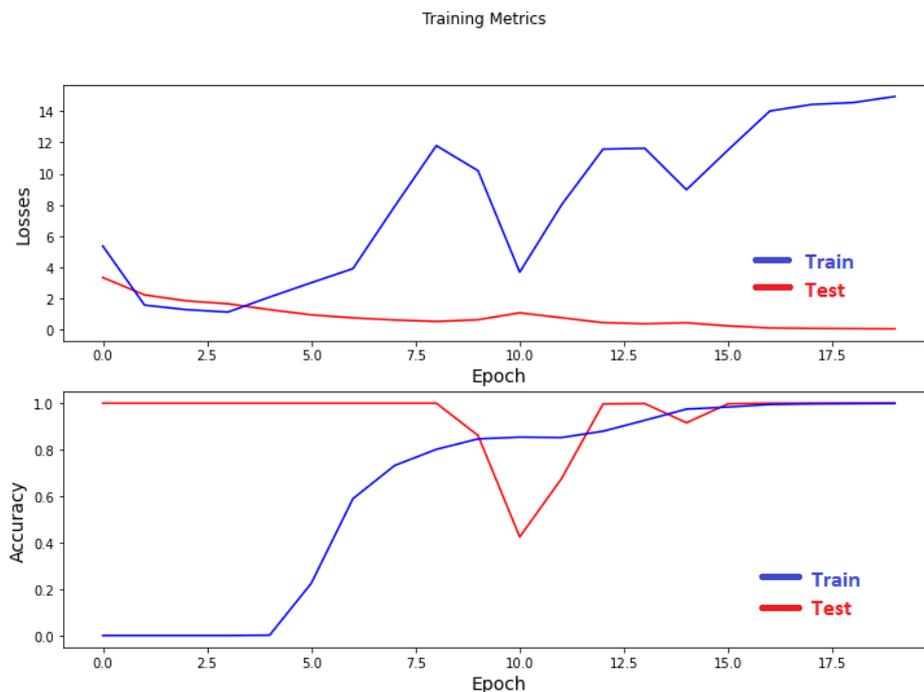


Figura 17. Metriche di addestramento senza l'utilizzo di layer Dropout

---

### 3.4 CONVOLUTIONAL E MAX-POOLING LAYER

Ciascun layer convoluzionale effettua operazioni matematiche sul segnale tramite convoluzione di kernel e segnale, al fine di estrapolare una “features map” contenente le caratteristiche del segnale analizzato. Nell’esempio in figura 19, un kernel di dimensione (3,1) opera una convoluzione sul segnale numerico muovendosi di un numero per volta. Il risultato di ciascuna convoluzione tra kernel e porzione di segnale viene immagazzinata all’interno della feature map a destra. L’insieme di queste operazioni viene effettuata tante volte quanti sono i filtri impostati durante il processo.

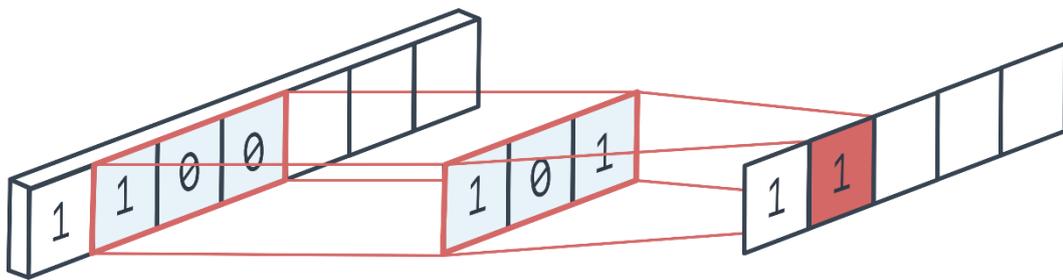


Figura 18. Rappresentazione grafica di operazione svolta dal layer convoluzionale

Per i layers convoluzionali, la funzione di attivazione impostata è la Leaky Rectified Linear Unit (LeakyReLU) la cui equazione condizionale (6) è rappresentata in figura 20.

$$y(x) = \begin{cases} 0.01x & \text{se } x < 0 \\ x & \text{se } x \geq 0 \end{cases} \quad (6)$$

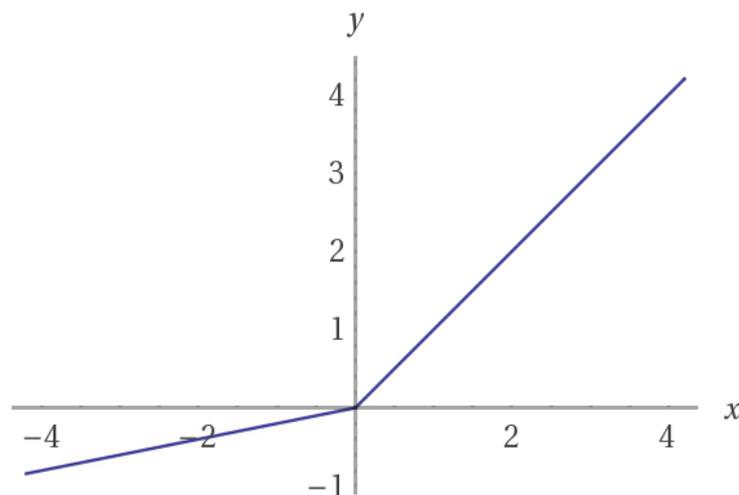


Figura 19. Funzione di attivazione Leaky ReLU

---

Tale funzione converte l'input lasciando inalterati i valori positivi e riducendo la negatività per i valori non-positivi. Questo si traduce in addestramenti più rapidi e risoluzione al problema del gradiente evanescente, con proprietà matematiche e benefici per la retro-propagazione simili alla funzione sigmoideale [35].

Il layer specifico di MaxPooling, successivo ad ogni layer convoluzionale, sottocampiona una finestra della feature map muovendosi ogni iterazione di un valore chiamato "strides", ottenendo un valore corrispondente al massimo elemento di tale finestra [36].

### 3.5 CONTROLLO DI QUALITÀ DEI SEGNALI

Allo stato dell'arte, la classificazione dei segnali registrati avviene con il giudizio visivo di un operatore esperto, coadiuvato talvolta da sistemi software che ne facilitano la visualizzazione. La metodica tutt'ora più diffusa resta quella della valutazione visiva da parte di un esperto. Tuttavia, i criteri di attribuzione dello score visivo presentano una variabilità intra-operatore a causa della soggettività di giudizio, contribuendo a quella mancanza di standardizzazione di cui si è parlato nei capitoli precedenti. Alcune soluzioni, descritte in seguito, prevedono l'utilizzo di sistemi automatici di visualizzazione da sovrapporre al segnale in corso di acquisizione, non coinvolte direttamente nella decisione riguardo l'accettabilità del segnale acquisito. In particolare, una di queste [37] mostra a video un linea bianca nel mezzo del segnale acquisito, in modo da facilitare l'operatore nel visualizzare eventuali asimmetrie d'ampiezza tra i vari battiti in corso di registrazioni. Altri [38] propongono un sistema di cross-correlazione tra i vari battiti presenti nella registrazione, salvando la stessa solo nel caso in cui almeno 85% dei battiti presenti un valore di correlazione con gli altri superiore ad una soglia non conosciuta. Un sistema basato sull'ampiezza del segnale è implementato in [39], facilitando l'operatore nell'acquisizione di segnali i cui battiti superino un determinato range di ampiezza. Un processo automatico è implementato da [40], sfruttando le

---

tecniche di Template Matching e Matrix Profile. L'automazione del processo di quality assessment è un obiettivo di questo lavoro di tesi, supportato dalle tecniche generative della rete GAN.

---

## CAPITOLO 4

### 4.1 MATERIALI

Il lavoro si basa su una serie di acquisizioni di segnali LDV effettuate su 100 pazienti di età compresa nel range 19-85 anni, presso il Hôpital Européen Georges Pompidou (HEGP) di Parigi. Si tratta di un database denominato CARDIS, così suddiviso:

- Un subset contenente 410 registrazioni di durata 20 secondi acquisite in configurazione carotide-femore
- Un subset contenente 407 registrazioni di durata 20 secondi acquisite in configurazione carotide-carotide

L'acquisizione dei segnali avviene grazie ad un prototipo di dispositivo chiamato "CARDIS" sotto il progetto europeo Cardis [41] per il calcolo automatico della PWV, composto da due moduli utilizzabili insieme nel caso di misura carotide-carotide o separatamente nel caso di misura carotide-femore. Il dispositivo, il cui prototipo è stato sviluppato da Liu et al. [42], raffigurato in figura 21, rientra tra le tecniche LDV per la registrazione dello spostamento di un oggetto senza il contatto con esso, grazie alle proprietà dell'effetto laser Doppler. Valutando la variazione di lunghezza d'onda e di



*Figura 20. Dispositivo CARDIS*

---

frequenza dei fotoni riflessi da un oggetto che vibra o si muove, è possibile ricavare lo spostamento o la velocità di tale oggetto.

In questa applicazione, il dispositivo rileva lo spostamento della cute causato dalla dilatazione delle pareti del vaso presente sottopelle durante il passaggio dell'onda pressoria, servendosi di 6 fasci laser per ciascun modulo, schematizzati nella figura 22.

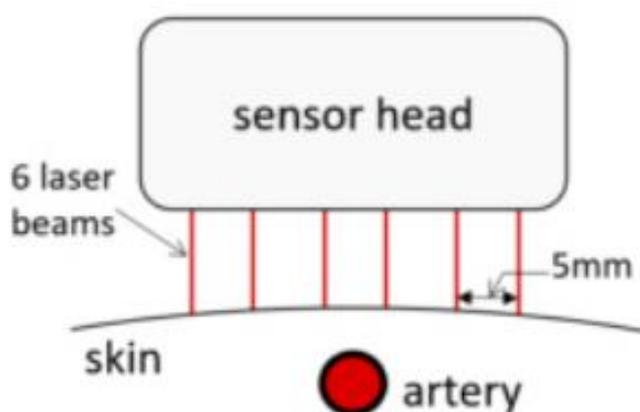


Figura 21. Schema di un sensore del dispositivo CARDIS

Il dispositivo fornisce i dati demodulati, sotto-campionati ad una frequenza di 10 kHz e filtrati con filtro passa-basso con frequenza di taglio impostata a 30 Hz [40], successivamente sottoposti ad operazione di doppia derivazione e salvati come segnali di accelerazione all'interno del dataset. Infatti, i segnali di spostamento ottenuti con tecnica LDV non sono di qualità sufficiente ad indentificare il punto corretto del piede dell'onda per il calcolo del PTT, anche a causa di artefatti da respirazione o da movimenti muscolari. L'algoritmo della derivata seconda, invece, permette di definire con precisione i punti dell'onda dal quale calcolare PTT e PWV, sempre che anche i segnali di accelerazione siano di qualità sufficiente per una misurazione accurata

Il presente lavoro di tesi di colloca tra il progetto Cardis sopra descritto ed un secondo progetto europeo chiamato Inside [43]. L'obiettivo di questo nuovo progetto è lo sviluppo di un nuovo prototipo di dispositivo LDV per la misurazione automatica della PWV. Requisito chiave è l'implementazione di un sistema per un controllo di qualità in

---

tempo reale dei segnali acquisiti, senza l'intervento di un operatore esterno nei processi di classificazione prima del calcolo della PWV.

Nell'ambito del progetto INSIDE, le registrazioni del dataset CARDIS sono state valutate da un operatore esperto del settore, che ha stabilito un punteggio di qualità per valori da 1 a 5 secondo i criteri riportati in tabella 1.

<b>Score</b>	<b>Qualità</b>	<b>Criterio</b>
<b>1</b>	<b>Not acceptable</b>	Noise. No signs of any repeatability that may be linked to the detection of a pulse
<b>2</b>	<b>Just acceptable</b>	Very noisy signal not suitable for analysis, but there are indications within the noise that a beat is detected
<b>3</b>	<b>Good</b>	Signal that is still quite noisy, but there is a clear repeatable pattern in the data. Advanced signal processing algorithms should be able to remove the noise and allow to detect the foot of the wave with reasonable accuracy
<b>4</b>	<b>Very good</b>	Sharp and pronounced peaks at the foot (and dicrotic notch), with relatively low noise levels between the peaks.
<b>5</b>	<b>Excellent</b>	Excellent signal, with very sharp and pronounced peaks at the foot (and dicrotic notch), with low noise levels between the peaks. Signals of textbook quality.

*Tabella 1. Criteri di scoring per i segnali LDV del dataset CARDIS*

---

## 4.2 ESECUZIONE DEL METODO

### 4.1.1 PRE-PROCESSING DEI DATI

I segnali contenuti all'interno del dataset si suddividono in

- 2460 LDV femorali
- 7344 LDV carotide

I segnali presentano, nei casi di score qualitativo maggiore di 3, una morfologia come nelle figure 23 e 24. La qualità è qui intesa in senso più ampio rispetto al solo SNR: un segnale di buona qualità fornisce visivamente le features che permettano di associarlo al concetto di segnale LDV ideale, ovvero il picco di accelerazione corrispondente al piede dell'onda sfingica ed il "dicrotic notch", quest'ultimo per i segnali carotidei.

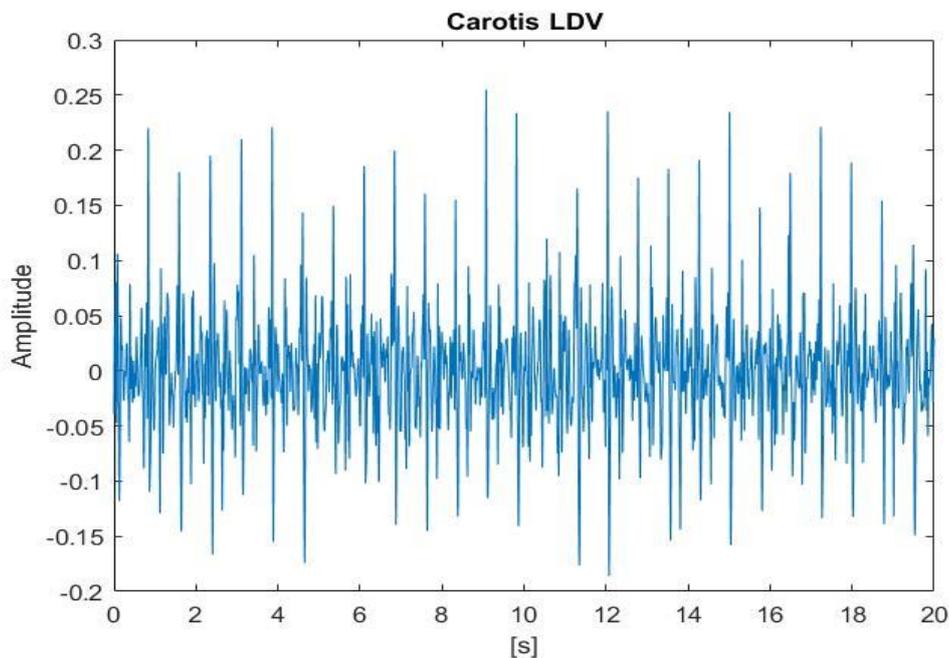
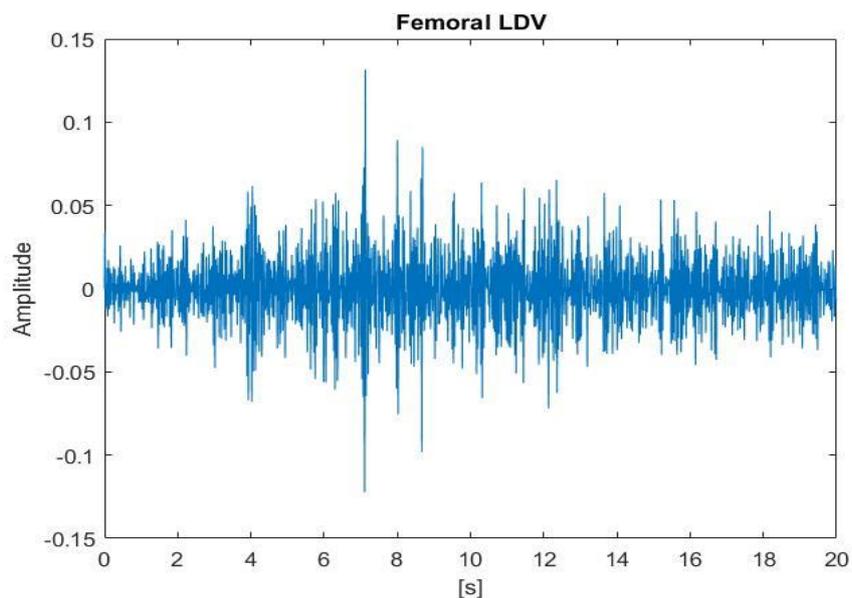
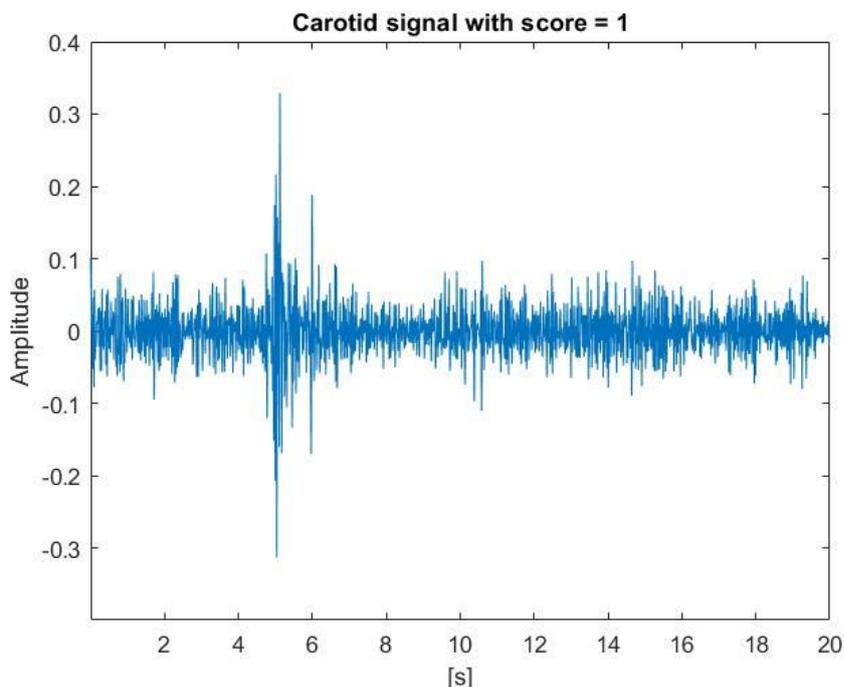


Figura 22. Segnale prelevato in acquisizione carotide-carotide



*Figura 23. Segnale prelevato in configurazione carotide-femore*

Tuttavia, non tutte le registrazioni hanno una qualità sufficiente ad addestrare il modello GAN. Infatti, oltre il 60% dei segnali contenuti nel dataset CARDIS sono etichettati dall'esperto con score 1 e 2, ovvero di qualità non adeguata, con segnali privi delle caratteristiche morfologiche fondamentali. Un esempio di segnale carotideo con score 1 è raffigurato in figura 25.



*Figura 24. Segnale carotideo con score = 1*

---

Si noti la differenza che intercorre tra il segnale in figura 25 ed il suo corrispettivo ‘Carotid’ in figura 23.

Al fine di poter correttamente addestrare la rete generativa avversaria, i segnali sono stati sottoposti ad un pre-processing svolto su software MatLab ®, riassunto nello schema in figura 26.



*Figura 25. Schema di elaborazione dell'addestramento*

Il processo di segmentazione origina da un algoritmo di estrazione per i segnali migliori ai fini dell'addestramento. I segnali con score 1 e 2 sono stati da subito esclusi a causa della non compatibilità con gli scopi di questo lavoro. I segnali con score 3 presentano delle caratteristiche borderline più complesse, con parte del segnale avente caratteristiche adeguate, mentre altre parti di cattiva qualità. Si è quindi deciso di escludere anche le registrazioni con etichetta pari a 3, con l'intento di sviluppare in

---

futuro un algoritmo che possa analizzare il segnale ed estrarre solo le porzioni di interesse.

Dopo aver individuato i canali con punteggio superiore a 3, un processo di selezione automatico recupera il brano corrispondente e sotto-campiona di un fattore 10, passando ad una frequenza di campionamento pari ad 1 kHz.

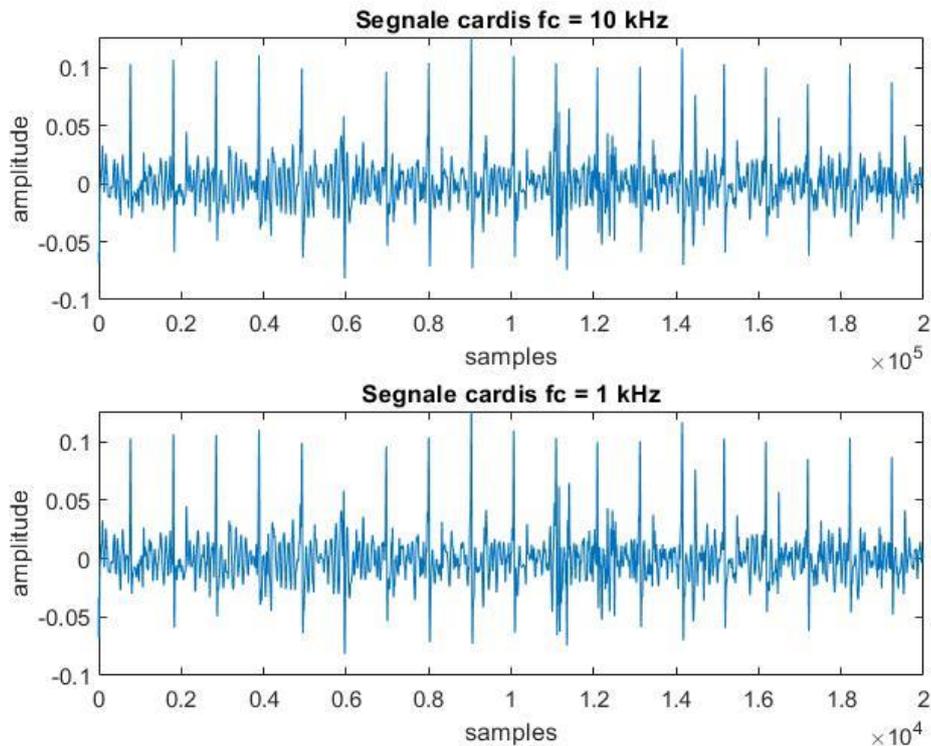


Figura 26. Segnale CARDIS prima (in alto) e dopo (in basso) il ri-campionamento

La registrazione passa quindi da una lunghezza di 200.000 campioni ad una lunghezza di 20.000 campioni.

L'acquisizione di durata 20 secondi non permette di osservare attentamente quelle caratteristiche discriminanti i due tipi di segnali, primo fra tutti il dicrotic notch di cui si è parlato precedentemente. In aggiunta, poiché le reti GAN non riescono a svolgere operazioni su segnali di questa lunghezza in un tempo ragionevolmente limitato, ma raggiungono la condizione ottimale per segnali di lunghezza ridotta, sono stati estratti brani di lunghezza 600 campioni contenenti un singolo picco di accelerazione. Dalle prime evidenze sui dati, si può assumere pari al 1 secondo il periodo dell'onda di

accelerazione. Quindi, l'algoritmo di implementazione messo a punto segue quanto descritto da Kachuee ed al. [44], in cui si individuano tutti i massimi locali a distanza pari ad un periodo del segnale, rappresentati in figura 28. A partire dai punti di massimo, è stato selezionato l'intorno del punto di massimo locale al fine di ottenere brani di lunghezza 600 campioni come in figura 29, successivamente immagazzinati nel training set definitivo.

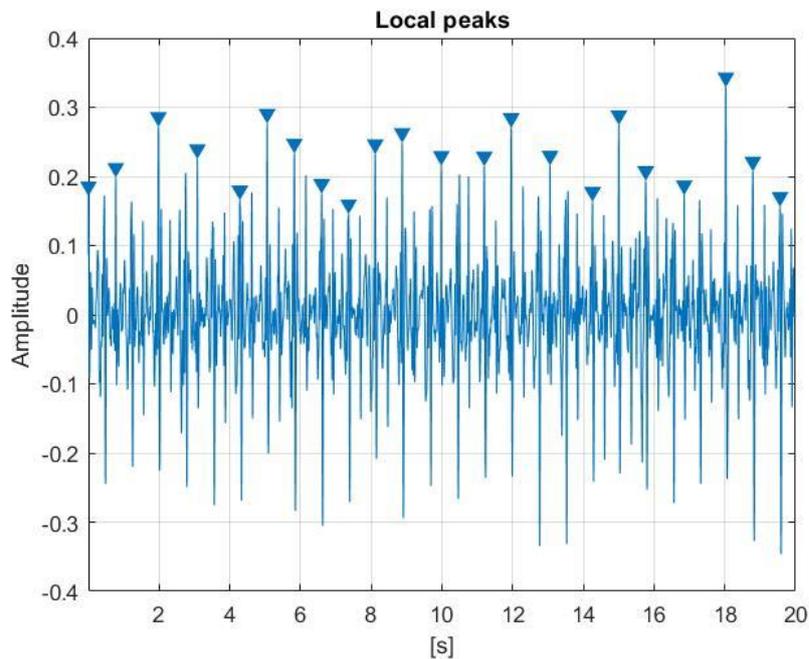


Figura 27. Picchi rilevati in un segnale

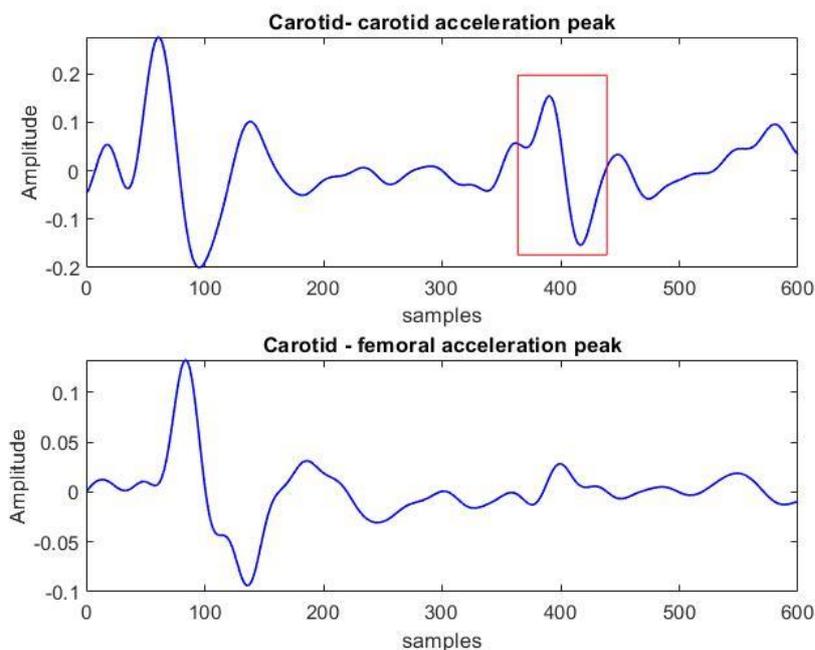


Figura 28. Esempi di picchi estratti dai due tipi di registrazione. Nel segnale in alto è evidente la presenza del dicrotic notch (rettangolo in rosso)

L'ultimo passaggio prevede la riduzione del numero di segnali per consentire un addestramento con le migliori condizioni possibili in ingresso. Ciascun segnale da 600 campioni, a seconda che sia di origine carotidea o femorale, viene confrontato con il rispettivo template carotideo e femorale. I due templates di segnale femorale e carotideo in figura 30 sono stati ottenuti come media dei campioni del dataset con score visivo 4 e 5 [40].

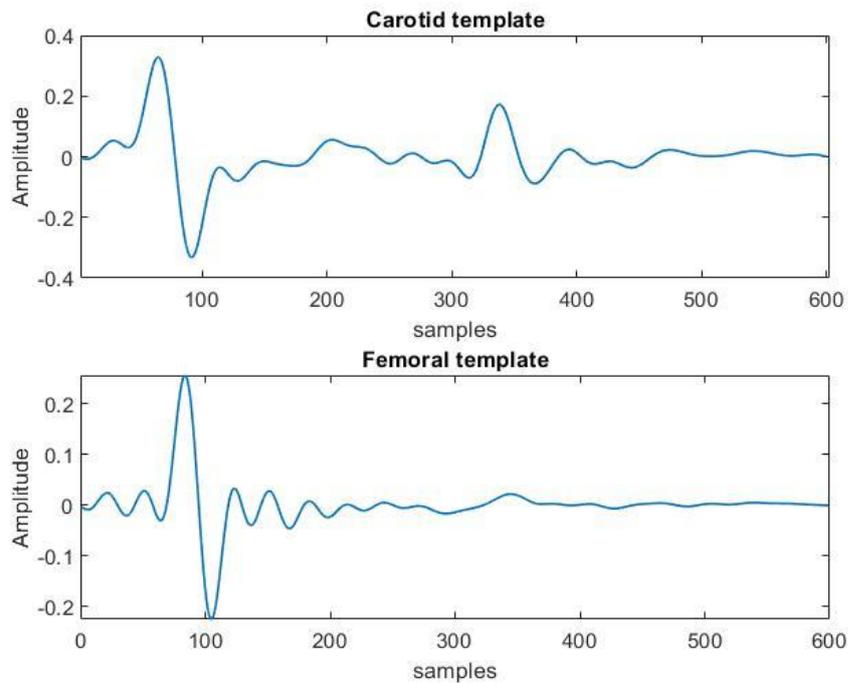


Figura 29. Template carotideo e femorale

Il calcolo della similarità tra due variabili A e B, ciascuno con N campioni, viene eseguito tramite coefficiente di correlazione di Pearson attraverso la formula (7)

$$\rho(A, B) = \frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N \left( \frac{A_i - \mu_A}{\sigma_A} \right) \left( \frac{B_i - \mu_B}{\sigma_B} \right) \quad (7)$$

in cui  $\mu$  e  $\sigma$  esprimono rispettivamente la media e la deviazione standard dei segnali A e B a seconda del pedice. La fase di “thresholding” prevede il calcolo di tale coefficiente per tutti i battiti tra template e segnale, con successiva eliminazione dei segnali aventi

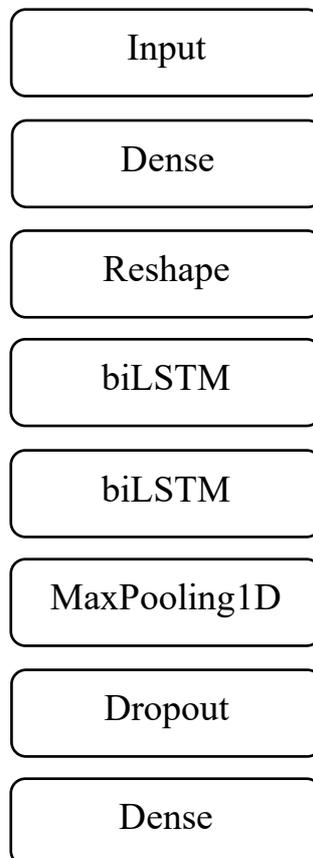
---

un coefficiente di correlazione inferiore ad un valore di soglia, a seconda che sia un segnale carotideo o femorale. Per i carotidei, passano alla fase seguente quelli aventi  $\rho > 0.5$ , mentre per i femorali quelli aventi  $\rho > 0.4$ . Per questi ultimi è stato mantenuto un margine di accettabilità più alto, data la disponibilità inferiore di dati. L'intero dataset, infatti, è composto per più di  $\frac{3}{4}$  da dati carotidei.

Al termine del pre-processing, il dataset per la rete neurale si compone di:

- Segnali carotidei = 20000
- Segnali femorali = 6000

#### 4.1.2 IMPLEMENTAZIONE DELLA RETE GENERATIVA



*Figura 30. Schema sequenziale del modello: generatore*

L'implementazione della rete GAN è stata svolta con linguaggio Python®, servendosi dei programmi Anaconda® e Colaboratory® per l'esecuzione.

Il modello generativo costruito per questo lavoro di tesi si avvale di diversi layers, ciascuno con un compito definito, ma si basa sulla funzione svolta dall'unità fondamentale che lo compone: l'unità LSTM descritta nel capitolo precedente. Lo schema sequenziale è riportato in figura 31, mentre in tabella 2 sono stati inseriti i valori di dimensionamento dei vari layers.

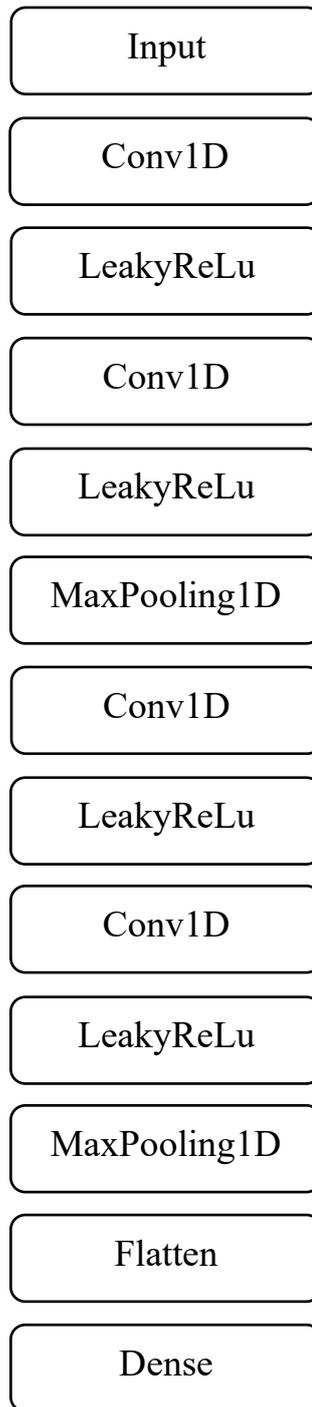
<b>Layer</b>	<b>DIMENSIONE</b>	<b>Funzione</b>
Input	(BATCH, 2)	Estrazione di dati dallo spazio latente
Dense	# neurons = 600	Adattamento del vettore casuale alla dimensione dei segnali da generare
Reshape	(600, 1)	Conversione del vettore bidimensionale in tensore
Bidirectional LSTM	# neurons = 100	Estrazione delle informazioni temporali
Dropout	$P(x) = 0.4$	Stabilizzazione di gradiente
Dense	# neurons = 1	Creazione del segnale generato

*Tabella 2. Configurazione del modello generativo*

---

Il modello avversario del generatore è il discriminatore, una rete basata sul ripetersi di convoluzione e pooling per l'estrazione delle features caratteristiche del segnale processato, propedeutiche alla corretta classificazione del segnale generato in “fake” o “real”. Lo schema dei vari layers è riportato in figura 32.

Trattandosi di discriminazione binaria, con solamente due possibili esiti di giudizio, è stata implementata la classificazione con funzione di attivazione sigmoideale all'ultimo strato. La funzione, in questo caso, calcola la probabilità che la somma pesata dell'ultimo strato rientri in una delle due possibili casistiche. Trattandosi di probabilità, essa presenta il vantaggio di essere compresa nel range (0,1), nonché il fatto di essere continua e derivabile in tutto il suo dominio, ideale per algoritmi di retro-propagazione che necessitano di derivare le funzioni di attivazione per l'aggiornamento dei pesi [45]. I restanti layers del discriminatore sono un'alternanza di convoluzioni (Conv) e pooling (MaxPool), al fine di ridurre la dimensionalità ed estrapolare informazioni utili alla classificazione.



*Figura 31. Schema sequenziale del modello: discriminatore*

LAYER	DIMENSIONE	FUNZIONE
Input	(None, 600, 1)	Acquisizione del segnale fornito dal generatore
Conv1D	# filter = 32, kernel_size = (16,1)	Convoluzione ed estrazione features
Maxpooling1D	pool = 2, strides =1	Riduzione della dimensionalità
Dropout	$P(x) = 0.4$	Stabilizzazione del gradiente
Flatten	-	Rimuove una dimensione
Dense	(None, 1)	Giudizio finale sul segnale

*Tabella 3. Configurazione del discriminatore*

Gli iper-parametri di addestramento sono riassunti in tabella 3.

<b>EPOCHE</b>	50
<b>BATCH</b>	64
<b>FUNZIONE DI PERDITA</b>	'binary_crossentropy'
<b>ALGORITMO DI OTTIMIZZAZIONE</b>	Adam
<b>TASSO DI APPRENDIMENTO</b>	$10^{-5}$
<b>METRICA</b>	Accuracy

*Tabella 4. Settaggio degli iper-parametri di addestramento*

---

Il confronto tra segnali generati e segnali originali avviene soprattutto per valutazione visiva delle generazioni. Alcuni parametri oggettivi [27] misurano la similarità tra i segnali, tra i quali “Percent Root mean square Difference” (PRD), Root Mean Square Error (RMSE) e Frechet Distance (FD), definiti dalle equazioni (8)(9)(10)

$$PRD = \sqrt{\frac{\sum_{n=1}^N (O_n - G_n)^2}{\sum_{n=1}^N (O_n)^2}} * 100 \quad (8)$$

$$RMSE = \sqrt{\frac{\sum_{n=1}^N (O_n - G_n)^2}{N}} \quad (9)$$

$$FD = \min\{\|d\|\} \quad (10)$$

in cui  $O_n$  e  $G_n$  rappresentano rispettivamente l'n-esimo punto del segnale originale e generato.  $\|d\|$  è definita come la massima distanza euclidea che intercorre tra i punti ordinati delle due curve. Se  $X = a_1, \dots, a_R$  è l'ordine dei punri sul segnale originale ed  $Y = b_1, \dots, b_R$  è l'ordine dei punti sul segnale generato, allora  $\|d\|$  è descritta come in equazione (11)

$$\|d\| = \max_{i=1, \dots, n} l(a_{u_i}, b_{v_i}) \quad (11)$$

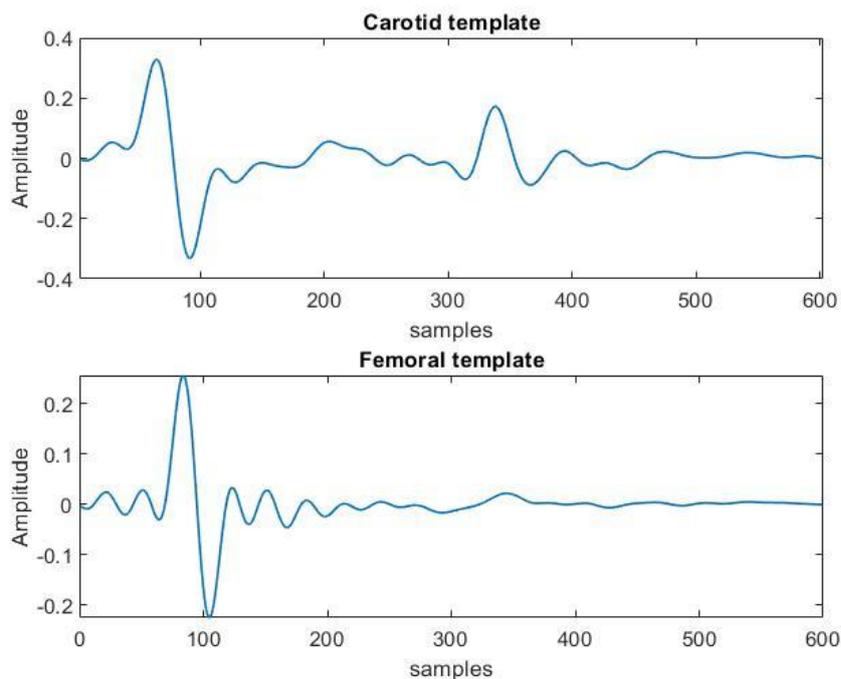
dove  $l$  è la distanza euclidea, mentre  $a_{u_i}$  e  $b_{v_i}$  sono la sequenza dell'ordine dei punti.

---

### 4.1.3 TEMPLATES MATCHING

I segnali generati dalla rete neurale necessitano di un controllo che ne misuri quantitativamente la qualità visiva. Il metodo qui utilizzato segue quanto indicato nello studio [40], uno dei pochi di riferimento in letteratura per il Quality Assessment automatico.

L'output della rete GAN è costituito da brani di lunghezza 600 campioni, successivamente concatenati per costruire un brano simile agli originali, contenente tra i 18 ed i 21 picchi di accelerazione. Infatti, i segnali Cardis sono stati acquisiti in 20 secondi, tempo entro il quale ci si aspetta un range fisiologico di battiti tra 13-20. La classificazione del brano si basa sul calcolo del coefficiente di correlazione di Pearson tra un template, ottenuto come media dei segnali con score visivo 4 e 5, ed il segnale stesso. I template a disposizione sono due, uno per segnali carotidei ed un per segnali femorali [40].



---

Ciascun template scorre sul segnale, e per ogni istante di tempo viene calcolato il coefficiente di correlazione tra il template e l'epoca di segnale. Un valore elevato di correlazione indica che il segnale e il template sono simili e quindi il segnale è di buona qualità. Viceversa, un basso valore di correlazione indica che il segnale generato non ha alcuna correlazione con il template e quindi risulta di scarsa qualità. Considerando l'intero segnale, vengono stimati tutti i picchi della correlazioni che superano un valore di soglia. Idealmente, si dovrebbero trovare tanti picchi della cross-correlazione quanti sono i picchi di accelerazione contenuti all'interno del brano. I valori di soglia utilizzati sono gli stessi messi a punti da [40]:

- Per segnali carotidei, un minimo di 15 battiti che superino il valore di cross-correlazione  $\rho = 0.74$
- Per segnali femorali, un minimo di 10 battiti che superino il valore di cross-correlazione  $\rho = 0.56$

---

## 4.1.4 BEAT QUALITY ASSESSMENT

I segnali marcati dall'esperto con score visivo pari a 3 sono stati esclusi dal seguente lavoro, poiché non ricadono specificatamente né tra i segnali di scarsa qualità, né in quella di buona qualità.

Il classificatore implementato ricade nella categoria di apprendimento supervisionato, per cui necessita, oltre dei segnali da classificare, anche delle "label" o "etichette" reali attribuite a ciascun segnale. Per cui, essendo un classificatore binario, la conversione del quality score è descritta in tabella 5.

<b>SCORE VISIVO CARDIS</b>	<b>LABEL</b>
1-2	0
3	-
4-5	1

*Tabella 5. Conversione score-label per la classificazione*

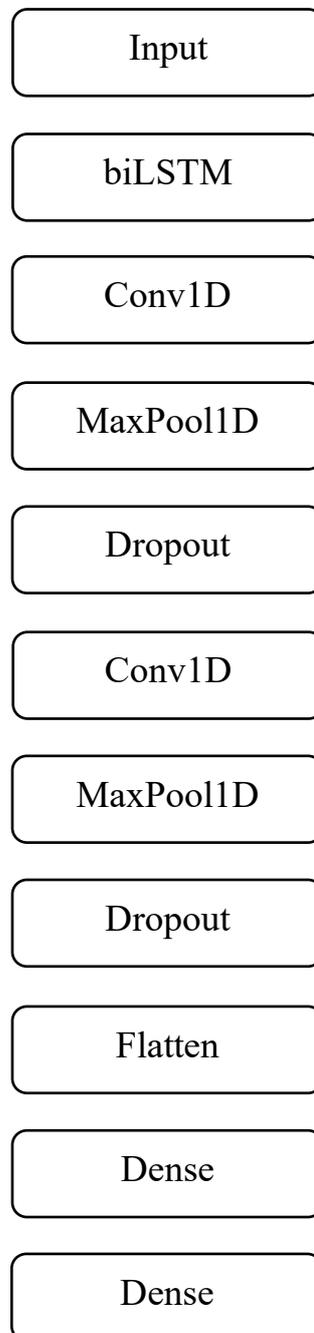
A differenza di una rete generativa avversario, la classificazione viene eseguita da un unico modulo allenabile: una rete convoluzionale profonda (DeepCNN). L'unico punto in comune si riscontra con il modulo generativo della rete avversaria, poiché alla base del funzionamento di entrambi c'è l'unità LSTM bidirezionale, la cui utilità per le serie temporali è stata già esposta. Gli ulteriori layer convoluzionali disposti in configurazione di decoding, hanno il compito di estrarre le features utili alla classificazione dei segnali, in combinazione con i layer di pooling.

Il classificatore fornisce un giudizio sulla qualità del segnale in base a quanto appreso in fase di addestramento, attivando l'ultimo neurone con funzione di attivazione sigmoidea, convertendo un valore numerico in una probabilità. L'attivazione fornisce in output un valore pari alla probabilità che il segnale appartenga alla classe 1, per cui, in caso di output minore di 0.5, la rete classifica tale segnale come appartenente alla classe

---

0. In caso contrario, se l'output risulta superiore al valore 0.5, viene giudicato come appartenente alla classe 1 ovvero di quei segnali la cui qualità permette di effettuare stime più affidabili della PWV.

L'architettura di rete è riportata in figura 33



*Figura 32. Architettura della rete di classificazione*

I dataset per l'addestramento del classificatore sono un sotto-insieme del dataset CARDIS, composti come segue:

CAROTID	FEMORAL
955 segnali di cui: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 521 di classe "0"</li> <li>• 434 di classe "1"</li> </ul>	770 segnali di cui: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 490 di classe "0"</li> <li>• 280 di classe "1"</li> </ul>

dai quali sono stati ricavati sia il *training set* che il *test set* dividendo equamente ciascuna classe nei due set, in modo tale che addestramento e testing fossero eseguiti sullo stesso numero di segnali appartenenti a ciascuna classe.

Il layer di input è strutturato con dimensionali (600,1), la stessa dimensione dei segnali presenti nel dataset, di lunghezza 600 campioni, mentre i successivi layer convoluzionali sono disposti secondo configurazione di "decoding", con un numero di filtri decrescente, per estrarre le features utili alla classificazione. I parametri dei vari layer sono riassunti in tabella 6.

LAYER	DIMENSIONE	FUNZIONE
Input	(None, 600, 1)	Acquisizione del segnale
Conv1D	# filters = [64,32]	Estrazione features
Maxpooling1D	(None, 2)	Riduzione della dimensionalità
Dropout	$P(x) = 0.4$	Stabilizzazione del gradiente
Flatten	-	Rimuove una dimensione
Dense	# neuroni = 20	Compressione delle informazioni
Dense	# neuroni = 1	Output

---

Gli iper-parametri di addestramento sono riportati in tabella 7.

<b>EPOCHE</b>	20
<b>BATCH</b>	64
<b>FUNZIONE DI PERDITA O DI COSTO</b>	'binary_crossentropy'
<b>ALGORITMO DI OTTIMIZZAZIONE</b>	Adam
<b>TASSO DI APPRENDIMENTO</b>	$10^{-3}$
<b>METRICA</b>	Accuracy

*Tabella 7. Iper-parametri di addestramento del classificatore*

Tramite il criterio di “early stopping”, la rete ha salvato il suo modello migliore durante l’epoca in cui la funzione di perdita sul validation set ha raggiunto il suo minimo globale.

Le metriche del classificatore sono calcolate tramite Matrice di Confusione tramite

- True Positive (TP)
- True Negative (TN)
- False Positive (FP)
- False Negative (FN)

da cui derivano Precision, Recall, Accuracy ed F1-score, definiti dalle seguenti equazioni (12)-(15):

$$Precision = \frac{TP}{TP + FP} \quad (12)$$

$$Recall = \frac{TP}{TP + FN} \quad (13)$$

$$Accuracy = \frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN} \quad (14)$$

$$F1 = 2 * \frac{Precision * Recall}{Precision + Recall} \quad (15)$$

---

# CAPITOLO 5

## 5.1 RISULTATI

Le prestazioni della rete GAN si sono rivelate di notevole spessore ed accuratezza, portando ai risultati generativi sperati in seguito all'ottimizzazione dei parametri di addestramento. In primo piano, l'addestramento della rete ha mostrato evidenti problematiche negli stadi iniziali dello studio, primo fra tutti il problema dell'esplosione del gradiente.

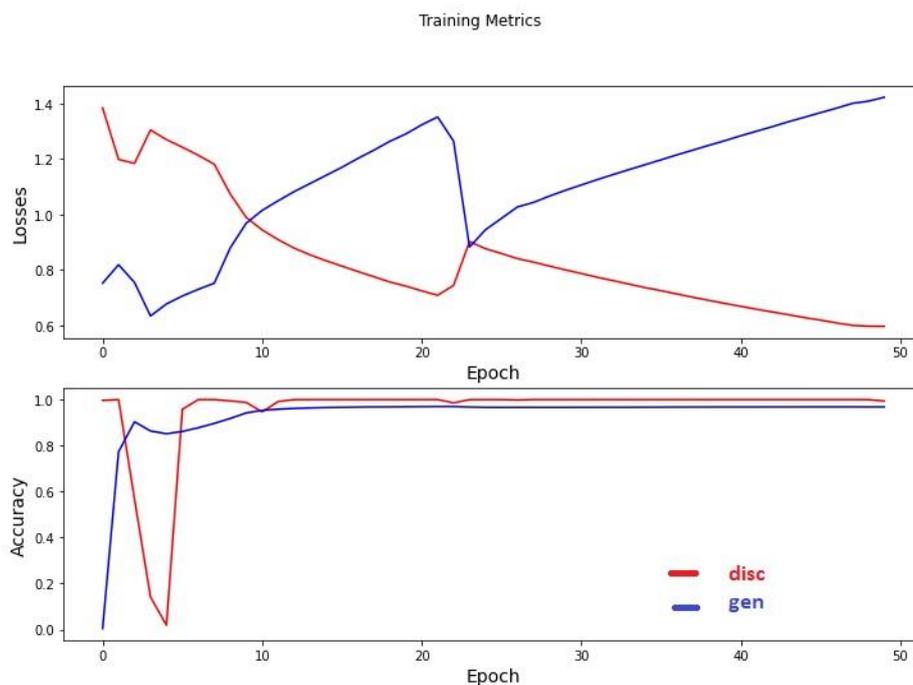


Figura 33. Addestramento con esplosione del gradiente

Un esempio è mostrato in figura 31, da cui si evince la non convergenza della funzione di perdita del generatore, oltre all'over-fitting di accuratezza per entrambi i moduli. I risultati figurativi di tale sono degenerazione sono mostrati in figura 32.

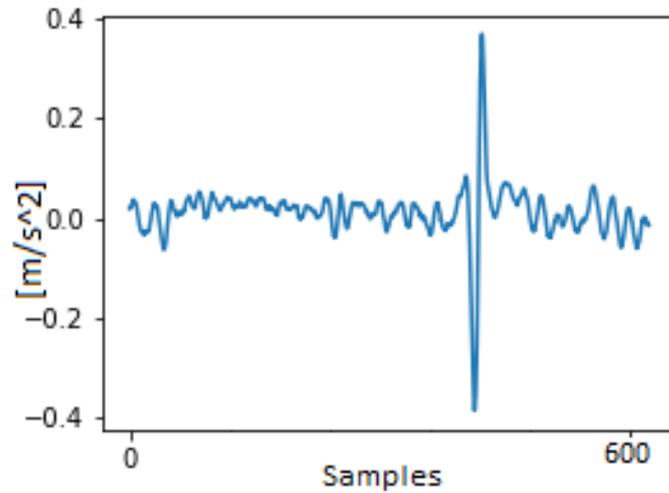


Figura 34. Segnale generato con esplosione di gradiente

Un ulteriore problema si è riscontrato durante le fasi di addestramento con il cosiddetto “mode collapse”. In tale situazione, il modello comprende alcune delle caratteristiche del segnale, senza riuscire tuttavia a produrre delle versioni leggermente differenti. Come nelle figure 33 e 34, i battiti presentano segni di progressiva saturazione verso gli estremi del range  $[-1,1]$ , restando praticamente identici per tutta la durata della registrazione generata. La saturazione è dovuta al processo di scaling min-max applicato

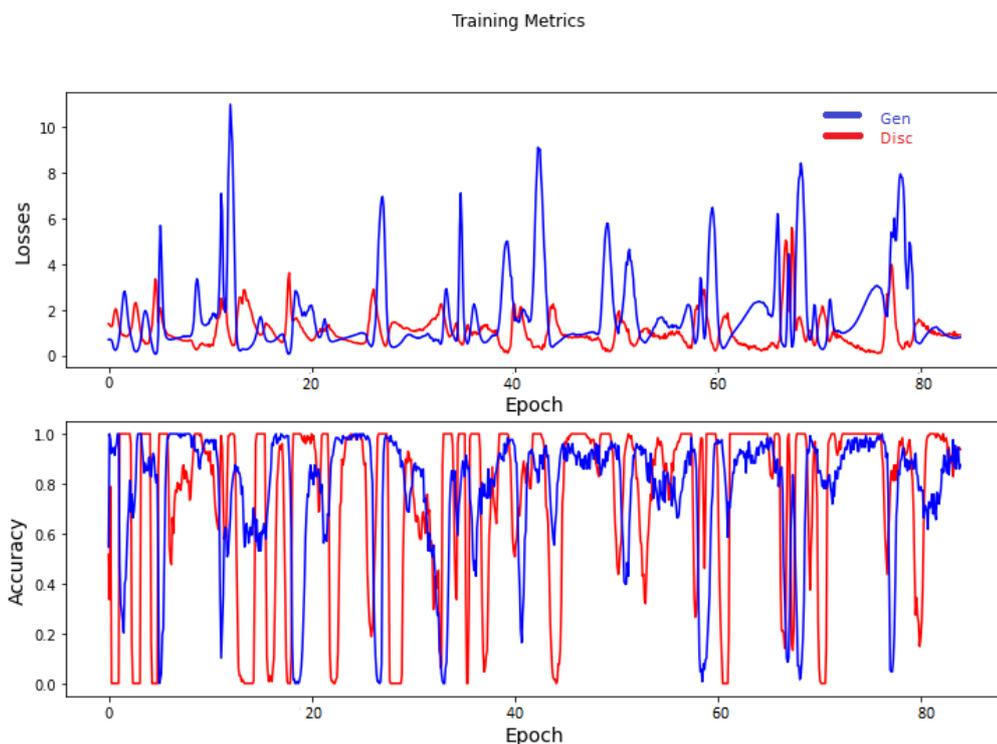
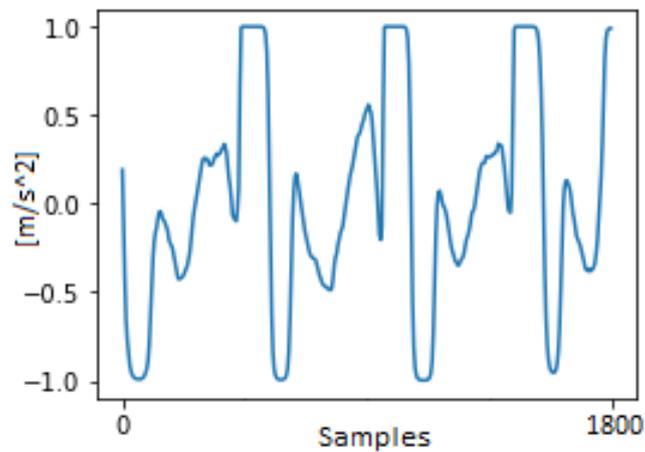


Figura 35. Performance di rete GAN affetta da "mode collapse"

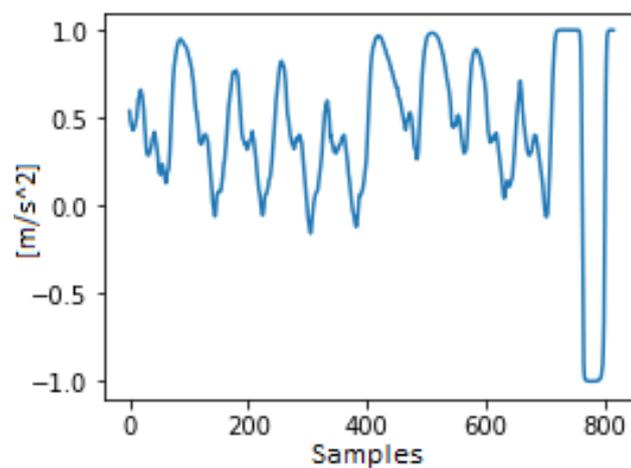
---

sperimentalmente al dataset, che non ha apportato benefici al processo di apprendimento, contrariamente a quanto ipotizzato.

La funzione di perdita del generatore presenta dei picchi massimi dopo un'apparente convergenza, che causano un drastico calo nell'accuratezza del generatore e del discriminatore.



*Figura 36. Segnale generato con pre-processing MinMax Scaling*



*Figura 37. Segnale generato con pre-processing MinMax Scaling*

### 5.1.1 GENERAZIONE SEGNALI CAROTIDEI

La versione definitiva della rete GAN presenta risultati decisamente migliori. I segnali ricalcano fedelmente quelle che sono le caratteristiche dei battiti utilizzati per l'addestramento, come è visibile nelle figure di seguito. Il processo di training impiega oltre 4 ore su GPU, un tempo ragionevole rispetto ad oltre 48 ore se si svolge lo stesso processo su unità CPU.

Il grafico in figura 39 mostra un periodo di stabilizzazione fino all'epoca 30, al seguito della quale la funzione di perdita entra in un range compreso tra 1.0 ed 1.5, mentre l'accuratezza del discriminatore per segnali sintetici oscilla tra 80% e 90%.

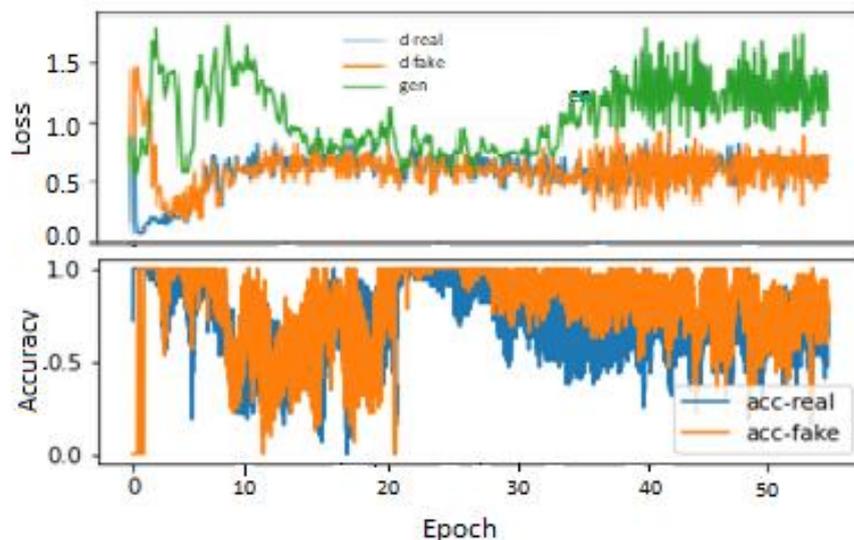


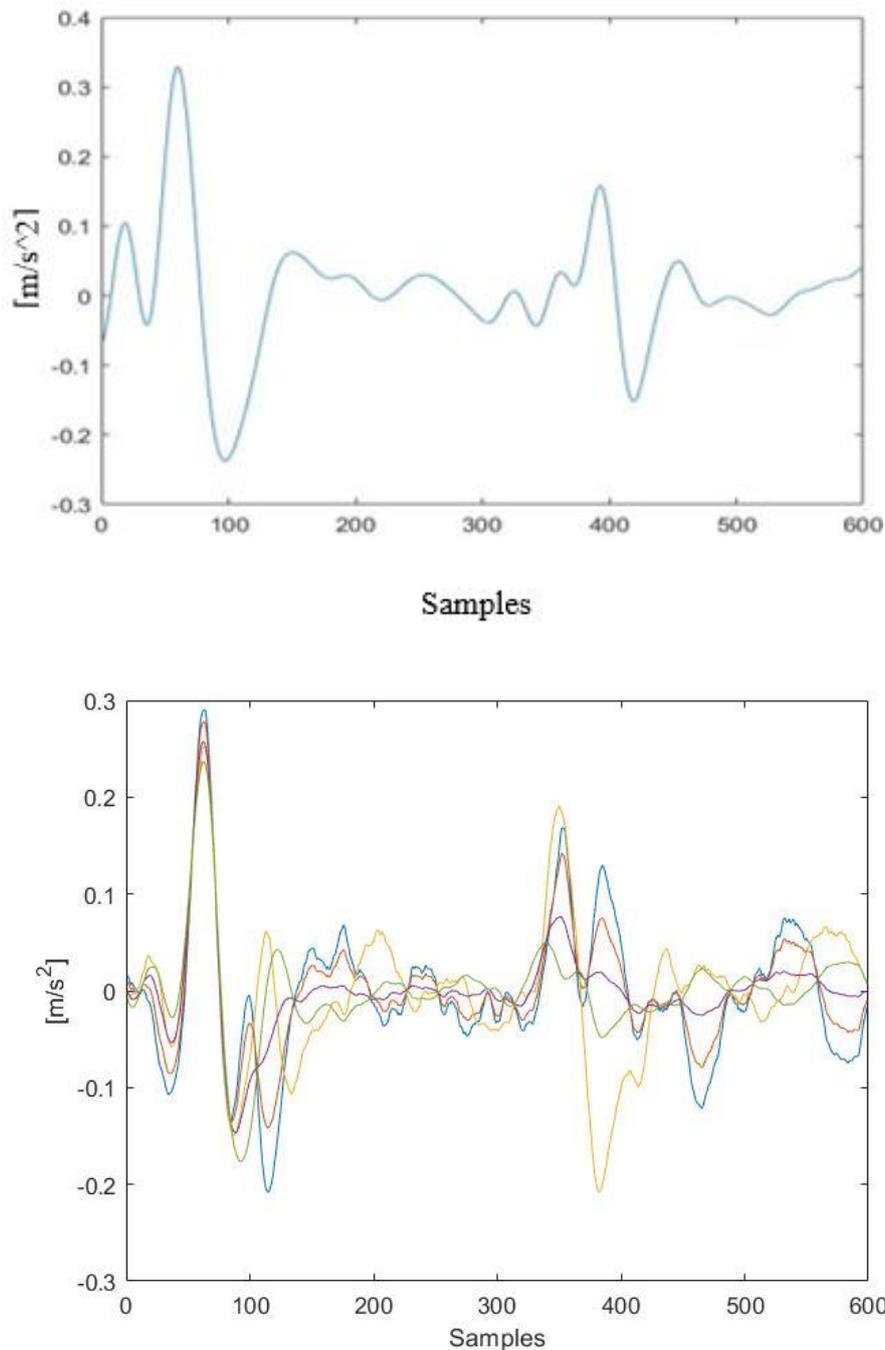
Figura 38. Funzioni di perdita e accuratezza nell'addestramento della rete GAN per segnali carotidei

<b>Funzione di perdita del generatore</b>	1.2
<b>Accuratezza del discriminatore su segnali generati</b>	87,3%

Tabella 8. Metriche di addestramento

---

In figura 40 sono raffigurati alcuni dei segnali carotidei generati dalla rete GAN, confrontato con un segnale reale della stessa classe. Appare evidente che la rete apprende le caratteristiche morfologiche del segnale, a partire dal picco massimo di accelerazione fino al picco secondario associato al dicrotic notch dell'onda sfigmica.



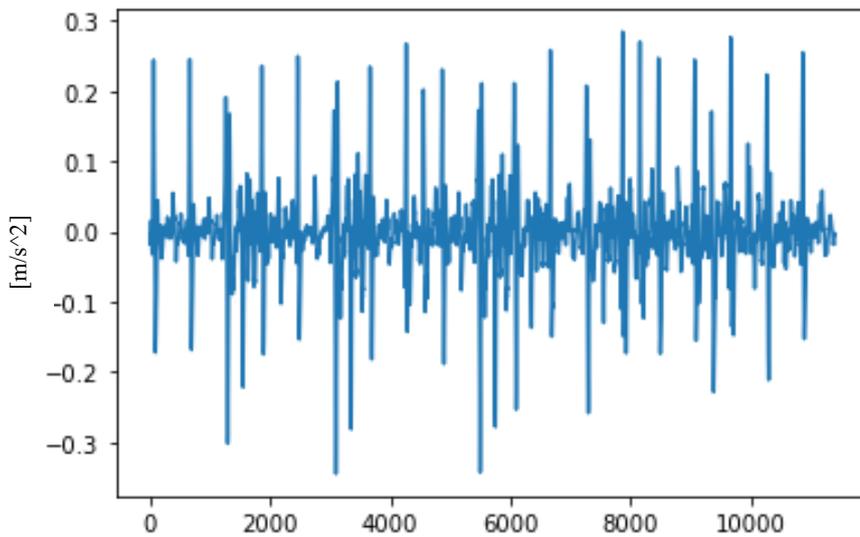
*Figura 39. In alto, un segnale carotideo del dataset CARDIS. In basso, alcuni segnali carotidei generato dalla rete*

Le metriche di similarità sono riportate in tabella 9.

<b>PRD</b>	<b>RMSE</b>	<b>FD</b>
29.53	0.15	0.30

*Tabella 9. Metriche per segnali generati*

In figura 41 è proposto un esempio di segnale ottenuto concatenando i picchi generati. Si differenziano molto bene i picchi per l'intera lunghezza del segnale.



*Figura 40. Brano di lunghezza 12000 campioni ottenuto con battiti sintetici*

Per la validazione del brano generato si fa affidamento sui risultati ottenuti dal template matching. Le condizioni sono state esposte precedentemente insieme alla descrizione del metodo. Sono stati generati 500 brani carotidei, sottoposti successivamente al controllo del template matching. Tutti i segnali generati hanno superato il controllo effettuato, mostrando un andamento complessivo riassunto in tabella 10.

<b># segnali</b>	<b># picchi medio</b>	<b>std</b>
500	17.83	$\pm 2.63$

*Tabella 10. Metriche Template Matching*

---

Tutti i brani generati presentano più di 15 picchi di correlazione superiori alla soglia imposta dal criterio.

### 5.1.2 CLASSIFICAZIONE SEGNALI CAROTIDEI

Le prestazioni del classificatore per i battiti mostrano prestazioni da subito eccellenti nella discriminazione qualitativa.

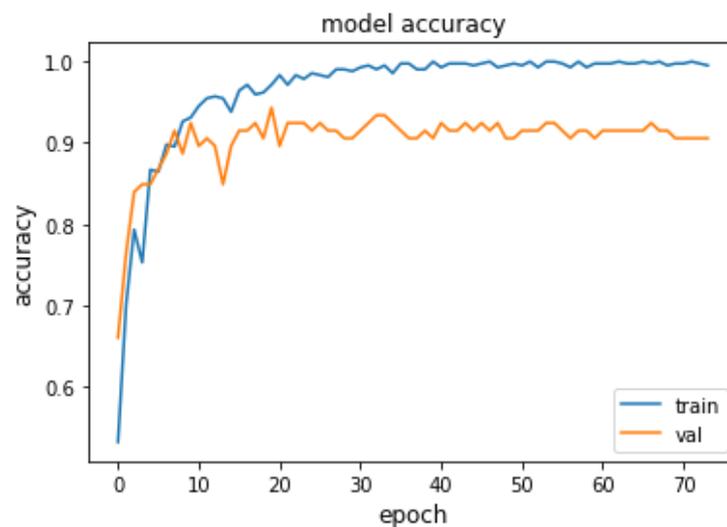


Figura 41. Accuratezza del classificatore

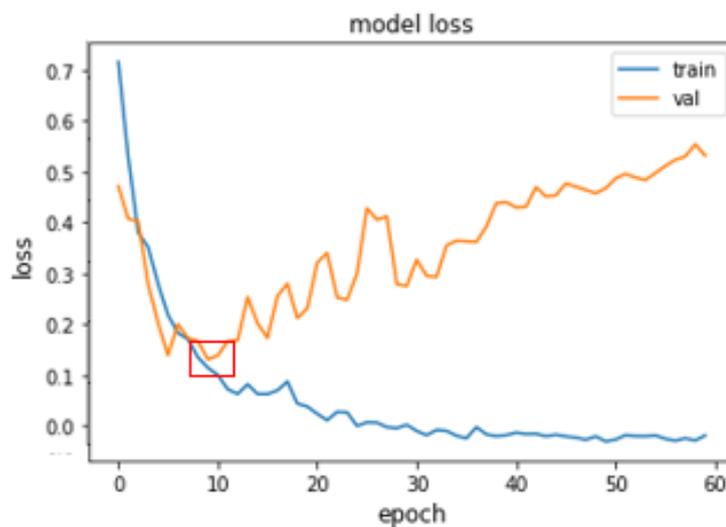


Figura 42. Funzione di perdita del classificatore

La tabella 11 riporta la matrice di confusione della classificazione sul test set, mentre in tabella 12 sono riassunti i parametri statistici.

		<b>PREDICTED</b>	
		<b>0</b>	<b>1</b>
<b>REAL</b>	<b>0</b>	<u>86,6 %</u>	<u>13,4 %</u>
	<b>1</b>	<u>6,5 %</u>	<u>93,5 %</u>

*Tabella 11. Matrice di confusione*

<b>Carotide</b>	
<u>Precision</u>	89,4%
<u>Recall</u>	93,5%
<u>Accuracy</u>	90,4%
<u>F1-score</u>	91,4%

*Tabella 12. Performance del classificatore carotideo*

In ultima istanza, è stato valutato il contributo dei segnali generati nella classificazione di segnali LDV, tramite aggiunta di segnali sintetici all'interno del training set della rete e mantenendo invariato il test set. In figura 44 e 45 sono visualizzati rispettivamente l'andamento di accuratezza e perdita dell'addestramento.

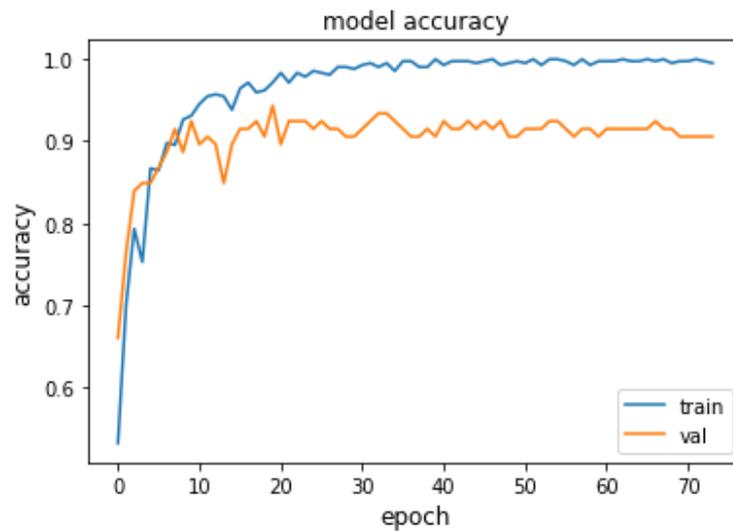


Figura 43. Accuratezza del classificatore

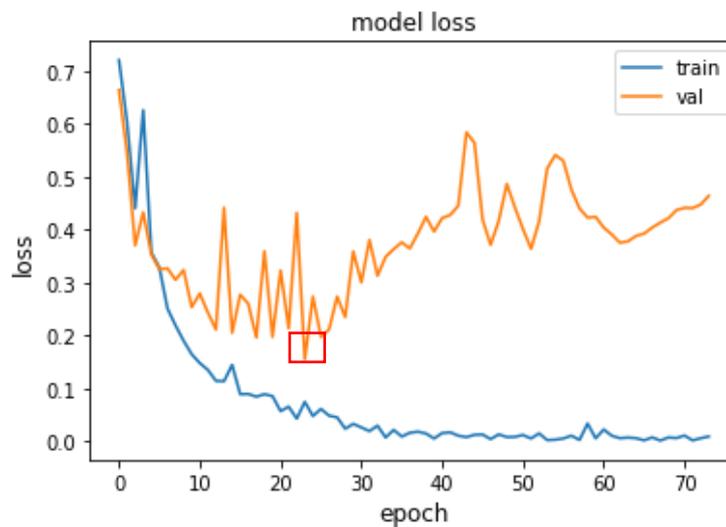


Figura 44. Funzione di perdita del classificatore

In queste condizioni, la rete raggiunge la sua condizione di ottimo dopo un tempo di addestramento maggiore, ma le performance, seppur già notevolmente buone, mostrano un lieve miglioramento. La matrice di confusione è descritta in tabella 13.

		PREDICTED	
		0	1
REAL	0	<u>94,5 %</u>	<u>5,5 %</u>
	1	<u>5,4 %</u>	<u>94,6 %</u>

Tabella 13. Matrice di confusione

L'accuratezza mostra un aumento del 4% rispetto all'addestramento senza segnali sintetici, accuratezza maggiore che deriva dalla diminuzione del numero di misclassificati. In particolare, sembra dimezzarsi la percentuale di FP, aumentano le capacità del classificatore di discriminare i segnali non adeguati. Le metriche sono riassunte in tabella 14.

<b>Carotide</b>	
<u>Precision</u>	95,4%
<u>Recall</u>	94,6%
<u>Accuracy</u>	94,6%
<u>F1-score</u>	95,0%

Tabella 14. Performance del classificatore

### 5.1.2 GENERAZIONE SEGNALI FEMORALI

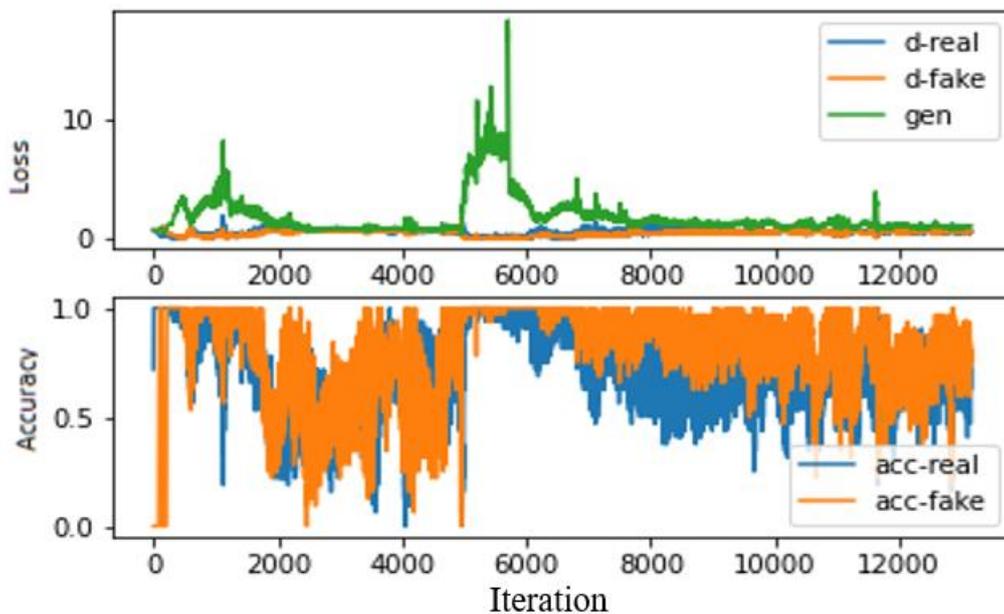


Figura 45. Addestramento rete GAN per segnali femorali

La funzione di perdita per il generatore resta confinata nel range di accettabilità compresa tra i valori 0.5 e 2, mentre l'accuratezza di discriminazione si attesta su valori superiori all'80%. L'andamento è riportato in figura 46.

<b>Funzione di perdita del generatore</b>	0.78
<b>Accuratezza del discriminatore su segnali generati</b>	89,6%

Tabella 15. Metriche di addestramento.

In figura 48 è raffigurato un segnale femorale generati dalla rete GAN, affiancato ad un segnale reale della stessa classe. In questo caso, l'unico picco replicato è il picco massimo di accelerazione, poiché non è evidente il dicrotic notch come a livello carotideo. Lo stesso vale per l'intera registrazione generata concatenando i singoli battiti in figura 49. Si differenziano i picchi per tutta la lunghezza del brano.

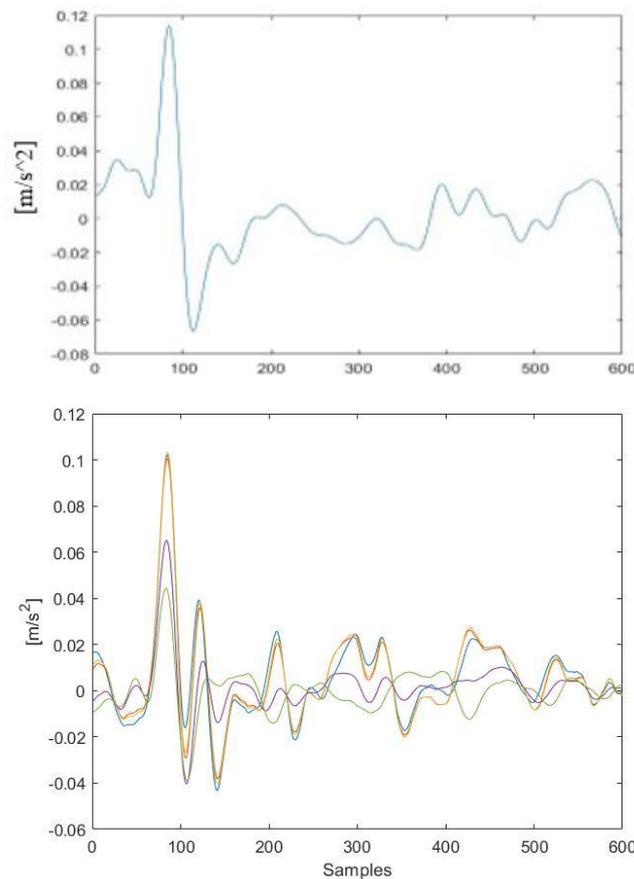


Figura 46. In alto, un segnale femorale del dataset CARDIS. In basso, alcuni segnali femorali generati dalla rete

---

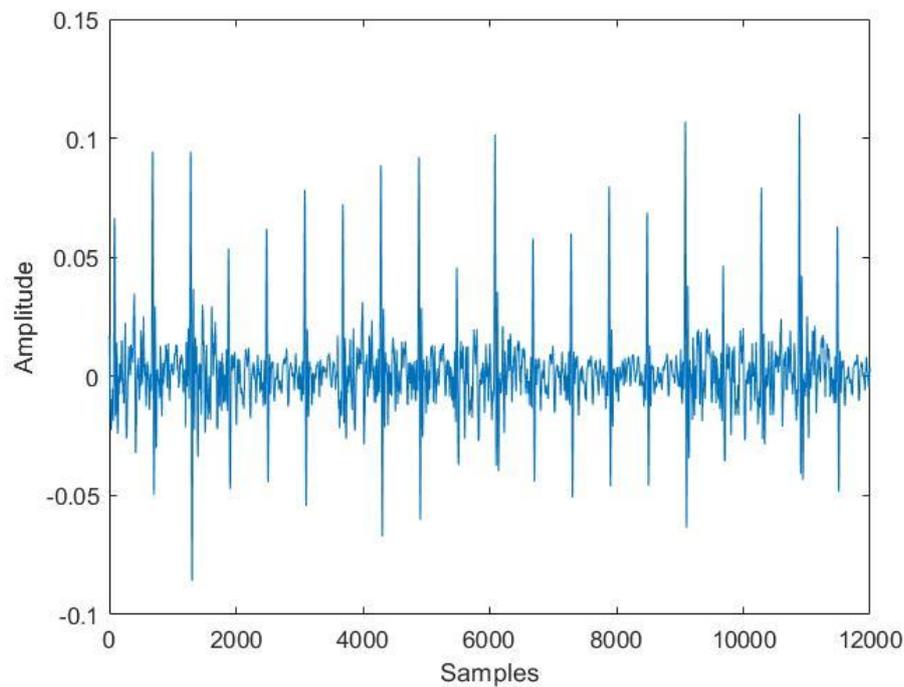
Le metriche di similarità sono riportate in tabella 16.

<b>PRD</b>	<b>RMSE</b>	<b>FD</b>
23.8	0.11	0.22

*Tabella 16. Metriche di valutazione segnali femorali sintetici*

	<b>PRD</b>	<b>RMSE</b>	<b>FD</b>
Questo lavoro	26.679	0.134	0.258
ECG GAN [27]	51.799	0.215	0.803

*Tabella 17. Confronto metriche di valutazione segnali generati. I valori riportati si riferiscono alle metriche medie carotide-femore*



*Figura 47. Brano di lunghezza 12000 campioni ottenuto con battiti sintetici*

Anche per i 500 segnali femorali generati e salvati, tutti i segnali generati hanno superato il controllo effettuato con più di 10 picchi di correlazione superiori alla soglia impostata dal criterio, mostrando un andamento complessivo riassunto in tabella 18.

# segnali	# picchi medio	std
500	18.87	$\pm 2.23$

Tabella 18. Metriche Template Matching

#### 5.1.4 CLASSIFICAZIONE SEGNALI FEMORALI

Le prestazioni del classificatore per i battiti ha mostrato anch'esso performances eccellenti nella discriminazione qualitativa. Nelle figure 50 e 51 sono riportate le funzioni di accuratezza e loss del modello.

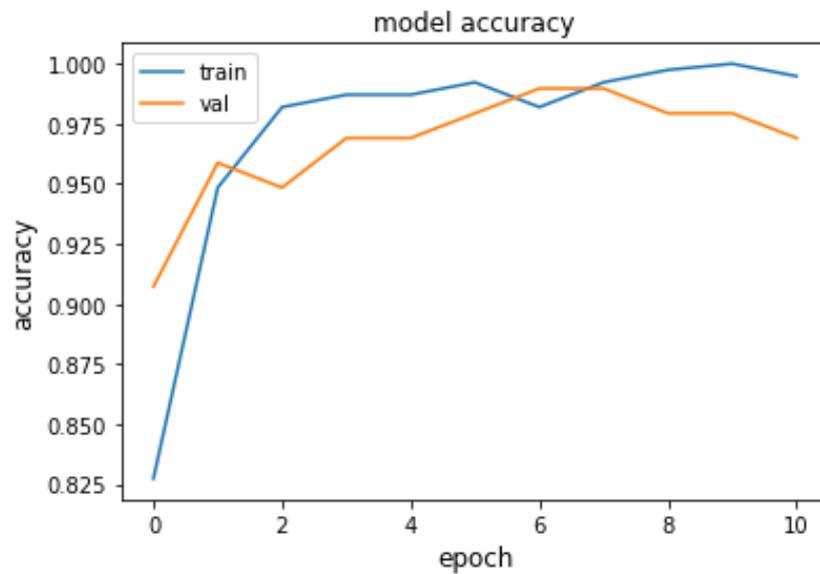


Figura 48. Accuratezza del classificatore

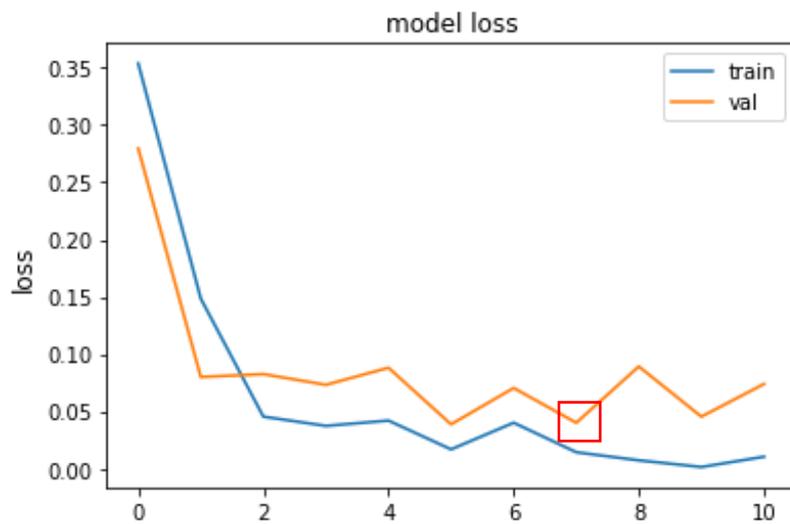


Figura 49. Funzione di perdita del classificatore

---

Le tabelle 19 e 20, analogamente ai segnali carotidei, riportano rispettivamente la matrice di confusione e le metriche del classificatore femorale.

		<b>PREDICTED</b>	
		<b>0</b>	<b>1</b>
<b>REAL</b>	<b>0</b>	<u>98,4%</u>	<u>1,6%</u>
	<b>1</b>	<u>1,4%</u>	<u>98,6%</u>

*Tabella 19. Matrice di confusione*

<b>Femore</b>	
<u>Precision</u>	97,2%
<u>Recall</u>	98,6%
<u>Accuracy</u>	98,4%
<u>F1-score</u>	97,9%

*Tabella 20. Performance del classificatore femorale*

Anche in questo caso, il training dataset è stato modificato, mantenendo i segnali di cattiva qualità del dataset CARDIS, e inserendo segnali di buona qualità composti per metà da segnali CARDIS e per la restante metà da segnali femorali sintetici. In seguito, le performance ottenute.

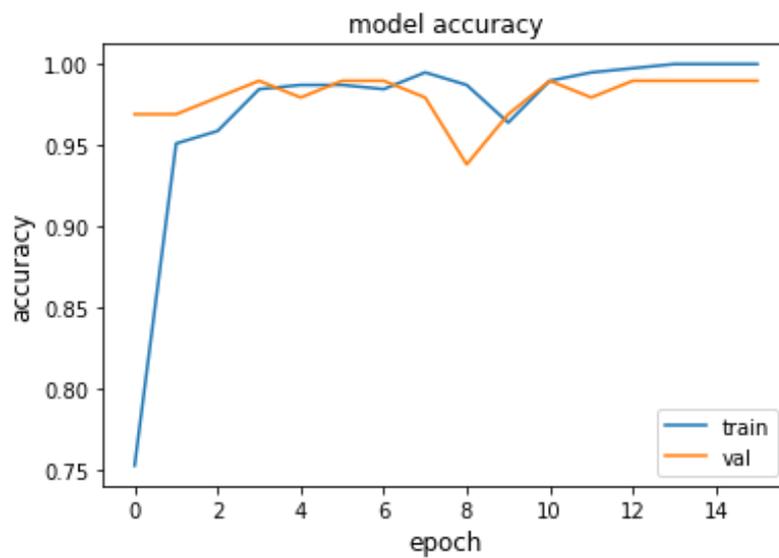


Figura 51. Accuratezza del classificatore

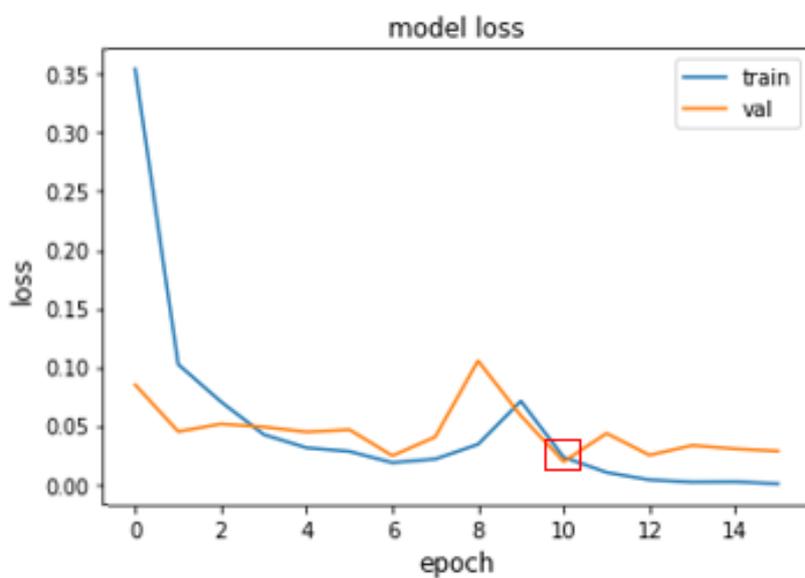


Figura 50. Funzione di perdita del classificatore

Nelle tabelle 21 e 22 sono riportate la matrice di confusione e le metriche sul test set riferite a quest'ultima prova.

		<b>PREDICTED</b>	
		<b>0</b>	<b>1</b>
<b>REAL</b>	<b>0</b>	<u>99,6%</u>	<u>0,4%</u>
	<b>1</b>	<u>0,7%</u>	<u>99,3%</u>

*Tabella 21. Matrice di confusione*

<b>Femore</b>	
<u>Precision</u>	99,3%
<u>Recall</u>	99,3%
<u>Accuracy</u>	99,5%
<u>F1-score</u>	99,3%

*Tabella 22. Performance del classificatore*

---

## CAPITOLO 6

### 6.1 DISCUSSIONE

I risultati ottenuti dalla rete generativa sono di ottima qualità, ricalcando le caratteristiche descritte per i segnali reali carotidei e femorali. La possibilità di avere a disposizione segnali come quelli generati permette lo sviluppo e la validazione di algoritmi per il calcolo automatico di PTT e PWV. Allo stato dell'arte, non sono presenti metriche di riferimento per segnali LDV generati da una rete GAN. Sono presenti alcuni risultati [27] che descrivono le prestazioni di una rete generativa di segnali elettrocardiografici. Data la morfologia non troppo differente tra segnali ECG e segnali LDV di accelerazione, sono state utilizzate come riferimento tali metriche.

I risultati ottenuti dalla GAN di questo lavoro superano quelle presenti in letteratura, confermando quanto affermato sulla buona implementazione della rete. I risultati ottenuti separatamente per segnali carotidei e femorali sono stati mediati per ottenere un unico valore di confronto.

La qualità dei brani generati di lunghezza 20 secondi è stata validata con Template Matching [40]. Dai risultati ottenuti, il 100% dei brani generati risulta essere di qualità accettabile.

Il classificatore implementato non trova modelli simili in letteratura, e risulta essere il primo lavoro per la classificazione completamente automatica per il beat quality assessment di segnali LDV. Questa può essere una possibile soluzione per la sfida del progetto Inside [43], come strumento di classificazione automatica per il calcolo della PWV.

La rete di classificazione mostra prestazioni ottime sia per segnali carotidei che per segnali femorali. Nel primo caso, raggiunge un'accuratezza di poco superiore al 90%. Con l'aggiunta di segnali sintetici di buona qualità nel processo di addestramento, le metriche mostrano un aumento generalizzato, con l'accuratezza che si porta oltre il 94%. Questo è dovuto al fatto che i segnali sintetici aiutano il classificatore a ridurre il numero di FP, passando da una percentuale del 13,4% ad una percentuale del 5,5%.

---

Nel secondo caso, il classificatore femorale, data anche la morfologia più semplice del segnale associato, impiega meno epoche per raggiungere un comportamento asintotico e accuratezza elevata, pari al 98,4%. Infatti, in questo caso, confrontando le tabelle 11 e 19, le performance del classificatore superano quelle ottenute dai segnali carotidei. In più, con l'aggiunta di segnali sintetici all'interno del training set, le performance di classificazione raggiungono quasi quelle di una classificazione ideale, vicine al 100%. Nonostante gli aumenti generalizzati nelle metriche di valutazione dei due classificatori apportati dai segnali sintetici, le prestazioni fornite nel caso di addestramento con soli segnali reali risultano più che sufficienti, ed il miglioramento introdotto risulta comunque limitato e non significativo.

---

## CAPITOLO 7

### 7.1 CONCLUSIONI

Gli obiettivi di questo lavoro di tesi sono stati raggiunti con successo, visti i risultati ottenuti. La rete GAN si è rivelata uno strumento di grande aiuto nella generazione di segnali sintetici sia femorali che carotidei, fornendo una potenziale risoluzione a quei problemi di carenza dei dati che la comunità scientifica lamenta. D'altronde, mancando dati di qualità sufficientemente buona, non è sempre possibile cercare nuove soluzioni automatiche ai problemi clinici. Ci sono, tuttavia, ancora margini di miglioramento nella generazione di segnali sintetici, ma è necessario uno sviluppo delle tecnologie che supportano i processi di generazione automatica. Sono necessarie infatti schede grafiche più efficienti per ridurre i tempi di esecuzione ed ampliare lo spazio a disposizione della rete, generando segnali di lunghezza superiore contenenti più battiti e includendo maggiore variabilità tra i vari picchi.

Il classificatore automatico fornisce prestazioni eccellenti, consentendo una discriminazione accurata dei segnali di buona qualità da quelli di cattiva qualità. Questo è un primo passo verso un processo di standardizzazione per ottenere stime accurate della Pulse Wave Velocity, il più possibile simili alla misurazione invasiva con catetere. Il classificatore mostra aumenti nelle metriche di valutazione se allenato anche con segnali generati dalla rete GAN, anche se limitati. Tra gli sviluppi futuri, si potrebbe implementare il classificatore automatico in un dispositivo per la misura di questo parametro, che consentirebbe una misurazione più veloce ed accurata, meno operatore-dipendente. Invece, per ridurre la soggettività di giudizio di un operatore per i dispositivi oggi disponibili, si potrebbe implementare un classificatore multiclasse come strumento di supporto alla valutazione visiva, che permetta di assegnare uno score alla qualità del segnale, in modo che l'operatore abbia un modello con il quale confrontarsi per la selezione dei segnali.



---

## BIBLIOGRAFIA

- [1] Isebreë Moens A. 1877 *Over de voortplantingsnelheid van den pols*. PhD Thesis, Faculty of Physiology, University of Leiden, Leiden, The Netherlands; published by S.C. van Doesburgh, Leiden, The Netherlands, viii + 76 pp (in Dutch).
- [2] Isebreë Moens A. 1878 *Die Pulscurve*. Leiden, The Netherlands: E.J. Brill.
- [3] Korteweg D.J. 1878 *Over voortplantings-snelheid van golven in elastische buizen*. PhD Thesis, Faculty of Mathematics and Physics, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands; published by S.C. van Doesburgh, Leiden, The Netherlands, 166 pp (in Dutch).
- [4] Korteweg D.J. 1878 *Ueber die Fortpflanzungsgeschwindigkeit des Schalles in elastischen Röhren*. *Annalen der Physik und Chemie, New Series* 5, 525-542
- [5] Schillaci G., Pucci G., *La rigidità arteriosa: quali applicazioni pratiche?*, *Medicina Interna, Angiologia e Malattie da Arteriosclerosi, Università di Perugia*
- [6] Salvi, P., Lio, G., Labat, C., Ricci, E., Pannier, B., & Benetos, A. (2004). *Validation of a new non-invasive portable tonometer for determining arterial pressure wave and pulse wave velocity: the PulsePen device*. *Journal of hypertension*, 22(12), 2285-2293.
- [7] Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM, et al. *Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies*. *Hypertension* 1995; 26:485±490.
- [8] Rajzer MW, Wojciechowska W, Klocek M, Palka I, Brzozowska-Kiszka M, Kawecka-Jaszcz K. *Comparison of aortic pulse wave velocity measured by three*

- 
- techniques: Complior, SphygmoCor and Arteriograph. J Hypertens. 2008 Oct;26(10):2001-7. doi: 10.1097/HJH.0b013e32830a4a25. PMID: 18806624.*
- [9] Calabia J, Torguet P, Garcia M, et al. Doppler ultrasound in the measurement of pulse wave velocity: agreement with the Complior method. *Cardiovasc Ultrasound. 2011;9:13. Published 2011 Apr 15. doi:10.1186/1476-7120-9-13*
- [10] Brands PJ, Willigers JM, Ledoux LA, Reneman RS, Hoeks AP. A noninvasive method to estimate pulse wave velocity in arteries locally by means of ultrasound. *Ultrasound Med Biol 1998;24:1325–1335*
- [11] Rabben SI, Stergiopoulos N, Hellevik LR, Smiseth OA, Slørdahl S, Urheim S, Angelsen B. An ultrasound-based method for determining pulse wave velocity in superficial arteries. *J Biomech. 2004 Oct;37(10):1615-22. doi: 10.1016/j.jbiomech.2003.12.031. PMID: 15336937.*
- [12] Gang G, Mark P, Cockshott P, Foster J, Martin T, Blyth K, Steedman T, Elliott A, Dargie H, Groenning B. Measurement of pulse wave velocity using magnetic resonance imaging. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2004;2004:3684-7. doi: 10.1109/IEMBS.2004.1404035*
- [13] Jingping Xu (2003), Do we need a better approach for measuring pulse-wave velocity? *Ultrasound in Medicine & Biology, Volume 29, Issue 9, 2003, Page 1373, ISSN 0301-5629*
- [14] Van Bortel, Luc M.a; Laurent, Stephaneb; Boutouyrie, Pierreb; Chowienczyk, Philc; Cruickshank, J.K.d; De Backer, Tinea; Filipovsky, Jane; Huybrechts, Sofiea; Mattace-Raso, Francesco U.S.f; Protogerou, Athanase D.g; Schillaci, Giuseppeh; Segers, Patricki; Vermeersch, Sebastianaj; Weber, Thomasj on behalf of the Artery Society, the European Society of Hypertension Working Group on Vascular Structure and Function and the European Network for Noninvasive Investigation of Large Arteries Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity, *Journal of Hypertension: March 2012 - Volume 30 - Issue 3 - p 445-448 doi: 10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0*

- 
- [15] Vardoulis, Orestis et al. "Validation of a novel and existing algorithms for the estimation of pulse transit time: advancing the accuracy in pulse wave velocity measurement." *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology* vol. 304,11 (2013): H1558-67. doi:10.1152/ajpheart.00963.2012
- [16] Goodfellow, Ian; Pouget-Abadie, Jean; Mirza, Mehdi; Xu, Bing; Warde-Farley, David; Ozair, Sherjil; Courville, Aaron; Bengio, Yoshua (2014). *Generative Adversarial Nets. Proceedings of the International Conference on Neural Information Processing Systems (NIPS 2014)*. pp. 2672–2680.
- [17] <https://developers.google.com/machine-learning/gan/los>
- [18] L. Wang, W. Chen, W. Yang, F. Bi and F. R. Yu, "A State-of-the-Art Review on Image Synthesis With Generative Adversarial Networks," in *IEEE Access*, vol. 8, pp. 63514-63537, 2020, doi: 10.1109/ACCESS.2020.2982224.
- [19] D. Joo, D. Kim, and J. Kim, "Generating a fusion image: One's identity and Another's shape," in *Proc. IEEE/CVF Conf. Comput. Vis. Pattern Recognit.*, Jun. 2018, pp. 1635–1643.
- [20] Y. Wang, A. Gonzalez-Garcia, J. van de Weijer, and L. Herranz, "SDIT: Scalable and diverse cross-domain image translation," in *Proc. 27th ACM Int. Conf. Multimedia*, Oct. 2019, pp. 1267–1276
- [21] H. Yang, D. Huang, Y. Wang, and A. K. Jain, "Learning face age progression: A pyramid architecture of GANs," in *Proc. IEEE/CVF Conf. Comput. Vis. Pattern Recognit.*, Jun. 2018, pp. 31–39.
- [22] M. Majurski, P. Manescu, S. Padi, N. J. Schaub, N. A. Hotaling, G. C. Simon, and P. Bajcsy, "Cell image segmentation using generative adversarial networks,

- 
- transfer learning, and augmentations,’’ in Proc. IEEE Conf. Comput. Vis. Pattern Recognit. (CVPR), 2019, pp. 1–22.*
- [23]G. Kwon, C. Han, and D.-S. Kim, “Generation of 3D Brain MRI Using Auto-Encoding Generative Adversarial Networks,’’ in *Proc. Med. Image Comput. Comput. Assist. Intervent (MICCAI), 2019, pp. 118–126*
- [24]X. Ying, H. Guo, K. Ma, J. Wu, Z. Weng, and Y. Zheng, “X2CT-GAN: Reconstructing CT from biplanar X-Rays with generative adversarial networks,’’ in *Proc. IEEE/CVF Conf. Comput. Vis. Pattern Recognit. (CVPR), Long Beach, CA, USA, Jun. 2019, pp. 10611–10620.*
- [25]Q. Yang, P. Yan, Y. Zhang, H. Yu, Y. Shi, X. Mou, M. K. Kalra, Y. Zhang, L. Sun, and G. Wang, “Low-dose CT image denoising using a generative adversarial network with Wasserstein distance and perceptual loss,’’ *IEEE Trans. Med. Imag., vol. 37, no. 6, pp. 1348–1357, Jun. 2018.*
- [26]Hartmann, K. G., Schirrmeister, R. T., & Ball, T. (2018). EEG-GAN: Generative adversarial networks for electroencephalographic (EEG) brain signals. *arXiv preprint arXiv:1806.01875.*
- [27]Zhu, F., Ye, F., Fu, Y. et al. Electrocardiogram generation with a bidirectional LSTM-CNN generative adversarial network. *Sci Rep* 9, 6734 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42516-z>
- [28]Hazra, D.; Byun, Y.-C. SynSigGAN: Generative Adversarial Networks for Synthetic Biomedical Signal Generation. *Biology* **2020**, *9*, 441. <https://doi.org/10.3390/biology9120441>

- 
- [29]Hernandez-Matamoros, H. Fujita, H. Perez-Meana, *A Novel Approach to Create Synthetic Biomedical Signals Using BiRNN*, *Information Sciences* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ins.2020.06.019>
- [30]Sepp Hochreiter, Jürgen Schmidhuber; *Long Short-Term Memory*. *Neural Comput* 1997; 9 (8): 1735–1780. doi: <https://doi.org/10.1162/neco.1997.9.8.1735>
- [31]Staudemeyer, Ralf C., and Eric Rothstein Morris. "Understanding LSTM--a tutorial into long short-term memory recurrent neural networks." *arXiv preprint arXiv:1909.09586* (2019).
- [32]Cui, Zhiyong, et al. "Deep bidirectional and unidirectional LSTM recurrent neural network for network-wide traffic speed prediction." *arXiv preprint arXiv:1801.02143* (2018).
- [33]Wan, Li; Zeiler, Matthew; Zhang, Sixin; Le Cun, Yann; Fergus, Rob (2013). "Regularization of Neural Networks using DropConnect". *Proceedings of the 30th International Conference on Machine Learning*, PMLR. 28 (3): 1058–1066 – via PMLR.
- [34]Srivastava, Nitish et al. "Dropout: a simple way to prevent neural networks from overfitting." *J. Mach. Learn. Res.* 15 (2014): 1929-1958.
- [35]Maas, Andrew L. "Rectifier Nonlinearities Improve Neural Network Acoustic Models." (2013).
- [36]Nagi, Jawad et al. "Max-pooling convolutional neural networks for vision-based hand gesture recognition." *2011 IEEE International Conference on Signal and Image Processing Applications (ICSIPA)* (2011): 342-347

- 
- [37]Asmar R, Topouchian J, Pannier B, Benetos A, Safar M; Scientific, Quality Control, Coordination and Investigation Committees of the Complior Study. Pulse wave velocity as endpoint in large-scale intervention trial. The Complior study. Scientific, Quality Control, Coordination and Investigation Committees of the Complior Study. *J Hypertens.* 2001 Apr;19(4):813-8. doi: 10.1097/00004872-200104000-00019. PMID: 11330885.
- [38]Andrea Grillo, Gianfranco Parati, Matteo Rovina, Francesco Moretti, Lucia Salvi, Lan Gao, Corrado Baldi, Giovanni Sorropago, Andrea Faini, Sandrine C Millasseau, Filippo Scalise, Renzo Carretta, Paolo Salvi, Short-Term Repeatability of Noninvasive Aortic Pulse Wave Velocity Assessment: Comparison Between Methods and Devices, *American Journal of Hypertension*, Volume 31, Issue 1, January 2018, Pages 80–88, <https://doi.org/10.1093/ajh/hpx140>
- [39]Buraioli, Irene et al. “A New Noninvasive System for Clinical Pulse Wave Velocity Assessment: The Athos Device.” *IEEE transactions on biomedical circuits and systems* vol. 15,1 (2021): 133-142. doi:10.1109/TBCAS.2021.3058010
- [40]Seoni S, Beeckman S, Li Y, Aasmul S, Morbiducci U, Baets R, Boutouyrie P, Molinari F, Madhu N and Segers P (2022) Template Matching and Matrix Profile for Signal Quality Assessment of Carotid and Femoral Laser Doppler Vibrometer Signals. *Front. Physiol.* 12:775052. doi:0.3389/fphys.2021.775052
- [41]European Union's Horizon 2020 Framework Programme CORDIS project (644798)
- [42]Liu, Y., Marais, L., Khettab, H., Quan, Z., Aasmul, S., Leinders, R., et al. (2020).Silicon photonics-based laser doppler vibrometer array for carotid-

---

*femoral pulse wave velocity (pwv) measurement. Biomed. Opt. Express. 11, 3913–3926. doi: 10.1364/BOE.394921*

[43]European Union's Horizon 2020 Framework Programme INSIDE project (871547)

[44]M. Kachuee, S. Fazeli and M. Sarrafzadeh, "ECG Heartbeat Classification: A Deep Transferable Representation," 2018 IEEE International Conference on Healthcare Informatics (ICHI), 2018, pp. 443-444, doi: 10.1109/ICHI.2018.00092.

[45]Han J., Moraga C. (1995) *The influence of the sigmoid function parameters on the speed of backpropagation learning. In: Mira J., Sandoval F. (eds) From Natural to Artificial Neural Computation. IWANN 1995. Lecture Notes in Computer Science, vol 930. Springer, Berlin, Heidelberg. [https://doi.org/10.1007/3-540-59497-3\\_175](https://doi.org/10.1007/3-540-59497-3_175)*



---

## RINGRAZIAMENTI

La pandemia da Covid-19 ha cambiato le nostre vite da ormai due anni, due anni in cui abbiamo modificato il nostro modo di vivere da soli e nella società. Ho iniziato questa esperienza nel 2019, terminata fin troppo presto a causa del lockdown che ci ha costretti a rinunciare a tutto ciò che avessimo a che fare con il mondo esterno alle quattro mura casalinghe. Sono stati mesi difficili, che mi hanno messo alla prova sotto ogni punto di vista, facendomi capire quanto fosse importante la salute mentale nel benessere generale. Ho dovuto rinunciare ad affetti essenziali che, in condizioni “normali”, erano la base del mio benessere: i miei amati nonni, Eli, gli amici. Fortunatamente tra quelle quattro mura c'erano mamma, papà e Michele, che hanno reso tutto più semplice, rendendo quei mesi meno pesanti e, a volte, anche spassosi.

Il primo ringraziamento va a loro, i miei genitori, senza il quale nulla di tutto ciò che mi ha portato fino a questo giorno sarebbe stato possibile. A loro che mi hanno concesso la libertà di scegliere dove studiare, facendo sacrifici e senza farmi mai mancare nulla.

Ringrazio il professor Molinari, di cui ho sempre avuto una enorme stima, soprattutto per la passione con cui trasmette la sua conoscenza, facendomi appassionare al mondo dell'elaborazione di segnali ed immagini biomedicali.

Grazie all'Ing. Silvia Seoni, supporto costante in questi mesi di lavoro, che mi ha guidato verso i risultati ottenuti, anche trasmettendomi la tranquillità necessaria per lavorare bene.

Ringrazio Michele ed Elena, a loro va l'augurio di un futuro prospero insieme. A mio fratello non potrà mai mancare il mio supporto e so che tu la pensi come me. Ti auguro di raggiungere la serenità nella vita e la realizzazione lavorativa che più desideri, ciò che ti fa stare bene.

Ringrazio i nonni Giuseppe, Teresa ed Anna, fonte inesauribile di amore e saggezza, esempio di vita fatto di tante gioie e tanti sacrifici, che hanno trasmesso i loro insegnamenti a noi più piccoli, soprattutto l'amore di famiglia. Desidero averli con me, per sempre.

---

Grazie ad Elisabetta, presenza costante nella mia vita e sostegno discreto ed indispensabile. Posso dire che sei stata il contributo più importante. Nei momenti più difficili ho cercato te, e non ti sei mai tirata indietro, neanche quando magari avevi più bisogno di me. Perché c'è sempre qualcos'altro sotto.

Ringrazio zii e cugini che non smettono mai di farmi sentire il loro calore “murgiano”, e colgono sempre l'occasione per riunirci e stare insieme, uniti: siete più unici che rari!

Grazie ai cari Mattia, Tommaso, Pietro e Pasquale, membri fondatori del famosissimo Mino Anonymous, con i quali ho passato gli anni migliori, dalla scuola fino all'università. Spero che questa continui ad essere un'amicizia rigogliosa e duratura.

Grazie a Nicola e Tommy, senza i quali i caffè del Daman non avrebbe lo stesso sapore. Anche a loro l'augurio di realizzarsi in ciò che desiderano, state sereni che il mio sabato pomeriggio è riservato sempre e solo a voi.

Grazie agli amici “statali” Anna, Massi, Pietro e Domenico, ormai questo appellativo è per tutti voi. Compagni di viaggio in più occasioni e membri fedeli dello sdentato, anche a distanza il pensiero va a voi.

Grazie a tutti coloro che hanno incrociato il mio cammino, avete tutti contribuito a questo traguardo.