relazione scientifica del PROGRAMMA DI RICERCA STM 2017 originalmente chiesta per il novembre 2017 come da primo invito di EPFL, approvata solo a dicembre dalla commissione, e quindi spostata alla prima finestra utile dopo l'approvazione dal'8 al 29 gennaio 2018, in seguito a rinnovato esplicito invito scritto dell'istituzione ospitante

Il proponente e Fruitore: Diego Liberati, Istituto di afferenza: IEIIT sede secondaria presso il dipartimento di elettronica, informazione e bioingegneria del politecnico di Milano, con qualifica Dirigente di ricerca, livello I , fascia massima giuridicamente dal 2006 in quanto recentemente vincitore del concorso per anticipo di fascia bandito nel 2013 in relazione al contratto 2002-2006

Descrizione dettagliata dell'Istituzione ospitante: EPFL (Politecnico federale di Losanna) Dipartimento di afferenza (tendina) Genie Mechanique

Titolo del programma: Problemi inversi in elettrofisiologia

Obiettivi (max 500 battute) Stima ad alta risoluzione dei potenziali epi-cardici dalla misura della mappa epi-toracica dell'elettrocardiografia multi-elettrodo ad alta risoluzione spaziale

Attività da svolgere (max 1000 battute) Interazione con l'istituzione ospitante e con altri ricercatori gravitanti intorno al Politecnico di Losanna, tra cui in particolare matematici ed informatici Russi con esperienza nei problemi inversi con particolare riferimento alla regolarizzazione di Tikhonov, allo scopo di migliorare la risoluzione spaziale della stima dell'attivazione elettrica epicardica a partire da misure di mappe elettrocardiografiche epi- toraciche a centinaia di elettrodi

Descrizione del progetto (max 1000 battute) I problemi inversi, tipicamente mal condizionati – come mostrato anche dal sottoscritto in una serie di pubblicazioni sulla de-convoluzione allo scopo di risalire alla secrezione ipofisaria a partire dalla dinamica della concentrazione ematica – sono vieppiù

complicati dalla struttura tridimensionale non omogenea né isotropa del torace, oltre che dagli artefatti dovuti al movimento respiratorio non sempre evitabile. Si intende combinare tecniche di identificazione parametrica stocastica con quelle più tradizionali di modellistica agli elementi finiti per migliorare la risoluzione della soluzione del problema inverso epicardico, pionieristicamente risalente ad Emilio Gatti e Bruno Taccardi all'inizio degli anni 70 ..

Motivi e valore aggiunto della richiesta (max 4 righe)
La compresenza a Losanna del Prof. Ferrari-Trecate (con il quale abbiamo lavorato con qualche successo – centinaia di citazioni- sull'identificazione parametrica [Automatica 2003]) e dei colleghi Russi più esperti nella modellistica ad elementi finiti e nella regolarizzazione nella particolare applicazione consentirà rapidi progressi anche nei soli 21 giorni previsti

Relazione:

Nel 72 - cominciavo il liceo scientifico Einstein - uno dei miei futuri mentori Emilio Gatti - poi in odore di Nobel per l'invenzione di amplificatori a bassissimo rumore per le camere a bolle per la detezione delle particelle createsi alle altissime energie nella ricerca nucleare - pubblicava su Alta Frequenza (che allora era l'equivalente delle attuali IEEE Transactions, una quindicina di anni dopo inauguravamo la tradizione di pubblicare IEEE in inglese) una delle sue brillanti realizzazioni: un sistema di acquisizioni a basso rumore a 256 canali che potessero registrare il campo elettromagnetico sul torace a spaziature non troppo distanti, in modo da poter sperare di ricostruire la distribuzione di potenziale endocardiaca ed epicardiaca in modo non invasivo.

Il lavoro era commissionato dal coautore, il famoso cardiologo parmense Bruno Taccardi, poi cooptato dai

Mormoni a Salt Lake City, che aveva intuito che l'elettrocardiogramma non poteva dare informazione sulla localizzazione del battito ectopico anticipato che caratterizza molte aritmie. Tutto risolto? magari! Si tratta di un cosiddetto problema inverso: dato il prodotto del processo da studiare, il campionamento spaziale abbastanza fitto della dinamica temporale del campo elettromagnetico propagato in superficie - i 256 elettrodi applicati sul torso per l'appunto -, occorre un modello di tutto quanto sta tra il generatore - l'endocardio - e la misura - la pelle sul torace, per poter sperare di risalire alla dinamica del generatore.

In teoria, la soluzione appare facile: si costruisce un modello tridimensionale del torso, magari tramite tomografia e modellistica ad elementi finiti, se ne scrivono le equazioni in forma matriciale discreta, si inverte la matrice ed e' fatta! forse; ma:

intanto occorre far trattenere il respiro al soggetto, per evitare artefatti da movimento toracico, oppure modellarli e compensarli: ma questo e' solo il minore dei problemi:

il torso e' sostanzialmente inomogeneo e anisotropo, ci sono perfino le cavita' polmonari: modellarlo e' difficile, richiede molte equazioni, aumentando a dismisura il numero delle variabili da tenere in considerazione nel cosiddetto curse of dimensionality: questo implica la necessita' di grande potenza di calcolo e pone stimolanti problemi di velocizzazione del software che lo implementa. Interessante, ma non e' ancora il problema capitale.

Il campionamento spazio temporale nelle quattro dimensioni

porta a scrivere equazioni matriciali di dimensioni non solo proibitive, ma il cui rapporto tra l'autovalore massimo e quello minimo e' di svariati ordini di grandezza. A causa della precisione finita, per quanto spinta, che il calcolatore permette, questo equivale a dire che gli autovalori piu' piccoli sono quasi nulli in rapporto ai piu' grandi, per cui la matrice si avvicina pericolosamente ad essere singolare, creando problemi di inversione ma soprattutto, dal momento che cio' che tendeva a zero nell'inversione tende all'infinito, amplificando a dismisura ogni rumore di misura nella procedura inversa di ricostruzione della sorgente.

Il modo classico per affrontare tali problemi mal condizionati e' la cosiddetta regolarizzazione di Phillips - Tichonov (in Russia solo questo ultimo nome e' stato tramandato, sembrando egli aver scoperto indipendentemente lo stesso approccio ai tempi della carenza di informazioni dovute alla cosiddetta cortina di ferro): la soluzione bruta derivante dall'inversione mal condizionata - e perciò amplificato nel rumore - e' addolcita, regolarizzata per l'appunto, da una componente additiva che tramite coefficienti moltiplicativi in sostanza arbitrari (di qui l'arte di chi li definisce) impone opportuni vincoli alla soluzione, tra i quali per esempio la massima smoothness che modera in qualche senso le derivate del segnale in ingresso al processo in esame (che e' in relata' il risutlato dell'identificazione del problema inverso mal condizionato)

Due importanti fisici italiani, Poggio e Torre, colonne portanti dell'MIT Tom, il primo, della SISSA Vincent, il secondo, hanno magistralmente applicato la tecnica nel bidimensionale

(immagini, visione) in un lavoro seminale di molti anni fa, quando entrambi erano ancora brillanti giovani nella natia Genova

Assai piu' modestamente, ma con risultati di qualche interesse e sostanza, con Giuseppe de Nicolao, originalmente collega al centro Teoria dei Sistemi poi ordinario di Controlli Automatici a Pavia, e con altri colleghi, the cui Johannes Veldhuis, anche lui candidato Nobel ma per l'endocrinologia, il sottoscritto ha pubblicato una serie di lavori seminali, tra il 1993 e il 2002, sulle miglior riviste IEEE e di endocrinologia, affrontando il problema mono-dimensionale di ricostruire l'inaccessibile dinamica pituitaria di secrezione di alcuni ormoni a concentrazioni nano-metriche mediante de-convoluzione per l'appunto regolarizzata della dinamica di concentrazione nel sangue, campionata con prelievi a tempi opportuni in relazione all'eventuale somministrazione di attivatori, disponendo di un modello impreciso della clearance dell'ormone stesso nel plasma, supposto in prima approssimazione omogeneo in relazione al problema.

In entrambi i casi trattavasi dunque di problemi mono o al piu' bidimensionali. Quello in esame relativo all'elettrocardiografia inversa e' invece quadridimensionale nel tempo della dinamica di ogni battito e nello spazio tridimensionale disomogeneo ed anisotropo del torso (che si muove col respiro e contiene i polmoni). Anche volendo semplificarlo ad problema 3D statico, perdendo la preziosa informazione sulla correlazione temporale del segnale, trattasi comunque di un problema 3D, sul quale c'e' stato un recente rifiorire di pubblicazioni nella letterature specialistica, com

particolare riferimento ad un gruppetto di ricercatori russi gravitanti intorno ad una start up nell'indotto di EPFL in uno dei parchi scientifici di una delle cittadine satelliti Losanna in cui si assiste a questo fermento di trasferimento tecnologico dei trovati accademici.

Lo stimolo della lettura di questi lavori, incrementalmente tendendo ad una soluzione probabilmente inarrivabile in forma chiusa, ha sensibilizzato l'antica memoria cara di Emilio, che aveva inventato la tecnologia, e mi ha spinto a chiedere di concentrarmici per qualche settimana grazie all'istituto STM recentemente ricostuito.

provvidenza volle che proprio a EPFLausanne e' diventato recentemente professore uno dei collaborati piu' interessanti del sottoscritto con cui si sviluppo' un approccio seminale all'identificazione di commutazioni in processi inversi anche non lineari con isteresi mediante approssimazione piece wise affine identificata in regressione tramite un intelligente k-means cluster modificato, la cui convergenza e' dimostrata grazie ad un'altro dei brillanti collaboratori che il sottoscritto incontro' ad inizio millennio in occasione delle sua promozione ad un istituto genovese poi confluito nell'Istituto multi sede in cui entrambi serviamo tuttora e con il quale avevamo sviluppato una metodologia di apprendimento via reti logiche capace di inferire la logica preposizionale sottostante la classificazione dei dati (IEEE Trans CAS 2000) (IEEE Trams KDE 2002). Nel seminale lavoro in (Automatica 2003) - rivista prestigiosa ma di nicchia, eppure piu' di 500 citazioni - oltre a dimostrare la teoria e sviluppare un toolbox matlab tuttora disponibile ed integrato in rete da ETHZ dove il

primo autore era ai tempi postdoc, viene offerto un esempio paradigmatico alla ricostruzione dell'andamento della corrente primaria di un generatore elettrico, data la misura sul secondario: problema inverso con isteresi la cui soluzione fisicamente modellata e regolarizzata e' costata fatica a brillanti colleghi amici con risultati comparabili, e dal punto di vista modellistico non e' cosi' dissimile dal problema inverso in elettrofisiologia cardiaca di cui ci si e' proposti di occuparci

Svariate le applicazioni dell'algoritmo nei domini più disparati come testimoniato da molte delle svariate citazioni menzionate. Tra quelle esperite dal sottoscritto, proprio la de-convoluzione per risalire alla secrezione ormonale (Annals of Biomedical Engineering 2009) e svariate altre tra cui la detezione delle apnee notturne proprio dall'ECG (Nonlinear analysis & Hybrid Systems 2009) e perfino la dinamica di germinazione della peronospora della vite in relazione alla dinamica esogena di temperatura e umidità' del vigneto (Nonlinear Analysis and Hybrid Systems 2008): di quest'ultima prestigiosa rivista Springer il sottoscritto ha tra l'altro avuto l'onore per anni di sedere nell'Editorial Board dalla sua fondazione, proprio in conseguenza al citato lavoro seminale su Automatica 2003

Dal momento che la regolarizzazione di Phillips Tichonov non produce sempre risultati sufficientemente precisi spazio-temporalmente nel desiderio di ricostruire l'andamento spaziotemporate endocardico ed eventualmente epicardico, il sottoscritto ha allora pensato di ridurre le pretese, limitandoci a cercare cio' che 'e clinicamente importante, vale a dire il

luogo ed il momento precisi in cui si manifesta in endocardio la prima attività' ectopica eventuale all'interno di ciascun battito, in modo da definire l'eventuale necessita' di ablazione anti-aritmica senza necessita' di cateterismo arterioso di routine.

E' stata percio' chiesta e ottenuta questa STM presso il collaboratore con cui sviluppo' il metodo, ora professore a EPFL nel cui indotto i Russi affrontano lo stesso problema via regolarizzazione

Una analisi supervisionata sia mediante simulazione che su un selezionato numero di pazienti con diverse patologie e struttura fisica mostra che l'utilizzo di piu' di un metodo, tra cui i due menzionati principalmente, consente di coprire con precisione sufficiente uno spazio di patologie x conformazione ben piu' ampio di quanto un solo approccio sappia fare, orientandoci quindi a disporre di un piccolo portafoglio di metodi parzialmente complementari, da usarsi di volta in volta in modo anche multi-fedele attraverso meta-modelli che passino da una approssimazione grossolana alla focalizzazione necessaria per la soluzione finale, per ampliare sempre piu' l'insieme dei pazienti gestibili nello spazio delle soluzioni

Il problema si e' spostato quindi dalla ricerca dell'unico algoritmo per tutte le stagioni, che apparentemente nessuno e' in grado di sviluppare, alla costruzione di una cifra di merito che pesi le features opportune che stiamo valutando come sopra detto in modo supervisionato laddove possibile, in modo da poter poi quantificare la precisione del risultato

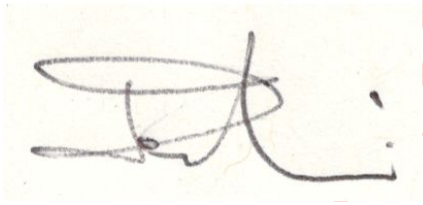
anche in applicazioni cliniche non supervisionate.

Il tempo tiranno - unitamente alla oggettiva complessità' del problema, oltre allo spostamento di paradigma, quasi una rivoluzione copernicana, cui il problema in esame ci ha intrinsecamente costretti, quando abbiamo cominciato a disvelarne la vera essenza - ci ha impedito di completare lo sviluppo di questa ulteriore direzione nelle poco piu' di 3 settimane accordate, ma la strada e ' tracciata e verra' percorse sia remotamente di ritorno a Milano che mediante successive visite ad EPFL, magari non cortissime grazie ad una sperata nuova STM cui per l'appunto si intende di nuovo concorrere appena possible per portare a compimento la suddetta nuova importante direzione che si e' aperta in seguito all'intenso lavoro effettuato nell'abito della STM

Un paio di studenti di laurea specialistica congiunta Poli Mi - EPFL, apprezzati oggi durante il convegno sul machine learning che vede coinvolto anche l'amico Martin Vetterli presidente di EPFL che ci ospita, potrebbero collaborare nel prossimo futuro anche a parziale soddisfazione dello svolgimento della loro tesi dj laurea magistrale congiunta tra i due politecnici che ospitano il sottoscritto in permanenza Milano, nel transitorio STM 2017 Losanna

treno Losanna - Milano , il 29 gennaio 2018

In fede



Firmato digitalmente
da diego liberati
Data: 2018.02.01
10:45:01 +01'00'

Diego Liberati