

Undersøgelse af mulige rytmeforskelle mellem symptomatisk og asymptomatisk atrieflimren ved brug af deep learning og attention mapping

Erik Bach Ryhl, 3.W | Roskilde Gymnasium

Projekt Forskerspirer 2021 | Kategori: SUND

Indholdsfortegnelse

<i>Indledning</i>	2
<i>Problemformulering og formål</i>	2
<i>Afgrænsning</i>	3
<i>Atrieflimren</i>	3
Trigger	3
Kredsløb.....	4
Strukturelle ændringer	4
<i>Metode og teori</i>	5
ConvNets	5
Input-lag	6
Convolutional lag.....	6
Activation functions.....	7
Træning	9
Attention mapping	10
<i>Projektets udførelse</i>	11
Fremgangsmåde	11
Budget	11
Tidsramme.....	12
<i>Diskussion og perspektivering</i>	12
<i>Kontakter</i>	13
<i>Litteraturliste</i>	13
<i>Bilag 1: Udregning af hvor mange datapunkter 20.000 kr. rækker til</i>	17

Indledning

En dag besvimede min lillesøster og blev indlagt akut. Hun fik lavet et elektrokardiogram (EKG), som viste, at hun havde atrieflimren. Den dag begyndte jeg at læse om atrieflimren. Atrieflimren er den hyppigste hjerterytmeforstyrrelse, og forekommer hos 1,5-2,0 % af befolkningen¹. Atrieflimren kan give hjertebanken, asteni, kronisk åndenød og hjertekramper. Atrieflimren femdobler risikoen for apopleksi² og tredobler risikoen for hjertestop¹. Patienter, som lider af atrieflimren, har derfor en 1,5-1,9 gange større risiko for at dø tidligt³. Atrieflimren koster sundhedssystemer verden over mange penge i behandling, terapi og indlæggelser⁴. Risikoen for atrieflimren stiger markant med alderen og bliver derfor et stadig større sundhedsproblem i takt med, at gennemsnitsalderen stiger⁵. Det interessante er imidlertid, at 40 % af de patienter, der får konstateret atrieflimren, ikke har nogen symptomer (asymptomatisk atrieflimren)⁶. På trods af at atrieflimren er meget udbredt, er der endnu ingen, der ved, hvorfor det kun er nogle patienter, der får symptomer (symptomatisk atrieflimren), og man er heller ikke i stand til at forudse, om en patient med atrieflimren er én af dem, som vil udvikle symptomer.

Problemformulering og formål

Hvis man ved at analysere et EKG kan forudse, om en patient med atrieflimren vil få symptomer, kan man sætte ind med behandling tidligere og dermed forhindre de strukturelle permanente skader på atrieerne, som atrieflimren medfører i længden⁷. Formålet med mit projekt er derfor at undersøge følgende:

Kan forskellen mellem asymptomatiske og symptomatiske patienter med atrieflimren findes i et EKG?

Deep learning er en metode inden for machine learning, der er inspireret af hjernens neurale netværk. "Deep" refererer til, at det kunstige neurale netværk består af mange lag "neuroner", hvilket gør netværket i stand til at finde arbitrært komplekse mønstre i data. Neuronerne er matematiske funktioner, som ikke i sig selv er komplekse, men sammensætningen af netværket og brug af ikke-lineære funktioner til videresendelse af data gør netværket i stand til at danne komplekse forbindelser mellem input og output⁸. Deep learning har fået stigende betydning inden for lægevidenskaben, fordi metoden gør det muligt at finde mønstre i store mængder data uden forudgående databehandling, som ellers kræver tid og penge. En særlig type deep learning

kaldet “convolutional neural networks” er specielt velegnet til at analysere billeder såsom EKG'er^{9,10,11}. Min hypotese er følgende:

Deep learning gør det muligt at designe et kunstigt neuralt netværk, som ved at analysere et EKG fra en patient med atrieflimren kan forudse, om patienten vil udvikle symptomer inden for seks måneder.

Afgrænsning

Al behandling og forebyggelse starter med en forståelse af sygdommen. Dette projekt sigter ikke mod at finde årsager til atrieflimren eller afdække konsekvenserne af atrieflimren. Projektet sigter heller ikke mod at finde nye behandlingsmetoder. Projektet har alene til formål at opnå en større forståelse af atrieflimren. Målet er at finde ud af, om der er fællestræk eller mønstre i hjerterytmen hos patienter med symptomatisk atrieflimren, som ikke kan genfindes hos patienter med asymptomatisk atrieflimren. Projektet tager afsæt i den nuværende teoretiske forståelse af atrieflimren. Jeg har i min synopsis valgt at bruge en række engelske udtryk, som var de danske, frem for at forsøge at finde danske oversættelser, som ingen bruger i praksis.

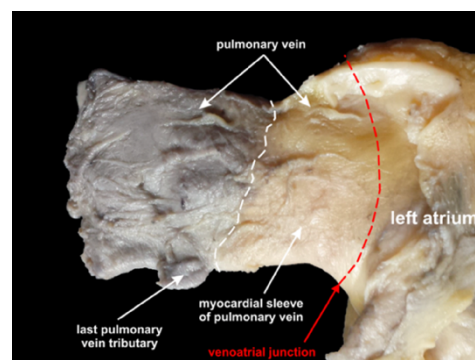
Atrieflimren

Atrieflimren tilhører den type hjerterytmeforstyrrelse, som kaldes en supraventrikulær takykardi, som er karakteriseret ved spontane, ukoordinerede depolariseringer af myokardiet¹². Hjertets forkamre (atrierne) flimrer, og derfor ses ingen regelmæssig P-tak, som repræsenterer atriernes sammentrækning¹³. Hjertets hovedkamre (ventriklene) bliver ikke ordentlig fyldt med blod og tømmes ikke ordentligt. Det øger risikoen for dannelse af blodklumper i hjertet (trombedannelse)¹². Når atrieflimren bliver permanent, kan det ikke længere helbredes⁷. I forbindelse med atrieflimren skelnes der mellem to typer mekanismer: trigger og kredsløb.

Trigger

Mekanismen, som igangsætter atrieflimren, kaldes for en “trigger”. I de fleste tilfælde er denne trigger en pludselig depolarisering af initierende foci i de myokardielle ærmer, som strækker sig fra venstre atrium og 5-6 centimeter ud i lungevenerne^{14,15} (se Figur 1).

Disse initierende foci kan findes hos op til 95% af

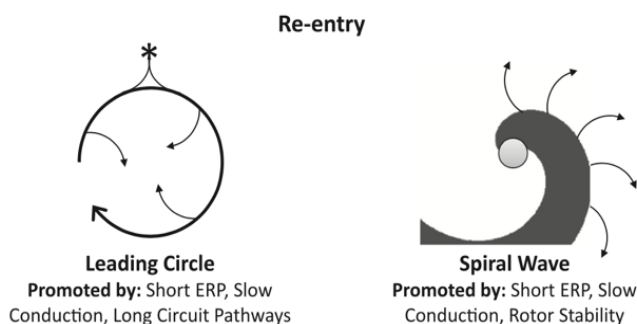


Figur 1¹⁵. Hjerte fra kadaver. De myokardielle ærmer (“myocardial sleeve of pulmonary vein”) placering ift. venstre atrium og lungevejen (“pulmonary vein”) ses.

patienter med paroksyttisk eller persisterende atrieflimren¹². Den dominerende hypotese er, at disse triggerer skaber et kredsløb i sårbart atrialsubstrat, der re-exciterer atrierne (“reentrant waves”)¹⁶.

Kredsløb

Der er to teorier om, hvordan sårbart atrialsubstrat fremmer de kredsløb, som vedligeholder atrieflimren¹⁶. Den ene teori omhandler “reentry rotors”. Reentry rotors er det fænomen, der finder sted, når elektriske signaler “roterer” om et enkelt punkt (“phase singularity”) i atrialt væv, som ikke bliver elektrisk aktiveret (depolariseret). I stedet depolariseres vævet i et loop omkring punktet (se Figur 2). Den anden teori omhandler flere uafhængige “wavelets”. Et wavelet er en depolariserende “bølgefront”, hvor der er phase singularities i begge ender af bølgefronten¹⁷ (se Figur 2).



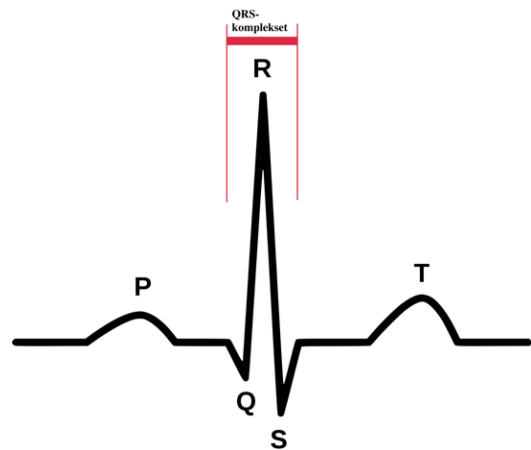
Figur 27. Konceptuel tegning af de to førende teorier om, hvad der holder atrieflimren i gang (“re-entry”). Til venstre ses “leading circle”-teorien, som omfatter disse depolariserende bølgefronter. Til højre ses “spiral wave”-teorien, der omfatter disse reentry rotors, som depolariserer vævet omkring phase singulariteten i midten.

Strukturelle ændringer

Atrieflimren resulterer i elektrofysiologiske, histologiske, strukturelle og morfologiske ændringer i atrierne (“atrial remodelling”), som yderligere fremmer atrieflimren^{16,18,19}. Tidlig atrieflimren inducerer et positivt feedback-loop, der forstærker sig selv. Derfor spiller triggeren en stadig mindre rolle desto længere tid, atrieflimren har stået på, fordi der dannes mere og mere sårbart atrialsubstrat, som muliggør disse kredsløb og vedligeholder atrieflimren. Efterhånden undergår atrierne en strukturel ændring, der er irreversibel, og permanent atrieflimren opstår¹⁷.

Metode og teori

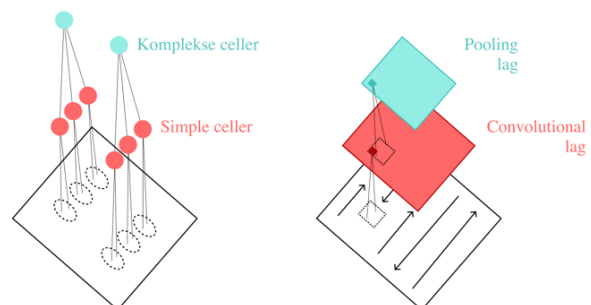
Ligesom mennesker der opbygger erfaring, skal kunstige neurale netværk trænes med data, før de kan producere brugbare resultater. Atrieflimren er et elektrisk fænomen, og mit træningsdata vil derfor være EKG'er, som er elektriske afbildninger af hjertets rytme (se Figur 3). Sammen med EKG'erne vil jeg inkludere en EHRA-klassifikation, som er en inddeling af grader af symptomer i et skema²¹. EHRA-klassifikationerne benyttes, så modellen kan lede efter sammenhænge mellem EKG og symptomer. Et EKG er et billede, og derfor vil jeg bruge den bedste deep learning-klassifikationsalgoritme til billeder²², som er et "convolutional neural network" ("ConvNet").



Figur 3 (min modificerede version af billede fra ²⁰). QRS-komplekset. P-takken repræsenterer atriernes sammentrækning, Q-takken repræsenterer depolariseringen af skillevæggen mellem ventriklerne (det interventrikulære septum), R-takken repræsenterer sammentrækningen af hjertets hovedkamre (ventriklerne) og S-takken repræsenterer depolariseringen af fibre, der løber i den modsatte retning af det elektriske net i ventriklerne. Dette modsatte elektriske net er kendt som Purkinjefibre. T-takken repræsenterer re-polariseringen af ventriklerne, som gør, at de bliver klar til endnu et hjerteslag. Et EKG er målinger af flere QRS-komplekser lige efter hinanden.

ConvNets

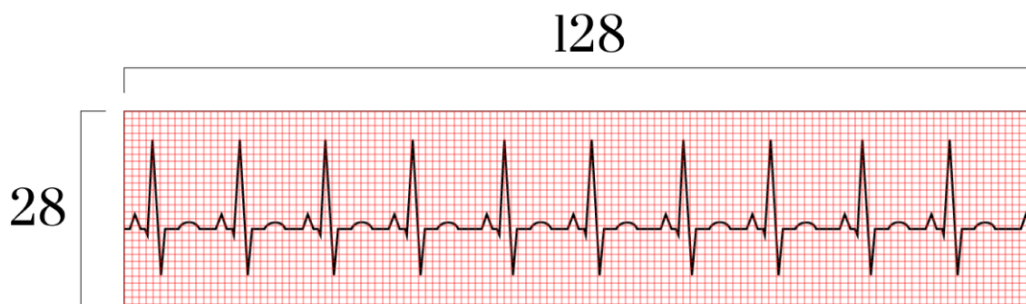
ConvNets er gode til at klassificere billeder, fordi arkitekturen af netværket er inspireret af den visuelle cortex i hjernen (se Figur 4)^{23,24}. Hicks *et. al* har vist, hvordan deres ConvNet er i stand til at klassificere EKG'er med højere præcision end kardiologer. ConvNets kræver dog store mængder data for at blive præcise, hvilket er en ulempe. Til gengæld kræver de ikke forudgående "feature extraction". Feature extraction er reducere størrelsen af de data, som man vil træne sit netværk på. Uden behov for forudgående feature extraction kan man træne sit netværk langt hurtigere. Et ConvNet består hovedsageligt af tre typer lag: Input lag, convolutional lag og lag med activation functions²⁵.



Figur 4 (min modificerede version af billede fra ²³). Til venstre ses en repræsentation af Hubel og Wiesels resultater fra deres artikel fra 1962²⁴. Til højre ses en repræsentation af et ConvNet. Det er tydeligt, at ConvNets er inspireret af hjernen.

Input-lag

I input-laget laves et input (f.eks. et billede eller en graf) om til en input-tensor. En input-tensor er en form for matrix, som kan have n dimensioner og dermed indeholde arbitrært store mængder data^{26,27}. Et EKG kan f.eks. beskrives som en 2D tensor, der indeholder 128 kolonner med 28 tal i hver (se Figur 5).



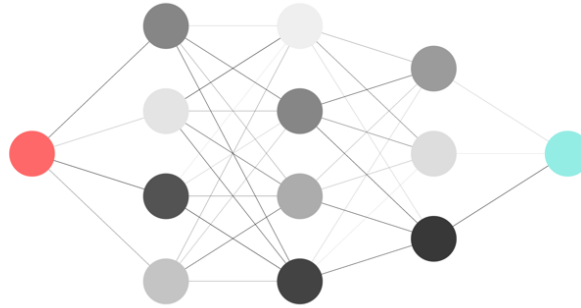
Figur 5. Min illustration af EKG som input-tensor. De 28 tal i de 128 kolonner repræsenterer en grayscale-værdi for hver pixel.

Fra input-laget vil input-tensoren blive sendt til det første convolutional lag.

Convolutional lag

Et convolutional lag består af kunstige neuroner²⁵ (herefter blot "neuroner"). Neuroner er matematiske funktioner, der ganger hvert tal fra input-tensoren med en vægt for at danne et output²⁷. De nye tal, som neuronerne danner, kaldes samlet en output-tensor.

Det smarte ved et ConvNet er, at det ikke tildeler hver neuron én unik vægt, men i stedet anvender "kernels". En kernel er en matrix af vægte, som glider hen over input-laget og ganges af neuronerne med input-tallene. Ved at bruge den samme samling af vægte på hele input-tensoren kan netværket udvælge/genkende egenskaber i inputtet ("features"), uanset hvor i et billede de befinder sig. Netværket anvender flere kernels på den samme input-tensor. Hver kernel fokuserer på forskellige features, og dermed dannes flere forskellige output-tensorer. Hver output-tensor bliver input til det næste convolutional lag, der gentager processen. Før en output-tensor videresendes til det næste convolutional lag, bliver den kørt gennem en "activation function" og kaldes herefter et "activation map". Meget forenklet kan et ConvNet illustreres som følger:



Figur 6. Min simplificerede tegning af et ConvNet. Den røde cirkel repræsenterer input-tensoren, de grå cirkler repræsenterer activation maps (som er outputs fra tidligere lag og inputs til næste lag), og den lyseblå cirkel repræsenterer det endelige output. En mørkere farve af linjerne repræsenterer, at netværket lægger mere vægt på det input, den får herfra. En meget mørk linje betyder altså, at der lægges meget vægt på denne forbindelse. Selve cirklernes farve indikerer størrelsen af det ekstra tal, som tilføjes, efter output-tensorerne er blevet lagt sammen. Dette tal kaldes for "bias". Det ses også, at der er fire inputs til hver cirkel i det midterste lag. Hvis et lag modtager flere inputs, vil der dannes flere output-tensorer, som til sidst lægges sammen for at give den endelige output-tensor²⁵. Det svarer til de grå cirkler. I mit projekt vil disse activation maps være modificerede billeder af et EKG.

Anvendelsen af kernels og tillæggelsen af en bias på en tensor kan matematisk beskrives som følger:

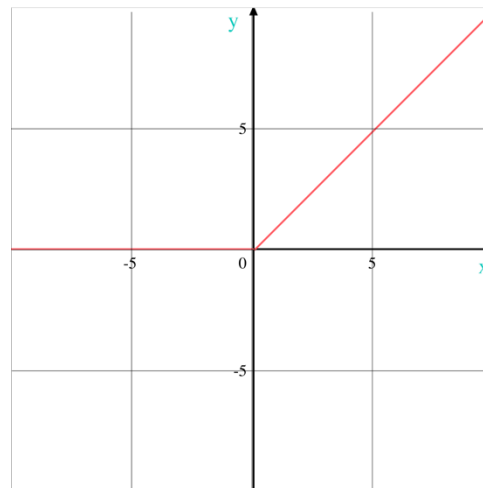
$$A_j(T) = \sum_i T_i \cdot K_{j,i} + B_j$$

Figur 7. Matematisk beskrivelse af anvendelsen af kernels og tillæggelse af bias i et convolutional lag. Det j 'te activation map (A_j) er lig summen af alle inputs i laget forinden (T_i), kombineret med de kernels ($K_{j,i}$) som tilhører det j 'te activation map. Til sidst tillægges bias (B_j) til hvert element i det nye activation map. Dette trin er lineær aktivering.

Activation functions

Activation functions er processer, som sker i selvstændige lag mellem de forskellige convolutional lag. Activation functions i deep learning er *ikke-lineære*, og derfor er deep learning-modeller i stand til at løse ikke-lineære problemer. Et ikke-lineært system er et system, hvor en ændring i input ikke resulterer i en proportional ændring i output. Ligesom billedgenkendelse er stort set alle systemer i naturen ikke-lineære.

En meget anvendt ikke-lineær activation function er Rectified Linear Unit ("ReLU"), som kun videregiver et tal, hvis det er større end nul; ellers videregives tallet nul (se Figur 8).



Figur 8. Min illustration af ReLU-funktionen. Den røde linje viser ReLU-funktionen. Alle inputs mindre end nul bliver returneret som nul, og alle inputs større end nul bliver bare returneret. I den forstand er ReLU faktisk lineær på intervallet $[0, \infty[$. Men samlet set er ReLU ikke-lineær.

Andre activation functions har til formål at reducere datamængden og koger den ned til de vigtigste egenskaber (“pooling”). Når et activation map bliver kørt gennem et pooling-lag, zoomes der f.eks. ind på fire tal ad gangen og udvælges det tal, som opfylder et bestemt kriterie. Et eksempel på en typisk pooling er ”max pooling”, hvor kriteriet er, at det største af de fire tal skal udvælges.

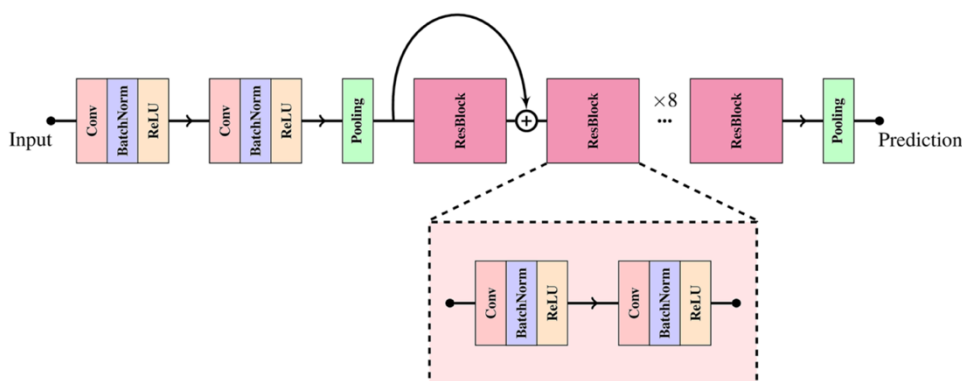
Der vil også være lag med activation functions, som har til formål at øge hastigheden af træningsprocessen ved at normalisere data undervejs og sørge for, at enkelte meget afvigende data ikke ender med at få enorm indflydelse på netværkets træningsproces (“batchNorm”). Når man normaliserer data generelt, sørger man for, at alle datapunkter bliver skaleret til at passe ind på en lignende skala. Hvis man f.eks. har et sæt data, der indeholder tal fra nul til 100.000, som skal ses i sammenhæng med et sæt data, der indeholder tal fra nul til 100, så vil man skalere alle tal til at være mellem nul og ét. På denne måde undgår netværket at tilskrive det ene datasæt mere betydning end det andet og bliver i stedet i stand til at sammenligne dem. Selv efter man har normaliseret sine data, kan der ved træning af et netværk opstå en ubalance, som får enkelte kernels til at blive ekstremt betydningsfulde. En sådan ubalance vil akkumulere gennem netværket og forsinke træningsprocessen. Brug af batchNorm forhindrer dette ved at bruge ekstra variabler, som bliver en form for ”buffer”, der sikrer, at netværket bliver trænet hurtigere og bliver mere præcist²⁸.

Det sidste lag foretager den endelige klassifikation ved at bruge en activation function kaldet for “softmax”, som udregner en sandsynlighedsfordeling over svarmulighederne^{8,25,27}. Softmax-funktionen vil tildele hver svarmulighed et tal mellem nul og en, og summen af alle tallene tildelt til hver svarmulighed vil altid være én. Tallene svarer derfor til en procentsats for, hvor meget netværket tror, at en given svarmulighed er den rigtige.

$$\text{Softmax}(x_i) = \frac{e^{x_i}}{\sum_j e^{x_j}}$$

Figur 9. Softmax-funktionen. x_i er værdien for vis target-class. Dette bliver divideret med summen af alle værdier til hver target-class (inklusive x_i). På denne måde skaleres alle værdier ned til et tal mellem nul og én, og summen af alle disse tal vil være præcis én. Dermed kan netværket tage en entydig beslutning om, hvad den mener billedet viser.

Den samlede arkitektur i et ConvNet kan illustreres som følger:



Figur 10⁹. Arkitekturen på det netværk som Hicks et al. brugte i deres projekt fra denne sommer. Hver rød blok svarer til et convolutional layer (Conv), hver blå blok svarer til et batch normalization layer (BatchNorm) og hver gul blok svarer til et Rectified Linear Unit layer (ReLU). Hver grøn blok svarer til et pooling layer, og udover dette er der otte residuale blokke (lilla), som hver især består af to blokke af et convolutional layer, et BatchNorm layer og et ReLU layer. Til sidst foretages en "Prediction" med en softmax-funktion.

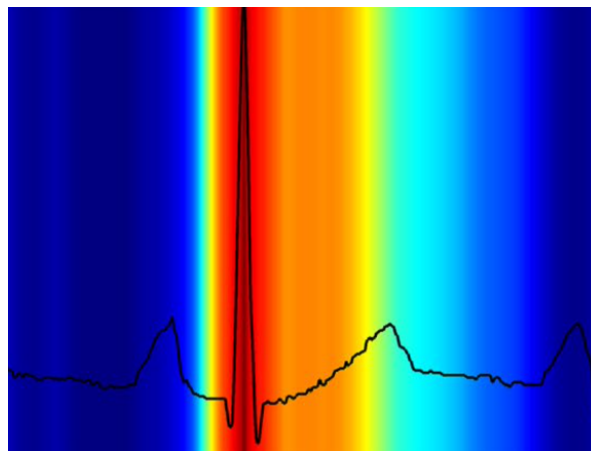
Træning

Træningen af et neuralt netværk består i at finde de vægte, der giver de bedste activation maps. Metoden, der bruges til at finde disse vægte, er relativ simpel og bygger på differentialregning. For at netværket kan måle hvor nøjagtigt, det er, definerer man en funktion, som returnerer unøjagtigheden af netværket (“loss function”). Efterfølgende finder man gradienten af denne loss function, $\nabla f(x)$. En loss function er en funktion af flere variabler og kan derfor grafisk fremstilles som et bakket landskab. Man bruger gradienten til at finde den retning, hvor bakken er stejlest og bevæger sig så en smule i den modsatte retning. At bevæge sig i en retning betyder

egentlig, at de kernels og biases, som bliver kombineret med activation maps, bliver ændret. Det vil nemlig resultere i den hurtigste minimering af ens loss function, hvilket er ensbetydende med, at netværket er mere nøjagtigt²⁹. Om netværket er i stand til at finde en lav værdi for sin loss function, afhænger af de parametre, som man vælger, når man designer sit netværk (“hyperparameters”).

Attention mapping

Læger kan ikke tage beslutninger på baggrund af en computer, der ikke kan begrunde sit svar. Dette problem er kendt som “black box”-problemet. “Black box”-problemet kan mindskes ved at bruge attention maps, der giver øget indsigt i, hvordan netværket kommer frem til sit endelige output. Attention maps bruges til at få netværket til at pege på de data, som har størst indflydelse på dets valg af klassifikation^{9,11}. Jeg vil bruge metoden gradient-weighted class activation maps (“Grad-CAM”) til at lave attention maps. Grad-CAM anvendes på det sidste convolutional lag, inden softmax-laget giver sit bud på, hvilken kategori billedet tilhører (“target class”). Ud fra dette sidste lag produceres et billede (“attention map”), der viser, hvor stor betydning de enkelte dele af billedet har haft for valg af target class³⁰ (se Figur 11).



Figur 11⁹. Attention map produceret med Grad-CAM. Billedet er fra Hicks et. al og viser, hvad deres model fokuserede på for at evaluere højden af R-takken. Her kan man forholde sig til, hvordan modellen har kigget på billedet, og ikke bare hvad den er nået frem til.

Et attention map kan matematisk beskrives som følger³¹:

$$L_{Grad-CAM}^c = ReLU \left(\sum_k \alpha_k^c A^k \right)$$

Figur 12 (min modificerede version af billede fra ³⁰). Formlen for at producere et attention map med Grad-CAM. α_k^c betegner vigtigheden af et activation map for en vis target class c og A^k er disse activation maps. Resultatet bliver kørt gennem en ReLU, fordi man ikke er interesseret i de negative værdier, som repræsenterer pixels i billedet, der ikke er vigtige.

Projektets udførelse

Fremgangsmåde

Mit projekt kan opdeles i følgende fem faser:

1. Indsamling af data.
2. Opdeling af data i trænings-sæt og test-sæt.
3. Træning af det neurale netværk på det forberedte trænings-sæt, herunder ændring af de relevante hyperparameters for at minimere loss function.
4. Test af det neurale netværk på det forberedte test-sæt, der altså indeholder ny data, som netværket aldrig har set før.
5. Fremstilling af attention maps og analysering af disse for at finde ud af, hvad det neurale netværk kan se, som mennesker ikke har lagt mærke til før.

Budget

Det ConvNet, som mine forskerkontakter (se *Hicks et. al*⁹) har brugt til at analysere EKG'er, kaldes StevenNet. Efter aftale med mine forskerkontakter lektor, læge Jørgen Kanters og civilingeniør og ph.d.-stipendiat Jonas Isaksen på Biomedicinsk Institut, det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Panum, får jeg mulighed for at låne deres netværk. StevenNet er trænet specifikt til at analysere EKG'er og er meget nøjagtigt⁹.

Alle de data, jeg skal bruge, findes allerede i patientjournaler, der indeholder både EKG og EHRA-klassifikation. Da jeg kan låne et netværk, vil hele mit budget gå til sekretariathjælp til at hente journalerne frem i overensstemmelse med GDPR-reglerne. Jeg har i bilag 1 opgjort, hvor mange datapunkter der kan findes frem for 20.000 kr. Ifølge mine forskerkontakter skal man mindst have et firecifret antal datapunkter for at opnå en rimelig god deep learning-model, der rent faktisk bliver i stand til at producere brugbare resultater. Jeg vil derfor gerne fremskaffe 10.000 datapunkter (som træningsdata) plus 2.000 datapunkter (som testdata), og mit budget ser herefter ud som følger:

Budget for bidraget på 20.000 kr. fra Projekt Forskerspirer	Pris	Produkt
Adgang til mine forskerkontakters ConvNet	0 kr (dette låner jeg af mine forskerkontakter)	Neuralt netværk og computere at træne det på
Sekretariathjælp	20.000 kr	8.879 datapunkter (EKG + EHRA-klassifikation)
Total:	20.000 kr	
Budget for egenbetaling	Pris	Produkt
Sekretariathjælp	7.030 kr	3.121 datapunkter
Total:	7.030 kr	
Total for hele projektet	27.030 kr	

Tidsramme

Jeg har vurderet, at det vil tage en sekretær to uger at fremfinde de træningsdata, jeg skal bruge. Opdelingen af data i trænings-sæt og test-sæt, såvel som træning af det neurale netværk kan færdiggøres i løbet af et par uger. Samlet set vurderer jeg, at der vil kunne forventes brugbare resultater inden for en måned efter projektstart.

Diskussion og perspektivering

Mit projekt vil afklare, om man ved at analysere en patients EKG kan forudse, om en patient med atrieflimren vil udvikle symptomer. Hvis min deep learning-model finder frem til, at dette er muligt, vil det betyde, at man bliver i stand til at sætte ind med behandling af patienter på et tidligere tidspunkt og dermed forhindre de strukturelle permanente skader på atrieerne, som atrieflimren medfører i længden. Det vil redde liv og spare sundhedssystemer verden over mange penge i behandlinger og indlæggelser. Mit projekt kan bane vej for nye behandlingsformer og hjælpe med at besvare spørgsmål som følgende: Hvad er årsagen til, at nogle patienter får symptomatisk atrieflimren, når andre ikke gør? Har atrieflimren på længere sigt andre og måske forskellige konsekvenser for dem, der er symptomatiske i modsætning til asymptomatiske? Under alle omstændigheder vil mit projekt kunne bidrage til forståelsen af atrieflimren som sygdom i sin helhed. Mere generelt vil mit projekt bidrage til forståelsen af deep learning og demonstrere potentialet for brug af denne teknologi inden for lægevidenskaben.

Kontakter

Jeg vil gerne takke mine forskerkontakter - lektor, læge Jørgen Kanters og civilingeniør og ph.d.-stipendiat Jonas Isaksen - som begge arbejder på Biomedicinsk Institut ved Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet. Jeg vil også gerne takke min forskerspirer-koordinator på Roskilde Gymnasium, Liv Fernley Schoppe. Endelig vil jeg takke min fætter, Anders Thuesen, for at hjælpe mig med den teoretiske forståelse af ConvNets.

Litteraturliste

1. Camm, A. John, Gregory Y. H. Lip, Raffaele De Caterina, Irene Savelieva, Dan Atar, Stefan H. Hohnloser, Gerhard Hindricks, Paulus Kirchhof, and ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). “2012 Focused Update of the ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation: An Update of the 2010 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. Developed with the Special Contribution of the European Heart Rhythm Association.” *European Heart Journal* 33, no. 21 (November 2012): 2719–47. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs253>.
2. Wolf, P. A., T. R. Dawber, H. E. Thomas, and W. B. Kannel. “Epidemiologic Assessment of Chronic Atrial Fibrillation and Risk of Stroke: The Framingham Study.” *Neurology* 28, no. 10 (October 1, 1978): 973–973. <https://doi.org/10.1212/WNL.28.10.973>.
3. Benjamin, Emelia J, Philip A Wolf, Ralph B D’Agostino, Halit Silbershatz, William B Kannel, and Daniel Levy. “Impact of Atrial Fibrillation on the Risk of Death,” n.d., 7.
4. Zoni-Berisso, Massimo, Fabrizio Lercari, Tiziana Carazza, and Stefano Domenicucci. “Epidemiology of Atrial Fibrillation: European Perspective.” *Clinical Epidemiology* 6 (June 16, 2014): 213–20. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S47385>.
5. Go, Alan S., Elaine M. Hylek, Kathleen A. Phillips, YuChiao Chang, Lori E. Henault, Joe V. Selby, and Daniel E. Singer. “Prevalence of Diagnosed Atrial Fibrillation in Adults: National Implications for Rhythm Management and Stroke Prevention: The AnTicoagulation and Risk Factors In Atrial Fibrillation (ATRIA) Study.” *JAMA* 285, no. 18 (May 9, 2001): 2370. <https://doi.org/10.1001/jama.285.18.2370>.
6. Lip, Gregory Y.H., Qinmei Xiong, Marco Proietti, and Keitaro Senoo. “Asymptomatic versus Symptomatic Atrial Fibrillation: A Systematic Review of Age/Gender Differences and Cardiovascular Outcomes.” *International Journal of Cardiology* 191 (July 2015): 172–77. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.05.011>.

7. Heijman, Jordi, Niels Voigt, Stanley Nattel, and Dobromir Dobrev. "Cellular and Molecular Electrophysiology of Atrial Fibrillation Initiation, Maintenance, and Progression." *Circulation Research* 114, no. 9 (April 25, 2014): 1483–99. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.302226>.
8. "Deep Learning." In *Wikipedia*, September 12, 2021. https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Deep_learning&oldid=1043798627.
9. Hicks, Steven A., Jonas L. Isaksen, Vajira Thambawita, Jonas Ghouse, Gustav Ahlberg, Allan Linneberg, Niels Grarup, et al. "Explaining Deep Neural Networks for Knowledge Discovery in Electrocardiogram Analysis." *Scientific Reports* 11, no. 1 (December 2021): 10949. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90285-5>.
10. Ji, Yinsheng, Sen Zhang, and Wendong Xiao. "Electrocardiogram Classification Based on Faster Regions with Convolutional Neural Network." *Sensors* 19, no. 11 (June 5, 2019): 2558. <https://doi.org/10.3390/s19112558>.
11. Goodfellow, Sebastian D, Andrew Goodwin, Robert Greer, Peter C Laussen, Mjaye Mazwi, and Danny Eytan. "Towards Understanding ECG Rhythm Classification Using Convolutional Neural Networks and Attention Mappings," n.d., 18.
12. "Atrieflimren Og -Flagren - Lægehåndbogen På Sundhed.Dk." Accessed September 17, 2021. <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/hjerte-kar/tilstande-og-sygdomme/arytmier/atrieflimren-og-flagren/>.
13. "Lægehåndbogen - Ekg, Basis - Sundhed.Dk." Accessed September 17, 2021. <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/hjerte-kar/undersogelser/ekg-basis/>.
14. Haïssaguerre, Michel, Pierre Jaïs, Dipen C. Shah, Atsushi Takahashi, Mélèze Hocini, Gilles Quiniou, Stéphane Garrigue, Alain Le Mouroux, Philippe Le Métayer, and Jacques Clémenty. "Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating in the Pulmonary Veins." *New England Journal of Medicine* 339, no. 10 (September 3, 1998): 659–66. <https://doi.org/10.1056/NEJM199809033391003>.
15. Klimek-Piotrowska, Wiesława, Mateusz K. Hołda, Katarzyna Piątek, Mateusz Koziej, and Jakub Hołda. "Normal Distal Pulmonary Vein Anatomy." *PeerJ* 4 (January 14, 2016): e1579. <https://doi.org/10.7717/peerj.1579>.
16. Staerk, Laila, Jason A. Sherer, Darae Ko, Emelia J. Benjamin, and Robert H. Helm. "Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes." *Circulation Research* 120, no. 9 (April 28, 2017): 1501–17. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.309732>.

17. Chen, Jay, Ravi Mandapati, Omer Berenfeld, Allan C Skanes, Richard A Gray, and José Jalife. "Dynamics of Wavelets and Their Role in Atrial Fibrillation in the Isolated Sheep Heart." *Cardiovascular Research* 48, no. 2 (November 1, 2000): 220–32. [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(00\)00177-2](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(00)00177-2).
18. Iwasaki, Yu-ki, Kunihiro Nishida, Takeshi Kato, and Stanley Nattel. "Atrial Fibrillation Pathophysiology." *Circulation* 124, no. 20 (November 15, 2011): 2264–74. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.019893>.
19. Veenhuizen, G. D. "Atrial Fibrillation." *Canadian Medical Association Journal* 171, no. 7 (September 28, 2004): 755–60. <https://doi.org/10.1503/cmaj.1031364>.
20. "QRS Complex." In *Wikipedia*, August 20, 2021. https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=QRS_complex&oldid=1039821905.
21. Dansk Cardiologisk Selskab. "Atrieflimren og atrieflagren." Accessed September 17, 2021. <https://nbv.cardio.dk/af>.
22. Krizhevsky, Alex, Ilya Sutskever, and Geoffrey E Hinton. "ImageNet Classification with Deep Convolutional Neural Networks." In *Advances in Neural Information Processing Systems*, Vol. 25. Curran Associates, Inc., 2012. <https://proceedings.neurips.cc/paper/2012/hash/c399862d3b9d6b76c8436e924a68c45b-Abstract.html>.
23. Lindsay, Grace W. "Convolutional Neural Networks as a Model of the Visual System: Past, Present, and Future." *Journal of Cognitive Neuroscience* 33, no. 10 (September 1, 2021): 2017–31. https://doi.org/10.1162/jocn_a_01544.
24. Hubel, D. H., and T. N. Wiesel. "Receptive Fields, Binocular Interaction and Functional Architecture in the Cat's Visual Cortex." *The Journal of Physiology* 160, no. 1 (January 1962): 106-154.2.
25. Wang, Zijie J., Robert Turko, Omar Shaikh, Haekyu Park, Nilaksh Das, Fred Hohman, Minsuk Kahng, and Duen Horng Chau. "CNN 101: Interactive Visual Learning for Convolutional Neural Networks." ACM, 2020. <https://doi.org/10.1145/3334480.3382899>.
26. "Tensor." In *Wikipedia*, August 9, 2021. <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Tensor&oldid=1037988766>.
27. Chollet, François. *Deep Learning with Python*. Shelter Island, New York: Manning Publications Co, 2018.
28. Deeplizard. *Batch Normalization ("Batch Norm") Explained*, 2018. <https://www.youtube.com/watch?v=dXB-KQYkzNU>.

29. “Gradient Descent.” In *Wikipedia*, October 8, 2021.
https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Gradient_descent&oldid=1048858657.
30. Zhang, Qiang, Evan Hann, Konrad Werys, Cody Wu, Iulia Popescu, Elena Lukaschuk, Ahmet Barutcu, Vanessa M. Ferreira, and Stefan K. Piechnik. “Deep Learning with Attention Supervision for Automated Motion Artefact Detection in Quality Control of Cardiac T1-Mapping.” *Artificial Intelligence in Medicine* 110 (November 1, 2020): 101955. <https://doi.org/10.1016/j.artmed.2020.101955>.
31. Selvaraju, Ramprasaath R, Michael Cogswell, Abhishek Das, Ramakrishna Vedantam, Devi Parikh, and Dhruv Batra. “Grad-CAM: Visual Explanations From Deep Networks via Gradient-Based Localization,” n.d., 9.

Bilag 1: Udregning af hvor mange datapunkter 20.000 kr. rækker til

En arbejdsuge er på 37 timer, og der er i gennemsnit 21 arbejdsdage pr. måned. Derfor er der i gennemsnit $21/5 = 4,2$ arbejdsuger pr. måned. Det giver $37 * 4,2 = 155,4$ arbejdstimer på en måned. Månedslønnen for en lægesekretær er 42.000 kr., hvilket svarer til en timeløn på $\frac{42.000}{155,4} = 270,3$ kr. Med en timeløn på 270,3 kr. i timen rækker det til præcis $\frac{20.000}{270,3} = 74$ timer, som er svarende til to ugers arbejde. Mine forskerkontakter er enige om, at en sekretær vil kunne finde to patientjournaler frem i minuttet, og derfor kan det hurtigt udregnes, hvor mange datapunkter det svarer til med 20.000 kr. til rådighed: $\frac{20.000}{270,3} * (60 * 2) = 8.879$. De 20.000 kr. rækker altså til 8.879 datapunkter. For at nå op på et firecifret antal datapunkter, som anbefalet af mine forskerkontakter, mangler jeg altså mindst $10.000 - 8.879 = 1.121$ datapunkter. En models nøjagtighed skal testes på data, den aldrig har set før, så man er sikker på, at den ikke bare kan huske det specifikke billede, du viser den fra trænings-sættet. Så for også at have nogle testdata vil jeg gerne skaffe yderligere $12.000 - 8.879 = 3.121$ datapunkter. På denne måde ender jeg med 12.000 datapunkter, som både gør mig i stand til at træne modellen på 10.000 datapunkter og teste modellen på 2.000. Resten af de penge, der er nødvendige for at få de sidste 3.121 datapunkter, vil derfor være egenbetaling. For at få yderligere 3.121 datapunkter skal jeg betale for $\frac{3.121}{(60*2)} = 26$ timer mere. Med en timeløn på 270,3 kr. bliver det $270,3 * 26 = 7.030$ kr.