

# Widefield Imaging & Intelligenza Artificiale



Amedeo Lucente

**Abstract:** L'articolo tratta due argomenti, l'imaging ad ampio campo e l'intelligenza artificiale, che saranno in futuro sempre più presenti nell'Oftalmologia, apparentemente non collegati, ma altrettanto interdipendenti per molti aspetti informatici. L'indagine fotografica retinica è ritenuta da più tempo indispensabile nella diagnosi e follow-up delle più frequenti e pericolose patologie neuro-corio-retiniche, tra tutte la retinopatia diabetica, le maculopatie, il glaucoma. L'esigenza di un esame fotografico più esteso, oltre le arcate vascolari sta diventando sempre più necessario in numerose patologie corio-retiniche, per possibili correlazioni fisiopatologiche tra le alterazioni al polo posteriore e quelle della retina periferica. L'intelligenza artificiale coinvolge tutte quelle macchine computazionali in grado di svolgere attività caratteristiche dell'intelligenza umana. È stata applicata con successo nell'interpretazione delle fotografie del fundus, nell'imaging tomografico a coerenza ottica, per la catalogazione dei campi visivi, con prestazioni "robuste" nel rilevamento di molte patologie, come la retinopatia diabetica e del prematuro, nel riconoscere le papille glaucomatose, l'edema maculare, la degenerazione maculare legata all'età. Lo scopo di quest'articolo è di approfondire queste due tematiche, delinearne più compiutamente le loro caratteristiche e applicazioni, e indicare, per quanto possibile, i futuri sviluppi nell'Oftalmologia.

**Keywords and abbreviations:** ADAS Advanced Driver Assistance Systems, AI Artificial Intelligence, AMD Age Macular Degenerati, ANN Artificiale Neural Network, DL Deep Learning, DR Diabetic Retinopathy, ETDRS Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, FoV Field of View, GPU Graphics Processing Unit, HR-PDR High-Risk Proliferative Diabetic Retinopathy, ISO International Organization for Standardization, MIT Massachusetts Institute of Technology, ML Machine Learning, NEI National Eye Institute, NPDR Non-Proliferative Diabetic Retinopathy, OCTA Optical Coherence Tomography Angiography, ROP Retinopathy of Prematurity, TRP Target Retinal Photocoagulation, UWF Ultra-Widefield, UWFA Ultra-Widefield Fluorescein Angiography, VPU Visual Processing Unit, WF Widefield.

## Introduzione

L'indagine fotografica retinica è ritenuta da più tempo indispensabile nella diagnosi e follow-up delle più frequenti e pericolose patologie neuro-corio-retiniche, tra tutte la retinopatia diabetica, le maculopatie, il glaucoma. La retina periferica non compresa pienamente dalla fotografia standard è stata poco considerata dalla letteratura nelle patologie riguardanti il polo posteriore fino allo studio ETDRS, Early Treatment Diabetic Retinopathy Study [1].

Risultati sempre più rilevanti provenienti dall'esperienza clinica e dalla ricerca, fanno emergere l'esigenza di un esame fotografico più esteso, oltre le arcate vascolari

in numerose patologie corio-retiniche, con l'intento di ricercare riscontri e possibili correlazioni fisiopatologiche tra le alterazioni al polo posteriore e quelle della retina periferica.

L'esigenza di documentare le patologie retiniche con un'imaging ad ampio campo si rafforza oggi ancor di più per le crescenti esigenze di prevenzione della funzione visiva, per le aumentate richieste in campo medico-legale, sempre più articolate, e per le garanzie assicurative e pensionistiche, molto onerose e con alti costi sociali.

Il termine AI, Artificial Intelligence, coniato per la prima volta negli anni Cinquanta, coinvolge tutte quelle

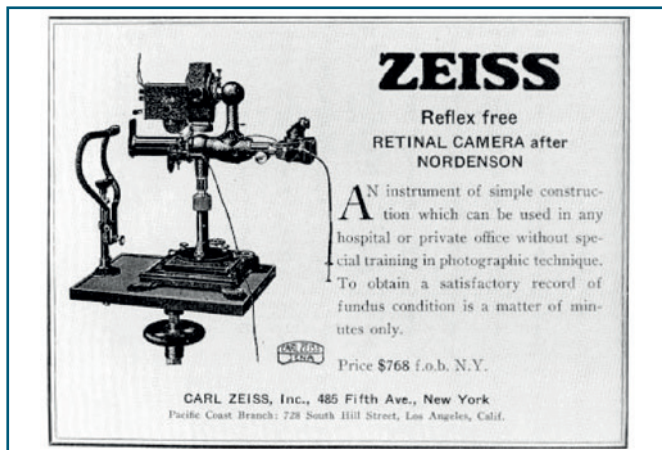


Fig. 1 - Reflex free Retinal Camera Zeiss progettata da J.W. Nordenson e venduta al prezzo di \$ 768 f.o.b. N.Y.

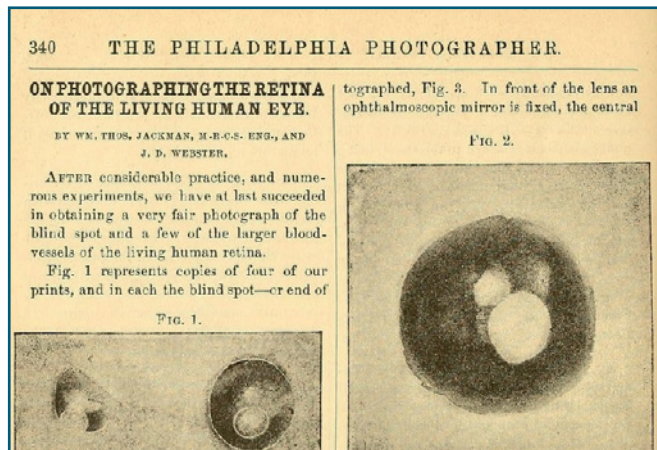


Fig. 2 - Pubblicazione sul "The Philadelphia Photographer" delle prime immagini della retina.

macchine computazionali in grado di svolgere attività caratteristiche dell'intelligenza umana [2].

L'Institute for Business Value di IBM ha valutato che 82% delle imprese sta prendendo in considerazione la possibilità di utilizzare l'AI nella loro gestione, mentre il 60% ne frena l'adozione per i timori e le problematiche legate nell'attribuzione delle responsabilità decisionali; infine IBM riferisce che 63% di tutte le imprese non ha competenze interne in grado di gestire in modo sicuro i dati elaborati da AI [3].

Il connubio tra AI e mondo sanitario sta muovendo i primi passi, con un impatto crescente sull'assistenza medica. In Oftalmologia l'AI è stata applicata con successo nell'interpretazione delle fotografie del fundus, nell'imaging tomografico a coerenza ottica, per la catalogazione dei campi visivi, con prestazioni "robuste" nel rilevamento di molte patologie, come la retinopatia diabetica e del prematuro, nel riconoscere le papille glaucomatose, l'edema maculare, la degenerazione maculare legata all'età [4].

L'utilizzo sempre più diffuso di Big Data o megadati, necessari per comprendere prima e meglio il follow-up delle malattie croniche e invalidanti, richiederà integrazioni digitali sempre più complesse.

L'imaging WF Widefield, UWF Ultra-Widefield, e AI saranno in futuro sempre più presenti nell'Oftalmologia del Terzo Millennio.

Lo scopo di quest'articolo è di approfondire queste due tematiche, delinearne più compiutamente le caratteristiche e le loro applicazioni, e indicare, per quanto possibile, i futuri sviluppi [5,6].

### ETDRS & Imaging Widefield

Un impulso decisivo all'imaging ad ampio campo in Oftalmologia è arrivato dalla pubblicazione del trial ETDRS.

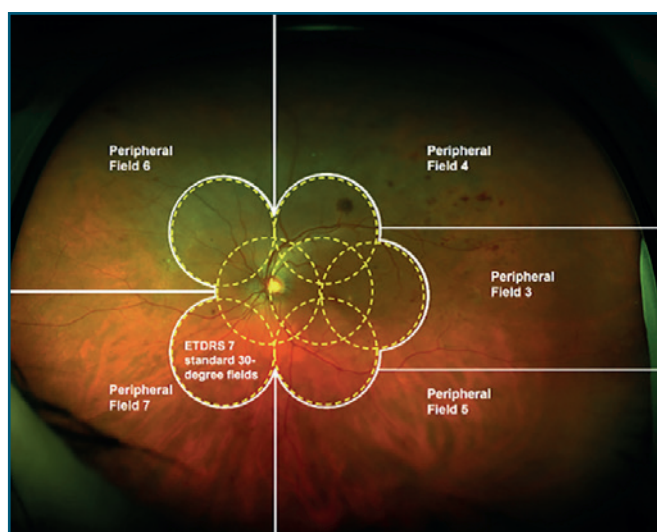


Fig. 3 - 7-Field ETDRS (Silva, et a.; Ophthalmology 2013).

L'ETDRS è stato uno studio clinico multicentrico randomizzato sostenuto dal NEI, National Eye Institute, progettato per valutare l'efficacia della fotocoagulazione con argon laser verso il trattamento con aspirina nella gestione di pazienti con retinopatia diabetica non proliferante NPDR, Non-Proliferative Diabetic Retinopathy, o precocemente proliferante HR-PDR, High-Risk Proliferative Diabetic Retinopathy [7].

Iniziato nel dicembre 1979, completato nel giugno 1985, con follow-up nel 1988 e pubblicato nel 1991, l'ETDRS ha coinvolto 22 centri, 3.711 pazienti tra 18 e 70 anni, di entrambi i sessi, seguiti per un tempo non inferiore a 4 anni, senza precedenti trattamenti laser, e con un visus uguale o superiore a 20/40.

L'imaging retinico utilizzato da questo importante trial comprendeva una fotografia a 7 campi che oltrepassava le arcate vascolari.

Tale imaging permise una migliore diagnosi e trattamento della retinopatia diabetica, utilizzato presto come

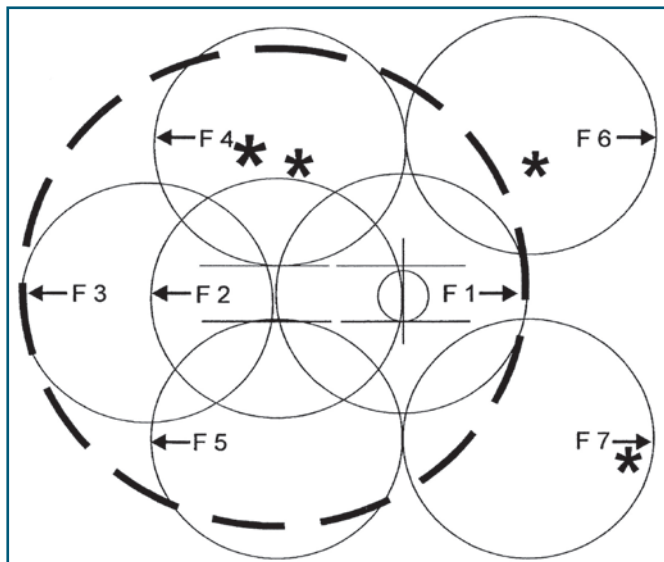


Fig. 4 - Sette campi standard (F1-F7) secondo protocollo ETDRS (occhio destro) con fundus camera 60°. [Flemming Møller et al. Diabetes Care 2001 Dec; 24(12): 2083-2085].

standard in molte patologie corioretiniche.

Le prime fundus camera Zeiss FF messe in vendita al prezzo di \$ 768 f.o.b. N.Y. (free on board, New York), permettevano di fotografare solo il nervo ottico e poca parte dell'area maculare, in pratica 10°/20°, target dell'imaging per le patologie retiniche utilizzato fino agli anni Cinquanta/Sessanta [8] [Fig. 1, Fig. 2].

Da allora le funzionalità delle fundus camera sono notevolmente migliorate con device non-mydratic, l'illuminazione elettronica, l'allineamento automatico dell'area pupillare e l'acquisizione digitale ad alta risoluzione.

L'area retinica fotografabile delle fundus camera in commercio permette una copertura di 45°/60°.

Gli anni Ottanta hanno visto lo sviluppo e il plateau della fotografia retinica, con commercializzazione di numerosi devices capaci di fotografare, specie con un più frame, oltre le arcate vascolari retiniche [9→11].

L'apertura del campo retinico con 7-Field da 30°, standard fotografico ETDRS, copre un angolo di circa 75° [1,7] (Fig. 3).

Per fotografare i sette campi si effettuano tre scatti sull'asse orizzontale, papilla ottica, macula e area temporale alla fovea, un quarto e quinto scatto per l'area supero-temporale ed infero-temporale, e infine un sesto e settimo scatto per l'area supero-nasale e infero-nasale. Il software monta le singole foto con un'imaging finale di circa 60°/75°, sovrapponendo automaticamente aree retiniche simili.

In particolare i campi uno→tre coprono 60°, mentre gli altri aggiungono 45° in sovrapposizione; site to site si possono raggiungere 90°.

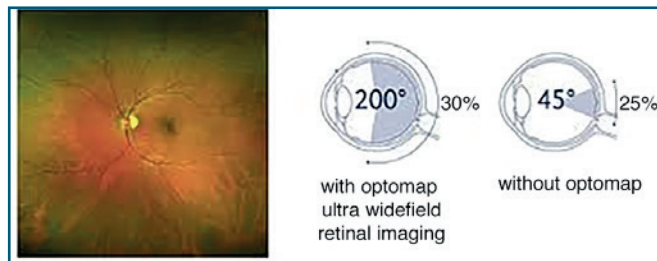


Fig. 5 - Optos Wide-Field Retinal Image e confronto FoV 45° / 200° (by Vision Source Signature eye care, Orland Park).

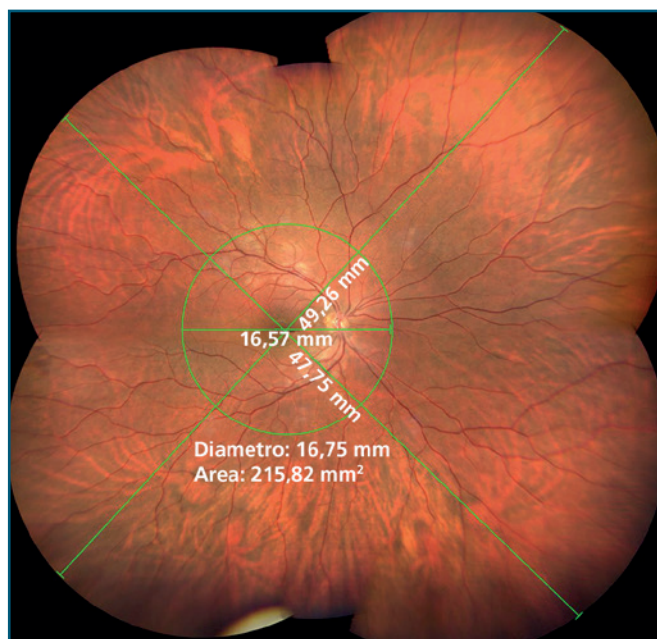


Fig. 6 - Sei catture fotografiche eseguite con Clarus 500 Zeiss (six shot) che permettono di raggiungere un FoV di 267°. La lunghezza misurabile site to site è 47/49 mm. Notare il confronto con l'area retinica a 45°.

- *TM. Clark* nel 2007 illustrò e discusse sull'imaging fotografico a 9 campi, ritenendo tale protocollo fotografico necessario per una corretta diagnosi e follow-up in molte retinopatie periferiche, dall'infezione per citomegalovirus/AIDS alle uveiti posteriori, oltre che per la retinopatia diabetica [11].

Per i 9 campi sono necessarie fundus camera da 50°/60° [Fig. 4].

- *W. Lotmar* nel 1977 fu uno dei primi a descrivere la possibilità di ottenere un'imaging della retina con un'ampiezza angolare di 96° utilizzando illuminazione mobile e montaggio di 19 frame [12].

Tale imaging è tuttavia difficilmente attuabile senza una buona cooperazione del paziente, un'ampia dilatazione pupillare, lunghi tempi d'esecuzione, e un operatore esperto; di fatto non è proponibile nella pratica clinica di tutti i giorni. Negli ultimi anni sono stati



proposti numerosi devices e messe a punto varie metodiche per ottenere un'imaging WF e UWF della retina. I più importanti e diffusi sistemi fotografici ad ampio campo in ordine di tempo sono:

- *Equator-plus camera di Pomerantzeff-148°→1975 [13]*
- *RetCam-130°→977 [14→16]*
- *Panoret-1000-130°→2002 [17]*
- *Staurenghi lens-150°→2004 [18,19]*

Comunemente per WF s'intende un'imaging con FoV  $\geq 50^\circ$  (FoV Field of View), mentre con UWF un'imaging con FoV  $\geq 100^\circ$ . Sono disponibili da qualche tempo nuove fundus camera capaci di coprire con più scatti, montaggio automatico, semiautomatico o manuale, un FoV di  $200^\circ$  (Optos e Zeiss) (Fig. 5), spingendosi anche oltre, fino ad arrivare ad un Fov dichiarato di  $267^\circ$  (Clarus Zeiss 500/700) (Fig. 6) [20].

Il FoV può essere misurato con due sistemi che prevedono due centri d'apertura goniometrica:

- 1) *Centro goniometrico nell'area pupillare, sulla cristalloide anteriore;*
- 2) *Centro goniometrico all'inserzione tra l'asse equatoriale e l'asse anatomico (asse ottico) in camera vitrea.*

L'area pupillare è utilizzata dai sistemi ottici con lente a contatto, non supera i  $180^\circ$  ed è conforme alle norme ISO 10940 (International Organization for Standardization).

La seconda metodica permette di coprire aree retiniche retro-equatoriali e l'area fotografabile può oltrepassare i  $180^\circ$ .

Utilizzando Clarus 500/700 Zeiss, per fare un esempio, con un solo scatto (one shot) si copre un'area retinica di  $90^\circ$  secondo le norme ISO 10940 e di  $133^\circ$  se trascuriamo le norme ISO (Fig. 7) [5].

Naturalmente le due aree retiniche sono sovrapponibili e hanno identica estensione in  $\text{mm}^2$ ; cambia solo la nomenclatura goniometrica.

Per ulteriori approfondimenti sui calcoli del FoV nell'imaging WF e UWF si rimanda alla all'articolo "Evoluzione della fotografia retinica e Imaging Widefield" pubblicato su questa stessa Rivista (Oftalmologia domani Anno IX – 2018) [5].

### Imaging WF/UWF & performance diagnostiche

Importanti osservazioni cliniche in molteplici patologie testimoniano sempre con maggior forza l'importanza dell'imaging WF e UWF, tracciando ed esaltando il valore diagnostico e prognostico dell'ampio campo.

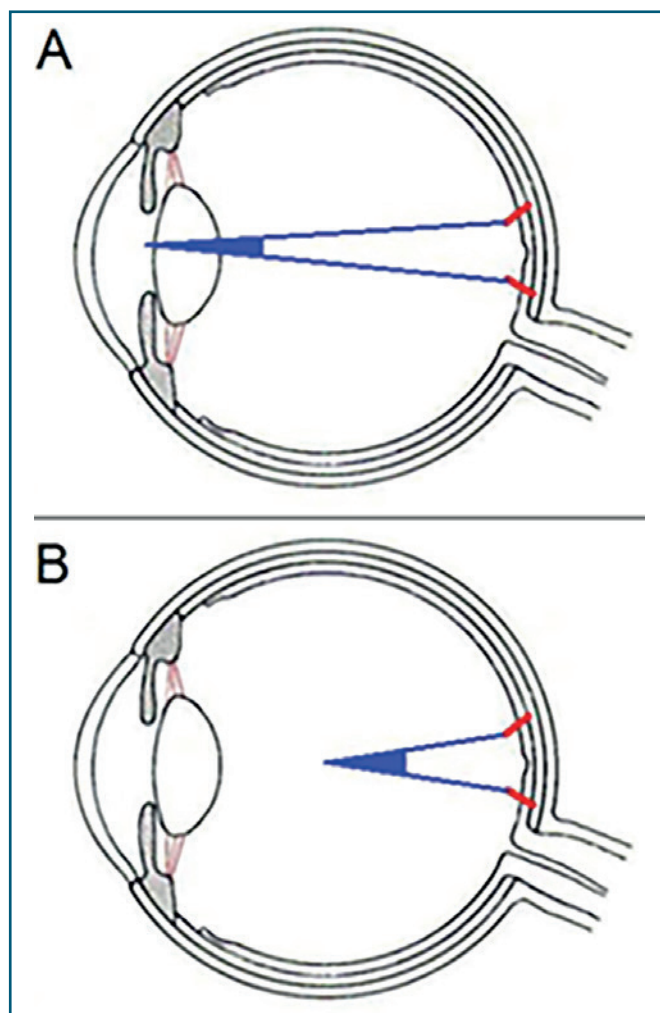


Fig. 7 - Apertura angolare FoV secondo le norme ISO (Riquadro A) e non ISO (Riquadro B) e i due centri goniometrici corrispondenti.

- *Samir S Shoughy et al.*, in un loro studio, confermano l'efficacia dell'imaging WF/UWF nella diagnosi e follow-up della DR Diabetic Retinopathy, nelle uveiti, occlusioni vascolari, tumori endoculari, nella ROP Retinopathy of Prematurity, nelle degenerazioni periferiche con o senza rotture retiniche e di distacco retinico, oltre che nelle maggior parte delle patologie che interessano il polo posteriore [21].

- *Patel RD et al.* confermano le ricerche di altri studiosi nel ritenere che l'ischemia retinica può indurre e sostenere il DME Diabetic Macular Edema.

Nel loro studio l'associazione tra aree retiniche periferiche non perfuse, con o senza neovasi, e persistenza di DME è stata ben documentata e descritta [22].

- *Tan CS et al.* affermano che l'avvento della UWFA Ultra-Widefield Fluorescein Angiography ha permesso una più attenta valutazione dei processi vascolari corio-retinici, indicando nuove vie di trattamento in caso di DME [23].

- *Brown DM et al.* dimostrano che la modalità di

trattamento laser TRP Targeted Retinal Photocoagulation potrebbe sostituire, specialmente nella DR avanzata con DME, la panfotocoagulazione retinica, riducendone le inevitabili sequele visive.

Un trattamento selettivo delle aree retiniche sorgenti di VEGF suggerisce inoltre la positiva combinazione tra laser maculare, TRP e anti-VEGF, incoraggiandone la modalità d'utilizzo [24].

- *Leder HA et al.* hanno studiato e dimostrato l'utilità del UWF nelle vasculiti non infettive e nella Behçet.

Dalle loro indagini e dalla letteratura emerge che i vasi retinici prequatoriali possono determinare spesso leakage, ischemia, e generare neovasi difficili da individuare senza l'ausilio di una retinografia ad ampio campo [25,26].

- *Prasad et al.* già dal 2010 hanno studiato l'efficacia dell'UWFA nelle occlusioni di branca e emicentrali.

Nel loro lavoro riferiscono che UWF è essenziale per una migliore diagnosi, gestione e trattamento delle patologie vascolari.

Un'imaging esteso permette infatti d'individuare prima e con maggior precisione le aree non perfuse, di delimitare in modo accurato le aree target da fotocoagulare, di tutelare le aree retiniche ancora perfuse [27].

- *Madhusudhan S. e Beare N.*, dissertando sulla patogenesi dell'AMD Age Macular Degeneration, hanno confermato l'importanza dell'ipossia e dell'ischemia tissutale della retina periferica come fattori patogenetici di neovasi in corso di AMD [28].

- *Tan CS et al.*, confermando queste ricerche, ribadiscono che, con buona probabilità, l'indice più sensibile per l'AMD neovascolare è il riscontro di leakage retinico, più agevolmente evidenziabile in periferia se si utilizza UWFA.

Concludono tuttavia dicendo che l'associazione tra aree non perfuse in periferia e insorgenza di neovasi in area maculare in caso di AMD non è finora adeguatamente supportata da significatività rilevanti dal punto di vista statistico [29].

- *Patel CK et al.*, in una loro recente pubblicazione, affermano che le Skip areas nella ROP possono essere più agevolmente evidenziate ed efficacemente trattate con laser e/o anti-VEGF se si utilizza un'imaging

fluorangiografico UWFA [30].

- *Reznicek L et al.* hanno revisionato alla luce dell'UWF e dell'autofluorescenza gli studi di Shields et al. del 1995 per la diagnosi di melanoma maligno [31,32].

Gli studi di Shields identificavano cinque criteri da seguire nella diagnosi differenziale tra melanoma maligno e nevo benigno della coroide:

- 1) presenza di uno spessore >2 mm;
- 2) fluido sottoretinico;
- 3) presenza di sintomi clinici;
- 4) colorazione orange sulla superficie della neoformazione;
- 5) localizzazione ad una distanza di 3 mm dal nervo ottico [33].

Gli autori affermano che l'utilizzo dell'UWF migliora e rende più agevole la diagnosi differenziale per melanoma rispetto al tradizionale imaging.

Le performances dell'UWF hanno trovato inoltre po-

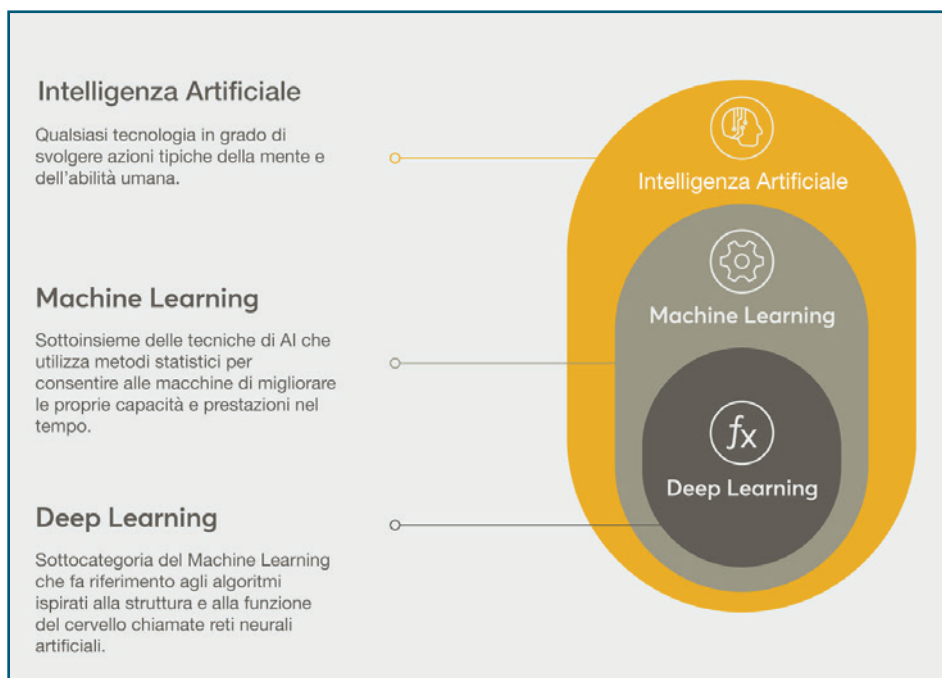


Fig. 8 - Intelligenza artificiale: Machine Learning e Deep Learning. (<https://userbot.ai/blog/cose-lintelligenza-artificiale/>).

sitiva applicazione nella malattia di Coats [34], di Von Hippel-Lindau [35], nel distacco di retina, permettendo oltretutto maggiori tutele in campo medico-legale.

### Intelligenza Artificiale

L'AI ha avuto inizio nel 1956 dopo un seminario tenutosi presso il Dartmouth College di Hanover, nella Contea di Grafton, nella Stato di New Hampshire, US [36].

Al quel workshop gli interventi di John McCarthy e

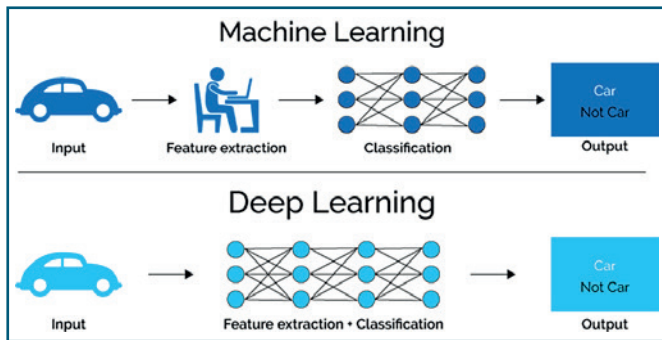


Fig. 9 - Struttura dell'organizzazione di Machine Learning e Deep Learning.  
(<https://vitolavecchia.altervista.org/caratteristiche-e-differenza-tra-machine-learning-e-deep-learning/>)

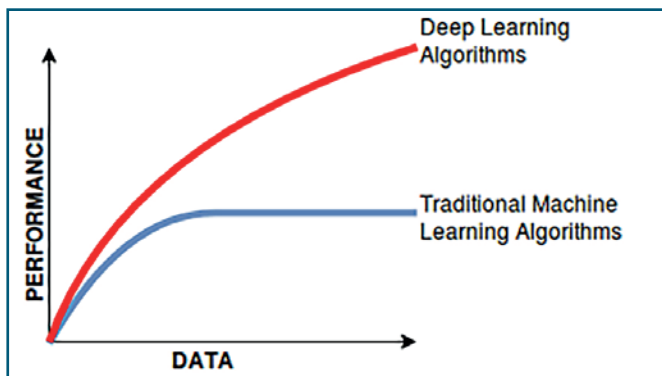


Fig. 11 - Grafici delle performance di Machine Learning e Deep Learning. Plot of Amount of Data (x-axis) vs. Performance (y-axis).  
(<https://www.datacamp.com/community/tutorials/machine-deep-learning>).

Marvin Minsky del MIT Massachusetts Institute of Technology, di Allen Newell e Herbert Simon della CMU Carnegie Mellon University, e di Arthur Samuel della IBM International Business Machines Corporation, dimostrarono inconfutabilmente i risultati promettenti dell'AI applicata ai computer per quanto riguarda il gioco a scacchi, la risoluzione di problemi algebrici e dei teoremi logici [36].

L'AI globalmente considerata comprende: Machine Learning ML e Deep Learning DL (Fig. 8).

Il termine ML è stato adoperato inizialmente nel 1959 da Arthur Samuel; in merito scriveva: "il computer dovrebbe avere la capacità di apprendere usando varie tecniche statistiche, senza essere programmato esplicitamente" [37>40].

La ML è in sostanza la capacità di una macchina ad apprendere sequenze e processi logico-informatici senza uno specifico programma di base. Esempi di ML sono i sistemi di visione artificiale o la capacità di un sistema computazionale nel riconoscere oggetti acquisiti digitalmente da sensori d'immagine [37].

L'apprendimento approfondito DL è invece uno dei

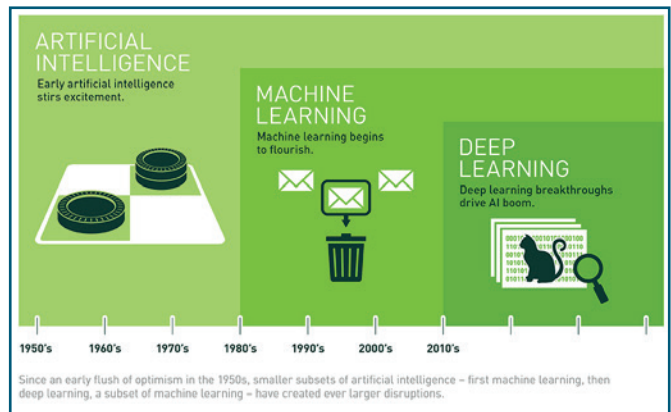


Fig. 10 - Evoluzione dell'Intelligenza Artificiale.  
(<https://tech.everyeye.it/articoli/speciale-deep-learning-neural-network-ai-qual-differenza-41269.html>).

possibili approcci all'apprendimento automatico.

La DL è anche denominata apprendimento strutturato, profondo, gerarchico; in sostanza è una sottocategoria della ML e indica la branca dell'AI che utilizza gli algoritmi ispirati alla struttura e alla funzione del cervello umano, alle reti neurali, artificial neural network, organizzate a due o più strati, hidden layers, per elaborare informazioni in modo lineare (Fig. 9).

In altre parole DL è un livello più alto d'intervento dell'AI [37] (Fig. 10).

La rete neurale della DL è, infatti, organizzata come un insieme di neuroni artificiali connessi tra loro; sono progettati per essere "allenati" nel risolvere un particolare problema (Fig. 11).

Nel campo dell'apprendimento automatico, una rete neurale artificiale ANN, artificial neural network, è infatti un modello computazionale composto da più "neuroni" artificiali che si ispirano alla rete neurale biologica.

L'insieme dei neuronali nella DL, come già riferito, sono suddivisi a loro volta in gruppi, in layers (strato, livello), connessi tra loro a formare una rete complessa, come nel cervello umano.

Quando il numero di layers aumenta, la rete neurale è definita profonda, da cui il termine DL [37,38].

L'AI, basata sull'apprendimento approfondito DL, ha suscitato un enorme interesse, un'attenzione globale negli ultimi anni.

Si può affermare che la strada per lo sviluppo della scienza intercetterà sempre più AI, ne comprenderà le caratteristiche, utilizzando le sue performance.

La DL è stata ampiamente adottata nel riconoscimento d'immagini, in quello vocale, e nell'elaborazione del linguaggio. Un esempio sono i comandi vocali disponibili nelle automobili di ultima generazione per la gestione del telefono, del navigatore satellitare, e per



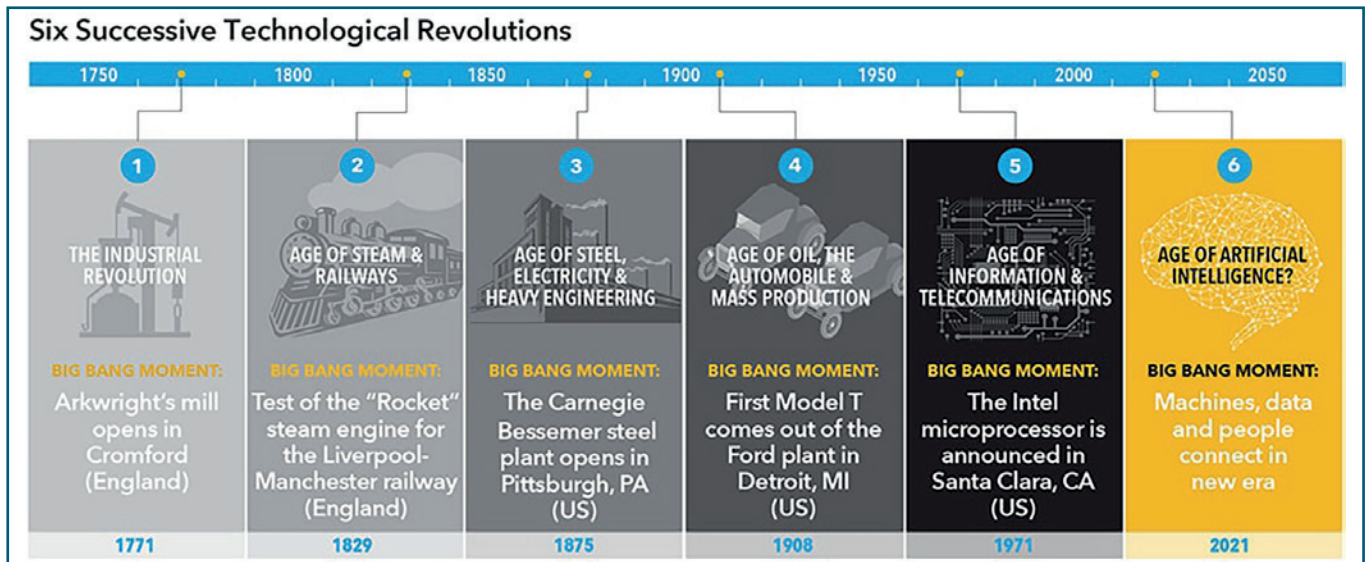


Fig. 12 - La successione delle sei rivoluzioni tecnologiche. (<https://www.capitalgroup.com>).

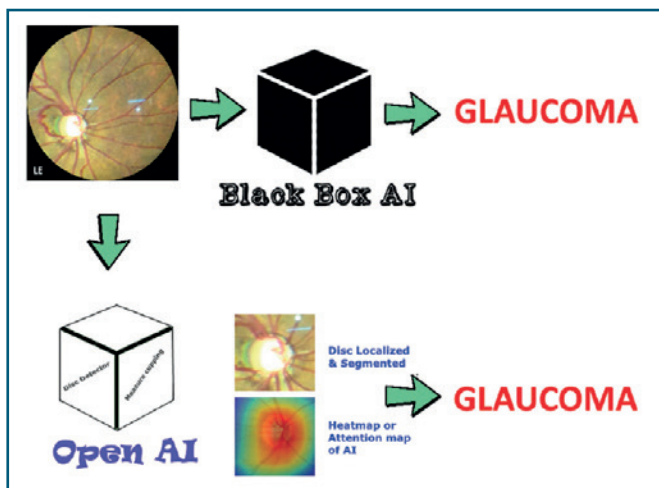


Fig. 13 - Black Box e White Box. (Akkara JD, Kuriakose A. Role of artificial intelligence and machine learning in ophthalmology. Kerala J Ophthalmol 2019;31:150-60).

molte altre funzioni, come gli ADAS Advanced Driver Assistance Systems, avanzati sistemi di guida assistita. L'avvento della AI è ritenuta a ragione da più parti la sesta rivoluzione industriale dopo la prima industria aperta a Cromford (England) nel 1771, l'età del vapore e delle rotaie con la prima locomotiva "Rocket" sulla ferrovia Liverpool-Manchester(England) nel 1829, gli anni dell'acciaio e dell'elettricità, con l'apertura dell'acciaieria Carnegie Bessemer a Pittsburgh (US) nel 1875, gli anni dell'automobile con la vendita del modello Ford T a Detroit (US)nel 1908, gli anni dell'informatica con il primo microprocessore Intel costruito a Santa Clara in California (US) nel 1971 (Fig. 12).

Il connubio tra AI e mondo sanitario sta muovendo i primi passi, con un impatto crescente sull'assistenza

medica. La DL nell'imaging oculare ha trovato iniziale utilizzo e successo nella telemedicina, offrendo un grande aiuto a monitorare le principali patologie e indirizzare le cure primarie. Le potenziali opportunità di AI nel mondo sanitario stanno tuttavia aprendo notevoli problematiche medico-legali e non poche perplessità da parte di medici e pazienti. Queste perplessità muovono dal fatto che DL utilizza algoritmi black-box, largamente diffusi, trovando inevitabili ostacoli e, in parte, condivisibili perplessità. Il modello black box è una scatola nera, leggibile solo in uscita (output) dopo una determinata sollecitazione in ingresso (input); il suo funzionamento interno è invisibile, rimane ignoto. La black box si contrappone al modello white box, dove il sistema è invece una scatola trasparente, sono note le componenti interne ed è chiaro il loro funzionamento.

Esiste un terzo modello, il grey box, in cui il sistema utilizza un approccio intermedio, misto, white box e black box (Fig. 13) [38].

Utilizzando l'apprendimento automatico, l'algoritmo può fare previsioni basate sui dati inseriti in fase di addestramento con due modalità, supervisionato o non supervisionato. L'apprendimento supervisionato consiste nel formare un modello da dati già etichettati, ottimizzando gli input per migliorare l'accuratezza delle sue previsioni, e accelerare così il processo di classificazione, utile per discriminare i risultati clinici.

L'apprendimento senza supervisione elabora dati senza etichetta, senza intervento dell'uomo. Finora, i metodi adottati nella maggior parte degli studi di ricerca sono in forma controllata; l'accuratezza e l'efficacia sono più affidabili in condizioni supervisionate [40].

- LeCun Y et al. riferiscono che l'avvento delle unità di

elaborazione GPU Graphics Processing Unit utilizzate da DL, permettono una maggiore potenza di elaborazione. DL è la tecnica di ML maggiormente diffusa, con più livelli di elaborazione e migliore rappresentazione dei dati a diversi livelli di astrazione anche grazie alle unità GPU [39>42].

L'elaborazione GPU, nota anche come VPU Visual Processing Unit, unità di elaborazione visiva, utilizza una tipologia di coprocessore specializzato nel rendering delle immagini grafiche.

A sua volta, nella computer grafica il rendering (restituzione grafica) si identifica nella "resa", cioè la capacità di generare un'immagine a partire da una descrizione matematica tridimensionale [43].

Il rendering entra in gioco nel montaggio video, giochi per computer, simulatori, effetti visuali per film e serie TV. L'AI in altre parole trova utilizzo crescente in tutti i campi dell'industria e del business (Fig. 14).

L'AI sta entrando anche nell'imaging in Oftalmologia migliorando i software degli OCTA Optical Coherence Tomography Angiography.

Un esempio è l'integrazione di AI nel controllo dei dati normativi per le misurazioni della densità capillare e del flusso. Le analisi statistiche integrate con AI potranno mostrare cambiamenti morfologici in conformità a immagini ad alta risoluzione OCTA, misurabili e confrontabili con i database nella gestione di patologie largamente diffuse come maculopatie, glaucoma, migliorando il trattamento e il tempismo nelle terapie intravitreali, specie in corso di membrane neovascolari [39,40].

I metodi di AI sono stati infatti applicati per facilitare il rilevamento precoce e automatico dei cambiamenti vascolari, oltre che nella previsione della progressione di molte lesioni patologiche [39].

Le black box sono un importante limite da superare per aumentare la fiducia del mondo sanitario verso l'utilizzo della AI in modo più diffuso.

In un prossimo futuro l'applicazione su larga scala della DL potrebbe rivoluzionare tutta la diagnostica in medicina e condizionare le scelte terapeutiche, con inevitabili ripercussioni sul business dei farmaci. L'AI, oltre a comprendere ML e DL, si manifesta in molte realtà informatiche:

- Il *Cognitive Computing* è una sottocategoria dell'AI che consente all'uomo di interagire con le macchine e parlare con esse. L'obiettivo è consentire a una macchina di simulare i processi umani, interpretare le

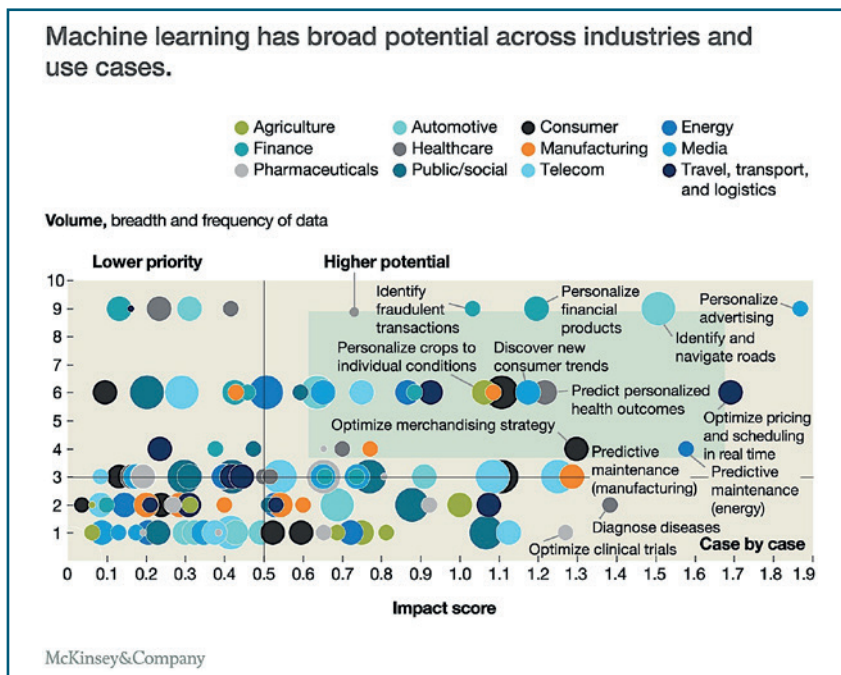


Fig. 14 - Campi di applicazione dell'Intelligenza Artificiale. (<https://www.pinterest.it/pin/429250026849000311>)

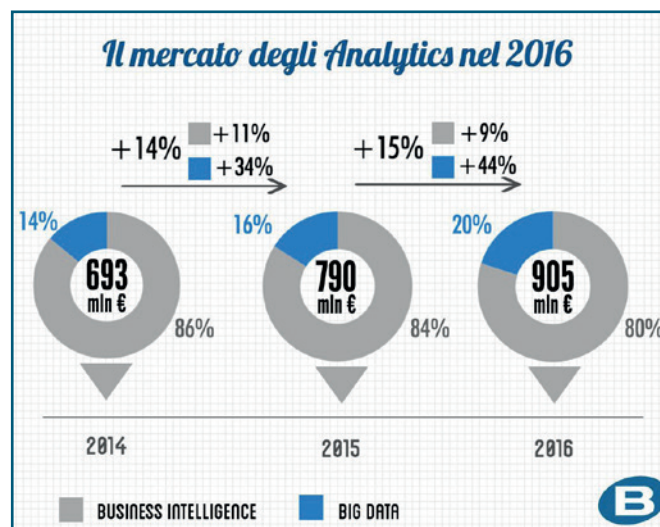


Fig. 15 - Risultati della ricerca dell'Osservatorio dei Big data Analytics e Business Intelligence della School of Management del Politecnico di Milano presentati al convegno Big data: guidare il cambiamento, liberare il valore. (<https://blog.bhuman.it/evoluzione-dei-big-data-in-italia-574bf09ae020>).

immagini e le conversazioni, per poi intervenire in modo coerente nella risposta;

- La *Computer Vision* o visione artificiale si basa sul riconoscimento di pattern e sull'apprendimento profondo al fine di riconoscere oggetti e/o persone presenti in una foto o in un video. E' l'insieme dei processi che mirano a creare un modello approssimato del mondo



reale (3D) partendo da immagini bidimensionali (2D); lo scopo principale della visione artificiale è quello di riprodurre la vista umana;

- *Il Natural Language Processing (NLP)* è la capacità dei computer di analizzare, comprendere e generare il linguaggio umano, la lingua parlata; in altri termini consente di comunicare con i computer utilizzando il normale linguaggio parlato per eseguire le più disparate attività.

### Big Data & AI

Il vero carburante dell'AI sono i dati immessi da analizzare. Maggiori sono i dati migliore sarà l'elaborazione finale. La massa dei dati quando diventa di grandi entità è etichettata come Big Data (Fig. 15).

Il termine Big Data fu adoperato nel 1998 per la prima volta da John Mashey, al tempo Chief Scientist di SGI, Silicon Graphics Inc, produttore americano di computer ad alte prestazioni [45].

In statistica e informatica il termine Big Data (grandi masse di dati o megadati) [46], indica un'ampia raccolta di informazioni per volume, velocità e varietà da richiedere tecnologie complesse e l'ausilio di metodi analitici per riuscire a trarne utilità [47].

Nel mondo dei Big Data si è passati velocemente dal modello 3 V, Volume, Velocità e Varietà, elaborato nel 2001 da Doug Laney, analista del Gartner Blog Network, al modello 5 V, con l'aggiunta di altre due caratteristiche, Veridicità e Valore.

Brevemente vediamo le caratteristiche:

- *Il Volume è la quantità dei dati;*
- *La Velocità è la rapidità d'acquisizione;*
- *La Varietà rappresenta la coesistenza dei dati eterogenei provenienti da differenti fonti, human o machine, più o meno strutturati e organizzati in maniera e in formati differenti;*
- *La Veridicità coincide con le esigenze della qualità del dato; impedisce che i risultati siano privi di significato. Il sistema fa entrare con un "sì" i dati idonei allo scopo dell'analisi, ed esclude con un "no" i dati corrotti, che richiedono ulteriori elaborazioni;*
- *Il Valore si riferisce alla capacità di trasformare i dati nel valore effettivo, che migliora il business in senso lato (Fig. 16).*

Con il passare del tempo, nuove caratteristiche si sono aggiunte al modello 5V, ad esempio:

- *La Variabilità si riferisce alla possibilità di inconsistenza dei dati;*
- *La Complessità è la dimensione del dataset.*

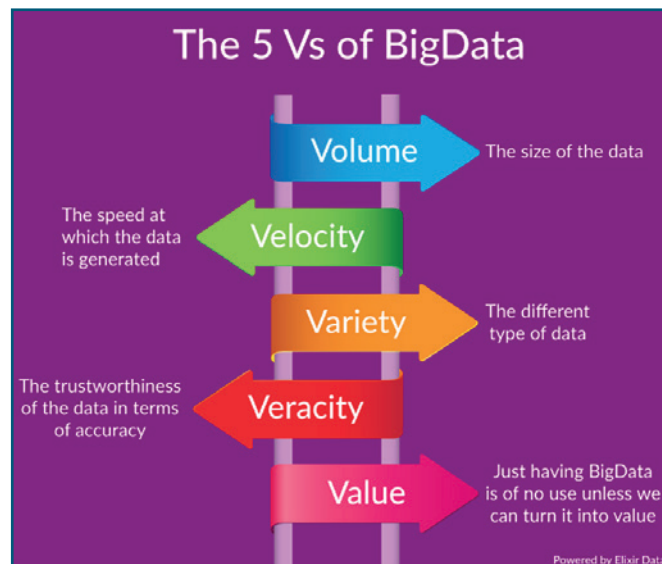


Fig. 16 - La 5 V dei Big Data. (<https://www.xenonstack.com/blog/streaming-integration-solution-platform/>).

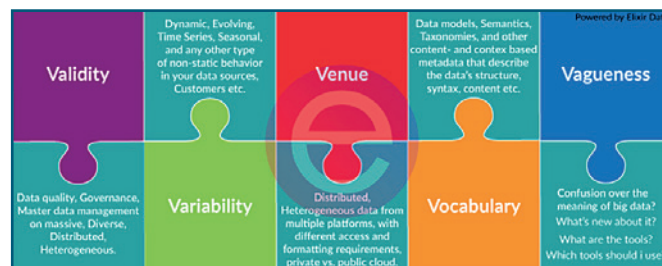


Fig. 16 bis - Caratteristiche aggiuntive dei Big Data. (<https://www.xenonstack.com/blog/streaming-integration-solution-platform/>).

Per la complessità dei Big Data è nata "la scienza dei dati" che mette in relazione informazioni eterogenee, strutturate e non strutturate, per estrarre correlazioni e fare previsioni.

La disciplina può essere vista come un'evoluzione dei tradizionali metodi di business intelligence, allargata al trattamento di quantità di dati ancor più variegata e, soprattutto, più voluminose [47].

Il termine "Scienza dei dati" è stato introdotto nel 1974, dall'informatico danese Peter Naur, (25 ottobre 1928 – 3 gennaio 2016), vincitore del Premio Turing, pioniere dell'informatica, nel suo libro "Concise Survey of Computer Methods" [48,49].

Il volume della ricerca biomedica sta aumentando rapidamente; solo una piccola parte dei dati raccolti dalla ricerca si traduce però in cure di routine.

Un'analisi del National Academy of Medicine ha rilevato che sono necessari 17 anni affinché il 14% dei risultati della ricerca passi alla pratica clinica [50].

I dati, sebbene necessari, non sono sufficienti da soli

per trasformarsi in pratica medica.

Framework è un termine della lingua inglese che può essere tradotto come intelaiatura o struttura; in informatica e nello sviluppo software, è un'architettura logica di supporto su cui un software può essere progettato e realizzato.

Un framework comunemente usato da AI è la gerarchia DIKW "data, information, knowledge, and wisdom", dati, informazioni, conoscenze e saggezza. Tali concetti risalgono agli anni Ottanta [51,52].

- *Damman O.* recentemente ha proposto di modificare DIKW in DIEK "data, information, evidence, and knowledge" dati, informazioni, prove e conoscenze, per accentuare l'importanza da attribuire alle prove.

In questo quadro, per portare una qualche conoscenza, i dati devono essere pertinenti, solidi, ripetibili e riproducibili [53].

In questo processo di cernita e analisi dei dati l'AI gioca un ruolo fondamentale; i Big data sono l'elemento fondamentale e necessario di ogni applicazione e ricerca basata su AI.

AI e Big data sono in altri termini il soggetto e il predicato necessari per dare inizio a qualunque processo informatico basato su grandi numeri con l'elaborazione di una mediazione intelligente non dovuta all'uomo.

## Conclusioni & Considerazioni

L'intelligenza artificiale ha notevolmente rivoluzionato il nostro stile di vita. AI ha modificato molti aspetti della società moderna, come il riconoscimento degli oggetti nelle immagini, la traduzione delle lingue in tempo reale, la manipolazione dei dispositivi tramite la voce. Un esempio sono Siri di Apple, Amazon Alexa e Microsoft Cortana.

Studi recenti indicano che AI ha un potenziale sorprendente nell'eseguire molto meglio degli esseri umani alcuni compiti, in particolare nel campo del riconoscimento delle immagini.

Le Nazioni Unite hanno recentemente riferito che metà dell'umanità è connessa a Internet, con una forte crescita in Africa e nei paesi in via di sviluppo economico [54].

Un così vasto aumento di dati e connettività offre grandi opportunità.

La quantità di dati nell'imaging in Oftalmologia cresce in modo esponenziale; l'analisi e l'elaborazione di questi dati richiede grande dispendio di energie.

L'invecchiamento della popolazione è un dato demografico presente in tutto il mondo, e le malattie invalidanti la vista sono destinate ad aumentare rapidamente.

I metodi di diagnosi convenzionali dipendono enormemente dall'esperienza e dalle conoscenze professionali

dei medici; è tuttavia un dato statistico confermato che la possibilità di errore possa essere maggiormente elevata utilizzando solo il capitale umano.

L'integrazione tra AI e Oftalmologia offre la possibilità di aumentare la certezza diagnostica e allargare la platea dei pazienti, con un impatto clinicamente significativo. Numerosi studi hanno dimostrato che gli algoritmi DL sono molto attendibili se applicati all'analisi istopatologica della mammella [55], per la classificazione del cancro della pelle [56], la previsione del rischio di malattie cardiovascolari [57] e nel rilevare il cancro del polmone [58].

In Oftalmologia le ricerche a favore dell'integrazione di AI sono numerose.

- *Gulshan V et al.* hanno sperimentato con successo la validazione degli algoritmi DL nella diagnosi retinica della DR [59].

- *Quelleg G et al.* si sono cimentati nel convalidare la possibilità di eseguire uno screening efficace utilizzando DL per la DR [60].

- *Caixinha M et al.* hanno studiato la possibilità, l'efficacia e i vantaggi dell'utilizzo di DL nella visione artificiale [61].

- *E. Rahimy* ha infine tracciato le linee guida dell'utilizzo della AI in Oftalmologia [62].

La lista delle pubblicazioni potrebbe ancora continuare. Se si esegue una ricerca su PubMed, fino a settembre 2018, si trovano ben 243 lavori inerenti AI e patologie oftalmologiche [63].

Le patologie maggiormente studiate sono DR, glaucoma, AMD e cataratta.

Molti sono i progressi ancora da compiere e le implementazioni che AI potrà avere in futuro.

Le applicazioni di DL si sono avvicinate al problema della classificazione delle patologie utilizzando un sistema binario che prevede due risposte, sì o no, presente o assente.

Le patologie retiniche in concreto sono spesso non isolate, coesistendo danni retinici multipli.

Un modello DL addestrato per rilevare l'AMD non considererà per esempio il glaucoma, perché ha solo la capacità di discriminare macule on-AMD da macule off-AMD.

- *Choi J.Y. et al.* hanno applicato DL per rilevare con fotografie del fondo con diverse malattie della retina in modo automatico. Quando il modello AI proposto era di fronte a solo immagini di retine normali o DR, l'accuratezza della classificazione era 87,4%; scendeva drasticamente al 30,5% se venivano proposte più patologie contemporaneamente [64].

Per migliorare ulteriormente l'applicabilità dell'IA nella pratica clinica si dovranno compiere maggiori sforzi,

costruire sistemi intelligenti in grado di rilevare diverse malattie della retina, senza diminuire l'accuratezza diagnostica [63].

La necessità di enormi quantità di dati rimane il problema fondamentale. Ancora non esistono archivi di Big data sufficienti per tutte le patologie. Le immagini che rappresentano le varie progressioni delle patologie retiniche, o malattie rare, sono ancora insufficienti.

Tutte le caratteristiche della popolazione, l'esistenza di varie malattie sistemiche, e i diversi fenotipi della stessa patologia non sono ancora adeguatamente considerati. Per tale limitazione i dati in entrata, input, possono essere non pienamente identificati.

Queste considerazioni non devono far pensare che siamo agli albori di AI in medicina [63].

I progressi nel campo di AI sono tumultuosi, procedono inarrestabili e con andamento logaritmico.

Il passaggio verso una cultura sempre più online e interamente digitale potrebbe comportare la rinuncia della ricerca tradizionale, perdendo la personalizzazione nei risultati.

AI deve essere considerata un'opportunità e non un ostacolo.

Per essere i protagonisti di questo cambiamento culturale già in atto e comunque inarrestabile, sono necessarie una sapiente gestione e un'attenta ottimizzazione dei risultati che AI può fornire, avendo presente, come obiettivo primario il bene del malato, a cui deve tendere sempre ogni azione del medico. ■

## REFERENCES

- 1) Early Treatment Diabetic Retinopathy Study design and baseline patient characteristics. ETDRS report number 7. *Ophthalmology*. 1991 May;98(5 Suppl):741-56.
- 2) Marcus Hutter, *Universal Artificial Intelligence*, Berlin, Springer, 2005, ISBN 978-3-540-22139-5.
- 3) <https://www.ibm.com/it>.
- 4) Sciuto D. *Introduzione ai sistemi informatici*, Milano, McGraw-Hill, 2002.
- 5) Lucente A. *Evoluzione della fotografia retinica e Imaging Widefield*. *Oftalmologia domani Anno IX* – 2018.
- 6) Lucente A. *Anatomia vascolare retinica Angio-OCT, Slabs di decorrelazione & Intelligenza artificiale*. *Oftalmologia domani Anno X* – 2019.
- 7) Diabetic retinopathy study. Report Number 6. Design, methods, and baseline results. Report Number 7. A modification of the Airlie House classification of diabetic retinopathy. Prepared by the Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981;21(1 Pt 2):1-226.
- 8) Nordenson J.W. Augenkamera zum stationarem Ophthalmoskop von Gulstrand Berl. *Dtsch.Ophthalm* 1925; Ges. 45. 278.
- 9) Webb RH, Hughes GW, Pomerantzeff O. Flying Spot TV Ophthalmoscope. *Appl Opt* 1980 Sep;19(17):2991-7.
- 10) <https://www.opticianonline.net/cet-archive/188>.
- 11) Clark TM. Retinal photography and angiography via film and digital imaging techniques. In: Arevalo JF, ed. *Retinal angiography and optical coherence tomography*, 1st ed. New York: Springer, 2008; chap. 1.
- 12) Lotmar W. A fixation lamp for panoramic fundus pictures (author's transl) [in German]. *Klin Monbl Augenheilkd* 1977;170:767-74.
- 13) Pomerantzeff O. Equator-plus camera. *Invest Ophthalmol* 1975; 14:401-06.
- 14) Schwartz SD, Harrison SA, Ferrone PJ, Trese MT. Telemedical evaluation and management of retinopathy of prematurity using a fiber-optic digital fundus camera. *Ophthalmology* 2000;107:25-8.
- 15) Wu C, Petersen RA, VanderVeen DK. RetCam imaging for retinopathy of prematurity screening. *J AAPOS* 2006;10: 107-11.
- 16) Azad R, Chandra P, Khan MA, Darswal A. Role of intravenous fluorescein angiography in early detection and regression of retinopathy of prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2008;45:36-9.
- 17) Pe'er J, Sancho C, Cantu J, et al. Measurement of choroidal melanoma basal diameter by wide-angle digital fundus camera: a comparison with ultrasound measurement. *Ophthalmologica* 2006;220:194-7.
- 18) Staurengi G, Viola F, Mainster MA, et al. Scanning laser ophthalmoscopy and angiography with a wide-field contact lens system. *Arch Ophthalmol* 2005;123:244-52.
- 19) Spaide RF, Orlock DA, Herrmann-Delemazure B, et al. Wide-angle indocyanine green angiography. *Retina* 1998; 18:44-9.
- 20) Ultra-Wide Imaging True colour ultra-widefield imaging is now a reality in practice, writes independent optometrist Craig McArthur. *Product Focus* 2018, 16 March [opticianonline.net](http://opticianonline.net).
- 21) Samir S Shoughy, J Fernando Arevalo, Igor Kozak. Update on wide-and ultra-widefield retinal imaging. *Indian J of Ophthalmology* 2015.
- 22) Wessel MM, Nair N, Aaker GD, Ehrlich JR, D'Amico DJ, Kiss S. Peripheral retinal ischaemia, as evaluated by ultra-widefield fluorescein angiography, is associated with diabetic macular oedema o edema?????. *Br J Ophthalmol* 2012;96:694-8.
- 23) Tan CS, Sadda SR, Hariprasad SM. Ultra-widefield retinal imaging in the management of diabetic eye diseases. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2014;45:363-6.
- 24) Brown DM, Ou WC, Wong TP, Kim RY, Croft DE, Wyckoff CC; DAVE Study Group. Targeted Retina Photocoagulation for Diabetic Macular Edema with Peripheral Retinal Nonperfusion: Three-Year Randomized DAVE Trial. *Ophthalmology*. 2018 May;125(5):683-690.
- 25) Leder HA, Campbell JP, Sepah YJ, Gan T, Dunn JP, Hatef E, et al. Ultra-wide-field retinal imaging in the management of non-infectious retinal vasculitis. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 2013;3:30.
- 26) Mesquida M, Llorenç V, Fontenla JR, Navarro MJ, Adán A. Use of ultra-wide-field retinal imaging in the management of active Behçet retinal vasculitis. *Retina* 2014;34:2121-7.
- 27) Prasad PS, Oliver SC, Coffee RE, Hubschman JP, Schwartz SD. Ultra



## REFERENCES

- wide-field angiographic characteristics of branch retinal and hemi-central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2010;117:780-4.
- 28) Madhusudhan S, Beare N. Wide-field fluorescein angiography in wet age-related macular degeneration. *The Scientific World Journal Vol 2014*, Article ID 536161, 7 pages.
  - 29) Tan CS, Heussen F, Sadda SR. Peripheral autofluorescence and clinical findings in neovascular and non-neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013;120:1271-7.
  - 30) Patel CK, Fung TH, Muqit MM, Mordant DJ, Brett J, Smith L, et al. Non-contact ultra-widefield imaging of retinopathy of prematurity using the Optos dual wavelength scanning laser ophthalmoscope. *Eye (Lond)* 2013;27:589-96.
  - 31) Reznicek L, Stumpf C, Seidensticker F, Kampik A, Neubauer AS, Kernt M. Role of wide-field autofluorescence imaging and scanning laser ophthalmoscopy in differentiation of choroidal pigmented lesions. *Int J Ophthalmol* 2014;7:697-703.
  - 32) Shields CL, Shields JA, Kiratli H, De Potter P, Cater JR. Risk factors for growth and metastasis of small choroidal melanocytic lesions. *Ophthalmology* 1995;102:1351-61.
  - 33) Kernt M, Schaller UC, Stumpf C, Ulbig MW, Kampik A, Neubauer AS. Choroidal pigmented lesions imaged by ultra-wide-field scanning laser ophthalmoscopy with two laser wavelengths (Optomap). *Clin Ophthalmol* 2010;4:829-36.
  - 34) Kang KB, Wessel MM, Tong J, D'Amico DJ, Chan RV. Ultra-widefield imaging for the management of pediatric retinal diseases. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2013;50:282-8.
  - 35) Haddad NM, Cavallerano JD, Silva PS. Von hippel-lindau disease: A genetic and clinical review. *Semin Ophthalmol* 2013;28:377-86.
  - 36) Marcus Hutter. *Universal Artificial Intelligence*, Berlin, Springer, 2005, ISBN 978-3-540-22139-5.
  - 37) Gardner A. *An Artificial Intelligence Approach to Legal Reasoning*, 0262071045, 9780262071048 MIT 1987.
  - 38) D. Sciuto. *Introduzione ai sistemi informatici*, Milano, McGraw-Hill, 2002.
  - 39) Hutchinson A, McIntosh A, Peters J, et al. Effectiveness of screening and monitoring tests for diabetic retinopathy: a systematic review. *Diabet Med.* 2000;17(7):495-506.
  - 40) LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature.* 2015; 521(7553): 436-444.
  - 41) Andrew S. Glassner. *Principles of Digital Image Synthesis*. <http://books.google.com>.
  - 42) ????????? Glassner (1995). *Principles Of Digital Image Synthesis*. Morgan Kaufmann. ISBN 1-55860-276-3.
  - 43) Cecilia S. Lee, Ariel J. Tying, Yue Wu, sa Xiao, Ariel S. Rokem, Nicolaas P. DeRuyter, Qinqin Zhang, Adnan Tufail, Ruikang K. Wang, & Aaron Y. Lee. Generating retinal flow maps from structural optical coherence tomography with artificial intelligence. *Scientific RepoRts* (2019) 9:5694.
  - 44) "Big Data ... and the Next Wave of InfraStress", di John Mashey per SGI, [http://static.usenix.org/event/usenix99/invited\\_talks/mashey.pdf](http://static.usenix.org/event/usenix99/invited_talks/mashey.pdf).
  - 45) Andrea De Mauro, Marco Greco e Michele Grimaldi, A Formal definition of Big Data based on its essential features, in *Library Review*, vol. 65, n° 3, 2016, pp. 122-135.
  - 46) Jacobs, A. *The Pathologies of Big Data*, ACMQueue, 6 luglio 2009.
  - 47) Gianluca Ferrari. Il vero significato dei "Big data", su [searchcio.techtarget.it](http://searchcio.techtarget.it), 14 giugno 2011.
  - 48) Peter Naur, *The science of datalogy*, in *Communications of the ACM*, vol. 9, n° 7, 1966.
  - 49) Peter Naur, *Concise Survey of Computer Methods*, Studentlitteratur, 1974.
  - 50) Westfall JM, Mold J, Fagnan L. Practice-based research: 'blue highways' on the NIH roadmap. *JAMA.* 2007;297(4):403-6.
  - 51) Zeleny M. Management support systems: towards integrated knowledge management. *Hum Syst Manage.* 1987;7(1):59-70.
  - 52) Ackoff RL. From data to wisdom. *J Appl Syst Anal.* 1989;16(1989):3-9.
  - 53) Dammann O. Data, information, evidence, and knowledge: a proposal for health informatics and data science. *Online J Public Health Inform.* 2019; 10(3):e224.
  - 54) More than half of global population now online: UN. *Globe post*; 2017. <https://theglobepost.com/2018/12/07/half-of-population-online/>. Accessed 27 June 2019.
  - 55) B. E. Bejnordi, G. Zuidhof, M. Balkenhol et al., "Contextaware stacked convolutional neural networks for classification of breast carcinomas in whole-slide histopathology images," *Journal of Medical Imaging*, vol. 4, no. 4, article 44504, 2017.
  - 56) A. Esteva, B. Kuprel, R.A. Novoaetal., "Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks," *Nature*, vol. 542, no. 7639, pp. 115-118, 2017.
  - 57) S. F. Weng, J. Reys, J. Kai, J. M. Garibaldi, and N. Qureshi, "Can machine-learning improve cardiovascular risk prediction using routine clinical data?" *PLoS One*, vol.12, no.4, Article ID e 174944, 2017.
  - 58) B. van Ginneken, "Fifty years of computer analysis in chest imaging: rule-based, machine learning, deep learning," *Radiological Physics and Technology*, vol. 10, no. 1, pp. 23-32, 2017.
  - 59) V. Gulshan, L. Peng, M. Coram et al., "Development and validation of a deep learning algorithm for detection of diabetic retinopathy in retinal fundus photographs," *JAMA*, vol. 316, no. 22, p. 2402, 2016.
  - 60) G. Quellec, K. Charri`ere, Y. Boudi, B. Cochener, and M. Lamard, "Deep image mining for diabetic retinopathy screening," *Medical Image Analysis*, vol.39,pp.178-193,2017.
  - 61) M.Caixinha and S.Nunes, "Machine learning techniques in clinical vision sciences," *Current Eye Research*, vol.42,no.1, pp. 1-15, 2017.
  - 62) E. Rahimy, "Deep learning applications in ophthalmology," *Current Opinion in Ophthalmology*, vol. 29, no. 3, pp. 254- 260, 2018.
  - 63) Wei Lu, YanTong, Yue Yu, Yiqiao Xing, Changzheng Chen, and Yin Shen, "Applications of Artificial Intelligence in Ophthalmology: General Overview", *Hindawi Journal of Ophthalmology Volume 2018*, Article ID 5278196, 15 pages.
  - 64) J. Y. Choi, T. K. Yoo, J. G. Seo, J. Kwak, T. T. Um, and T. H. Rim, "Multi-categorical deep learning neural network to classify retinal images: a pilot study employing small database," *PLoS One*, vol. 12, no. 11, Article ID e187336, 2017.