



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

**Applicazione dell'intelligenza
artificiale allo studio PET/RM
dei soggetti con demenza**

Relatore: Chiar.mo
Prof. Gabriele Polonara

Tesi di Laurea di:
Stella Italiano

Correlatrice: Chiar.ma
Prof.ssa Simona Luzzi

A.A. 2022/2023

Kalipè

“a passo corto, e lento”

Un detto himalayano a chi si incammina verso la montagna. È un augurio ad affrontare il sentiero con uno sguardo attento, senza fretta, raggiungere la vetta facendosi umili e piccoli di fronte alle montagne, di fronte a quell'equilibrio fragile da ricercare e mantenere.

INDICE

INTRODUZIONE.....	5
1. LE TECNICHE RADIOLOGICHE.....	7
1.1 La RM.....	7
1.1.1 Funzionamento.....	7
1.1.2 RM in neurologia.....	10
1.1.3 RM nella Demenza.....	12
1.2 La PET.....	13
1.2.1 Funzionamento.....	13
1.2.2 La PET in neurologia.....	14
1.2.3 La PET nelle demenze.....	15
1.3 La PET/RM.....	16
1.3.1 Funzionamento.....	16
1.3.2 Applicazioni e vantaggi.....	17
1.3.3 La PET/RM in Neurologia e nelle Demenze.....	21
1.3.4 La PET/RM nel territorio e dell'AO Ospedali Riuniti di Torrette.....	23
2. MACHINE LEARNING.....	24
2.1 Una Panoramica sull'IA: Storia e definizioni.....	24
2.2 Gli Algoritmi.....	27
2.3 Applicazioni in ambito medico e neurologico.....	32
2.4 Possibili sviluppi futuri.....	34
3. LE DEMENZE.....	36
3.1 Definizione e Fisiopatologia.....	36
3.2 Classificazione ed Epidemiologia.....	37
3.2.1 La malattia di Alzheimer.....	39
3.2.1.1 Caratteristiche cliniche e fisiopatologiche.....	39
3.2.1.2 Alzheimer nel neuroimaging.....	40
3.2.2 Demenza Fronto Temporale.....	42
3.2.2.1 Caratteristiche cliniche e fisiopatologiche.....	42
3.2.2.2 la DFT nel neuroimaging.....	43

3.2.3	Demenza Semantica.....	46
3.2.6.1	Caratteristiche cliniche e fisiopatologiche.....	46
3.2.6.2	SD nel neuroimaging.....	47
3.2.4	Demenza a corpi di Lewy.....	48
3.2.3.1.	Caratteristiche cliniche e fisiopatologiche.....	48
3.2.3.2	LBD nel neuroimaging.....	49
3.2.5	Demenza Corticobasale.....	50
3.2.4.1	Caratteristiche cliniche e fisiopatologiche.....	50
3.2.4.2	CBD nel neuroimaging.....	51
3.2.6	Mild Cognitive Impairment.....	52
3.2.5.1	Caratteristiche cliniche e fisiopatologiche.....	52
3.2.5.2	MCI nel neuroimaging.....	
LO STUDIO.....		57
1.	Obiettivo dello studio.....	57
2.	Materiali e Metodi.....	58
2.1	Reclutamento dei pazienti	58
2.2	Preparazione del paziente all'esame PET/RM.....	59
2.3	Esecuzione dell'esame PET/RM.....	59
2.4	Acquisizione dei dati per l'addestramento dell'IA.....	60
2.5	L'IA.....	65
3.	Risultati.....	68
4.	Discussione.....	79
CONCLUSIONI		85
RINGRAZIAMENTI.....		87
BIBLIOGRAFIA.....		88

INTRODUZIONE

Lo studio del Sistema Nervoso, sia esso diretto o indiretto, rimane tutt'ora una grande sfida della Medicina e della Chirurgia. La complessità dei rapporti anatomo-strutturali ma soprattutto le sue capacità funzionali rendono il Sistema nervoso di difficile approccio, e nei secoli, un soggetto di studio meno immediato rispetto ad altri sistemi ed apparati, se non grazie a determinate strumentazioni. Nel XX secolo, infatti, l'avvento della radiologia è stata una chiave di volta per le conoscenze prima inaccessibili in campo neurologico, e ad oggi è imprescindibile sia nello studio strutturale che funzionale del Sistema nervoso centrale (SNC) e periferico (SNP).

Attualmente le tecniche di neuroimaging sono in continua evoluzione, in particolare l'imaging a Risonanza Magnetica (RM) che ha trovato nell'Encefalo uno dei suoi protagonisti, e la Tomografia a emissione di positroni (PET), che offre un'analisi metabolica e funzionale del parenchima cerebrale. L'integrazione di queste due acquisizioni complementari in un unico esame negli ultimi anni è divenuta possibile grazie all'introduzione di una macchina ibrida, la PET/RM.

L'utilizzo di questa nuova tecnologia PET/RM nella pratica clinica è ancora agli esordi, ma gli studi sulla sua applicazione ne evidenziano con ottimi risultati l'importanza storica in campo radiologico ma soprattutto neurologico. L'acquisizione contemporanea di una metodica PET, che evidenzia l'attività cerebrale, e un'analisi RM che ne mostra le caratteristiche morfologiche, sono la perfetta sintesi dell'analisi necessaria a molte patologie, in particolare neurodegenerativa. Le metodiche non solo si integrano ma si migliorano a vicenda, compensando ognuna le lacune dell'altra.

Negli ultimi anni, inoltre, un altro strumento vede il suo utilizzo in crescita, e le sue applicazioni in ambito medico sembrano floride: l'Intelligenza Artificiale (IA). In particolare, l'ambito radiologico sembra essere quello maggiormente interessato da questa rivoluzione digitale, e l'IA si sta dimostrando all'altezza nel perfezionare l'indagine clinica e assistere il clinico nell'offrire predizioni accurate.

L'integrazione di tutte queste tecniche e le loro analisi hanno permesso uno studio sempre più approfondito di patologie prima difficilmente approcciabili, come le malattie neurodegenerative e in particolare le Demenze, tra le prime cause di disabilità e perdita di autonomia, frequenti ma non esclusive della popolazione anziana. Le Demenze sono numerose ed eterogenee sia nelle manifestazioni cliniche che nella localizzazione di danno cerebrale, ne conseguono dei quadri radiologici variegati, definendo il loro studio una parentesi di rilevanza sociale ancora aperta e lontana dalla chiusura. Il loro impatto sull'individuo affetto e i suoi cari è tale da rappresentare una rilevante richiesta sociale di aiuto, anche per la scarsità di armi terapeutiche a disposizione. Molti studi, tra cui il qui presente, si stanno impegnando a rendere la demenza una patologia meno ignota, con una diagnosi sempre più precoce e la prognosi meno infausta.

In questo studio si è approfondita non solo l'applicazione della recente strumentazione ibrida PET/RM, presente nell'azienda Ospedali Riuniti Torrette di Ancona, a 55 pazienti con Demenza, ma i dati anamnestici e radiologici raccolti sia della PET che della RM sono stati utilizzati nell'addestramento di un'IA per la diagnosi e classificazione delle Demenze.

1.TECNICHE RADIOLOGICHE

1.1 La RM

1.1.1 Funzionamento

La Risonanza Magnetica è una tecnica diagnostica che produce immagini tomografico digitali utilizzando campi magnetici e radiofrequenze.

L'immagine che verrà a crearsi vede come protagonista il protone dell'atomo di Idrogeno, elemento costituente dell'acqua. I nuclei di Idrogeno (come altri elementi con numero dispari di protoni e/o neutroni) hanno uno spin intrinseco, ovvero ruotano attorno al proprio asse generando un microscopico campo magnetico detto Momento magnetico nucleare o Dipolo magnetico. Ogni nucleo di idrogeno, e di conseguenza anche il suo dipolo magnetico, è orientato casualmente così che il vettore magnetico risultante dalla loro somma è nullo.

La macchina della Risonanza magnetica sfrutta un magnete (da 0,2 fino a 3 Tesla, la potenza del magnete è proporzionale alla risoluzione delle immagini ottenute) che genera un campo magnetico esterno stazionario (B_0) per orientare i campi magnetici di questi atomi di idrogeno. I Dipoli magnetici dei vari elementi, sollecitati dal campo magnetico della macchina, possono orientarsi in modo parallelo o antiparallelo a B_0 : quest'ultima condizione antiparallela è ad alto livello energetico, perché condizione energeticamente sfavorevole. Il numero di protoni orientati in modo parallelo e antiparallelo non è lo stesso, e la leggera prevalenza di protoni orientati parallelamente genera una magnetizzazione (M) del substrato biologico, longitudinale a B_0 .

Contemporaneamente i protoni acquisiscono anche un movimento angolare di rotazione detto "precessione", che ruota con una determinata frequenza (ω_0) detta frequenza di Larmor), proporzionale a B_0 e ad una costante giromagnetica (γ):

$$\omega_0 = \gamma B_0$$

La macchina della Risonanza magnetica oltre al magnete presenta anche delle bobine di radiofrequenza in grado di emettere delle onde elettromagnetiche. Le radiofrequenze

emesse vengono impostate ad una frequenza pari a ω_0 e fatte interagire con i protoni di idrogeno, che messi così in risonanza acquisiscono energia.

L'Energia acquisita ha due conseguenze sui protoni:

- 1) Un numero n di protoni passa da un orientamento parallelo a bassa energia ad uno antiparallelo ad alta energia, e si riduce così la magnetizzazione longitudinale M (risultante dei dipoli magnetici orientati parallelamente a B_0);
- 2) I moti di precessione dei protoni si sincronizzano generando per *coerenza di fase* una magnetizzazione trasversale del substrato biologico che ruota nel piano x-y. Dalla magnetizzazione longitudinale e trasversale ne risulta una magnetizzazione M che si allontana sul piano z con angolo proporzionale all'intensità e durata dell'impulso di radiofrequenza.

Nel momento in cui si cessa l'erogazione della radiofrequenza il sistema tende a tornare nelle condizioni precedenti con un fenomeno di *rilassamento* dalle caratteristiche inverse a quelle appena viste:

1. Gli spin antiparalleli a B_0 tornano paralleli ad esso, liberando energia e recuperando la magnetizzazione longitudinale originale (M), il recupero avviene in un tempo definito **T1 (tempo di rilassamento longitudinale)**. Il valore di T1 (circa 300-700 ms) di un determinato substrato biologico dipende oltre che dall'intensità di B_0 anche dalla composizione del substrato biologico: i tessuti che contengono più acqua, che è una molecola molto mobile, richiederanno più tempo per il rilassamento (T1 lungo), mentre i tessuti con scarso contenuto di acqua, come il tessuto adiposo, richiederanno viceversa un tempo di rilassamento longitudinale inferiore (T1 breve).
2. Contemporaneamente i protoni di idrogeno perdono anche la coerenza di fase, con conseguente decadimento della magnetizzazione trasversale fino ad annullamento, avviene in un tempo **T2 (tempo di rilassamento trasversale)**. Temporalmente T2 è sempre minore di T1 (50-150 ms), è meno influenzato da B_0 ma come T1 dipende dal tipo di molecole presenti nel substrato biologico: le molecole più grandi avranno T2 brevi, quelle più piccole come l'acqua avranno T2 più lunghi.

La magnetizzazione trasversale creatasi per coerenza di fase dei protoni, alla fine dell'erogazione delle radiofrequenze, si azzerava continuando a girare sul piano x-y, e tale rotazione genera una corrente alternata transitoria che viene captata dalla macchina della RM: è proprio questo segnale ("eco") che consentirà la ricostruzione delle immagini, tale segnale decade con un'intensità proporzionale alla grandezza della magnetizzazione trasversale in un tempo uguale a T2.

L'intensità del segnale dipende quindi da:

- Numero dei protoni che sono stati in grado di entrare in risonanza a seguito dell'impulso di radiofrequenza (**Densità Protonica – DP**);
- Caratteristiche **T1** e **T2** dei protoni.

La ricostruzione delle immagini avviene grazie all'acquisizione di questi segnali che la macchina RM riceve in risposta ai suoi impulsi di radiofrequenza. Le bobine di gradiente inoltre sono disposte lungo i tre piani dello spazio, così che il campo magnetico prodotto dal magnete principale non sia omogeneo, ma presenti un gradiente di intensità lungo i piani dello spazio su cui sono orientate le bobine.

Il punto di forza della Risonanza magnetica è la ricostruzione di un'immagine che rispecchi con la sua scala di grigi la specifica composizione molecolare di ogni tessuto. Infatti, ogni substrato biologico avrà le sue specifiche in termini di DP, T1 e T2. Il radiologo può modulare l'acquisizione dell'immagine in base al contrasto che ricerca per esaltare o meno un tessuto, modificando i parametri operatore dipendenti: il tempo di ripetizione tra un impulso di radiofrequenza e l'altro (TR), e il tempo di "eco" tra l'invio dell'impulso e l'acquisizione del segnale (TE).

Le immagini vengono così "pesate" ossia rappresentate in una scala di grigi in funzione di T1, T2 e DP.

- Immagini pesate in T1: si stabilisce un TR breve (<600ms) e un TE breve per esaltare il segnale dei tessuti con T1 breve, avremo quindi liquidi ipointensi e tessuti adiposi iperintensi (*Figura 1*).

- Immagini pesate in T2: si stabilisce un TE lungo (>60ms) e un TR lungo per aumentare il contrasto dei tessuti con T2 lungo, risulteranno liquidi iperintensi e tessuti meno idratati ipointensi (*Figura 2*).
- Immagini pesate in DP: sfruttano un TR lungo e un TE breve, hanno una risoluzione di contrasto inferiore alle immagini pesate in T1 e T2 poiché tessuti anche molto diversi possono avere densità protonica simile.[1]

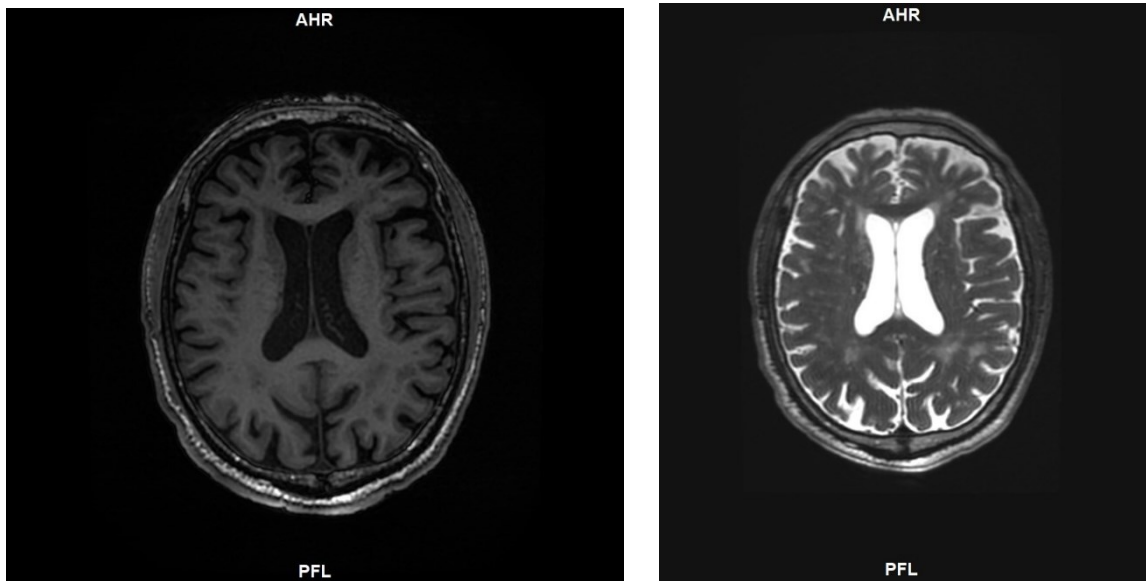


Figura 1-2: risonanza magnetica di un encefalo in sezione trasversale, immagine pesata in T1 (sinistra) e T2 (destra)

1.1.2 La RM in neurologia

Le tecniche di risonanza magnetica, per via della loro eccellente caratterizzazione dei tessuti molli, sono diventate sempre più importanti in neurologia. La risonanza magnetica può essere utilizzata per definire:

- 1) la struttura anatomica di Encefalo, midollo spinale, nervi periferici o muscolari;
- 2) le alterazioni patologiche delle strutture e le proprietà dei tessuti;
- 3) la costruzione di modelli dinamici di attivazione funzionale.

Le analisi che la RM può effettuare sono in continua evoluzione, e in ambito neurologico sono rilevanti altre pesature oltre a T1, T2 e DP, ovvero le pesature FLAIR e STIR. Queste sequenze annullano la ricezione del segnale di un tessuto in particolare,

questo grazie al calcolo del tempo di inversione (Ti), periodo in cui la magnetizzazione trasversale è nulla, per cui il segnale “eco” viene acquisito in quel momento.

Le immagini pesate in STIR sono acquisite con un Ti breve, sopprimendo il segnale del grasso (utile in organi a prevalenza di tessuto adiposo).

Maggiormente usate in campo neurologico sono le immagini pesate in FLAIR, con Ti lungo, particolarmente utili nello studio del parenchima cerebrale in quanto sopprimono il segnale di liquidi puri come il liquor. La qualità delle immagini delle lesioni cerebrali pesate con questa metodica risulta superiore a un’acquisizione pesata in T2 (che sarebbe confusa dall’iperintensità del liquor) e in T1 (dove le lesioni non sarebbero iperintense).

Le tecniche che utilizzano la RM sono un’ampia gamma che si adatta ad ogni esigenza clinica, esse combinando varie metodiche evidenziano di volta in volta un aspetto diverso del soggetto in studio, e possono essere sfruttate per l’analisi di varie patologie neurologiche[2]:

- Analisi vascolare tramite **Angio-RM** (con o senza mezzo di contrasto);
- Studio funzionale (**fMRI**), complementare all’imaging morfologico, che indaga la funzionalità neuronale sia fisiologica (quali aree sono implicate nella ricezione o trasmissione di impulsi) che patologica (individua con precisione quali aree sono coinvolte da una lesione);
- La Risonanza Magnetica di diffusione (**DWI**) e la trattografia (**DTI**), che tramite lo studio dei movimenti delle molecole d’acqua consentono la ricostruzione precisa sia di aree lese (già dopo pochi minuti dalla noxa patogena) che delle vie nervose;
- Analisi perfusionale, che quantifica il flusso ematico cerebrale valutando il volume di sangue in capillari e venule (**CBD**), il flusso di sangue nel letto capillare (**CBF**) e il tempo medio di transito dal distretto arterioso a quello venoso (**MTT**), fondamentali nell’identificazione dell’area lesa nell’ictus ischemico.

1.1.3 Risonanza Magnetica nelle Demenze

Le Demenze dal punto di vista radiologico sono un gruppo eterogeneo, e proprio per questo l'accuratezza della Risonanza magnetica è uno strumento decisivo nella loro identificazione e classificazione.

La perdita neuronale con riduzione del volume nelle regioni corticali, tipica di queste patologie, può essere quantificata con l'RM attraverso scale visive oppure tecniche volumetriche[3]. È ritenuta uno strumento importante nella diagnosi differenziale tra le varie demenze in supporto dei dati clinici: risulta ad oggi la metodica preferenziale per escludere dalla diagnosi altre entità patologiche che non rientrano nello spettro della demenza. Ad esempio:

- le tecniche di **perfusione e diffusione** sono utili per la differenziazione tra demenza vascolare e disturbi neurodegenerativi;
- La **spettroscopia** è n utile strumento per la distinzione tra le varie tipologie di demenza degenerativa;
- La risonanza magnetica multimodale permette di diagnosticare il morbo di Alzheimer nelle prime fasi cliniche e di monitorare la progressione della malattia.

Il ruolo della RM oggi non si limita più a escludere le cause alla base del deterioramento cognitivo, ma può mostrare modelli di atrofia ben caratterizzati con un significativo valore predittivo per alcune demenze. Sebbene questi modelli non siano specifici o unici per ciascun tipo di demenza, possono aiutare a confermare il sospetto diagnostico o identificare determinati processi[4].

1.2. LA PET

1.2.1 Funzionamento

La Positron Emission Tomography (PET) è una metodica di imaging utilizzata da una branca della Radiologia, la Medicina Nucleare (MN). Questa branca consente sia lo studio funzionale di organi e tessuti, ma anche applicazioni in ambito terapeutico (radioterapia terapeutica) e nel dosaggio di ormoni e metaboliti (Radioimmunologia).

La MN utilizza per la creazione di immagini i raggi γ emessi da alcuni radioisotopi. Questi radionuclidi vengono coniugati ad altre molecole per formare radiofarmaci, i quali subiscono lo stesso metabolismo (farmacocinetica e farmacodinamica) delle molecole di cui sono costituiti.

Esempio di radiofarmaco è il Fluoridesossiglucosio (FDG), in cui l'emettitore di positroni ^{18}F viene coniugato al desossiglucosio: il tag radioattivo viene quindi trasportato all'organismo di interesse dalla circolazione (tutti i radiofarmaci sono iniettati endovena), e il processo metabolico sarà quello dell'utilizzo del glucosio.

Entrando nel particolare sul funzionamento della PET, questa tecnologia permette la visualizzazione del funzionamento dinamico di un organo grazie ad un marcamento con i radiofarmaci. I radionuclidi utilizzati per la marcatura sono gli isotopi emettitori β^+ degli elementi naturali a maggior diffusione nel corpo umano (emivite tra parentesi): ^{15}O (2,03 minuti), ^{13}N (9,96 minuti), ^{11}C (20,4 minuti) e ^{18}F (109,8 minuti), e il ^{18}F che risulta quello più utilizzato per le applicazioni cliniche. Con questi isotopi vengono così marcate molecole naturali o artificiali senza comprometterne le proprietà chimiche e biologiche. I radiofarmaci vengono poi somministrati per via endovenosa.

Una volta iniettati endovena i positroni emessi dal radionuclide incontrando gli elettroni degli atomi del tessuto circostante e danno origine a una reazione di annichilazione, emettendo energia sottoforma di due fotoni gamma. Questi raggi γ si allontanano nella stessa direzione ma con verso opposto e un angolo di 180° , raggiungendo i 2 rilevatori della macchina anch'essi opposti. I rilevatori ricevono l'impulso con un determinato tempo di latenza di 10 ns (2) che definisce la linea retta (line of response – LOR) su cui si presuppone essere il punto di emissione del positrone dai due fotoni collineari. Alcuni di questi fotoni di annichilazione si disperdono e vengono assegnati alla LOR errata, ma

è ponderato questo bias di dispersione che viene parzialmente corretto (ma non annullato). L'algoritmo di ricostruzione dell'immagine viene applicato ai sinogrammi per recuperare la distribuzione della radioattività sottostante, mappando così indirettamente il processo funzionale che ha creato la distribuzione dell'emettitore di positroni. L'FDG, ad esempio, mostrerà quindi delle immagini correlate strettamente all'utilizzo del glucosio nei tessuti.

La base della PET è quindi la captazione, mappaggio e misura dell'interazione tra il radiofarmaco e l'organismo grazie ai raggi gamma emessi dal radionuclide.

Nell'ultimo decennio si sono registrati progressi significativi nella tecnologia di imaging disponibile per la PET, il cui ritmo è aumentato di recente con l'introduzione di nuovi scintillatori veloci e l'incorporazione dell'imaging anatomico funzionale (come TC o RM) combinato nello stesso scanner.

Tuttavia, la PET ha subito anche molte critiche in quanto è un'indagine molto costosa e spesso poco disponibile nel territorio, ma la nascita sempre più numerosa di centri "Clinical PET" ne evidenzia un ruolo importante soprattutto in ambito neurologico[5].

1.2.2 La PET in Neurologia

La PET grazie al suo approccio funzionale e poco invasivo ha trovato terreno fertile su cui poter lavorare in ambito Neurologico. Il principio su cui si fonda di sfruttare dei radionuclidi abbondanti nell'organismo per la formazione dei radiofarmaci, nel Sistema Nervoso centrale ottiene fortuna nell'F-dopa e l'FDG (visto precedentemente).[6]

La Dopamina è il neurotrasmettitore chiave del circuito nigro-striatale-pallidale-talamo-corticale, e l'F-dopa come la dopamina viene assorbita dai terminali dei neuroni dopaminergici, convertita in F-dopamina, e in altri metaboliti della dopamina. La PET con F-dopa può quindi fornire un indicatore in vivo della funzione e dell'integrità dei terminali dopaminergici, in questo modo diviene molto utile come complemento alla diagnosi clinica in tutte quelle situazioni in cui i metodi di imaging convenzionali, come la RM, spesso non rilevano anomalie.

Il FDG è stato ampiamente utilizzato sia in ambito oncologico che neurodegenerativo. Il metabolismo del glucosio che il FDG evidenzia, in ambito cerebrale riflette bene l'eventuale sofferenza di una parte lesa, essendo il glucosio il principale substrato energetico utilizzato dal cervello.

La PET può quindi dimostrare modelli caratteristici di interruzione dell'ipometabolismo cerebrale regionale e dei sistemi di neurotrasmettitori associati alle degenerazioni corticali e sottocorticali.

1.2.3 La PET nelle Demenze

La Tomografia a Emissione di Positroni si è rivelata utile nel caratterizzare il tipo di Demenza che colpisce i pazienti quando, anche dopo la valutazione clinica e l'imaging tradizionale, la situazione rimane poco chiara.

Il FDG è stato ampiamente utilizzato per studiare queste patologie neurodegenerative e può essere uno strumento efficace per la diagnosi precoce e la differenziazione delle varie tipologie di demenza. La captazione dell'FDG correla bene con la gravità della malattia, in quanto rappresenta l'ipometabolismo di glucosio tipico di queste patologie.

Ogni Demenza presenta alla PET un modello unico e caratteristico, e per questo poco classificabile, così che la metodica risulta ancora troppo approssimativa per non avere dei quadri sovrapposti. Pertanto, i dati della PET andrebbero sempre correlati alle informazioni cliniche del paziente[6]. Le prospettive future sullo sviluppo di ligandi sempre più specifici, come ad esempio un ligando per la B-amiloide nella la diagnosi precoce di Alzheimer, sembrano proiettare nella PET uno strumento sempre più utile nell'approccio delle Demenze.

La PET può anche fornire informazioni sui meccanismi adattativi che il cervello mette in atto per superare il danno focale o generalizzato e monitorare direttamente gli effetti della terapia sul metabolismo cerebrale.

1.3 LA PET/RM

1.3.1 Caratteristiche funzionali

La PET/RM combina un sistema di risonanza magnetica con magnete a 3 Tesla con un sistema ad alta risoluzione PET: si ha così la contemporanea fruizione di informazioni funzionali e molecolari acquisite con la PET e il dettaglio strutturale di contrasto tra i tessuti molli acquisito con la RM[7].

Anche se le prime idee sui sistemi combinati PET/RM possono essere fatte risalire alla fine degli anni '80, la sua evoluzione tecnologica è stata più lenta. Lo sviluppo effettivo dei sistemi ibridi PET/RM comincia alla fine degli anni '90[8] e, negli ultimi anni, le tecnologie che consentono l'integrazione di diverse modalità di imaging sono state progressivamente sviluppate e attualmente ben integrate nella routine clinica.

Le ragioni principali di un avvio così lento della PET/RM nella pratica preclinica e clinica sono state principalmente gli ostacoli tecnologici che dovevano essere superati.

Nella pratica ospedaliera è già largamente utilizzata dal 2000 la metodica di combinazione di imaging PET/TC, ma le sue limitazioni sono soprattutto in termini di Radiazioni a cui è esposto il paziente, limite che la PET/RM poteva risolvere. La combinazione di due sistemi di imaging in un unico dispositivo come la PET/TC è relativamente semplice e la potenziale interferenza reciproca tra le due modalità è limitata, a differenza della PET/RM, che richiede un notevole sforzo ingegneristico[7].

I rilevatori della PET, i tubi fotomoltiplicatori (PMT), sono sensibili al campo magnetico prodotto dai sistemi RM e i primi anni di sviluppo della PET/MR si sono concentrati sulla ricerca di approcci alternativi di rilevazione.

Per far fronte al problema dei forti campi magnetici inizialmente si sono posizionati i PMT fuori dal magnete, collegati agli scintillatori tramite lunghe fibre ottiche ma questi progetti dovevano affrontare alcuni compromessi, sia sul lato PET, dove la luce di scintillazione viene ridotta dall'uso di queste lunghe fibre ottiche, sia sul lato RM, dove le prestazioni della risonanza magnetica sono degradate da compromessi progettuali.

La svolta tecnica per la combinazione PET/RM è avvenuta con l'avvento dei rivelatori di luce a semiconduttore, nati nella fisica delle particelle, e insensibili agli alti campi magnetici, che hanno sostituito i PMT della PET.

1.3.2 Applicazioni, Vantaggi e limitazioni

Esempi delle principali applicazioni della PET/RM sono soprattutto in campo oncologico, cardiologico e nelle neuroscienze.

Le indicazioni PET/RM sono le stesse di PET/TC, dato che nei casi in cui la RM è superiore alla TC, la PET/RM è superiore alla PET/TC. Questa superiorità è evidente in molti tumori dei tessuti molli, ben differenziati e caratterizzati dall'RM. La captazione del ^{18}F -FDG in un tumore viene confrontata con le mappe di coefficiente di diffusione apparente e pesata in T2 generate da immagini di risonanza magnetica pesate in diffusione.

Inoltre, è comune eseguire sia PET/TC che RM nelle malattie neurologiche: un singolo studio PET/RM sostituisce entrambi con evidenti benefici. I vantaggi di un sistema combinato PET/RM, quindi, sono almeno pari (se non superiori) a quelli della PET/TC.

I principali vantaggi della PET/RM derivano dalla natura complementare dei due sistemi di imaging. La PET è una delle principali modalità di imaging molecolare e offre un'elevata sensibilità, nell'ordine dei picomolari, e un ampio spettro di traccianti per le diverse applicazioni. Tuttavia, le informazioni metaboliche fornite dalla PET spesso mancano di punti di riferimento anatomici, ostacolando così l'interpretazione dell'immagine. Queste carenze della PET sono state chiaramente affrontate con la PET/TC, ma con l'inconveniente dell'aumento della quantità di radiazioni ionizzanti della TC e del suo intrinseco basso contrasto con i tessuti molli. La risonanza magnetica offre non solo un'elevata risoluzione spaziale, ma anche un'eccellente contrasto dei tessuti molli che spesso può essere raggiunto senza l'utilizzo di agenti di contrasto.

Oltre alle sue capacità di imaging anatomico, la risonanza magnetica offre una moltitudine di proprietà di imaging funzionale. Si possono riassumere i Vantaggi della PET/RM in due principali categorie:

1) Simultaneità.

Nonostante possa sembrare ridondante la contemporaneità di acquisizione di due tecniche già autonomamente esistenti, è un grande vantaggio.

In primis è un vantaggio organizzativo, in quanto il paziente verrà preparato e reclutato una sola volta, meno dispersivo anche per il personale e i dati acquisiti. Il paziente inoltre avrà una riduzione dei tempi di attesa, di ansia, accessi in ospedale e questo è importante soprattutto per i pazienti anziani o per i pazienti per i quali la scansione è difficile (come nel caso dei pazienti con Demenza reclutati in questo studio). Da un punto di vista più tecnico, la risonanza magnetica consente anche un perfezionamento della PET se acquisita in simultanea, come le correzioni dell'effetto del movimento o del volume parziale[9].

- *Correzione del movimento PET basata sulla RM:* In uno scanner integrato, i dati RM acquisiti contemporaneamente ai dati PET possono essere utilizzati per ottenere stime del movimento del corpo rigido ad alta risoluzione temporale, il più delle volte sullo sfondo dell'effettiva acquisizione dei dati RM. Uno di questi metodi consiste nell'acquisizione ripetuta di dati anatomici e nella co-registrazione dei singoli volumi RM. Quando si esegue l'imaging rapido con sequenze a spirale, tali metodi forniscono l'aggiornamento temporale delle informazioni spaziali in tempi tipicamente compresi tra 2 e 6 secondi. Questi potrebbero potenzialmente essere utilizzati per correggere i dati PET in frame molto brevi, il che potrebbe essere particolarmente importante per eseguire la correzione del movimento nelle prime fasi di uno studio PET dinamico quando i frame di un secondo vengono spesso utilizzati per campionare la funzione di input arterioso del radiotracciante (FIA). Insieme, questi metodi potrebbero aumentare l'affidabilità e la riproducibilità dei dati PET e ciò potrebbe potenzialmente avvantaggiare una serie di applicazioni neurologiche che richiedono una quantificazione precisa (ad esempio studi sui neurorecettori) o che coinvolgono soggetti non collaborativi.
- *Correzione parziale degli effetti di volume:* Gli effetti di volume parziale (PVE) portano nella PET a una sotto o sovrastima delle concentrazioni di attività tissutale che dipende dalla distribuzione dell'attività e dalla dimensione e forma

delle strutture di interesse. Poiché la risoluzione spaziale degli attuali scanner PET clinici all'avanguardia è paragonabile allo spessore della materia grigia corticale (cioè 2-3 mm), la concentrazione di attività in queste strutture è chiaramente influenzata dalla PVE. Sono stati proposti diversi algoritmi per la correzione del PVE, ma nessuno di essi è stato ampiamente accettato. I problemi di co-registrazione spaziale vengono eliminati nel caso di un sistema PET/RM integrato, dove l'acquisizione simultanea garantisce la correlazione spaziale. Inoltre, il movimento del paziente, che è un'ulteriore fonte di sfocatura dell'immagine, può essere ridotto al minimo utilizzando la correzione del movimento basata su RM (*Figura 3*).

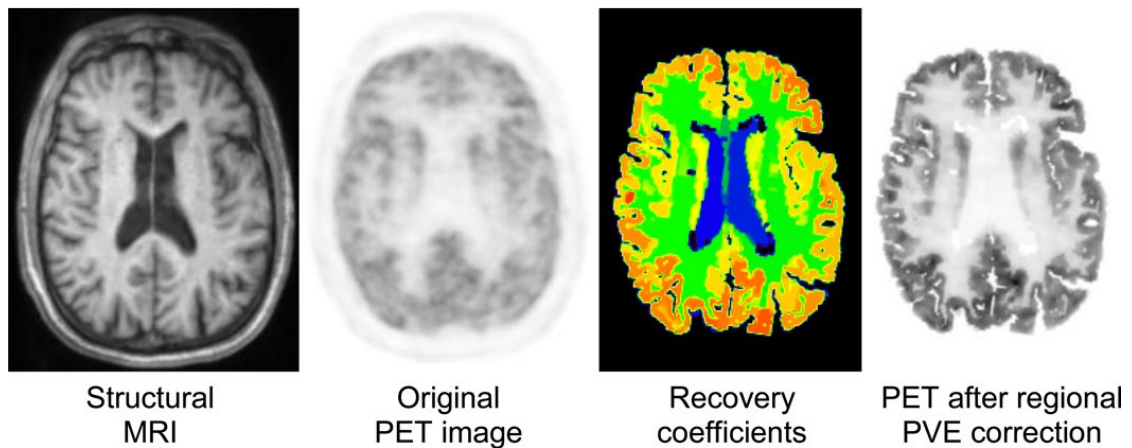


Figura 3: Confronto tra un'immagine PET prima e dopo la correzione del volume parziale (PVE) grazie ai dati RM

La migliore risoluzione spaziale della risonanza magnetica consente il trasferimento di aree RM ben definite o piccoli volumi di interesse all'immagine PET, al fine di misurare i biomarcatori PET in queste aree. La ricchezza di informazioni di entrambe le tecniche apre immense possibilità di correlazione sinergica tra di esse. Si deve anche tenere presente che l'imaging simultaneo consente di acquisire gli stessi parametri fisiologici come la temperatura, la pressione sanguigna e la frequenza cardiaca, che in un determinato momento temporale potrebbero essere determinanti nell'interpretazione di una patologia in evoluzione.

2) Radiazioni.

Un vantaggio stereotipato, ma nondimeno importante, della PET/RM rispetto agli scanner PET/TC standard è la **totale assenza di radiazioni** durante l'acquisizione dei dati anatomici. Questa riduzione di radiazioni può arrivare fino all'80%, rendendo così la PET/RM la tecnica di scelta in oncologia pediatrica[10].

Durante lo sviluppo della PET/RM, alcuni dei vantaggi percepiti di questa nuova modalità sono stati messi in discussione. Una delle principali discussioni riguarda se i vantaggi non possano essere raggiunti con una semplice fusione di immagini dopo acquisizioni separate. Questo potrebbe essere fattibile per alcuni esami clinici basilari del cervello, dato che il cranio di solito fornisce un quadro di riferimento relativamente stabile per il tessuto cerebrale che consente una fusione delle immagini abbastanza semplice. Tuttavia, l'esperienza preclinica e clinica dimostra che la fusione di immagini è difficile nelle aree ad alto tasso di movimento, come quella addominale, dove le forti alterazioni dovute al movimento e al posizionamento del paziente e alla respirazione, nonché dalla respirazione e dalla peristalsi. In questo caso, **la PET/RM simultanea fornisce un modo chiaramente superiore di acquisire dati, rispetto alle tecniche indipendenti.**

Esistono anche delle tecniche di risonanza magnetica iperpolarizzata, quest'ultime emerse recentemente forniscono una moltitudine di approfondimenti sui processi biochimici. Tuttavia, la quantità di molecole iperpolarizzate iniettate supera i livelli fisiologici, tanto che in alcuni casi il normale metabolismo può essere perturbato. La scala temporale delle informazioni metaboliche ottenute con l'imaging iperpolarizzato è solitamente dell'ordine di 1-2 minuti. Pertanto, questa tecnica è complementare, piuttosto che ridondante, rispetto alla PET/RM e può fornire da sola un enorme potenziale in campo preclinico e clinico[11].

1.3.3. La PET/RM in Neurologia e nelle Demenze

La risonanza magnetica (RM) e la tomografia a emissione di positroni (PET) forniscono informazioni complementari anatomiche, fisiologiche, metaboliche e funzionali sull'encefalo. Il raggruppamento delle informazioni ottenute con ciascuna modalità è stato a lungo eseguito attraverso un'analisi parallela dei dati acquisiti in sequenza.

Tuttavia, alla base di tali studi c'è il presupposto che tra i due esami non si siano verificati cambiamenti significativi nelle condizioni fisiologiche o cognitive; sebbene sia un buon presupposto per alcuni studi, questo potrebbe non essere il caso più in generale, in particolare quando si sonda lo stato mentale di un soggetto, che può cambiare in intervalli di tempo da minuti a persino secondi,

Un mezzo per affrontare tali potenziali insidie è attraverso la raccolta simultanea di dati RM e PET.

Le caratteristiche di questa nuova tecnologia possono essere particolarmente attraenti per le applicazioni nelle neuroscienze e nella ricerca neurologica/psichiatrica, considerando che la RM rappresenta la modalità diagnostica per immagini di prima linea per numerose indicazioni e che oggi sono disponibili numerosi traccianti PET specifici per la valutazione funzionale e processi molecolari nel cervello.

Nello studio della funzione cerebrale fisiologica, l'acquisizione simultanea può consentire un miglioramento in vivo nella valutazione e correlazione incrociata di una serie di eventi neuropsicologici: cambiamenti nell'emodinamica inclusa la valutazione quantitativa del flusso sanguigno cerebrale (CBF), del volume (CBV) e dell'ossigenazione, accoppiamento neurovascolare, infiammazione e attivazione della microglia, ischemia, necrosi, apoptosi, ecc. potrebbe anche essere migliorata la comprensione dei meccanismi fisiopatologici alla base degli stati patologici e la valutazione clinica di vari disturbi del sistema nervoso centrale nel tempo: misurazioni quantitative dei processi patologici nel tumore cerebrale prima e dopo il trattamento; malattie neurodegenerative; ictus acuto e cronico, inclusa la neuroplasticità associata al recupero dell'ictus. Inoltre, altri disturbi associati a cambiamenti dello stato mentale, tra cui depressione, schizofrenia, disturbi ossessivo-compulsivi, e demenza.[12]

Nei pazienti con compromissione cognitiva o sospetta demenza, vengono quotidianamente utilizzate procedure morfologiche (es. TC o RM) per escludere cause non neurodegenerative e potenzialmente curabili per l'aspetto sintomatico.

I risultati della PET in ambito neurodegenerativo consentono una diagnosi più affidabile e una diagnosi differenziale dei disturbi demenziali, nonché la previsione negli stadi pre-demenza. Questi includono modelli specifici del metabolismo del glucosio regionale che indicano una disfunzione neuronale e cambiamenti nei sistemi di neurotrasmettitori (ad es. colinergici, serotoninergici, dopaminergici).

Recentemente sono stati introdotti nuovi traccianti per l'imaging molecolare delle placche di β -amiloide[13]. Molti approcci terapeutici moderni sono orientati alla prevenzione/rimozione di questa patologia e, quindi, le aspettative nei confronti di questi traccianti PET per quanto riguarda la diagnosi precoce, la selezione dei pazienti e il monitoraggio della terapia sono molto alte.

Tuttavia, le stime PET in strutture piccole e anatomicamente complesse (come quelle colpite per prime nella progressione dei disturbi neurodegenerativi) sono distorte da effetti confondenti (ad es. movimento del paziente, PVE indotta da atrofia, ecc.). La PET/MRI simultanea offre l'opzione unica per affrontare attentamente questi problemi attraverso un movimento molto accurato basato sulla RM e la correzione PVE.

Soprattutto nei pazienti con demenza, dove l'atrofia è spesso presente, essa amplifica l'effetto del volume parziale che è già un problema nell'imaging cerebrale considerando la risoluzione di uno scanner PET e lo spessore corticale. Pertanto, la correzione del volume parziale è importante soprattutto quando si confrontano gruppi di soggetti, durante il follow-up di un paziente o quando si utilizzano soglie specifiche per classificare i pazienti, ad esempio, positivi o negativi all'amiloide

Poiché si ritiene che l'atrofia rappresenti un evento più a valle nel corso della neurodegenerazione, la valutazione delle anomalie funzionali/molecolari insieme alla rilevazione dell'insorgenza e dell'estensione della patologia può consentire una stadiazione più precisa della malattia. Inoltre, l'acquisizione simultanea di fMRI in stato di riposo, RM ASL e PET può consentire un confronto diretto tra questi parametri funzionali e una valutazione incrociata del loro valore diagnostico.

Infine, è probabile che anche l'opportunità di ottenere simultaneamente dati PET e MRI complementari in una singola sessione di imaging rappresenti una grande comodità, un problema particolarmente importante in questi pazienti spesso anziani e fragili[14].

1.3.4. La PET/RM nel territorio e dell'azienda ospedaliera Ospedali Riuniti di Torrette

Sistemi commerciali PET/MRI per la scansione total body sono stati lanciati da tre principali fornitori (Philips Healthcare, Siemens Healthcare e GE Healthcare).

Il primo Philips Healthcare *Ingenuity TF PET/MR 26* è stato installato presso il Mt. Sinai Medical Center di New York come sistema alpha nel 2009 e poi nella sua configurazione clinica nel gennaio del 2010.

In Europa il primo Siemens *Biograph mMR 27* è stato installato presso la Technical University di Monaco nel novembre dello stesso anno (2010) e GE ha installato il suo scanner PET/RM, chiamato da loro *PET/TC+RM*, presso l'ospedale universitario di Zurigo nel 2011[15]. Attualmente in Europa si contano circa 64 installazioni PET/RM, distribuite in 19 paesi europei. Lo Stato con il maggior numero di sistemi ibridi è ad oggi la Germania con 14 PET/RM[16].

In Italia la prima PET/RM arriva a Padova presso l'Azienda Ospedaliero-universitaria di Padova nel 2015. A novembre 2022 viene inaugurata ufficialmente anche ad Ancona nell'azienda Ospedali Riuniti di Torrette la macchina ibrida PET/RM. È il primo macchinario del genere nelle Marche e nel centro Italia, presente solo in pochissimi centri ospedalieri italiani e secondo per avanguardia tecnologica in Italia.

L'investimento complessivo per il macchinario nelle Marche è stato di circa 5,7 milioni di euro, dei quali 1,3 milioni da una donazione privata (Teresa Casagrande, un lascito per sviluppare la ricerca in campo oncologico), e 4,4 milioni dalla Regione. A tal proposito è nato il progetto *Rimante* (acronimo di Risonanza Magnetica Nucleare 3 Tesla) seguito dalla professoressa Rossana Berardi, ordinario di Oncologia all'Univpm e direttrice della Clinica Oncologica dell'Au Marche che evidenzia tra le finalità progettuali «lo studio dell'eterogeneità della neoplasia, ovvero delle diversità che questa presenta sia nella sede primitiva, sia nelle metastasi»[17]

4. MACHINE LEARNING

2.1 Una Panoramica sull'IA: Storia e definizioni

L'idea di una macchina pensante dotata di capacità di apprendimento e adattamento autonome, comparabile ad un essere umano, ha sempre affascinato l'uomo fin dai tempi dell'antica Grecia. Tale idea è rimasta utopica (se non distopica per alcuni) fino all'ultimo secolo, e nell'ultimo decennio il progresso in tale ambito sta divenendo sempre più evidente sia in ambito scientifico che non.

Il concetto definito di Intelligenza artificiale (IA) nasce solo nel 1950 grazie ad Alan Turing, matematico inglese che descrisse in un articolo (*Computing machinery and intelligency*[18]) quando una macchina può essere definita intelligente, ovvero superando il cosiddetto "Test di Turing" (o "imitation game"). Turing era lo specchio di una realtà che si stava pian piano interessando in modo concreto ad un cervello artificiale e non poco dopo altri scienziati provarono a perseguire i suoi studi.

Nel 1956 infatti si fa risalire la vera e propria data della nascita dell'IA, dopo la conferenza di Dartmouth, alla quale parteciparono numerosi esponenti già famosi del mondo scientifico quali Shannon C., Minsky M., e McCarthy J. Questi studiosi reputavano che i computer potessero essere programmati per pensare e ragionare, ritenendo che, se descritto in modo preciso ad una macchina ogni aspetto o qualsiasi caratteristica dell'apprendimento, questa potrebbe in linea di principio essere in grado di riprodurlo. Questo principio è stato definito "intelligenza artificiale"[19].

Tuttavia, nonostante il crescente interesse, i primi risultati direttamente "applicabili" al mondo reale arrivarono solo negli anni 80, con alcuni sistemi dedicati alla gestione logistica delle industrie, e i sistemi di IA che fecero più scalpore nel grande pubblico in grado di "giocare" partite contro grandi campioni, tra cui la vittoria più eclatante nel 1997 a scacchi contro Kasparov G., primatista mondiale.

Attualmente le IA sono in grado di fare molto di più e in svariati ambiti: finanziario, economico, chiave del successo di tutte le grandi piattaforme social e di distribuzione

(Amazon, Netflix, Google), linguistica e traduzione, domestica, artistica e ovviamente in campo medico, dalla diagnosi alla prognosi.

Ciò che nell'ultimo decennio ha consentito uno sviluppo tanto veloce ed esponenziale sono principalmente due variabili: una è chiaramente la potenza e la capacità di calcolo di elaboratori assenti all'epoca di Turing, la seconda è di natura sociale, in quanto l'enormità di informazioni condivise in rete è cruciale nell'addestramento e perfezionamento degli algoritmi.

L'IA è dunque un campo che si concentra sull'automatizzazione dei compiti intellettuali normalmente svolti dall'uomo, e non è sinonimo di Machine Learning (ML) e Deep learning (DL) che sono invece metodi specifici per raggiungere questo obiettivo (*Figura 4*).

Il **Machine Learning** è quindi un sottoinsieme dell'IA che si occupa di creare sistemi che apprendono e migliorano autonomamente le proprie performance sulla base dei dati inseriti. Questo avanzamento dell'IA nasce dalla necessità di emulare la capacità umana di apprendere informazioni in modo soggettivo e intuitivo: la vita quotidiana di una persona, infatti, richiede un'immensa quantità di conoscenze sul mondo, e gran parte di questa conoscenza è individuale e propria del singolo, difficile da articolare in modo formale per una macchina.

Il **Deep Learning** è a sua volta un sottoinsieme del Machine Learning, esso si basa come dice il nome su un apprendimento più "profondo", su più livelli dai dati di input.

Il computer interpreta in base alla sua esperienza i dataset, nei termini di una gerarchia: ogni concetto è definito attraverso la sua relazione con concetti sempre più semplici. La gerarchia di concetti consente al computer di apprendere concetti complicati costruendoli a partire da concetti più semplici. Se disegniamo un grafico che mostra come questi concetti sono costruiti l'uno sull'altro, il grafico andrà "in profondità", con molti strati. Per questo motivo, chiamiamo questo approccio all'IA "deep learning".

Il Deep learning nasce come necessità nell'affrontare la multidimensionalità dei dati e il suo meccanismo di apprendimento si ispira al funzionamento del cervello dei mammiferi, che in risposta agli stimoli esterni elabora e impara i suoi output[20].

I metodi DL soffrono anche del problema della "scatola nera" (black box): l'input viene fornito all'algoritmo e ne emerge un output, ma non è esattamente chiaro quali caratteristiche siano state identificate o come abbiano informato l'output del modello. Al contrario, semplici algoritmi lineari, anche se non sempre potenti come DL, sono facilmente interpretabili[21].

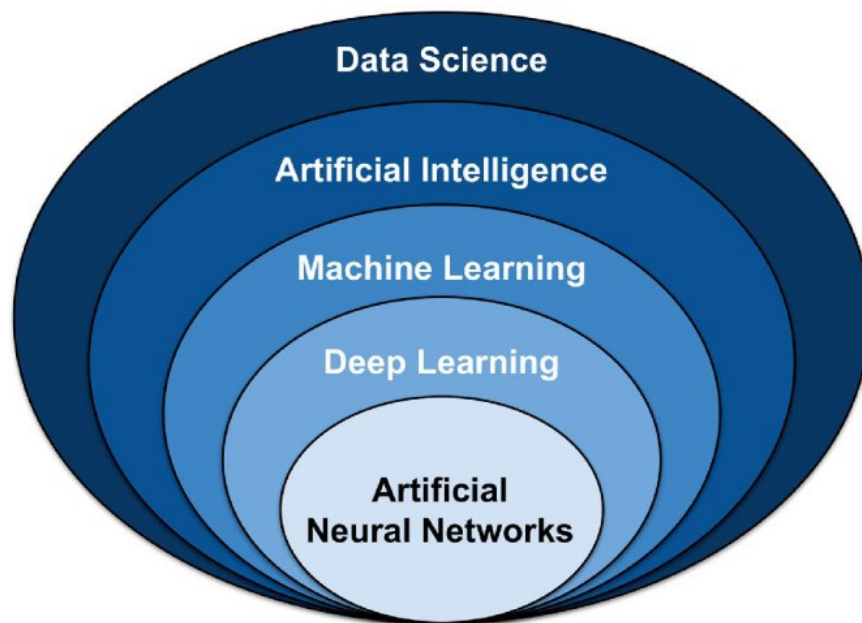


Figura 4: Sottoinsiemi dell'IA.

2.2 Gli Algoritmi

L'IA non basandosi (per ora) sull'istinto o volontà decisionale prettamente umani deve ricorrere a paradigmi conoscitivi alternativi, rappresentati dagli algoritmi: sequenze logico-matematiche specifiche che guidano la macchina nel suo "apprendimento".

Lo scopo principale dell'uso degli algoritmi è la risoluzione di un problema, dal più semplice, come l'ordinamento di una lista di numeri o nomi, al più complesso, come la gestione della mappatura del genoma umano e le predizioni prognostiche.

Tutti gli algoritmi si fondano su delle nozioni di base che poi verranno assemblate ed elaborate in maniera diversa:

- Input: è l'insieme di dati (o features) che costituiscono il dataset (o training set) su cui l'IA si addestra;
- Pesì (W): rappresenta il "contesto" e consente la classificazione dei dati secondo una precisa priorità o gerarchia;
- Output: l'obiettivo raggiunto o da raggiungere dall'IA.

I principali algoritmi di machine learning e deep learning possono essere suddivisi in:

1. *Supervised learning*: il più utilizzato. Lo sviluppatore funge da guida ed insegna all'algoritmo come giungere ad un output predefinito sulla base di dati ben etichettati. Ogni dato inserito ha già un esempio di classificazione e la macchina deve essere in grado di identificarla. Esempi di questo modello sono la regressione logistica, il Random Forest, Naive bayes Classifier, neural network e deep learning.
2. *Unsupervised learning*: è un approccio più indipendente in cui il computer stesso identifica lo schema sulla base di dati non etichettati per ricavare un output inedito. Non ci sono esempi di riferimento a cui attingere ed è la macchina stessa a generare un modello di classificazione. Esempi di questo modello sono DBSCAN, Decision tree e Bayesian belief networks.
3. *Reinforcement learning*: si basa sull'analisi del feedback interpretato come "rinforzo" o "penalità". Si imposta un obiettivo da raggiungere e tutte quelle decisioni che avvicinano la macchina all'obiettivo verranno "rinforzate". A

differenza del Supervised & Unsupervised Learning non si basa su un training set. Esempi di questo modello sono il Q-learning, Deep Q-Network, algoritmi genetici.

Oltre a queste tipologie ne esistono altre, come l'apprendimento semi-supervisionato, l'auto apprendimento (self learning), feature learning ecc[22].

Verranno di seguito approfonditi gli algoritmi utilizzati in questo studio.

2.2.1 Logistic Regression

È un algoritmo di machine learning supervisionato. Si basa sull'utilizzo della funzione logistica (sigmoid) che converte i valori reali in un valore compreso tra 0 e 1.

L'addestramento dell'algoritmo prevede l'inserimento in input di un dataset composto da n esempi. Ognuno di questi ha m caratteristiche x e un'etichetta y che indica la corretta classificazione del dato (Figura 5).

TRAINING DATASET

←

X

→

↓

label

	x1	x2	x3	x4	x5	y
1	0	1	2	1	0	1
2	1	1	4	0	1	0
3	1	0	1	1	0	0
4	0	1	3	0	0	1
...						
n	0	1	4	0	1	1

WWW.EAGE.IT

Figura 5: Costruzione del Dataset

L'algoritmo individua un vettore dei pesi W da associare al vettore degli attributi X_m degli esempi, in modo tale da massimizzare la percentuale di risposte corrette (o minimizzare quelle sbagliate).

$$z = W \cdot X = w_1x_1 + \dots + w_mx_m$$

La combinazione lineare z dei pesi L per gli attributi X fornisce una risposta del sistema per ogni esempio del training dataset. Nella regressione logistica la combinazione lineare z è l'argomento della funzione logistica che lo traduce in un valore compreso tra 0 e 1.

Il risultato della funzione logistica è usato come funzione di attivazione dei nodi della rete neurale ($f(z) = [0,1]$) (Figura 6).

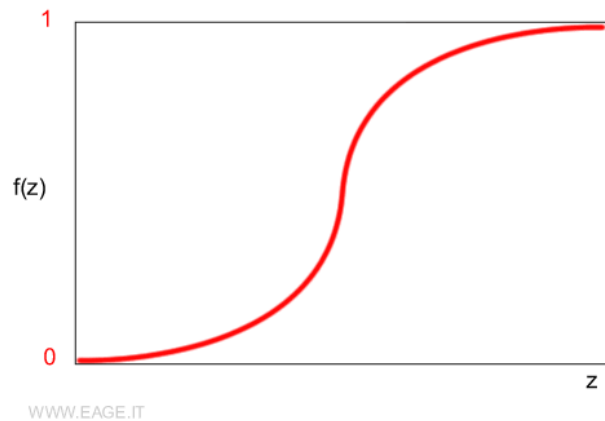


Figura 6: funzione logistica di attivazione dei nodi della rete neurale

Basterà scegliere un parametro soglia oltre il quale il nodo viene attivato, e se inferiore viceversa inattivato. I dati si distribuiranno così seguendo la funzione logistica.

Per scegliere la distribuzione W^* migliore l'algorithmo utilizza un'altra funzione di massimizzazione della probabilità L . La sommatoria confronta tutte le risposte del modello con le risposte corrette calcolando la log-probabilità.

$$\max L(W) = N \sum_{i=1} y_i \log(f(z(i))) + (1 - y_i) \log(1 - f(z(i)))$$

Al termine dell'addestramento l'algorithmo produce un modello, utilizzabile per classificare qualsiasi altro esempio non compreso nel training set.[23](Figura 7)

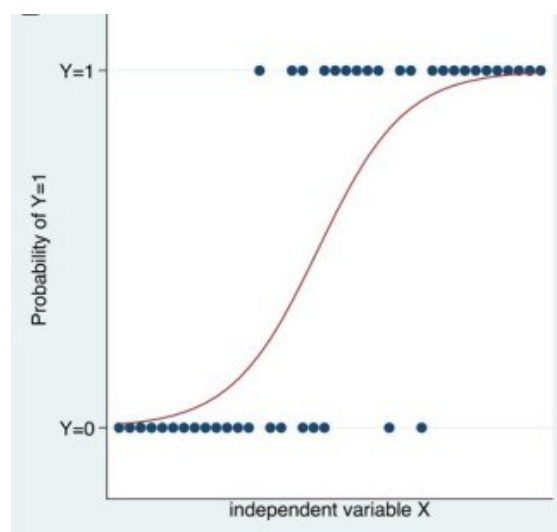


Figura 7: modello di classificazione finale del Logistic Regression

2.2.3 Random Forest

Anch'esso è un algoritmo di machine learning supervisionato. Come si può intuire dal nome, esso è un classificatore costituito da un dato numero di alberi decisionali (Decision tree) generati a partire da un dataset comune.

Un albero decisionale si presenta come un diagramma ad albero rovesciato (Figura 8) che si biforca ogni volta venga presentata una scelta, basata sul valore di una delle variabili in gioco o sul valore di una combinazione di più variabili. Si distinguono due tipologie di nodo: i nodi non terminali, che hanno due discendenti diretti; e i nodi terminali (o foglie) che non subiscono ulteriori bipartizioni.

L'apprendimento comincia da un training set composto da n attributi x e un'etichetta che indica la risposta esatta. In una prima fase l'algoritmo sceglie casualmente un campione dal dataset e un sottoinsieme di attributi ($i < n$). su questo campione elabora un algoritmo decisionale. Il processo si ripete m volte con nuovi campioni casuali, e i nuovi alberi possono essere uguali o diversi dai precedenti.

Successivamente l'algoritmo seleziona la soluzione più frequente negli alberi, che sarà l'output definitivo di classificazione.

L'utilizzo di più alberi randomici crea una generalizzazione e riduce l'“overfitting” (adattamento) della macchina ai dati, presente quanto sussiste un'elevata varianza.

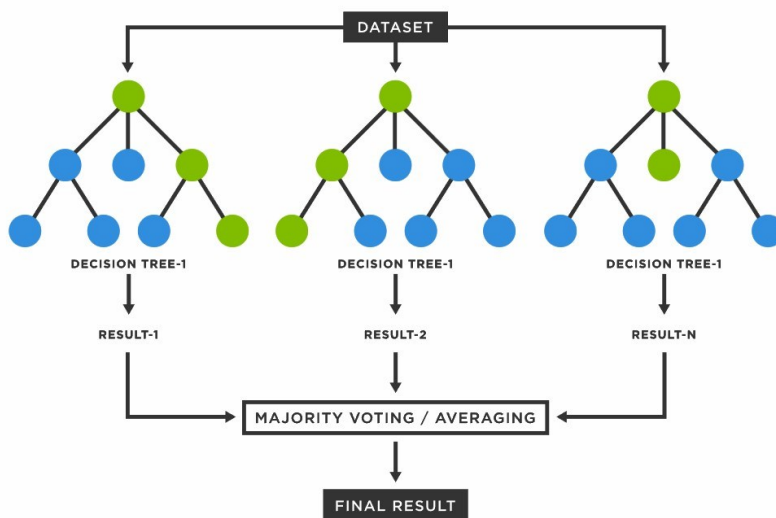


Figura 8: Diagramma ad albero dell'algoritmo Random Forest

2.2.4 Neural Networks

Il DL si basa quindi su algoritmi che simulano i processi neurali, dette appunto Reti Neurali (neural network o NN).

È un modello matematico-computazionale composto da neuroni artificiali interconnessi tra loro e sono ispirate al funzionamento dei neuroni biologici. Ogni rete neurale contiene nodi (analoghi ai corpi cellulari) che comunicano con altri nodi tramite connessioni (analoghe agli assoni e ai dendriti).

Una rete neurale è suddivisa in più livelli o strati (Figura 10)

- *Input layer*: È il primo strato della rete, quello dei neuroni d'ingresso dei dati;
- *Hidden layer*: Sono gli strati intermedi della rete, tra il primo e l'ultimo strato. Può esserci uno strato nascosto (single neural network), due o più strati strati nascosti (deep learning neural network);
- *Output layer*: È l'ultimo strato della rete, quello dei neuroni con i dati in uscita.

Ogni strato della rete elabora i dati che riceve in ingresso e li fornisce allo strato successivo. Il numero degli strati intermedi è molto importante perché influisce sulle potenzialità di calcolo e sulla complessità computazionale della rete.

Esistono diverse tipologie di reti neurali e una prima classificazione è tra reti CNN e RNN.

CNN - Rete neurale convoluzionale (Convolutional neural network o CNN): Sono reti neurali artificiali feed-forward ossia non ricorrenti, senza cicli al loro interno. Sono usate nella “object recognition”.

RNN - Rete neurale ricorrente (recurrent neural network, RNN): È una classe di rete neurale artificiale in cui le uscite di uno strato sono usati in ingresso anche negli strati precedenti, creando così dei feed-back e dei cicli.

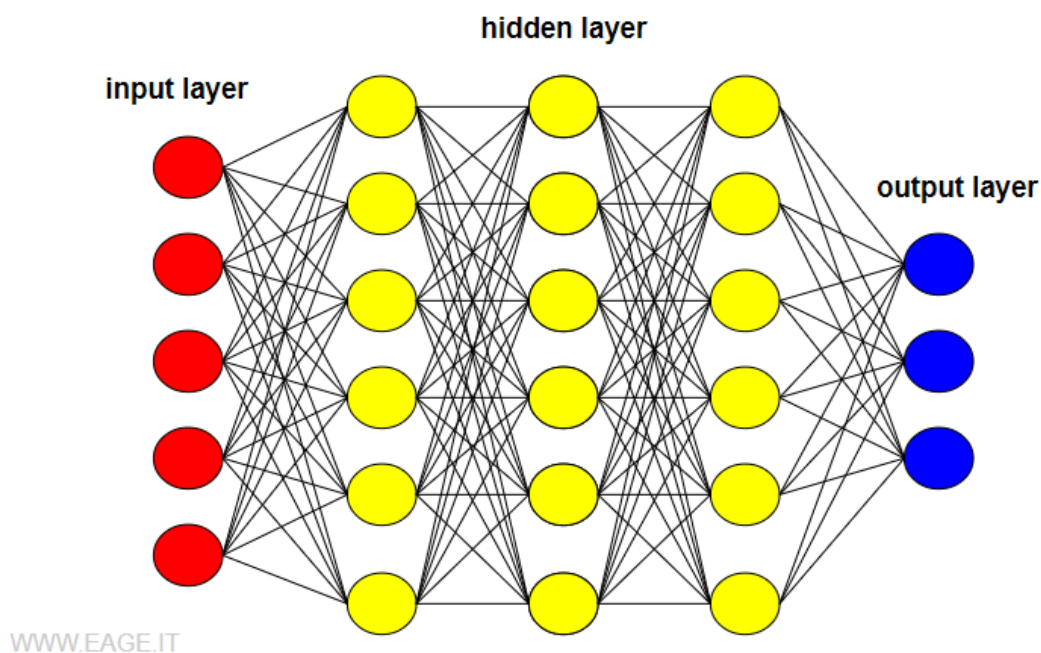


Figura 9: Rappresentazione grafica della Rete neurale

2.3 Applicazioni in ambito medico e neurologico

Negli ultimi anni il DL è diventato un tema sentito anche nel campo della medicina che si vede un terreno fertile per lo sviluppo di IA data la crescente quantità di dati e tecnologie. Molti studi ne hanno dimostrato il potenziale non solo in ambito di ricerca ma anche clinico e prognostico, e i campi di applicazione sono innumerevoli[24].

Uno dei campi più floridi di applicazione del ML è senz'altro quello **terapeutico**. L'IA consente la previsione della struttura molecolare, farmacocinetica e farmacodinamica di possibili futuri farmaci. È riconosciuto a livello mondiale ormai il programma AlphaFold, che sfrutta un sistema di Deep Learning per predire la struttura delle proteine con un Accuratezza superiore al 90%, fondamentale ad oggi per lo studio di qualsiasi molecola[25]. Queste predizioni possono essere sfruttate per reperire nuovi target o prevedere l'interazione di nuovi farmaci con target biologici conosciuti, come dimostrato in un recente studio che ha sfruttato l'IA di AlphaFold per identificare un inibitore di CK20[26].

Altro esempio, la **medicina personalizzata**: è un obiettivo di crescente rilevanza nella medicina, ma le sue premesse di personalizzazione e individualizzazione la rendono difficilmente applicabile dal clinico, che si trova a gestire un'enorme quantità di dati in un tempo di visita spesso limitato. Il ML consente l'analisi del dataset del paziente in modo personalizzato e a più livelli, dalla diagnosi al trattamento e la prognosi, perfezionando le associazioni sui precedenti casi affrontati dal medico.

Un'ulteriore spinta all'utilizzo dell'IA in campo medico è senz'altro l'ambito **radiologico**. Come specialità che si occupa quasi esclusivamente di dati sotto forma di richieste digitali, immagini e rapporti di testo collegati, è una specialità che si presta molto al ML. A causa dell'aumento del numero di modalità di imaging, risoluzione e numero di immagini generate dai moderni scanner, l'analisi delle immagini assistita da computer sta diventando sempre più prevalente nel ridurre il carico di lavoro dei radiologi. Il ML è stato applicato alla segmentazione delle immagini mediche, in cui il computer impara a separare strutture e organi, nonché alla registrazione, al rilevamento assistito da computer (CAD) e alle analisi funzionali del cervello.

In particolare, si sono dimostrate efficaci le reti neurali convoluzionali (o CNN) per la classificazione delle immagini, segmentazione, rilevamento e altre attività come la registrazione, il recupero di immagini basato sul contenuto, la generazione e il miglioramento delle immagini, in alcune aree tipiche della diagnosi medica come il cervello, il seno e l'addome. Esse contribuiscono in gran parte alla diagnosi assistita da computer e presagiscono enormi sviluppi futuri nell'ambito dell'imaging[27].

Anche all'interno dell'**oncologia**, si è sviluppata una tendenza verso l'utilizzo di reti neurali artificiali e numerosi studi stanno dimostrando un'accuratezza predittiva superiore utilizzando tecniche ML rispetto a sistemi basati su esperti o statistici. L'ampliamento dei database ha aumentato la capacità predittiva e orienta le decisioni terapeutiche. Uno studio Dermatologico interessante, e con buoni risultati, ha utilizzato le reti neurali per lo sviluppo di un sistema che fosse in grado di distinguere le lesioni benigne della pelle da quelle maligne basandosi su delle foto con un'accuratezza pari a quella di dermatologi esperti[28].

La **Neurologia** non fa eccezione nell'utilizzo del ML per il trattamento di patologie neurologiche. Numerosi studi hanno combinato i dati clinici, Elettroencefalografici e di

neuroimaging[29] per sviluppare un sistema di classificazione, diagnosi o predizione attendibile. I programmi di intelligenza artificiale hanno dato risultato in più campi neurologici, dalla diagnosi di Epilessia[30], classificazione del deterioramento cognitivo, alla predizione del rischio di ictus cerebrale[31], prognosi di demenza, e identificazione delle lesioni cerebrali[32]. L'IA applicato alla neurologia non può prescindere dai progressi riscontrati nella **Neuroradiologia**, che in quanto specialità basata sulle immagini mette a disposizione dell'addestramento un'enorme quantità di dati.

2.4 Possibili sviluppi futuri e limiti attuali

Date le premesse, lo sviluppo esponenziale dell'ultimo decennio e i pochi ambiti lasciati fuori da questa "rivoluzione" tecnologica, L'IA si dimostra uno strumento con prospettive in potenza molto rosee.

Attualmente l'Intelligenza artificiale è limitata dalla quantità e dalla qualità dei dati utilizzati per addestrare il modello. In genere, sono necessari migliaia di esempi di addestramento per creare un modello accurato e generale. Pertanto, l'incremento dei dati a disposizione del clinico e dei ricercatori con lo sviluppo di nuove tecnologie e tecniche di acquisizione garantiscono una prospettiva futura favorevole all'addestramento delle IA. Ad esempio, per l'identificazione delle malattie rare, in cui oggi l'addestramento su piccoli numeri risulta particolarmente impegnativo, ma in futuro potrebbe essere di grande aiuto.

D'altra parte, sebbene si possa presumere che più dati porteranno sempre a modelli migliori, se la qualità dei dati di addestramento è imprecisa, etichettata in modo errato o in qualche modo sistematicamente diversa dalla popolazione di test, l'addestramento su set di dati molto grandi può portare a modelli che non si comportano bene negli scenari del mondo reale.

Inoltre, vi è un presupposto implicito che i set di dati siano accuratamente etichettati dai selezionatori umani. Sfortunatamente, spesso non è così e le etichette rumorose e/o mancanti sono spesso una rovina per i data scientist.

Dal punto di vista pratico, nonostante il ML sia una realtà attuale e crescente, molti professionisti medici non hanno ancora familiarità con l'IA come concetto, di come potrebbe essere applicato o l'ampiezza di pubblicazioni su ML che già esistono all'interno delle proprie specialità. Implicita nei futuri sviluppi c'è anche una necessaria consapevolezza e formazione adatta dei futuri specialisti, per evitare che rimangano indietro nel cambiamento dell'assistenza sanitaria.

5. LE DEMENZE

3.1 Definizione ed Fisiopatologia

La demenza è una sindrome clinica caratterizzata da un declino acquisito e persistente delle funzioni cerebrali superiori.

Dal punto di vista fisiopatologico, è stato dimostrato che nelle demenze i depositi proteici anomali coesistono con un danno della vascolarizzazione neurale in vari stadi della malattia.

Inizialmente c'era una dicotomia netta tra neurodegenerazione "pura" (come veniva interpretata la Malattia di Alzheimer - AD) e deterioramento vascolare, ma ad oggi il concetto di demenza vascolare (VaD) si è evoluto e trasformato offrendo così una nuova prospettiva sulle cause comuni cerebrovascolari della demenza. Il rimodellamento vascolare e le alterazioni patologiche della macro e microvascolatura possono alterare l'integrità dei vasi: tale rimodellamento porta all'ipoperfusione cerebrale associata a lesioni neuronali, danni strutturali e funzionali al cervello. Recentemente è stato coniato un nuovo termine onnicomprensivo, denominato VCID (contributo vascolare al deterioramento cognitivo e alla demenza).

È interessante notare che la VaD incorpora alcune caratteristiche neurovascolari chiave delle demenze legate all'AD (microemorragie cerebrali, infarti, CAA), tuttavia, non è chiaro se questa relazione sia puramente casuale e cumulativa o se, in alternativa, sia sinergica. I trattamenti volti a ridurre i fattori di rischio vascolare, come un migliore controllo della pressione arteriosa, una dieta equilibrata e l'esercizio fisico, hanno dimostrato di migliorare l'incidenza e la progressione della demenza[33].

Con l'avvento della tomografia computerizzata (TC) non invasiva dell'encefalo e, successivamente, della tomografia magnetica del cervello e, successivamente, della risonanza magnetica, la comprensione clinica della malattia vascolare è stata migliorata. Questo ha portato a una crescente rilevazione di anomalie, ischemiche e non, di anziani

apparentemente normali dal punto di vista cognitivo, il che ha reso ulteriormente perplessi ricercatori e clinici.

Da quando la Risonanza magnetica è emersa come strumento di imaging d'elezione per le patologie neurodegenerative la diagnosi di Demenza è oggi strettamente integrata con questa metodica e i dati clinico-anamnestici.

L'istopatologia e la fisiopatologia del cervello non riflettono necessariamente i sintomi clinici. La malattia o le malattie possono impiegare anni per manifestare i loro disturbi cognitivi, comportamentali e funzionali.

3.3 Epidemiologia e Classificazione

I dati del Global Action Plan 2017-2025 dell'OMS indicano che nel 2015 la demenza ha colpito 47 milioni persone in tutto il mondo, una cifra che si prevede aumenterà a 75 milioni entro il 2030 e 132 milioni entro il 2050, con circa 10 milioni di nuovi casi all'anno (1 ogni 3 secondi). Secondo i dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) la Malattia di Alzheimer e le altre demenze rappresentano la 7^a causa di morte nel mondo.

Il maggior fattore di rischio associato all'insorgenza delle demenze è l'età e, in una società che invecchia, l'impatto del fenomeno è di dimensioni allarmanti. Si prevede che queste patologie diventeranno, in tempi brevi, uno dei problemi più rilevanti in termini di sanità pubblica[34].

I sistemi di classificazione più recenti per la demenza si basano sulla patologia sottostante che, a sua volta, è classificata in gran parte in base all'accumulo osservato di aggregati proteici anormali nei neuroni e nella glia. Questi aggregati perturbano i processi molecolari, le funzioni cellulari e, in ultima analisi, la sopravvivenza cellulare, con conseguente interruzione delle reti neurali su larga scala che servono le funzioni cognitive, comportamentali e sensomotorie.

I domini funzionali interessati e l'evoluzione dei deficit in questi domini nel tempo fungono da impronte che il clinico può ricondurre con vari livelli di certezza alla neuropatologia sottostante. Il processo di fenotipizzazione e classificazione sindromica

è sostanzialmente migliorato nel corso di decenni di attenta correlazione clinicopatologica, il neuroimaging, e attraverso la scoperta di biomarcatori in vivo della malattia[35]

Le Demenze ad oggi riconosciute si distinguono in demenze primarie e secondarie. Le demenze primarie sono:

- La malattia di Alzheimer (AD)
- Demenza Fronto-Temporale (FTD)
- Demenza semantica (SD), un particolare tipo di FTD
- Demenza a corpi di Lewy (LBD)
- Demenza cortico-basale (CBD)
- Demenza Vascolare (VaD)
- Consideriamo anche il Mild cognitive impairment (MCI) come una Demenza a sè, in quanto deficit cognitivo lieve con potenziale di progressione verso una delle demenze conosciute.

Le demenze secondarie sono invece tutti quegli stati di demenza causati da un qualsiasi evento patologico e/o dannoso per il tessuto cerebrale (ipossico/ischemico, farmaci, traumi, tumori, intossicazioni, squilibri ormonali ed elettrolitici).

I diversi sottotipi sono caratterizzati da un quadro clinico con sintomi comuni che differiscono per eziologia, età, presentazione clinica, decorso clinico e disturbi associati.

La prevalenza e l'incidenza della demenza aumentano esponenzialmente dall'età di 65 anni in poi. In conseguenza del progressivo invecchiamento della popolazione e dell'aumento dell'aspettativa di vita, il numero dei casi di demenza è diventato sempre più significativo nelle persone anziane e destinato ad aumentare nei prossimi decenni.

Nel 2015, il Rapporto mondiale sull'Alzheimer³, una metanalisi completa di studi basati sulla popolazione, ha stimato che 46,8 milioni di persone in tutto il mondo sono affette da demenza, e si prevede che questo numero raggiungerà i 131,5 milioni entro il 2050[36].

Studi recenti indicano un leggero calo del rischio accumulato di demenza aggiustato per gruppi di età e sesso negli ultimi decenni in alcuni paesi. È possibile che per mezzo di

strategie di prevenzione primaria implementate sui noti fattori di rischio per la demenza, il suo peso sulla salute pubblica in futuro diminuirà[33].

La malattia di Alzheimer è il sottotipo più frequente e rappresenta il 60-80% di tutti i casi, seguita dalla demenza vascolare e dalle altre demenze neurodegenerative, come la demenza da corpi di Lewy, il complesso demenza-Parkinson e la demenza frontotemporale. Altri sottotipi di demenza presentano frequenze inferiori all'1% e gli indicatori epidemiologici disponibili non sono molto robusti[37].

Di seguito verranno approfondite le Demenze incluse nel campione di questo studio.

3.2.1 La Malattia di Alzheimer (AD)

3.2.1.1 Caratteristiche cliniche e fisiopatologiche

La malattia di Alzheimer (AD) è sicuramente la demenza predominante[36].

Questo tipo di patologia neurodegenerativa si manifesta clinicamente con perdita progressiva di memoria e difficoltà di pensiero, di linguaggio e di capacità di problem solving.

La prevalenza dell'AD negli uomini è inferiore a quella delle donne del 19-29%. Cina, Stati Uniti, India, Giappone, Germania, Russia, Francia e Brasile sono i nove Paesi in ordine decrescente di incidenza di persone affette da AD con un numero di persone superiore a 1 milione [38].

Il meccanismo patologico alla base di questa malattia è la formazione nel parenchima cerebrale di strutture chiamate "placche" e "grovigli". Al microscopio, le placche neurofibrillari sono costituite dal peptide beta amiloide ($A\beta_{42}$) e i grovigli neurofibrillari (NFT) dalla proteina tau iperfosforilata. Queste proteine quando presenti in particolari quantità sono considerate degli indicatori diagnostici e prognostici dell'AD. La beta amiloide e la proteina tau sono infatti i precursori della perdita di connessioni tra le cellule nervose e, infine, della morte delle cellule nervose e della perdita di tessuto cerebrale.

3.2.1.2 Alzheimer nel neuroimaging

L'AD porta a un'estesa perdita di neuroni corticali, con perdita di connessioni nei sistemi cerebrali. I recenti progressi nell'imaging cerebrale hanno dimostrato l'esistenza di interruzioni uniche nelle reti neurali. Parallelamente, il potenziale dell'imaging cerebrale si è ampliato rapidamente con l'innovazione degli strumenti per l'acquisizione delle immagini e la loro analisi.

La **risonanza magnetica** viene utilizzata per la valutazione strutturale e funzionale e la **PET** per la valutazione dell'amiloide e del metabolismo cerebrale. Altre tecniche di risonanza magnetica in fase di sviluppo che stanno arricchendo le conoscenze sull'AD sono l'imaging del tensore di diffusione (DTI) e le tecnologie di trattografia associate, le misure di spin labeling arterioso del flusso sanguigno cerebrale e i traccianti PET mirati al sistema colinergico, all'attivazione microgliale e ad altri traccianti.

Attualmente la tomografia a emissione di positroni (PET) e l'analisi delle proteine del liquido cerebrospinale (CSF) sono i principali attori nella diagnosi di AD.

La tau fosforilata 181 (P-tau181) può essere utilizzata come biomarcatore di conferma e prognostico per la diagnosi di AD. La proteina viene depositata nel cervello e secreta nel liquor, attraversa la barriera emato-encefalica ed entra nel sangue, dove può essere utilizzato come un biomarcatore di AD. Recentemente, l'accuratezza diagnostica è aumentata grazie a una scansione PET specializzata, che presenta una specificità del 100% e una sensibilità del 96% nell'AD e nei pazienti con una condizione più lieve. Florbetapir, florbetaben e flutemetamol sono utilizzati come ligandi PET per la diagnosi, ma non sono molto diffusi a causa dei costi elevati.

Sia la PET che l'analisi del liquor presentano un'accuratezza simile e suggeriscono che il test ottimale per la diagnosi dipenderà dalla preferenza del paziente/fornitore, dai costi e dall'importanza del test.

La PET ha un'utilità nel processo decisionale diagnostico, nella confidenza con la diagnosi e nella pianificazione della gestione per i pazienti con questo deterioramento cognitivo. I recenti sviluppi negli studi di neuroimmagine sull'AD forniscono informazioni utili ai clinici, tra cui un nuovo imaging in vivo dell'amiloide[38].

Tuttavia, la PET necessita di una correzione dell'atrofia cerebrale e degli effetti di volume parziale nella valutazione dell'amiloide con il 18-FDG, falsi negativi a cui la PET/RM può sopperire. La **combinazione delle immagini RM con quelle PET** potrebbe migliorare notevolmente l'accuratezza della diagnosi di AD[39].

Sono stati introdotti anche dei metodi di apprendimento automatico, migliorando l'accuratezza diagnostica dell'AD rispetto ai metodi di analisi convenzionali.

Utilizzando la separazione e la combinazione di informazioni in diverse modalità di imaging è migliorata la capacità di rilevamento e di discriminazione tra i diversi tipi di demenza. Alcuni studi sulla PET/RM hanno dimostrato un notevole perfezionamento dell'accuratezza diagnostica e suggeriscono di incorporare questo approccio nella diagnosi clinica e nelle procedure di diagnosi differenziale[40].

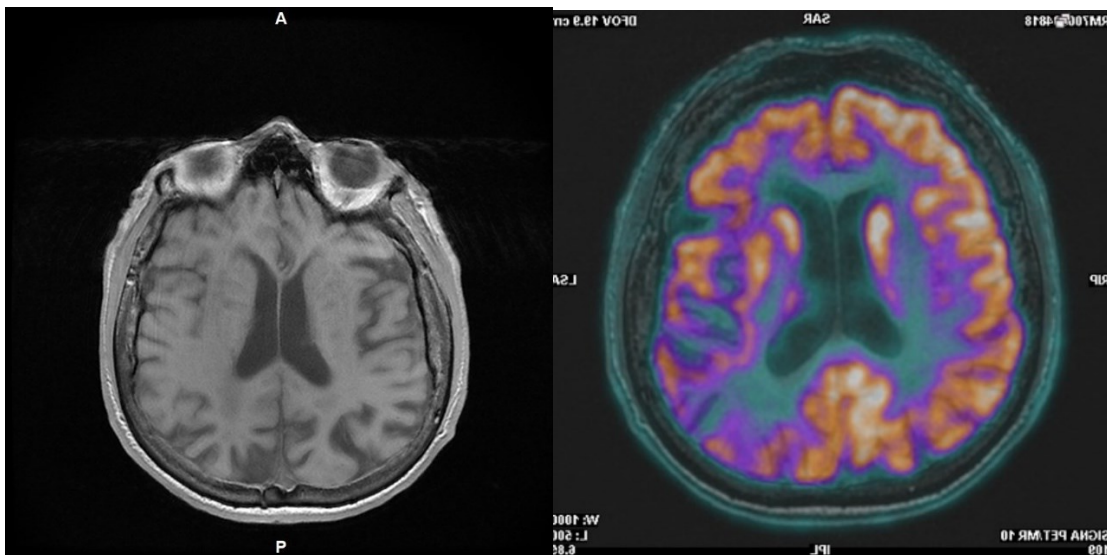


Figura 10: sezioni trasversali encefaliche di una paziente affetta da Alzheimer, acquisite tramite PET/RM. A sinistra l'immagine di Risonanza magnetica a Destra l'acquisizione PET

3.2.2 Demenza Fronto temporale (FTD)

3.2.2.1 Caratteristiche cliniche e fisiopatologiche

La demenza frontotemporale (FTD) è un disturbo eterogeneo con fenotipi clinici distinti associati a molteplici entità neuropatologiche. Attualmente, il termine FTD definisce disturbi clinici che comprendono alterazioni del comportamento, del linguaggio, del controllo esecutivo e spesso sintomi motori.

La principale classificazione dello spettro FTD comprende:

- FTD con variante comportamentale (behavioral variant - bvFTD),
- afasia progressiva primaria (PPA) che a sua volta si distingue nella variante non fluente/ agrammatica (nonfluent variant - nfvPPA), la variante semantica (semantic variant - svPPA) e quella logopenica (lvPPA).

Esistono anche disturbi FTD combinati ad altri disturbi che comprendono la demenza frontotemporale con malattia del motoneurone (FTD-MND), sindrome della paralisi sopranucleare progressiva (PSP-S) e la sindrome corticobasale (CBS)[41].

Dal punto di vista epidemiologico l'FTD è la seconda causa più comune di demenza nei pazienti <65 anni e contribuisce con un 25% nei casi over 65, anche se determinare con esattezza il numero di demenze frontotemporali è difficile data la bassa frequenza e le caratteristiche cliniche eterogenee.

È una malattia nella gran parte dei casi sporadica, con una forte influenza genetica familiare legata all'associazione con numerose mutazioni, per cui oltre la metà dei casi riferisce una storia familiare. L'eziopatogenesi non è ancora ben chiara, difficoltà causata anche dalle numerose varianti, ma come substrato comune a tutte questa Demenza si presenta all'istopatologico con aggregati anomali di proteine di varia natura (FTLD-TDP, FTLD-TAU, FTLD-FUS), soprattutto in regione frontotemporale[42].

3.2.2.2 la FTD nel neuroimaging

I recenti studi di neuroimaging hanno contribuito a definire questi disturbi e hanno identificato dei modelli caratteristici di atrofia frontotemporale alla risonanza magnetica (MRI) e di ipometabolismo alla 18-F fluorodeossiglucosio (FDG) PET che potrebbero essere utili per separare i disturbi da altre patologie neurodegenerative, come la malattia di Alzheimer.

La risonanza magnetica su pazienti con FTD mostra perdite nella corteccia prefrontale, nella corteccia anteroposteriore e nella corteccia di insula, cingolo anteriore, striato e talamo, che differenziano la FTD dall'AD con una sensibilità e specificità relativamente elevate.

Si sono delineati degli specifici fenotipi anatomici correlati alla valutazione clinica e semantica che possono contribuire a classificare i sottogruppi di bvFTD, altrimenti eterogenei.

Il svPPA presenta un'atrofia più asimmetrica del lobo temporale, con un'atrofia regionale prevalentemente nell'emisfero sinistro. I cambiamenti più precoci osservati sono perdite di sostanza grigia nel temporale inferiore e fusiforme, nel polo temporale e nella corteccia entorinale paraippocampale.

In particolare, può essere osservata alla **RM** un'atrofia del polo temporale nonostante il paziente mantenga invariate le sue attività quotidiane. Tuttavia, la gravità del declino funzionale si correla in seguito con l'estensione dell'atrofia che progredisce verso la regione orbitofrontale, frontale inferiore, insulare e cingolata anteriore.

Mentre entrambe le varianti di PPA condividono la caratteristica di atrofia dell'emisfero sinistro, l'nfvPPA differisce dalla svPPA nella distribuzione durante il decorso della malattia. Nella nfvPPA, le perdite atrofiche possono iniziare nel giro frontale inferiore (in particolare nella pars opercularis), nella corteccia prefrontale dorsolaterale, nel giro temporale superiore e nell'insula. Con il tempo, queste perdite includeranno anche le strutture del lobo temporale nell'emisfero destro ipsilaterale frontale anteriore, temporale laterale e parietale anteriore omolaterali. Infine, il sottotipo di PPA logopenica ha un profilo più posteriore che coinvolge il temporoparietale sinistro e il cingolato posteriore nelle prime fasi di progressione della malattia.

In sintesi, i sottotipi di bvFTD si presentano con una patologia del lobo frontale e temporale che comprende tratti chiave come il corpo calloso e il cingolo, mentre i sottotipi di PPA sono più focali e asimmetrici e presentano un'atrofia focale e asimmetrica, con alterazioni della sostanza bianca in reti specifiche associate all'elaborazione del linguaggio.

Le altre forme patologicamente definite presentano anch'esse modelli atrofici specifici sempre con **predilezione frontotemporale**.

Lo studio imaging **PET** tramite ^{18}F FDG-PET dimostra dei modelli di ipometabolismo che correlano con le aree di atrofia rilevate alla RM.

Come prevedibile l'ipometabolismo è preponderante nelle regioni frontotemporali anteriori, ma anche nel cingolo, uncus, insula, nelle aree sottocorticali, gangli della base e nelle regioni talamiche mediali. Durante le prime fasi della malattia l'ipometabolismo è limitato alle regioni frontali, parietali e temporali, ma con il progredire del disturbo si diffonde verso l'esterno alla corteccia orbitofrontale, dorsolaterale, prefrontale mediale.

I pazienti con bvFTD mostrano un ipometabolismo nelle scansioni PET dei poli anteriori, allo stesso modo, i pazienti svPPA hanno presentazioni più asimmetriche con ipometabolismo esclusivamente del lobo temporale sinistro, mentre l'imaging della nfvPPA mostra ipometabolismo nelle regioni frontali e temporali superiori di sinistra. Le varianti logopeniche dimostrano un ipometabolismo parietotemporale sinistro che si estende alle regioni temporali e frontali anteriori.

In conclusione, è importante notare che esiste una notevole variabilità individuale quando si utilizza la diagnostica per immagini per classificare i disturbi di FTD, conseguente all'eterogeneità delle associazioni genetiche e delle cause patologiche sottostanti che devono ancora essere pienamente comprese[43].

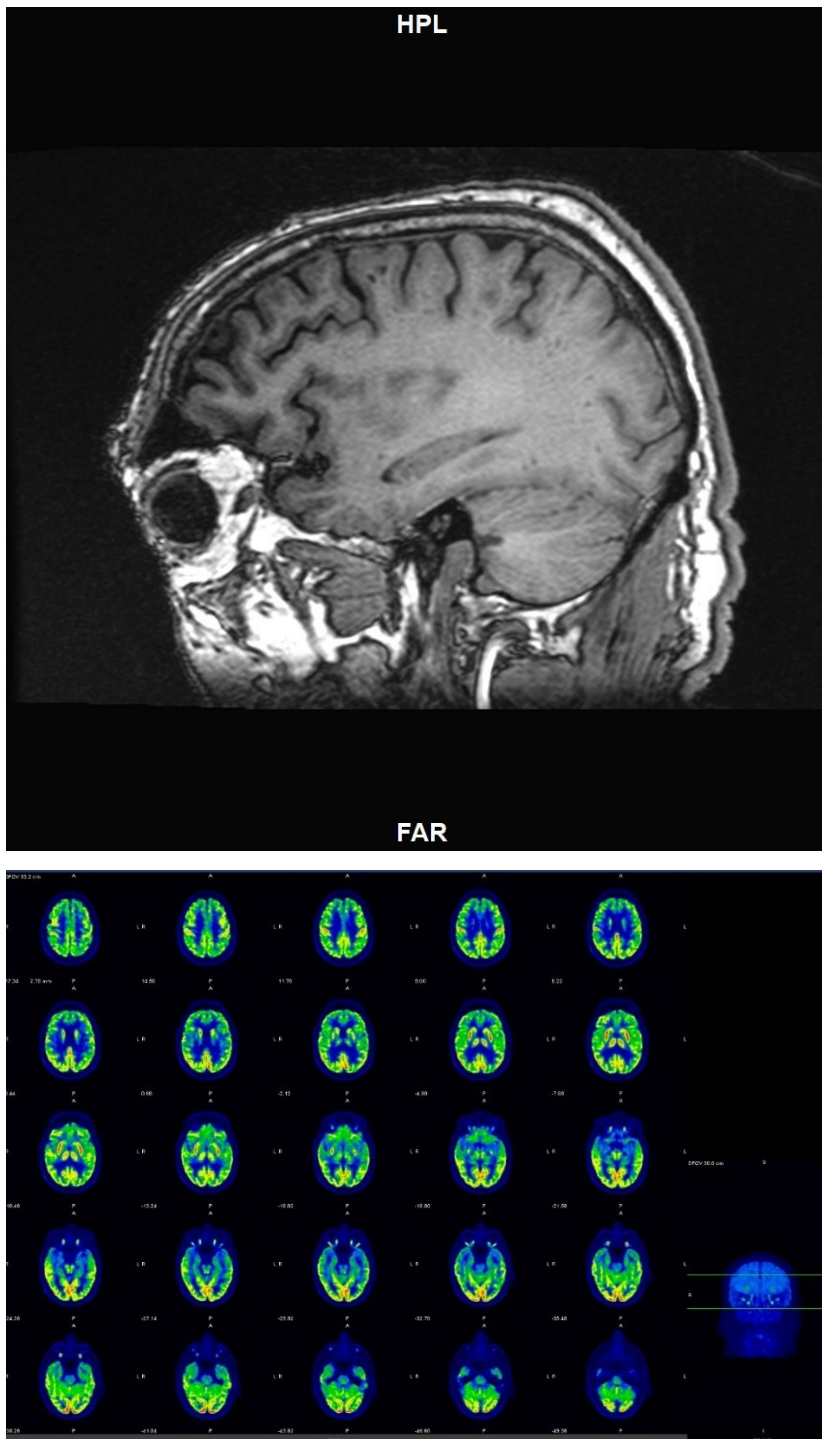


Figura 11: Immagini acquisite tramite PET/RM. Sopra: sezione sagittale di un paziente affetto da FTD in Risonanza magnetica con evidente atrofia in area frontale, Sotto: sezioni trasversali dello stesso paziente all'acquisizione PET.

1.2.5 Demenza semantica (SD)

3.2.6.1 Caratteristiche cliniche e fisiopatologiche

La demenza semantica (SD) è un particolare sottotipo di Demenza fronto-temporale, chiamata anche variante semantica dell'afasia progressiva primaria.

Sebbene la SD sia una malattia neurodegenerativa relativamente rara rispetto ad altri tipi di demenza, ha un impatto irreversibile sul paziente e sul suo caregiver.

Clinicamente, i pazienti con SD mostrano un profilo del linguaggio relativamente fluente ma privo di contenuto, producendo un modello della cosiddetta logorrea. I pazienti dimostrano l'alienazione delle parole in quanto sono in grado di ripetere parole come "violino" o "bruco" ma non hanno idea del loro significato. Questo deficit progredisce gradualmente da parole poco frequenti e meno familiari, come quelle menzionate, a parole più comuni. Inoltre, mostrano spesso rigidità mentale e comportamento inflessibile, ad esempio, possono diventare ossessivi nei compiti che svolgono, preferenze alimentari, o routine quotidiane.

la diagnosi è relativamente facile da stabilire nella forma tipica e se il paziente viene visto precocemente, ma l'insorgenza di eventuali ulteriori disturbi cognitivi o psico-comportamentali può portare a una diagnosi errata a favore di una sindrome di demenza frontotemporale o addirittura di probabile malattia di Alzheimer.

Non ci sono molte possibilità di trattamento farmacologico per questa demenza, e quindi si dovrebbe prestare maggiore attenzione ad approcci alternativi e non farmacologici[44].

3.2.6.2 SD nel neuroimaging

Dal punto di vista del neuroimaging, la SD è caratterizzata da un'atrofia asimmetrica caratteristica del polo temporale anteriore e del giro fusiforme anteriore, che di solito è lateralizzato a sinistra.

Gli studi di **risonanza magnetica funzionale** (fMRI) hanno rivelato cambiamenti diffusi nella connettività, implicando le regioni temporali anteriori nei deficit semantici nella SD. La fMRI correlata alle attività ha anche dimostrato la conservazione relativa delle regioni frontali e parietali insieme alle prestazioni della memoria conservate. Inoltre, recenti studi longitudinali hanno dimostrato che, con la progressione della malattia, l'atrofia invade il polo temporale controlaterale e le cortecce prefrontali mediali, il che riflette i cambiamenti emergenti nel comportamento e nella cognizione sociale, atrofia lobare, correlata a una degenerazione delle regioni temporali anteriori. Nonostante il modello caratteristico dell'atrofia alla presentazione in questa sindrome, il modo in cui l'atrofia progredisce nel tempo è stato relativamente poco compreso, in parte a causa delle difficoltà metodologiche nell'acquisizione e nell'analisi dei dati di neuroimaging longitudinale.

Oltre alla risonanza magnetica, è stata utilizzata la tomografia a emissione di positroni (**PET**) con 18 F-FDG, il marker di imaging funzionale utile per la diagnosi precoce della demenza, sebbene le prove relative alla sua utilità per la diagnosi differenziale nelle sindromi di afasia progressiva primaria siano limitate. Nella SD, non sorprende che il metabolismo del glucosio cerebrale dominante a sinistra sia ridotto nei lobi temporali, in particolare il polo temporale sinistro e l'ippocampo. Queste riduzioni metaboliche corrispondono ai modelli di atrofia regionale della materia grigia osservati alla RM. Studi longitudinali FDG-PET hanno anche riportato una riduzione lateralizzata destra del metabolismo del glucosio nei lobi temporali con progressione della malattia, che è associata a prestazioni cognitive compromesse[45].

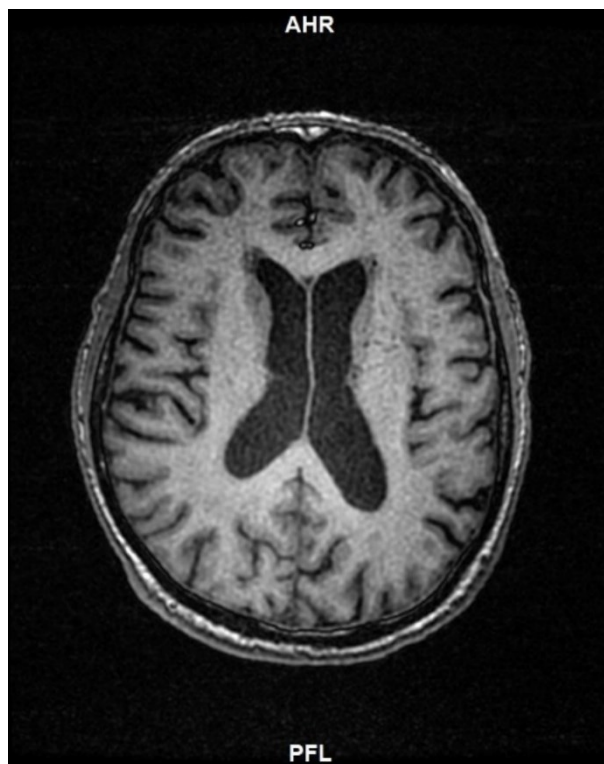


Figura 12: Paziente affetto da Demenza Semantica, Immagine di Risonanza Magnetica acquisita tramite PET/RM.

3.2.3 Demenza a corpi di Lewy (LBD)

3.2.3.1. Caratteristiche cliniche e fisiopatologiche

La demenza a corpi di Lewy (LBD o sindrome di Pick) è una sinucleinopatia (patologia ad accumulo di alfa-sinucleina) clinicamente distinta dalla malattia di Alzheimer, associata a declino cognitivo, fluttuazioni della vigilanza e della cognizione, allucinazioni visive e parkinsonismo. Si presume infatti che sia una forma progressiva del morbo di Parkinson, malattia di cui risulta una manifestazione atipica e spesso di difficile diagnosi differenziale.

Altri sintomi clinici che possono manifestarsi con la LBD sono la disautonomia e i disturbi del sonno, come il disturbo del comportamento nel sonno con movimenti oculari rapidi (RBD). La presentazione varia tra i pazienti e può variare nel tempo

all'interno di un individuo. I criteri patologici della LBD sono associati alla localizzazione della patologia e alla sua estensione[46].

Il trattamento è ad oggi aspecifico e principalmente sintomatico, i farmaci possono risolvere un sintomo ma peggiorarne un altro, rendendo difficile la gestione della malattia. Ad oggi molti specialisti considerano l'applicazione di trattamenti per condizioni correlate, come il Parkinson, per i sintomi comuni.

3.2.3.2 LBD nel neuroimaging

La diagnosi precoce di questa condizione è difficile a causa della sovrapposizione clinica e radiologica con altre forme di demenza, in particolare con la malattia di Alzheimer (AD). L'imaging strutturale e funzionale combinato come la PET/RM può favorire la diagnosi differenziale tra le forme di demenza.

L'LBD è caratterizzata da un'atrofia meno pronunciata delle strutture del lobo temporale mediale rispetto all'AD, definibile dalla **risonanza magnetica**. Le strutture del lobo temporale mediale possono essere valutate secondo il sistema di punteggio dell'Atrofia Temporale Mediale (MTA – scala a 5 punti : normale = 0/ grave = 4). Al di sotto dei 75 anni di età, un punteggio di 2 o più è anormale, mentre al di sopra dei 75 anni è anormale un punteggio pari o superiore a 3 e viene misurata su una risonanza magnetica coronale pesata in 3DT. L'MTA può essere utilizzato come discriminante tra la demenza LBD e l'AD.

La **18F-FDG-PET** è utile per distinguere la LBD da altre forme di demenza e le aree focali di ipometabolismo che possono spesso precedere l'atrofia identificata dalla risonanza magnetica. Attualmente non esistono biomarcatori con cui diagnosticare in modo inequivocabile questa demenza.

La 18F-FDG-PET dimostra nella LBD un significativo ipometabolismo nei lobi occipitali, presente in oltre il 90% dei casi di DLB ed elemento utile nella diagnosi. La PET si è dimostrata efficace anche nella predizione di future diagnosi cliniche (anticipo di circa 3 anni) con un'accuratezza di circa il 90%. L'ipometabolismo del lobo occipitale è anche un dato importante per discriminare tra LBD e AD.

La LBD è associata a un coinvolgimento più diffuso della corteccia prefrontale dorsolaterale e a un ipometabolismo nei lobi occipitali mediali[47].

Si osserva in questa demenza la conservazione del giro cingolato posteriore rispetto al precuneo e al cuneo, che si traduce nel *segno dell'isola del cingolo posteriore* specifico al 100% in un piccolo studio rispetto a un piccolo campione di pazienti con AD clinicamente diagnosticata[48].

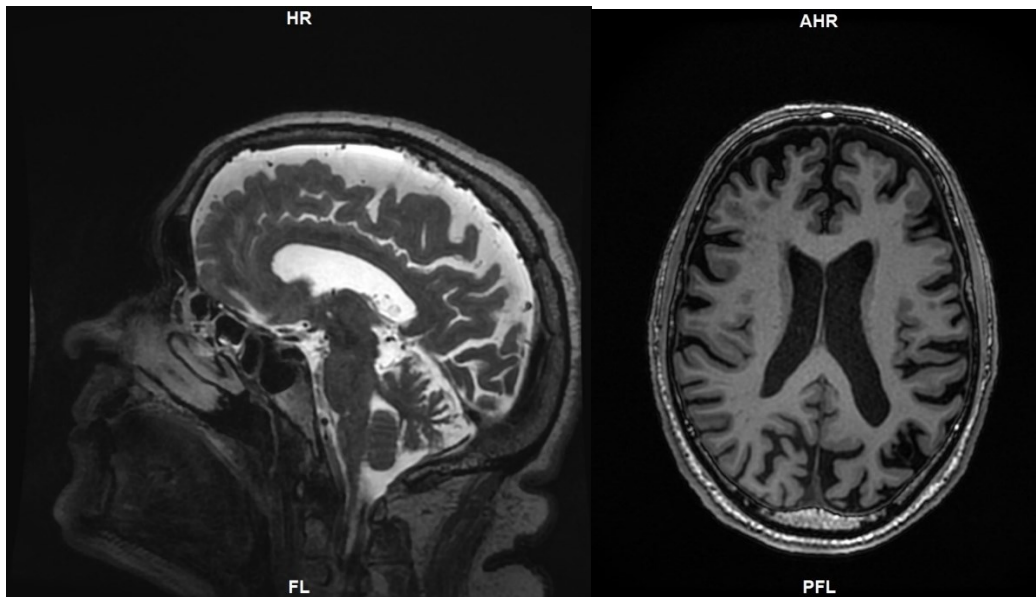


Figura 13: Immagini di Risonanza magnetica di una paziente affetta da Demenza a corpi di Lewy, in sezione sagittale a sinistra e trasversale a destra.

3.2.4 Demenza Cortico-Basale (CBD)

3.2.4.1 Caratteristiche cliniche e fisiopatologiche

La Degenerazione Corticobasale (CBD) è una patologia neurodegenerativa rara ad insorgenza negli over 60, caratterizzata dal punto di vista clinico da segni e sintomi progressivi in ambito di coordinamento motorio, rigidità, disturbi del linguaggio, della parola, della vista, delle capacità cognitive di ragionamento e memoria.

Attualmente si utilizza il termine di sindrome corticobasale (CBS) per descrivere l'entità clinica "canonica" associata alla CBD, tenendo conto che molti casi di CBS non sono

associati alla neuropatologia della CBD e viceversa. La sindrome clinica della CBS è stata associata alla malattia di Alzheimer, alla PSP, alla CBD, alla malattia a corpi di Lewy e raramente alla patologia prionica.

Nonostante le numerose revisioni dei criteri diagnostici, la previsione e diagnosi della neuropatologia della CBD si è dimostrata infatti una sfida per i clinici, con la corretta definizione della CBD prima della morte solo nel 56% dei casi.

Per soddisfare i criteri clinici più recenti per una probabile CBS, un paziente deve avere una presentazione asimmetrica con due dei seguenti sintomi motori: rigidità o acinesia degli arti, distonia o mioclono dell'arto; nonché due dei seguenti sintomi corticali superiori: aprassia oro-buccale o dell'arto, deficit sensoriale corticale o fenomeni di arto estraneo. Sebbene l'asimmetria si verifichi con la CBD, i dati hanno dimostrato che la CBD non ha una probabilità maggiore di essere asimmetrica rispetto a qualsiasi altra condizione neurodegenerativa.

In genere, i pazienti si presentano per la prima volta con una disfunzione comportamentale, linguistica o esecutiva che fanno sospettare una bvFTD o una nfvPPA. In seguito, manifestano la disfunzione motoria, spesso parkinsonismo con rigidità assiale. L'assenza di sintomi motori precoci non dovrebbe comunque escludere la CBD.

Un segno classico della CBS è il *fenomeno dell'arto estraneo*, che di solito si verifica in un solo braccio, ne sono state descritte diverse varianti. L'arto colpito non obbedisce ai comandi del paziente e assume posizioni involontarie, compresa l'elevazione.

3.2.4.2 CBD nel neuroimaging

La **risonanza magnetica** è associata a una maggiore atrofia posteriore nella CBS associata alla patologia di Alzheimer e vi è una maggiore atrofia frontale associata alla patologia tau del CBD. L'atrofia dorsale può aiutare a prevedere la sottostante patologia tau CBD 4R, soprattutto nei casi che si presentano come bvFTD.

Per quanto riguarda la **PET** non esistono biomarcatori specifici che consentano di prevedere la patologia della CBD.

Nei pazienti che soddisfano i criteri CBS, l'attuale tecnologia di scansione PET e i biomarcatori del liquor possono identificare i pazienti con patologia di Alzheimer e quelli considerati negativi all'amiloide possono essere considerati probabilmente affetti da neuropatologia CBD 4R.

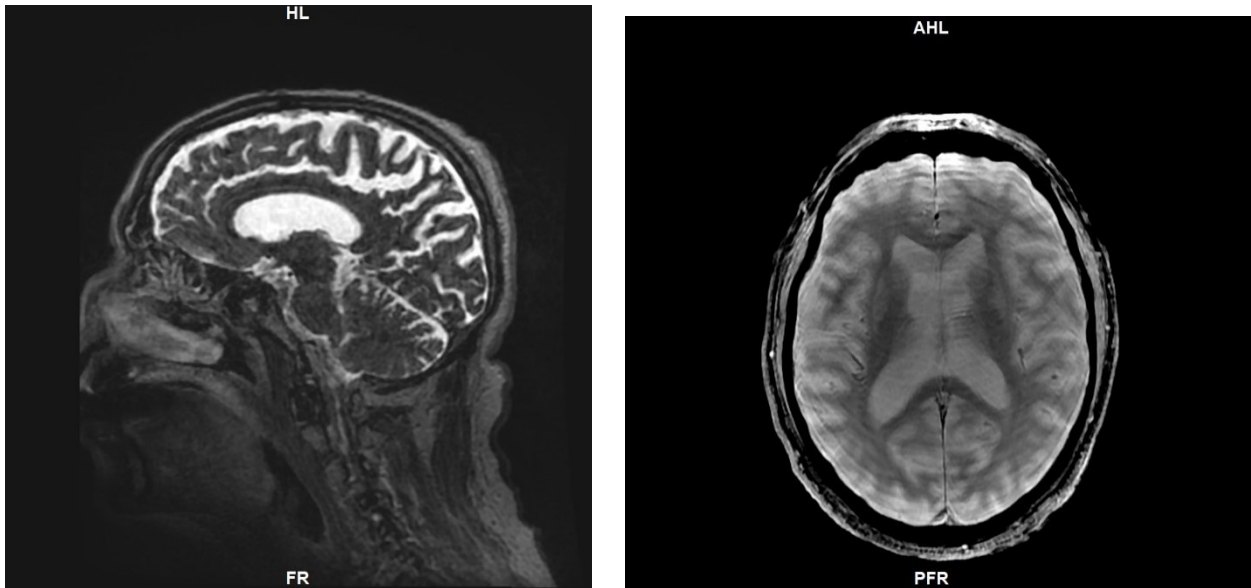


Figura 14: Immagini acquisite tramite PET/RM di Risonanza magnetica, paziente affetto da Demenza Cortico-basale.

3.2.5 Mild cognitive impairment (MCI)

3.2.5.1 Caratteristiche cliniche e fisiopatologiche

Il Mild Cognitive impairment, o lieve deterioramento cognitivo (MCI) rappresenta una fase di transizione tra un invecchiamento sano e la demenza e colpisce il 10-15% della popolazione di età superiore ai 65 anni.

In generale, la diagnosi di MCI si effettua su una persona con disturbi cognitivi e applicando dei test neurologici che evidenziano una lieve compromissione. La

fenomenologia del MCI comprende una minore qualità della vita, maggiori sintomi di depressione e strategie di coping evitanti, incluso il ritiro dall'impegno sociale.

Il MCI è un'entità patologica molto eterogenea, e si classifica in base al deficit cognitivo sottostante (amnesico o non amnesico) o al numero di domini interessati (singolo o multiplo). Causa di questa diversità tra un sottoinsieme e l'altro è senza dubbio anche la sua patogenesi, da cui devono essere escluse cause secondarie come depressione, farmaci, uso di alcol e malattie mediche croniche. Dal punto di vista fisiopatologico le basi neurobiologiche comuni sono ipoperfusione e ipometabolismo nelle cortecce temporoparietali, atrofia del lobo temporale mediale in particolare nelle cortecce rinali, proteina tau elevata e tau fosforilata e diminuzione dell'A β 42 nel liquido cerebrospinale e nel cervello deposizione di A β 42.

Prevedere se non addirittura prevenire la progressione da MCI a demenza, ridurrebbe profondamente la prevalenza e i costi della Demenza. I criteri diagnostici per il MCI sottolineano sempre più la necessità di biomarcatori positivi per rilevare l'AD preclinico. Riprendendo la classificazione clinica di MCI, la forma amnesica (aMCI) in particolare, è stata considerata uno stadio precoce della malattia di Alzheimer (AD).

A livello terapeutico come per le altre demenze, le opzioni sono ben poche e spesso sintomatiche. Nonostante la mancanza di prove per la loro efficacia sono spesso prescritti per il MCI gli inibitori della colinesterasi. Approcci non farmacologici come esercizio e dieta sono promettenti per aumentare la riserva cognitiva, e sembrano efficaci anche i programmi psicoeducativi di gruppo che insegnano strategie pratiche di memoria.[49]

3.2.5.2 MCI nel neuroimaging

Come detto precedentemente, l'entità patologica del Mild cognitive impairment è eterogenea, poco specifica e si sottoclassifica in più insiemi accomunati dalla clinica, che riflette spesso anche l'area più interessata dalla neurodegenerazione.

Molti studi sono volti a studiare l'imaging del MCI non come entità a sé ma in relazione ad altre demenze, soprattutto quella di Alzheimer, per evidenziarne le potenziali correlazioni attuali o future[50]. Oppure, se viene indagato solo l'MCI si cerca di definire le sue sottoclassificazioni (amnesico /non amnesico, singolo/multiplo), per

prevederne la progressione[51]. In generale gli studi di neuroimaging sul MCI sono volti a due principali obiettivi: capire se il MCI progredirà in Demenza, e nel caso in quale Demenza.

La RM e la PET giocano anche qua un ruolo fondamentale e complementare alla clinica, ognuna concentrandosi su aspetti diversi.

La RM ha evidenziato per tutte le condizioni di MCI una notevole perdita di sostanza grigia a livello frontale e temporale, atrofia nella corteccia olfattiva primaria e in alcune strutture del sistema colinergico del prosencefalo basale.

In relazione all'AD è stata trovata una correlazione specifica con l'MCI amnesico (aMCI) con caratteristica specifica quale aumento del carico di amiloide: l'aMCI presenta un'atrofia predominante nel giro temporale superiore, nell'ippocampo sinistro e nelle regioni frontoparietale mesiale, mentre il gruppo AD mostra un'atrofia più estesa nella regione limbica (in particolare il giro paraippocampale, l'ippocampo bilaterale e l'amigdala), neocorteccia temporale e precuneus.

Il MCI non amnesico (naMCI) invece non ha evidenziato alcuna caratteristica specifica correlabile all'AD, presenta anomalie di neuroimaging simili o leggermente meno pronunciate rispetto all'AD, ma essendo una degenerazione a partenza dal lobo frontale e temporale si dimostra più associato alla demenza vascolare e frontotemporale[51].

Oltre agli studi volumetrici, la RM è stata utilizzata anche per analisi più specifiche, come DTI e DWI. Un dato interessante emerso dalla valutazione qualitativa degli studi DTI è che quasi tutti gli studi hanno riportato un'alterazione significativa della microstruttura della sostanza bianca sotto forma di anisotropia frazionale più bassa o di valori di diffusività più elevati.

Il DWI può contribuire alla diagnosi differenziale di MCI e AD come metodo di imaging non invasivo che consente la misurazione delle temperature del liquido cerebrospinale[52].

L'imaging molecolare con tomografia a emissione di positroni (PET) consente la visualizzazione e il monitoraggio in vivo dei cambiamenti fisiopatologici nell'MCI e nell'AD. La PET è una metodologia molto promettente per la diagnosi differenziale e nuovi bersagli sfruttati in questo imaging potrebbero anche servire come biomarcatori di

interventi terapeutici mirati che modificano la malattia. I biomarcatori come amiloide, tau e microglia, soprattutto se utilizzati in combinazione, suggeriscono un approccio alternativo nello studio del processo patologico. Questi marker biologici consentono un'accurata stratificazione dei pazienti in base ai loro rischi di progressione in Demenza, soggetto di grande interesse per la cura dei pazienti e gli studi clinici.

Nel MCI in particolare, la tau elevata può essere identificata utilizzando la PET nella corteccia entorinale, risultando un promettente biomarcatore[53].

In conclusione, la valutazione dell'MCI si basa molto sul neuroimaging per prospettive future ma è sempre accompagnata dallo screening cognitivo e sulla valutazione neuropsicologica. Il bisogno di test cognitivi standardizzati per capitalizzare le recenti scoperte nelle neuroscienze cognitive sono più che mai urgenti, e porterebbero a misure più sensibili nella comprensione del MCI.

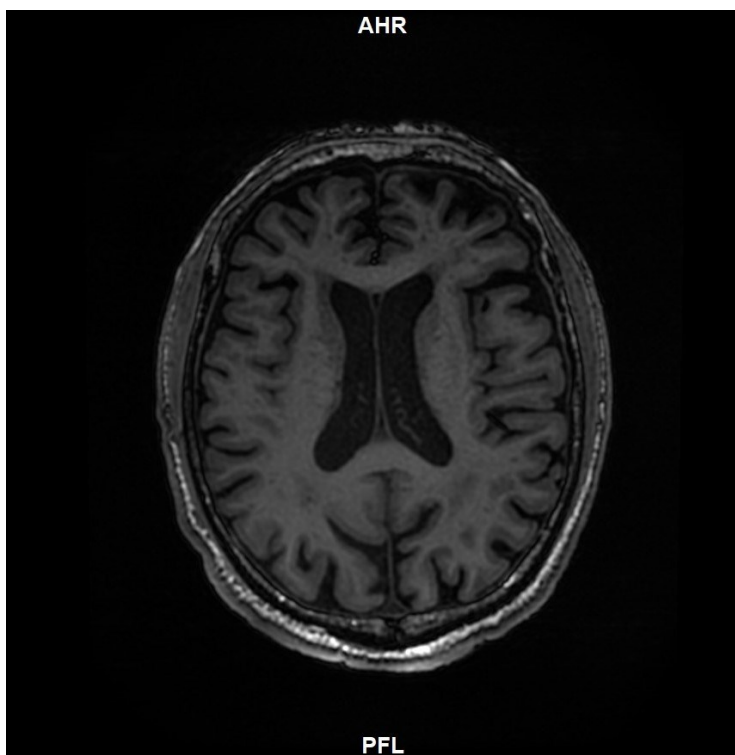


Figura 15: Risonanza magnetica di un paziente incluso nello studio con MCI, immagine acquisita tramite PET/RM.

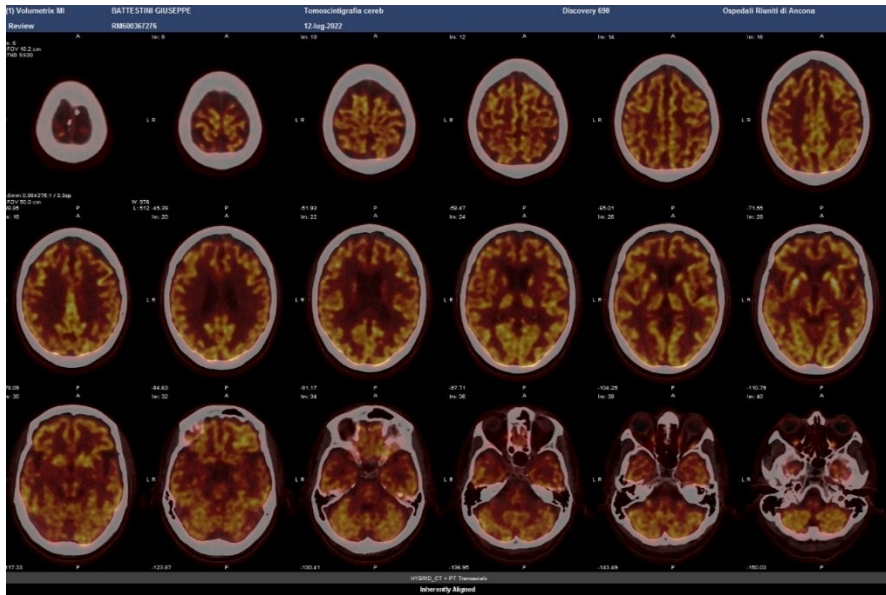


Figura 16: Studio PET dello stesso paziente della Figura 16 con MCI (immagine acquisita sempre tramite PET/RM).

LO STUDIO

1. Obiettivo dello studio

Le Demenze sono un insieme eterogeneo di patologie neurologiche su base degenerativa, dai limiti ancora incerti in senso diagnostico, terapeutico e prognostico. La radiologia si è dimostrata un elemento cardine nella loro classificazione, a complemento delle caratteristiche cliniche.

In questo quadro la PET/RM risulterebbe avere un ruolo cruciale nella definizione di queste patologie, in quanto connubio di un'analisi sia strutturale, tramite le immagini di risonanza magnetica, che funzionale, tramite le acquisizioni PET.

Inoltre, il campo radiologico si è dimostrato terreno particolarmente fertile per la branca emergente di Machine learning in ambito medico. La grande quantità di informazioni acquisite può essere sfruttata per l'addestramento di nuove IA, con gli obiettivi più disparati.

Va da sé che, con la disponibilità presso l'AO Ospedali Riuniti Torrette di Ancona, di una tecnologia d'elezione come la PET/RM per lo studio delle Demenze e la predisposizione dei dati neuroradiologici all'addestramento di un'IA, nasce l'interesse a sviluppare un sistema artificiale di classificazione per questa patologia neurodegenerativa.

Lo studio si pone quindi l'obiettivo di sfruttare i dati acquisiti grazie a questa macchina ibrida PET/RM per addestrare un'intelligenza artificiale a riconoscere e distinguere tra loro le varie Demenze, con un'accuratezza significativa (>70%).

Nello specifico sono inclusi nello studio i seguenti stati di Demenza:

- La malattia di Alzheimer (AD)
- La demenza frontotemporale (FTD)
- La demenza a corpi di Lewy (LBD)
- La demenza corticobasale (CBD)
- La demenza Semantica (SD)

- Mild cognitive impairment (MCI)

3 Materiali e Metodi

Lo studio in questione ha coinvolto più figure professionali per la poliedricità delle tecniche utilizzate. Chiaramente il Neuroradiologo e Tecnico radiologo per l'acquisizione e interpretazione dell'imaging PET/RM, Il neurologo per il reclutamento e follow-up dei pazienti affetti da Demenza, il Medico Nucleare per la parte PET dell'esame, Il Fisico per l'addestramento dell'IA, e tutto il personale infermieristico e sanitario necessario alla preparazione del paziente ed esecuzione dell'esame.

2.1 Reclutamento dei pazienti

In questo studio sono stati coinvolti **55 pazienti** arruolati dalla Clinica Neurologica degli Ospedali Riuniti delle Marche di Ancona, per eseguire la scansione PET/RM. I criteri di inclusione di tali pazienti erano inizialmente la diagnosi (o sospetto diagnostico) e follow up di malattia neurodegenerativa, che si sono successivamente ristretti alla sola diagnosi (o sospetto) e follow up di Demenza.

La diagnosi (o sospetto diagnostico) di Demenza è avvenuta sulla base di anamnesi, esame obiettivo neurologico, esami ematochimici per l'esclusione di cause secondarie, e valutazione neuropsicologica tramite test specifici (quali il Minimal State examination o MMSE).

Date le premesse, inizialmente sono stati inclusi nello studio 55 pazienti con malattie neurodegenerative, con diagnosi o sospetta diagnosi di Demenza, sottoposti all'esame PET/REM nel periodo da Giugno 2022 a Marzo 2023. Di questi, 8 pazienti si sono dimostrati poco o affatto collaboranti, non garantendo l'acquisizione dei dati necessari. Sono poi stati esclusi 9 pazienti che si sono rivelati non affetti da Demenza ad esame eseguito. Dei 36 pazienti rimasti altri 4 sono stati esclusi per mancanza dei corretti dati radiologici necessari, arrivando ad un campione finale di **33 pazienti**. Il campione presenta 13 Femmine (F) e 20 Maschi (M), di età media 74,5 anni \pm 5 anni, di cui 9 AD (27,3%), 7 LBD (21,2%), 7 MCI (21,2%), 6 DFT (18,2%), 3 CBD (9,1%) e 2 SD (6,1%).

2.2 Preparazione del paziente

Il paziente i giorni prima dell'esame viene istruito sulle modalità di esame, le tempistiche e le raccomandazioni da rispettare.

In particolare, per la PET al paziente è richiesto un digiuno di 6 ore, unitamente ad una buona idratazione. Questo per mantenere la glicemia in un range controllato <160 mg/dl che non interferisca con la captazione del radiofarmaco. Se il paziente è diabetico ci sono altri valori di riferimento specifici. Al paziente è inoltre raccomandato di non compiere sforzi fisici importanti ed evitare di assumere alcolici ed eccessivi carboidrati (Es. pane, riso, pasta patate e dolci) il giorno che precede l'indagine.

La Risonanza magnetica invece non richiede preparazioni dietetiche o comportamentali specifiche aggiuntive nelle ore precedenti all'esame.

Il giorno dell'esame, prima di qualsiasi somministrazione, al paziente viene fatta un'anamnesi approfondita, fisiologica, antropometrica (Altezza, peso), patologica prossima e remota, e verificate tutte quelle condizioni che potrebbero compromettere il buon esito dell'esame ma soprattutto la salute del paziente. In particolare, le allergie o precedenti reazioni a mezzi di contrasto o materiali metallici che potrebbero interferire con la risonanza magnetica e/o danneggiarsi (Pacemaker, protesi, dispositivi acustici ecc.). Viene infine acquisito il consenso informato.

2.3 Esecuzione dell'esame PET/RM

Per l'esecuzione dell'esame di PET/RM encefalo, la data fissa dedicata a questo esame era per ogni paziente il martedì mattina (turni dalle 8.30 circa alle 13.30), consentendo lo studio di massimo 3 pazienti settimanali, tra cui i portatori di Demenza, inclusi in questo studio.

La parte PET dell'esame richiede la somministrazione endovenosa del radiofarmaco 18-FDG. Viene quindi allestito un accesso venoso, e dopo aver confermato un valore nel range stabilito della glicemia, si prosegue all'iniezione.

Dall'iniezione il paziente attende circa 40 minuti per la distribuzione del radiofarmaco, in una sala apposita dedicata, in un lettino e con luce soffusa. Terminato il periodo di

attesa al paziente è chiesto di svuotare la vescica per ridurre la quantità di 18-FDG nell'apparato urinario.

Prima di proseguire con l'acquisizione e l'accesso alla sala magnetica si scongiura la presenza di ogni materiale ferromagnetico indossato del paziente (cerniere, zip, gioielli, piercing, orologi ma anche protesi dentarie, apparecchi acustici ecc.), che si chiede al paziente di riporre in appositi armadietti, a debita distanza dalla macchina. Si forniscono al paziente dei tappi per le orecchie per attenuare il rumore e a protezione dai forti suoni emessi dalla macchina.

Il paziente viene quindi posizionato supino sul lettino del tomografo PET/RM, con una bobina (casco) posizionata sul capo per la ricezione del segnale. Il tempo di acquisizione delle immagini è di circa 50 minuti.

Alcuni pazienti si sono dimostrati non collaboranti per tutto o parte del periodo di acquisizione, rendendo necessaria, quando possibile, la ripetizione della procedura in un secondo momento.

Concluso il test si raccomanda al paziente per l'intera giornata dell'indagine di evitare di rimanere a lungo in stretto contatto (meno di un metro di distanza) con bambini piccoli (specie nei primi anni di vita) o donne gravide.

2.4 Acquisizione dei dati per l'addestramento dell'IA

Una volta eseguito l'esame tramite la macchina PET/RM si è proseguito ad organizzare i dati per ogni singolo paziente. Oltre ai dati anamnestici, questa tecnologia ibrida ha consentito l'acquisizione contemporanea di dati sulla captazione di 18-FDG, indice del metabolismo cerebrale, integrati ai dati volumetrici della risonanza magnetica. Sono stati quindi organizzati i seguenti dati ordinati in un database (*Figura 17-18-19-20*):

- **Dati Anamnestici e clinici:** dall'anamnesi pre-procedurale e dalla cartella clinica della SOD di Neurologia, quali
 - Età,
 - Sesso,
 - Diagnosi neurologica e/o quesito diagnostico

- Minimal State Examination (MMSE)
- Dati della **PET**: Si sono raccolti i dati ottenuti dalla PET/RM sulla captazione di 18-FDG tramite il sistema CORTEX. Le immagini PET ottenute sono state ricostruite con algoritmo Q-Clear (QC), preferibile rispetto all'algoritmo VPFX per un miglior contrasto e meno suscettibile agli artefatti da movimento. La captazione del radiofarmaco, indice indiretto di funzionalità cerebrale, non è stata analizzata dalla macchina direttamente in tutta l'area cerebrale ma viene eseguita un'analisi più mirata, di volta in volta in un'area cerebrale specifica. Il software individua 26 aree cerebrali standard, uguali per ogni paziente, a cui ad ognuna attribuisce un valore di z-score sulla base della captazione del radiofarmaco. Lo z-score rappresenta il numero di deviazioni standard di ciascun valore rispetto alla media: tanto più lo z-score si discosta dallo 0, sia in senso positivo che negativo, tanto più la captazione di radiofarmaco si discosta significativamente dal valore di normalità. L'ipo o iper-captazione rappresentata dal z-score potrebbe avere un correlato patologico significativo. Le 26 aree cerebrali standardizzate sono:
 - Prefrontale Laterale (dx e sx)
 - Prefrontale Mediale (dx e sx)
 - Sensitivo-motoria (dx e sx)
 - Cingolato anteriore (dx e sx)
 - Cingolato posteriore (dx e sx)
 - Precuneo (dx e sx)
 - Parietale superiore (dx e sx)
 - Parietale inferiore (dx e sx)
 - Occipitale Laterale (dx e sx)
 - Corteccia visiva primaria (dx e sx)
 - Temporale Laterale (dx e sx)
 - Temporale Mediale (dx e sx)
 - Cervelletto (dx e sx)

Il software CORTEX analizza la distribuzione del 18-FDG senza però tenere conto di caratteristiche paziente specifiche, o di zone di atrofia che il sistema

non riconosce. Proprio per compensare questa lacuna si rende necessaria una contemporanea analisi morfologica, esigenza a cui risponde l'analisi di RM.

- Dati della **Risonanza Magnetica**: I dati PET sono stati quindi integrati da quelli volumetrici della risonanza magnetica tramite il software QuantiB. Le scansioni utilizzate per l'estrazione dei dati è quella Assiale pesata in BRAVO T1 (Ax 3D T1 BRAVO) e Flair Hs (sagittale). Per ogni paziente si è collezionato il valore in cm^3 di:
 - Sostanza Bianca (WM)
 - Sostanza Grigia (GM)
 - Fluido cerebrospinale (CSF)
 - Volume totale dell'Encefalo (EN)

Per garantirne l'anonimato e facilitare l'acquisizione dei risultati ad ogni paziente è stato associato un numero.

Durante questa fase alcuni pazienti sono stati esclusi per l'assenza di dati nel Server, e rendere omogeneo il campione.

Paziente	Anonimo 1	Anonimo 2	Anonimo 3	Anonimo 4	Anonimo 5	Anonimo 6	Anonimo 7	Anonimo 8
Età (anni)	73	88	82	72	67	85	83	75
Sesso	M	F	F	M	F	M	F	M
Prefrontal Lateral R	-1,45	0,78	-1,38	-1,48	-1,77	-0,07	-1,16	-3,06
Prefrontal Lateral R	-1,75	-0,42	-1,56	-4,8	-2,99	-0,44	-0,34	-1,49
Prefrontal Medial R	-2,27	0,01	-0,09	-0,88	-1,38	-1,77	-0,71	-3,34
Prefrontal Medial L	-2,37	-0,34	-0,31	-3,08	-2,21	-1,22	0,24	-0,7
Sensorimotor R	-1,12	-0,03	0,8	1,56	-0,26	-1,57	1,31	-3,04
Sensorimotor L	-0,92	-0,48	0,27	0,32	-1,54	-1,45	0,98	-0,91
Anterior Cingulate R	-2,95	-0,81	0,26	-3,56	-0,9	-0,88	-3,45	-2,11
Anterior Cingulate L	-0,58	-0,97	0,17	-4,66	-1,54	-0,94	-3,63	-0,61
Posterior Cingulate R	-0,58	-0,28	-2,24	-5,11	-2,42	-3,07	-3,01	-2,64
Posterior Cingulate L	-0,53	-1,29	-2,11	-5,7	-2,91	-2,91	-3,39	-1,04
Precuneus R	-0,46	-0,81	-4,03	-2,64	-1,99	-4,69	-0,1	-4,37
Precuneus L	-1,11	-2,63	-3,58	-3,78	-2,63	-3,79	-0,35	-1,65
Parietal Superior R	0,07	-1,6	-2,22	-1,01	-2,36	-3,71	1,04	-6,04
Parietal Superior L	-0,24	-2,36	-2,44	-2,29	-3,19	-3	-0,41	-2,23
Parietal Inferior R	-0,35	-0,64	-2,81	-3,18	-3,09	-2,66	-0,84	-5,7
Parietal Inferior L	-1,03	-3,54	-3,29	-5,27	-4,06	-2,52	-1,18	-2,63
Occipital Lateral R	1,04	0,24	-2,67	-0,05	-0,29	-2,61	2,62	-0,25
Occipital Lateral L	0,74	-2,06	-2,94	-1,55	-1,82	-2,88	1,87	0,83
Primary Visual R	-0,47	1,31	-2,36	0,29	1,03	-2,53	2,28	2,37
Primary Visual L	0,19	-0,5	-2,24	0,75	0,71	-3,22	1,64	1,7
Temporal Lateral R	-0,05	-1,02	-2,14	-2,68	-2,42	-0,67	-0,01	-4,06
Temporal Lateral L	0,01	-4,3	-2,45	-5,43	-3,68	-1,04	-0,36	-1,69
Temporal Mesial R	0,51	-2,5	0,28	-1,6	-0,25	-1,4	-1,85	-2,96
Temporal Mesial L	0,61	-4,45	0,47	-3,81	-1,42	-3,34	-3,79	-0,74
Cerebellum Whole	-0,64	0,32	-1,74	0,15	-1,55	-1,69	-0,96	-2,13
WM (cm3)	371	467	402	494	523	465	395	534
GM (cm3)	565	511	564	582	522	550	577	503
CSF (cm3)	380	384	321	482	401	366	414	414
EN (cm3)	936	979	966	1076	1045	1015	972	1037
Paziente	Anonimo 9	Anonimo 10	Anonimo 11	Anonimo 12	Anonimo 13	Anonimo 14	Anonimo 15	Anonimo 16
Età (anni)	66	76	75	64	74	79	79	77
Sesso	M	F	F	F	M	F	F	F
Prefrontal Lateral R	-1,86	-3,35	-0,52	-3,84	-2,17	-1,52	-1,77	-0,04
Prefrontal Lateral R	-2,41	-2,24	-1,69	-5,08	-1,74	-2,5	-1,59	-0,4
Prefrontal Medial R	-1,54	-3,1	-1,25	-3,53	-2,75	-1,5	-1,73	0,09
Prefrontal Medial L	-1,68	-1,88	-2,09	-3,49	-1,83	-2,55	-1,6	-0,04
Sensorimotor R	-0,96	-1,1	-0,21	-2,46	-1,3	-1,23	-1,34	0,67
Sensorimotor L	-1,37	-0,33	-0,77	-2,91	-1,11	-1,43	-1,62	1,04
Anterior Cingulate R	-0,84	-1,76	-2,32	-2,86	-1,9	-1,51	-0,72	0,31
Anterior Cingulate L	-1,01	-1,72	-2,29	-3,17	-1,41	-2,1	-0,54	-0,06
Posterior Cingulate R	-1,15	-2,53	-0,94	-4,57	-1,99	-1,64	-1,69	0,01
Posterior Cingulate L	-1,29	-1,14	-0,94	-5,1	-1,84	-2,61	-1,39	-0,35
Precuneus R	-1,69	-3,71	-0,43	-4,82	-1,8	-2,43	-2,8	-0,24
Precuneus L	-2,07	-1,22	0,28	-5,68	-1,08	-2,98	-1,91	-0,86
Parietal Superior R	-1,55	-2,91	0,38	-3,38	-1,88	-0,52	-1,72	-1,43
Parietal Superior L	-1,93	-2,05	0,21	-4,06	-0,92	-1,24	-1,6	-1,39
Parietal Inferior R	-2,02	-3,54	0,28	-4,65	-2,12	-1,35	-1,78	-0,39
Parietal Inferior L	-2,91	-1,65	-0,97	-5,83	-1,4	-1,73	-1,92	-0,93
Occipital Lateral R	-1,54	-1,07	0,62	-2,27	-1,16	-0,53	-1,12	0,37
Occipital Lateral L	-2,32	0,21	0,44	-2,9	-0,8	-0,95	-1,24	0,39
Primary Visual R	-1,64	0,82	0,26	-1,14	-1,23	-0,52	-1,14	0,03
Primary Visual L	-1,57	1,05	-0,37	-1,14	-0,54	-1,07	-0,44	-0,17
Temporal Lateral R	-1,98	-3,74	-0,29	-3,45	-1,18	-1,6	-1,4	-0,36
Temporal Lateral L	-3,14	-2,07	-1,24	-4,74	-0,91	-2,3	-1,53	-0,79
Temporal Mesial R	-1,41	-2,72	-0,74	-1,97	-1,54	-1,99	-1,47	-0,93
Temporal Mesial L	-1,9	-0,15	-1,59	-3,44	-1,49	-3,58	-1,45	-2,24
Cerebellum Whole	-1,29	-0,45	-2,11	-1,75	-0,39	-0,37	-0,66	-1,32
WM (cm3)	481	354	364	336	460	364	406	427
GM (cm3)	653	503	564	510	615	509	635	535
CSF (cm3)	302	352	289	392	338	377	299	305
EN (cm3)	1134	857	929	846	1075	837	1041	962

Paziente	Anonimo 17	Anonimo 18	Anonimo 19	Anonimo 20	Anonimo 21	Anonimo 22	Anonimo 23	Anonimo 24
Età (anni)	69	83	69	71	59	79	71	67
Sesso	M	M	F	F	M	M	F	M
Prefrontal Lateral R	0,09	-2,57	-0,27	-2,07	-1,62	-1,28	-2,96	-2,04
Prefrontal Lateral R	0,25	-2,4	-1,12	-3,18	-0,61	-2,19	-3,29	-2
Prefrontal Medial R	-0,68	-1,76	-0,52	-3,06	-2,19	-2,96	-2,62	-2,25
Prefrontal Medial L	-0,62	-1,29	-0,72	-2,99	-1,31	-4,04	-2,63	-2,21
Sensorimotor R	0,21	-1,39	0,15	-1,43	-2,13	-3,84	-1,49	-0,86
Sensorimotor L	0,19	-1,34	-0,02	-2,26	-1,55	-4,85	-1,5	-0,72
Anterior Cingulate R	-1,05	-1,65	-0,59	-2,44	-1,99	-2,57	-1,22	-1,5
Anterior Cingulate L	-0,45	-1,14	-0,72	-2,53	-1,25	-2,31	-1,42	-1,53
Posterior Cingulate R	-0,09	-2,92	-1,34	-1,7	0,33	-1,67	-2,09	-0,87
Posterior Cingulate L	0,08	-2,47	-2,23	-2,16	0,53	-1,5	-1,89	-0,99
Precuneus R	-0,09	-4,74	-1,37	-1,44	-0,63	-3,13	-2,29	-1,4
Precuneus L	-0,11	-3,54	-2,35	-1,56	-0,92	-2,72	-2,06	-0,73
Parietal Superior R	-0,06	-3,62	-1,84	-1,58	-2,03	-3,34	-2,21	-0,63
Parietal Superior L	0,41	-3,49	-2,08	-1,3	-1,63	-4,36	-1,94	-1,08
Parietal Inferior R	0,02	-3,05	-1,65	-1,13	-0,76	-1,35	-1,85	-1,3
Parietal Inferior L	0,16	-2,84	-2,54	-1,65	-0,36	-1,83	-2,19	-1,36
Occipital Lateral R	-0,48	-3,02	-1,22	-0,66	-2,47	-2,39	-2,74	-0,74
Occipital Lateral L	-0,67	-3	-1,89	-0,85	-2,03	-2,22	-2,83	-1,17
Primary Visual R	-1,27	-3,12	-1,4	-0,66	-2,42	-3,5	-3,02	-0,31
Primary Visual L	-1,87	-3,01	-0,7	-0,93	-1,71	-1,98	-3,26	-0,2
Temporal Lateral R	-0,46	-2,02	-1,57	-0,19	-1,77	-1,54	-2,56	-1,7
Temporal Lateral L	-0,62	-1,98	-2,62	-1,06	-0,53	-1,78	-2,78	-1,67
Temporal Mesial R	-1,27	-0,71	-1,27	-0,19	-1,9	-3,31	-1,66	-1,16
Temporal Mesial L	-0,81	-0,95	-2,13	-0,8	-1,22	-3,45	-1,84	-0,84
Cerebellum Whole	-1,79	-1,89	0,28	-1,33	-0,28	-2,25	-2,01	-2,49
WM (cm3)	482	561	422	405	418	454	386	407
GM (cm3)	580	633	556	633	634	588	529	594
CSF (cm3)	264	568	314	380	332	557	291	235
EN (cm3)	1062	1195	978	1037	1052	1042	915	1001

Paziente	Anonimo 24	Anonimo 25	Anonimo 26	Anonimo 27	Anonimo 28	Anonimo 29	Anonimo 30	Anonimo 31	Anonimo 32	Anonimo 33
Età (anni)	67	73	61	79	85	82	78	80	77	76
Sesso	M	M	F	M	M	M	F	M	M	F
Prefrontal Lateral R	-2,04	-1,89	-6,18	-0,16	0,53	-3,81	0,04	-0,97	-2,79	-2,5
Prefrontal Lateral R	-2	-1,67	-5,46	-1,3	0,69	-3,39	-1,07	-1,29	-2,24	-2,02
Prefrontal Medial R	-2,25	-3,48	-4,79	-0,79	0,15	-3,92	0,15	-0,67	-3,28	-2,12
Prefrontal Medial L	-2,21	-3,05	-4,14	-1,05	0,64	-3,68	-0,83	-1,19	-2,67	-1,93
Sensorimotor R	-0,86	-0,63	-4,48	-0,71	1,34	-3,36	-0,56	-0,15	-0,92	-1,98
Sensorimotor L	-0,72	-1,14	-3,8	-0,89	1,44	-3,75	-1,43	-0,81	-0,8	-1,54
Anterior Cingulate R	-1,5	-4,38	-3,35	-0,74	-0,25	-3,15	0,44	-0,58	-2,46	-1,35
Anterior Cingulate L	-1,53	-3,01	-3,05	-1,04	0,79	-2,76	-0,17	-0,79	-1,89	-0,75
Posterior Cingulate R	-0,87	-2,45	-4,13	0,35	0,69	-2,12	-0,24	-1,17	-2,25	-0,55
Posterior Cingulate L	-0,99	-1,97	-4,13	0,32	1,56	-2,12	-0,77	-1,51	-1,29	-0,51
Precuneus R	-1,4	-1,88	-5,16	0,76	0,69	-3,86	-1,1	-3,23	-2,47	-1,58
Precuneus L	-0,73	-1,05	-5,16	-0,2	1,06	-2,78	-1,73	-3,18	-1,71	-1,4
Parietal Superior R	-0,63	-0,93	-4,42	0,53	0,18	-3,64	-1,43	-1,61	-2,2	-1,28
Parietal Superior L	-1,08	-0,63	-3,65	-1	1,22	-1,82	-1,89	-0,7	-1,25	-0,27
Parietal Inferior R	-1,3	-0,82	-5,29	0,35	0	-4,43	0,36	-1,63	-2,69	-1,12
Parietal Inferior L	-1,36	-1,09	-4,44	-1,75	0,37	-3,96	-0,1	-1,84	-1,88	-1,48
Occipital Lateral R	-0,74	0,46	-4,93	-0,04	0,4	-3,23	0,17	-0,96	-0,35	0,24
Occipital Lateral L	-1,17	1,08	-4,57	-0,92	0,74	-2,62	0,06	-1,91	-1,29	-1,1
Primary Visual R	-0,31	0,45	-5,02	0,33	1,32	-2,43	1,05	-1,11	0,7	0,68
Primary Visual L	-0,2	0,87	-4,22	-0,44	1,22	-2,32	0,91	-1,39	1,08	-2,47
Temporal Lateral R	-1,7	-1,24	-4,36	-0,94	0,24	-3,13	0,23	-1,21	-2,92	-0,46
Temporal Lateral L	-1,67	-1,56	-3,37	-3	-0,04	-3,33	-0,11	-1,59	-3,01	-0,87
Temporal Mesial R	-1,16	-2,24	-2,26	-2,89	0,32	-2,88	0,66	-0,19	-2,17	-2,06
Temporal Mesial L	-0,84	-1,94	-2,67	-3,29	-0,27	-3,37	0,13	-0,81	-2,8	-1,84
Cerebellum Whole	-2,49	1,77	-2,24	0,72	0,43	-1,62	0,12	-0,47	-1,08	-0,46
WM (cm3)	407	536	480	545	441	564	425	463	438	403
GM (cm3)	594	596	613	758	619	657	585	650	571	592
CSF (cm3)	235	422	410	472	365	526	344	346	373	341
EN (cm3)	1001	1132	1093	1302	1060	1221	1011	1113	1009	995

Figura 17-18-19-20: Dataset di tutti i dati raccolti, in **giallo** i dati anamnestici (esclusione del MMSE discussa nei "Risultati"), in **verde** i dati PET e in **rosa** i dati RM. Per una questione grafica righe e colonne sono state invertite rispetto al dataset originale utilizzato nell'addestramento degli algoritmi.

2.5 L'IA

Tutti i dati ottenuti (anamnestico-clinici, PET ed RM) sono stati organizzati in un dataset unico per lo sviluppo dei modelli di IA.

Come verrà argomentato più approfonditamente nel paragrafo della Discussione (4), il campione soffre di una ridotta numerosità campionaria. Le ragioni sono riassumibili nel recente acquisto della macchina, entrata in funzione da pochi mesi, nell'acquisizione dei dati una sola volta a settimana, ma soprattutto nella specificità della patologia neurodegenerativa e la ridotta compliance dei pazienti con demenza. Dato quindi il piccolo numero di pazienti reclutati, unitamente alla disomogeneità del campione a disposizione, in attesa di nuovi pazienti e con i dati a disposizione si è fatto ricorso a tecniche di Data Augmentation per il bilanciamento del Dataset, in particolare si è utilizzato l'algoritmo SMOTE (Synthetic Minority Over-Sampling Technique)[54]. Tali metodi sono molto utilizzati in ambito medico, soprattutto quando i campioni sono ridotti, e facilitano il lavoro di classificazione degli algoritmi. È bene specificare che i dati artificiali che mette a disposizione l'algoritmo non sono semplici copie di dati preesistenti, ma hanno tra loro un certo grado di variabilità costruita attorno alla media dei pazienti reali del dataset. Il limite nel far ricorso a questa tecnica è che, se il campione non rappresenta la popolazione reale ma ha un particolare bias, questo verrà amplificato dall'algoritmo, che produrrà dei dati su una media che si discosta dalla media reale. Tuttavia, in questo studio, sulla base delle caratteristiche morfologiche e funzionali omogenee dei pazienti con AD, non si è ritenuto l'algoritmo SMOTE viziato da questo bias.

Con queste tecniche si portò il dataset a contare **50 pz.**

Tutti i dati acquisiti sono stati quindi organizzati in una tabella, dataset di addestramento per l'IA. Nella tabella ogni paziente è stato associato a 33 features (3 dati anamnestici, 26 PET e 4 RM).

Per l'addestramento e il testing dei modelli di IA si è fatto ricorso alla tecnica della *Stratified cross validation*. Tale metodo consiste nel suddividere il dataset appena costruito in n gruppi (in questo caso n=5), e l'algoritmo di volta in volta si allenerà su n-1 gruppi: il gruppo lasciato fuori verrà usato come validation test per l'algoritmo appena addestrato. Questa procedura si ripete tante volte quanti sono i gruppi, lasciando fuori

sempre un gruppo diverso. Dato che nel nostro caso i gruppi sono 5, la procedura è stata ripetuta 5 volte ($k=5$) e i risultati finali sono la media delle 5 combinazioni.

Le premesse per rendere i risultati degli algoritmi il più performanti possibili sono riassumibili in:

1. Omogeneità all'interno delle classi stabilite: più un sottogruppo presenta caratteristiche specifiche e simili tra loro più la macchina sarà in grado di distinguerle con facilità dagli altri gruppi, senza falsi positivi e falsi negativi. Di conseguenza, più i gruppi che l'IA deve classificare saranno diversi tra loro ma omogenei all'interno del gruppo, meglio l'algoritmo riuscirà nella classificazione.
2. Classificazione binaria: il numero dei gruppi in cui l'IA dovrà classificare i dati per distinguere i vari campioni sarà inversamente proporzionale alla sua performance. Una classificazione binaria, dove l'algoritmo deve distinguere tra sole due classi è sicuramente la miglior scelta in un campione limitato e dalle caratteristiche eterogenee. In questo studio si è quindi addestrata l'IA in più classificazioni sempre dicotomiche, facendo di volta in volta confrontare gli algoritmi su due classi.
3. Numerosità campionaria: i sottogruppi di classificazione devono essere equi, per consentire alla macchina una quantità di dati a disposizione equiparabile tra un gruppo e l'altro. Scegliere una classe molto rappresentata, e una classe con pochi campioni pone l'IA in difficoltà nella classificazione e poco attendibile.

Date le premesse nel nostro campione in base alle caratteristiche radiologiche si sono identificati tre principali sottogruppi: "AD" (alzheimer), "MCI" (mild cognitive impairment), "DEM" (tutte le Demenze non Alzheimer).

I classificatori programmati si sono specializzati nella distinzione tra:

- AD vs DEM
- MCI vs DEM

Sono stati testati vari modelli di supervised learning (SVM, Naive Bayes, kNN, Logistic Regression, random Forest e Neural Network) ma di questi sono stati presi in considerazione solo i più performanti, tenendo conto della loro Semplicità/complessità.

Vista la ridotta numerosità campionaria si è preferito procedere all'addestramento e test di modelli di apprendimento supervisionato. In particolare, sono stati utilizzati due algoritmi di machine learning quali:

- **Logistic regression** (il più semplice, e generalmente il primo algoritmo ad essere utilizzato negli addestramenti di IA)
- **Random Forest** (più complesso del precedente)

e un algoritmo di deep learning che sfrutta l'ottimizzatore ADAM:

- Rete neurale o **Neural Network** (tra i tre algoritmi compresi i sopracitati è il più complesso)

Per ogni algoritmo è stata costruita come indice di performance una curva ROC.

La curva ROC è uno schema grafico di classificazione binaria, con ascissa FPR (False positive Rate, indice della sensibilità, ovvero 1-specificità) e ordinata TPR (True positive Rate, indice della specificità). È lo studio quindi del rapporto tra Falsi positivi e falsi negativi, spesso utilizzata nei test diagnostici per validarne l'accuratezza.

L'area sotto la curva (AUC) che viene a crearsi in base ai risultati di classificazione definisce questa accuratezza, più il valore si avvicina ad 1 più il test è accurato nel classificare i due gruppi (AUC = 1, nessun falso positivo e nessun falso negativo, accuratezza del 100%). Un AUC di 0,5 indica un sistema in grado di classificare due gruppi al 50%, (un'attendibilità pari al lanciare una moneta): un test è ritenuto informativo quando la sua AUC è almeno pari o superiore a 0,5 (nella pratica clinica si richiede almeno lo 0,6), e non-informativo per valori inferiori a 0,5.

L'Accuratezza (ACC) di un sistema di classificazione si definisce invece come il rapporto tra la somma di True positive e True Negative e il numero totale del campione. È la metrica comunemente utilizzata per definire la validità di un sistema.

Visivamente, più la curva ROC si avvicina all'angolo in alto a sinistra del grafico più il sistema è accurato nella classificazione.

4 Risultati

Prima di procedere alla trattazione dei risultati ottenuti dagli algoritmi è bene specificare che, anche se nella costruzione del database è stato raccolto il valore dell'MMSE (ove possibile, 21 test recuperati su 33), questo dato neurologico non si è dimostrato rilevante ai fini dell'addestramento dell'IA (anche quando possibile inserirlo, questa caratteristica non aiutava la macchina a distinguere le varie classi) e quindi escluso come parametro.

Sulla base del numero dei pazienti reclutati, la distribuzione di Demenze nel campione, e le caratteristiche radiologiche, sono stati decisi i gruppi di addestramento definitivi per l'IA.

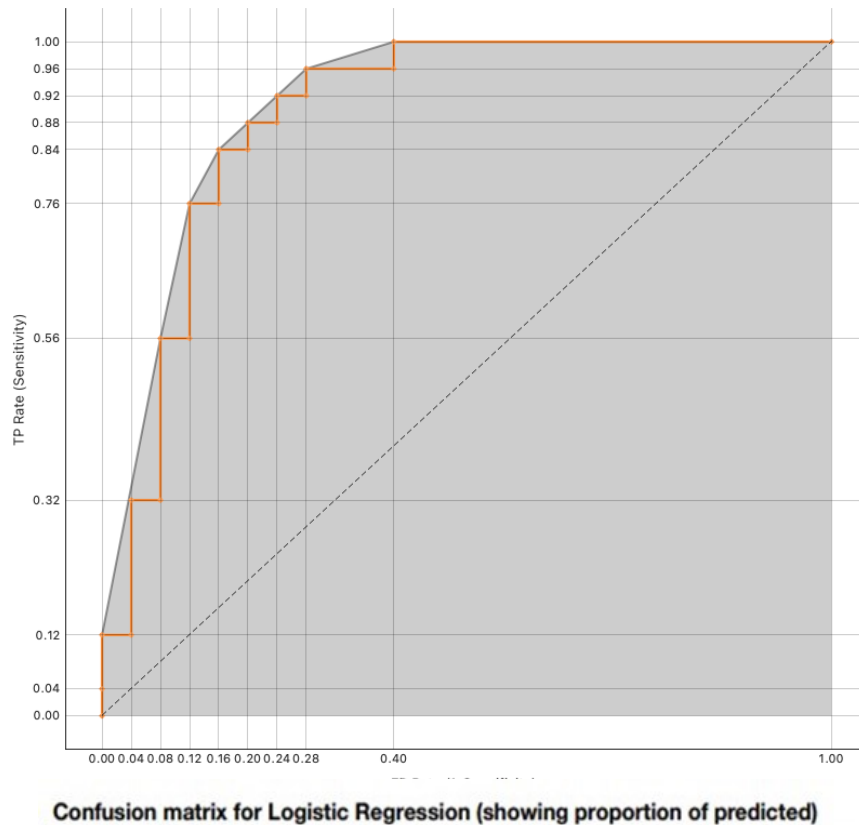
Inizialmente, essendo la demenza di Alzheimer quella più comune nella popolazione reale e nel campione, con un pattern radiologico ben definito, si sono ripartiti i pazienti in due gruppi: Alzheimer (AD), non Alzheimer (DEM – tutte le altre Demenze). Successivamente, essendo anche il gruppo MCI abbastanza numeroso e clinicamente interessante da indagare per il suo potenziale di progressione, si è considerata anche la classificazione tra quest'ultimo e tutte le altre demenze.

AD vs DEM

Dopo l'applicazione dell'algoritmo SMOTE il dataset era composto da 25 pazienti DEM (FTD, LBD, CBD, MCI, SD) e 25 pazienti AD. Gli algoritmi addestrati a classificare i dati in questi due gruppi hanno ottenuto i seguenti risultati:

Logistic Regression

Il primo algoritmo ha classificato i due gruppi con un'accuratezza dell'84% ed AUC di 0,89. Con 31 AD riconosciuti su 25, e 19 DEM identificate la sensibilità è del 77,4 % (con un 22,6% di falsi positivi, 7 casi su 31), e la specificità del 94,7 % (falsi negativi nel 5,3% dei casi 1 su 19). Risulta dunque più specifico che sensibile, distinguendo bene la malattia di Alzheimer quando presente (*Figura 21-22*).

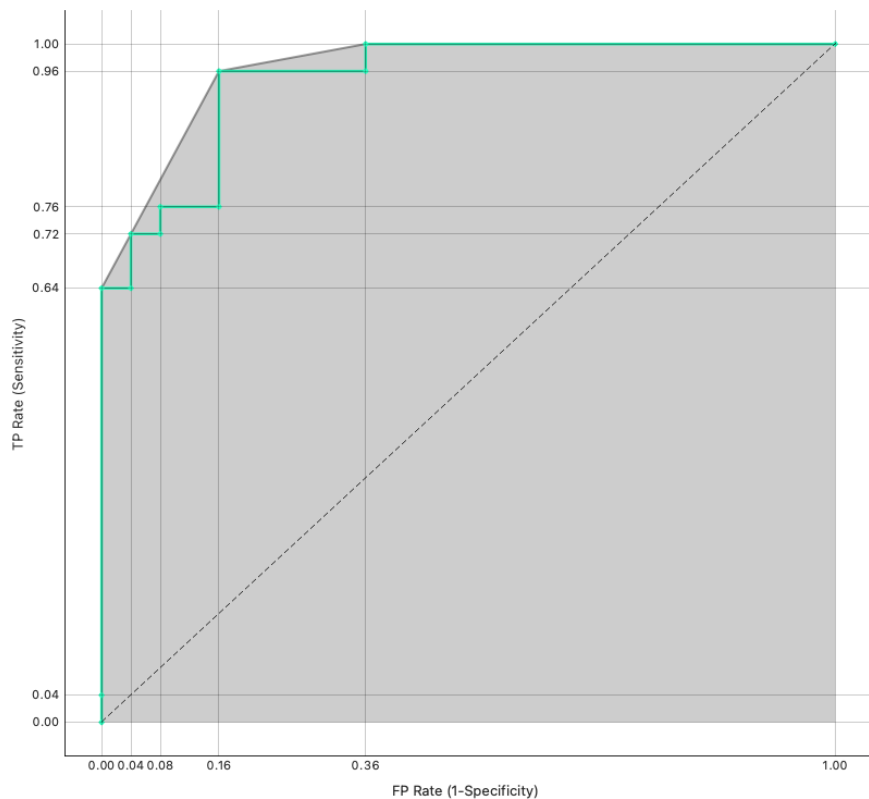


		Predicted		Σ
		Alz	Dem	
Actual	Alz	77.4 %	5.3 %	25
	Dem	22.6 %	94.7 %	25
Σ		31	19	50

Figura 21-22: AD vs DEM: Curva ROC dei risultati ottenuti con l'algoritmo Logistic Regression (sopra) Tabella di Confusion matrix con precentuali di FP, FN (in rosa) e TP TN (in blu) (sotto).

Random Forest

L'accuratezza dell'algoritmo Random Forest sale rispetto al Logistic regression all'88% con AUC di 0,95. Lo scarto tra i due gruppi infatti si riduce, e identifica 27 AD e 23 DEM, con una Sensibilità risultante di 85,2% (il tasso di falsi positivi scende al 14,8% 4 su 27) e specificità del 91,3% (falsi negativi leggermente aumentati, 8,7% 2 su 23) (Figura 23-24).



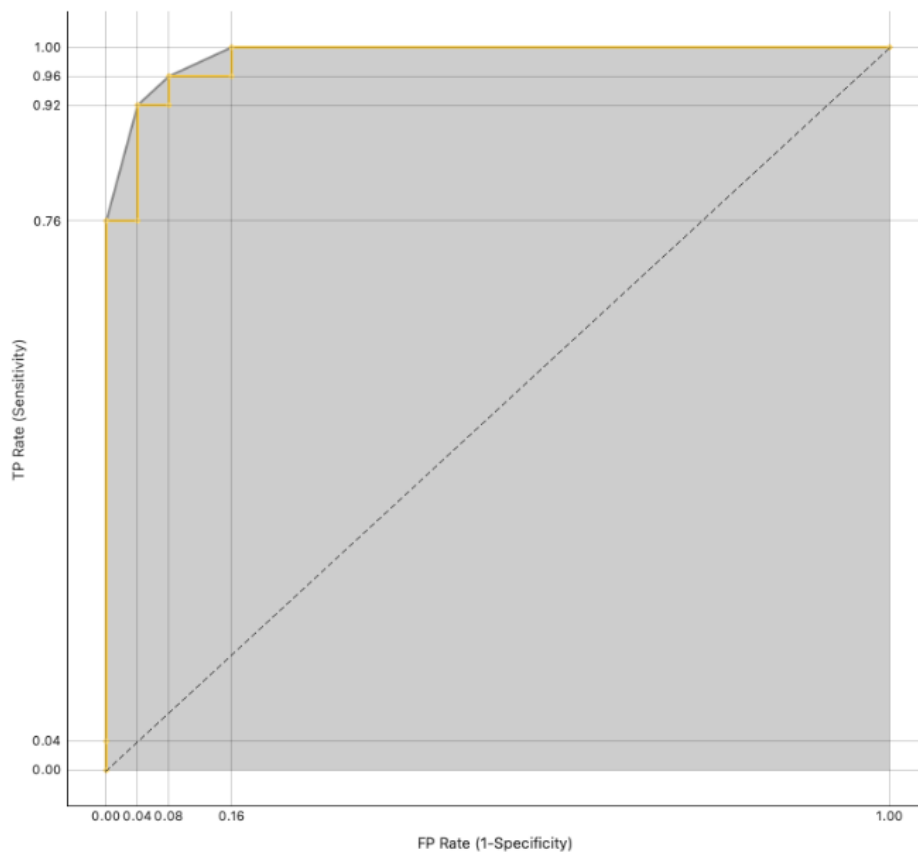
Confusion matrix for Random Forest (showing proportion of predicted)

		Predicted		Σ
		Alz	Dem	
Actual	Alz	85.2 %	8.7 %	25
	Dem	14.8 %	91.3 %	25
Σ		27	23	50

Figura 23-24: AD vs DEM: Curva ROC dei risultati ottenuti con l'algoritmo Random Forest(sopra), Tabella di Confusion matrix con precentuali di FP, FN (in rosa) e TP TN (in blu) (sotto).

Neural Network

Questo algoritmo risulta il più performante con AUC uguale a 0,98 e accuratezza del 90%. La Rete neurale ha classificato i due gruppi in 30 AD e 20 DEM, la sensibilità rispetto al random forest non è quindi aumentata (83,3% e un tasso di 16,7% di falsi positivi, 5 su 30) ma risulta molto più specifico con una specificità del 100% (nessun falso negativo) (Figura 25-26). La rete neurale riesce quindi ad escludere con certezza una demenza che non sia Alzheimer.



Confusion matrix for Neural Network (showing proportion of predicted)

		Predicted		Σ
		Alz	Dem	
Actual	Alz	83.3 %	0.0 %	25
	Dem	16.7 %	100.0 %	25
Σ		30	20	50

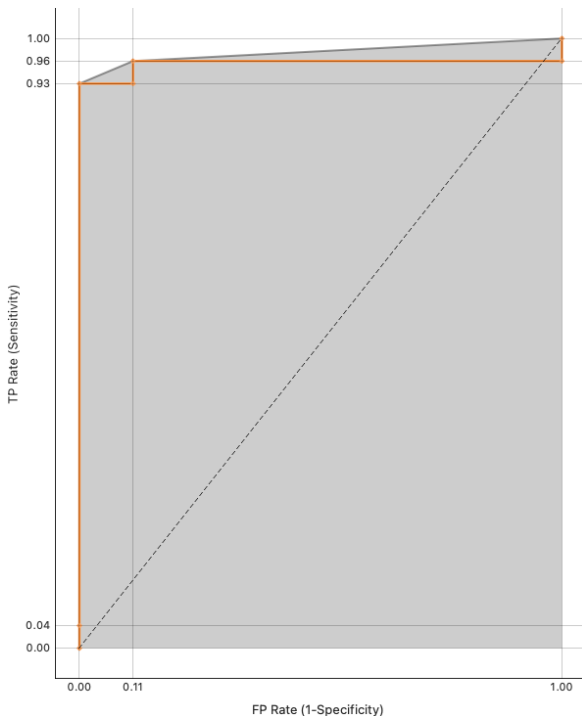
Figura 25-26: AD vs DEM: Curva ROC dei risultati ottenuti con l'algoritmo Neural Network (sopra), Tabella di Confusion matrix con percentuali di FP, FN (in rosa) e TP TN (in blu) (sotto).

MCI vs DEM

Come secondo studio di classificazione si è deciso di addestrare gli algoritmi nel riconoscimento del Mild Cognitive impairment (MCI) (25 pazienti) rispetto a tutte le altre Demenze (DEM) (25), sempre dopo applicazione dell'algoritmo di data augmentation SMOTE. Si è deciso di classificare tale Demenza per via del suo potenziale neurodegenerativo e punto di partenza per lo sviluppo di molte altre demenze.

Logistic Regression

Con un'AUC di 0,96 e un'accuratezza del 93% il primo algoritmo si mostra già ampiamente in grado di distinguere con chiarezza l'MCI, con una Sensibilità del 100%, non ci sono falsi positivi. La specificità, seppur più bassa è comunque molto valida, dell'87,1% (12,9% di falsi negativi) (Figura 27-28). L'algoritmo distingue con certezza il MCI quando presente ma a volte lo riconosce in altre Demenze.



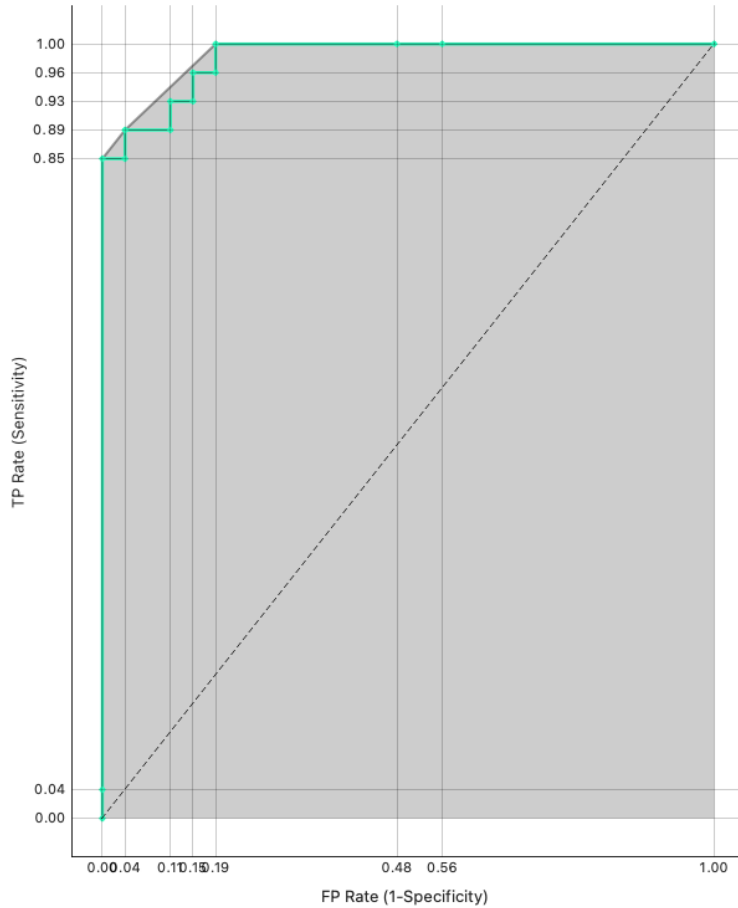
Confusion matrix for Logistic Regression (showing proportion of predicted)

		Predicted		
		All	MCI	Σ
Actual	All	100.0 %	12.9 %	27
	MCI	0.0 %	87.1 %	27
Σ		23	31	54

Figura 27-28: MCI vs DEM: Curva ROC dei risultati ottenuti con l'algoritmo Logistic Regression (sinistra) Tabella di Confusion matrix con percentuali di FP, FN (in rosa) e TP TN (in blu) (sopra).

Random Forest

Anche questo algoritmo mostra un'AUC molto elevata di 0,98 ma un'accuratezza leggermente inferiore al Logistic progression, del 90%. La sensibilità è del 95,8 % (falsi positivi 4,2%), e la specificità dell'86,7% (13,3% di falsi negativi). In questo caso il random Forest sembra aver performato peggio del Logistic Regression ma comunque con un'accuratezza molto valida sopra al 90% (Figura 29-30).



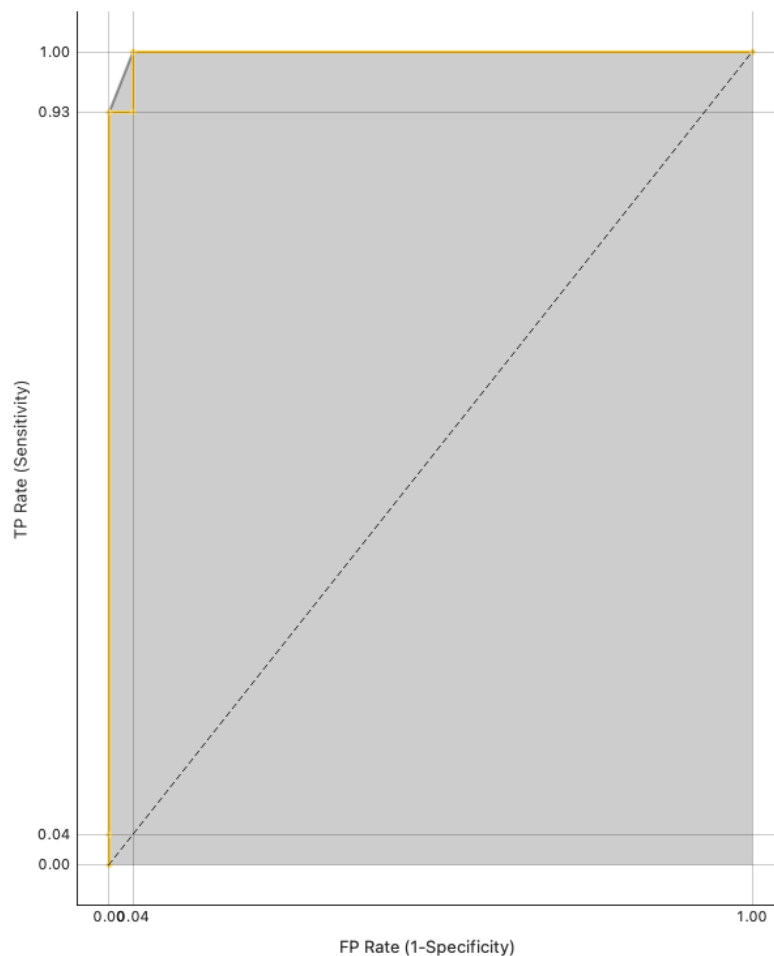
Confusion matrix for Random Forest (showing proportion of predicted)

		Predicted		
		All	MCI	Σ
Actual	All	95.8 %	13.3 %	27
	MCI	4.2 %	86.7 %	27
Σ		24	30	54

Figura 29-30: MCI vs DEM: Curva ROC dell'algoritmo Random Forest (sopra), Tabella di Confusion matrix con percentuali di FP, FN (in rosa) e TP TN (in blu) (sotto).

Neural networks

Accuratezza prossima a 1, con AUC di 0,99 e accuratezza paragonabile al Logistic Regression di 93%. Anche in questo addestramento la rete neurale si mostra la più accurata per la classificazione con una sensibilità del 100% e una specificità dell'87,1%, totale assenza di falsi positivi e un 12,9% di falsi negativi. (Figura 31-32). Risultati simili alla classificazione dell'Alzheimer rispetto a tutte le altre demenze.



Confusion matrix for Neural Network (showing proportion of predicted)

		Predicted		
		All	MCI	Σ
Actual	All	100.0 %	12.9 %	27
	MCI	0.0 %	87.1 %	27
Σ		23	31	54

Figura 31-32: MCI vs DEM: Curva ROC dell'algoritmo Neural network (sopra), Tabella di Confusion matrix con percentuali di FP, FN (in rosa) e TP TN (in blu) (sotto).

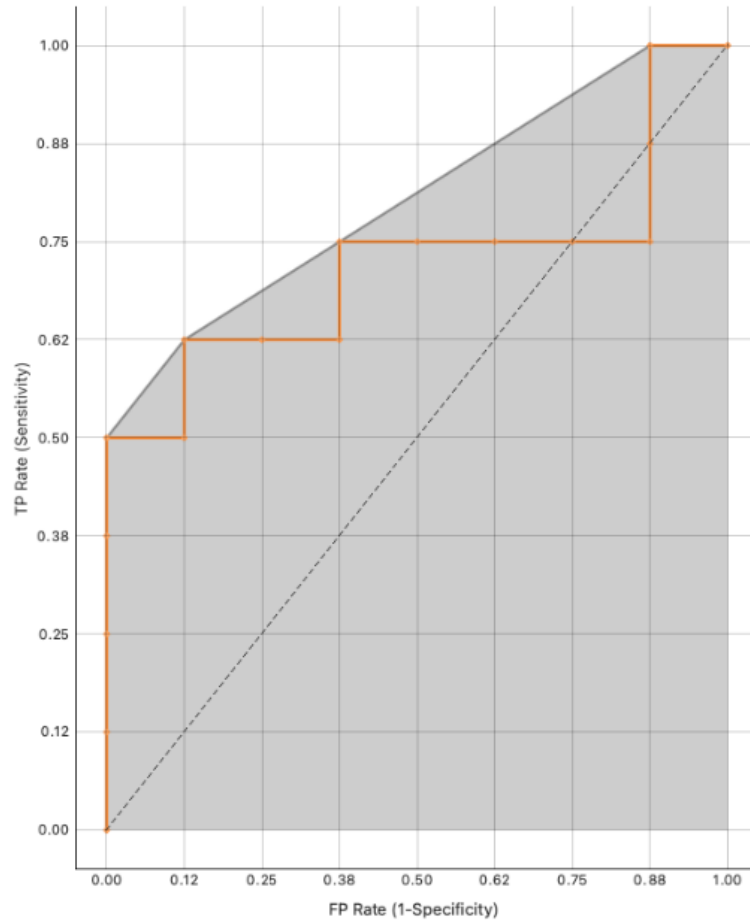
AD vs MCI

Dopo aver addestrato gli algoritmi nella classificazione di una demenza Alzheimer rispetto a tutte le altre demenze, e di una demenza MCI rispetto al resto dei pazienti con demenza con degli ottimi risultati, si è pensato di provare un'ulteriore classificazione tra AD e MCI. Il campione rispetto all'addestramento dei due casi precedenti era inevitabilmente ridotto, ma l'IA ha raggiunto comunque dei risultati non indifferenti.

In questa classificazione in particolare non è stato utilizzato il modello di *Stratified cross validation* per via del piccolo numero di pazienti, ma un sistema di *Leave-one-out*: il procedimento è simile, ma il dataset non viene diviso in gruppi, quello che era il numero di gruppi (n) è uguale al numero stesso di campioni del dataset. Di volta in volta invece di lasciare fuori un gruppo viene lasciato fuori direttamente un solo campione, addestrando l'algoritmo su tutti gli altri e testandolo infine sul campione escluso. Tale procedura viene ripetuta tante volte quante sono i campioni, escludendo ogni volta un campione diverso.

Logistic Regression

L'accuratezza nella classificazione utilizzando l'algoritmo di Logistic Regression è del 75% (e AUC = 0,72). La sensibilità rimane ottima, dell'83,3% (16,7% di falsi positivi) ma risulta poco specifico (SP 70%, falsi negativi 30%) (Figura 33-34).



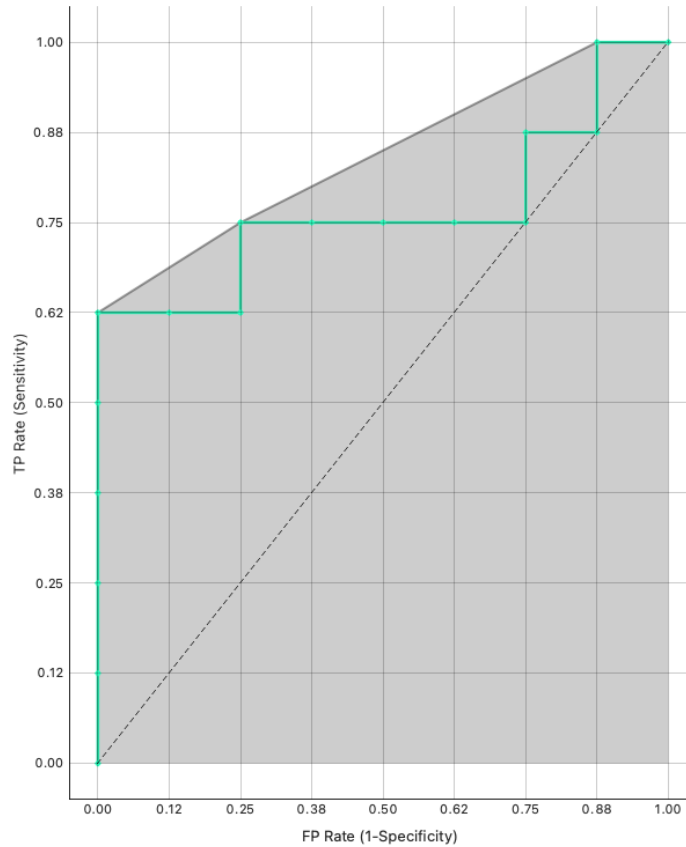
Confusion matrix for Logistic Regression (showing proportion of predicted)

		Predicted		Σ
		AD	MCI	
Actual	AD	83.3 %	30.0 %	8
	MCI	16.7 %	70.0 %	8
Σ		6	10	16

Figura 33-34: AD vs MCI: Curva ROC dei risultati ottenuti con l'algoritmo Logistic Regression (sopra) Tabella di Confusion matrix con percentuali di FP, FN (in rosa) e TP TN (in blu) (sotto).

Random Forest

L'AUC è risultata di 0,76, e l'accuratezza sale all'81%, in miglioramento rispetto al Logistic regression. Tale algoritmo è risultato molto sensibile (100%) ma poco specifico nella classificazione (SP 72,7 % con una percentuale di falsi negativi del 27,3%) (Figura 35-36).



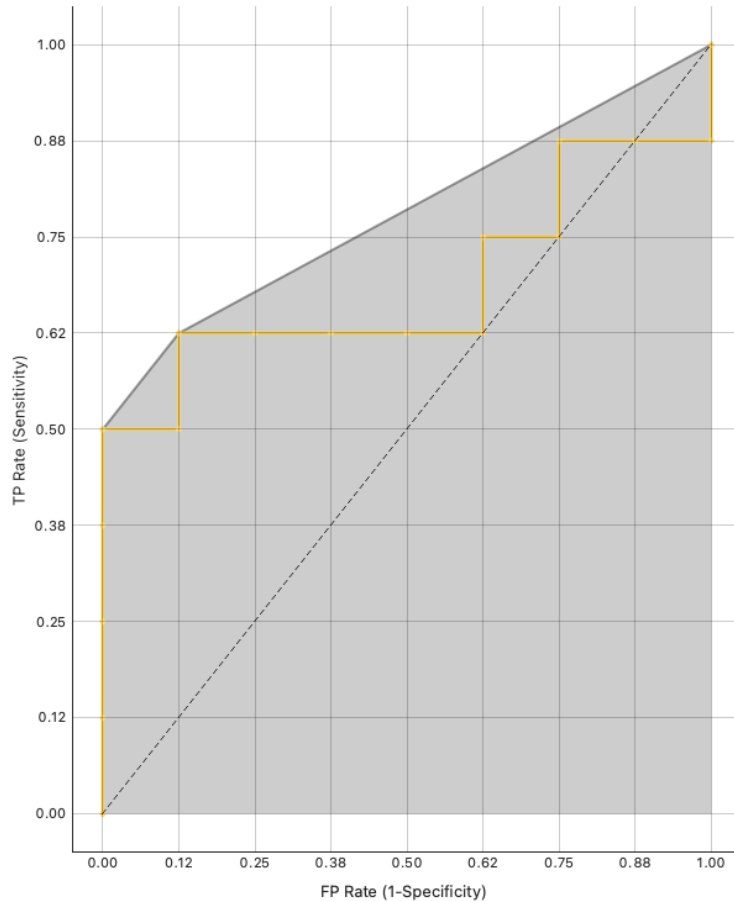
Confusion matrix for Random Forest (showing proportion of predicted)

		Predicted		Σ
		AD	MCI	
Actual	AD	100.0 %	27.3 %	8
	MCI	0.0 %	72.7 %	8
Σ		5	11	16

Figura 35-36: AD vs MCI: Curva ROC dei risultati ottenuti con l'algoritmo Random Forest (sopra) Tabella di Confusion matrix con percentuali di FP, FN (in rosa) e TP TN (in blu) (sotto).

Neural Networks

La Rete neurale raggiunge qui dei risultati inferiori rispetto alle precedenti classificazioni, con un'accuratezza del 75% (e AUC 0,69). Sensibilità e specificità si bilanciano con SE dell'83.3% e SP 70% (Figura 36-37).



Confusion matrix for Neural Network (showing proportion of predicted)

		Predicted		
		AD	MCI	Σ
Actual	AD	83.3 %	30.0 %	8
	MCI	16.7 %	70.0 %	8
Σ		6	10	16

Figura 36-37: AD vs MCI: Curva ROC dei risultati ottenuti con l'algoritmo Neural network (sopra) Tabella di Confusion matrix con percentuali di FP, FN (in rosa) e TP TN (in blu) (sotto).

5 Discussione

L'obiettivo dello studio di classificare i vari tipi di demenza con accuratezza significativa è stato raggiunto, per la Demenza di Alzheimer e il MCI. Tutti gli algoritmi sono stati in grado di distinguere un AD e un MCI da tutte le altre Demenze e distinguerle anche tra loro in un confronto diretto. La classificazione specifica di FTD, LBD, CBD e SD non è stata possibile per i numeri e il tempo limitati ma i risultati ottenuti garantiscono un futuro successo anche in queste classificazioni.

Confrontando tra loro le performance dei vari algoritmi, la Rete neurale, il sistema più complesso di IA che fa capo al sottoinsieme del Deep learning, si è dimostrato il più accurato. L'unica classificazione in cui ha performato peggio, come anche gli altri algoritmi dopotutto, è stata quella tra AD e MCI, ma era prevedibile dato che il sistema lavora meglio su numerosità campionarie più ampie.

L'ottima performance di riconoscimento della Malattia di Alzheimer era prevedibile ma comunque sorprendente (accuratezze degli algoritmi rispettivamente dell'84%, 88%, 90%), in quanto più numericamente rappresentata e specifica al neuroimaging. Tutti gli algoritmi si sono dimostrati più specifici che sensibili, con un tasso di falsi negativi molto inferiore ai falsi positivi (*Figura 38*). Questo proprio perché l'entità Alzheimer è molto specifica, per cui l'algoritmo riesce bene ad escludere tutto ciò che non è un AD, a volte con certezza (come nel caso della rete Neurale), mentre fa più difficoltà a classificare le altre demenze, meno specifiche, come non Alzheimer.

Le caratteristiche che gli algoritmi hanno rilevato più statisticamente significative nella classificazione dell'AD rispetto a tutte le altre demenze sono state principalmente i dati PET sulla captazione del radiofarmaco, rispettivamente nelle aree: Cervelletto, Temporolaterale sx, Parietaleinferiore sx, Sensitivomotorio dx.

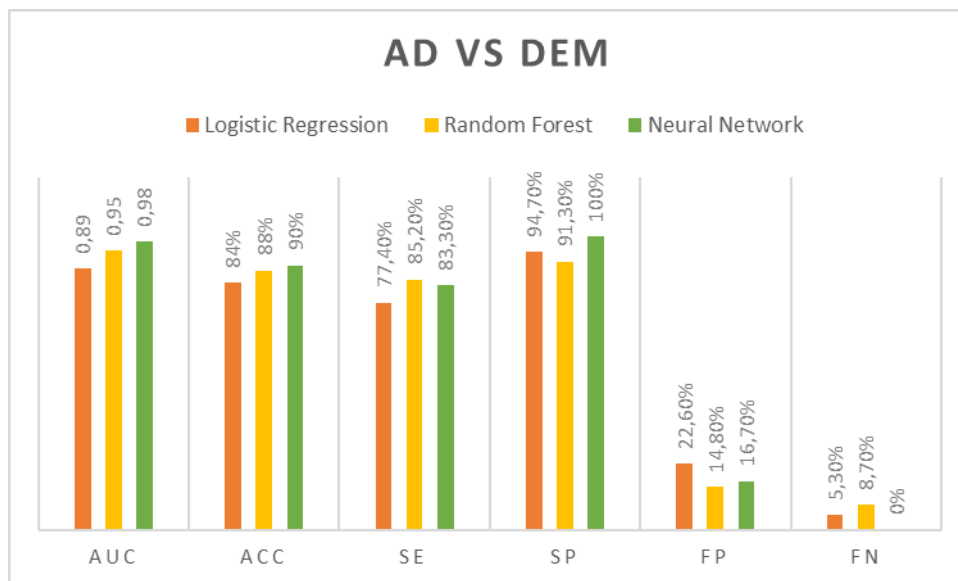


Figura 38: Tabella riassuntiva di confronto tra le performance dei vari algoritmi nell'addestramento AD vs DEM

Molto più eterogenee sono invece le caratteristiche morfologiche e funzionali del Mild Cognitive Impairment, che infatti viene a sua volta sotto classificato sulla base di dati clinici e morfologici. È stato quindi sorprendente che gli algoritmi l'abbiano riconosciuto con accuratezza addirittura superiore a quella della precedente classificazione tra Alzheimer e Non Alzheimer, tutte superiori al 90% (rispettivamente 93%, 90% e 93%). In questo caso, contrariamente all'addestramento precedente, tutti gli algoritmi si sono dimostrati più sensibili che specifici, con una quasi assenza di falsi positivi e una prevalenza di falsi negativi. In questo caso, dunque, il sistema è riuscito meglio ad identificare il MCI, mentre ha fatto più difficoltà ad escludere le altre demenze che non fossero MCI (Figura 39).

I dati che in questo caso sono risultati determinanti nella classificazione per gli algoritmi sono sia RM che PET: volume di Sostanza grigia (GM) e sostanza bianca (WM) per la RM, e la captazione di radiofarmaco nelle aree Temporolaterale sx, Occipitale laterale sx, Parietale inferiore sx, Primary visual sx e dx, Precuneo sx e Sensitivomotora dx per i dati PET.

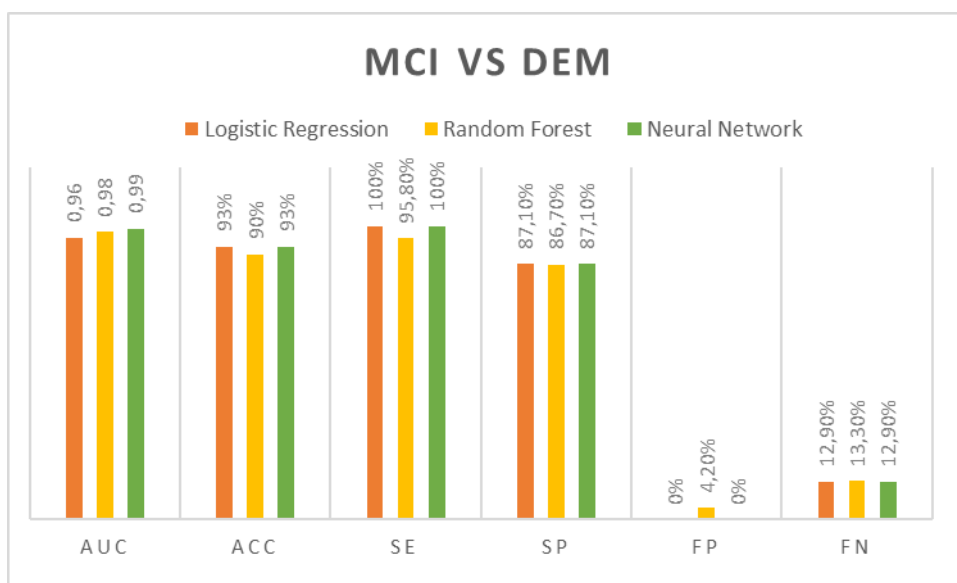


Figura 39: Tabella riassuntiva di confronto tra le performance dei vari algoritmi nell'addestramento MCI vs DEM

Inoltre, il MCI e l'AD presentano pattern di imaging tra loro specifici ma non troppo dissimili l'uno dall'altro, essendo una (il MCI) la possibile evoluzione dell'altra (AD), tanto che molti studi ne mettono a confronto le caratteristiche rilevando punti in comune e punti di divergenza (3.2.5.2 "MCI nel neuroimaging"). Non era dunque scontato che l'IA riuscisse a distinguere le features con un'accuratezza che, sebbene inferiore alle classificazioni precedenti, rimane ottima sopra al 70%. E peraltro con una numerosità campionaria così ridotta. Come per la classificazione tra MCI e tutte le altre Demenze, anche qui gli algoritmi si sono dimostrati più sensibili che specifici, con un tasso di falsi negativi fino al 30%, ma a volte nessun falso positivo (come nel caso del Random Forest). Tale risultato indica che tutti i sistemi hanno trovato più difficoltà a distinguere un MCI rispetto ad un AD, mentre il riconoscimento di un AD rispetto al MCI è stato più semplice. Questo è coerente con quanto detto precedentemente, ovvero che le caratteristiche dell'AD sono più specifiche e riconoscibili, soprattutto in un campione così piccolo (Figura 40).

Gli algoritmi hanno ritenuto come caratteristiche determinanti nella classificazione anche in questo caso solo dati PET di captazione del 18-FDG, nelle aree cerebrale

Temporolaterale sx, Occipitolaterale sx, Parietale inferiore sx, Precuneo sx e Primary visual sx.

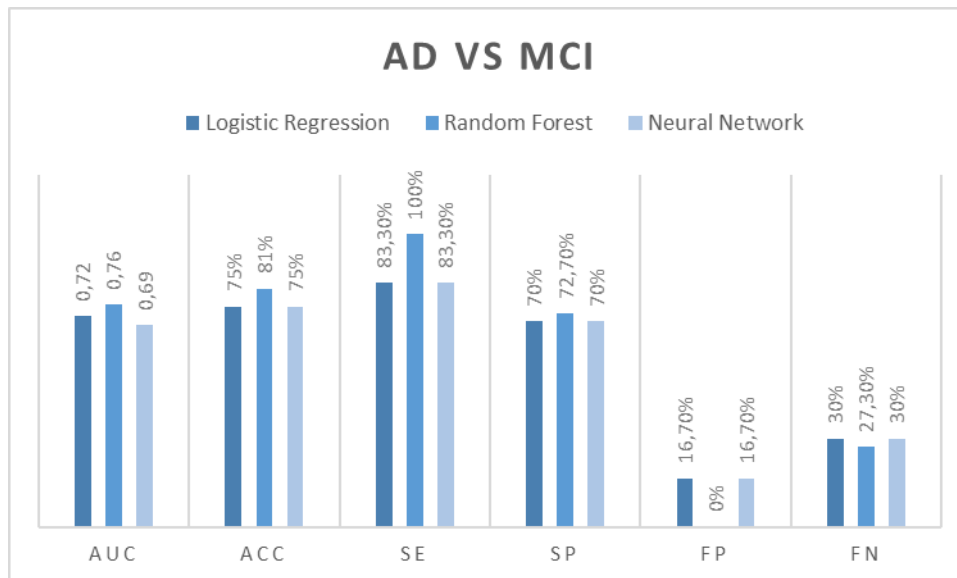


Figura 40: Tabella riassuntiva di confronto tra le performance dei vari algoritmi nell'addestramento AD vs MCI.

In sintesi, si è riusciti ad addestrare un'IA, con integrazione di dati clinici, PET e RM, nel riconoscimento di un AD rispetto a tutte le altre Demenze con accuratezza massima del 90%, del MCI rispetto alle altre demenze con accuratezza del 93%, e distinguere tra loro un MCI da un Alzheimer con accuratezza massima dell'81%.

È interessante notare che i risultati ottenuti non hanno tenuto conto di alcun test neurologico, con una preponderanza di dati radiologici. Questo perché il poco tempo a disposizione non ha permesso una raccolta sistematica di test neurologici e i pochi test MMSE inseriti nel database non si sono dimostrati rilevanti per gli algoritmi ai fini della classificazione. Dunque, livelli di accuratezza così alta, sono stati ottenuti senza un rilevante corrispettivo clinico. In futuro sarebbe stimolante approfondire la correlazione tra l'outcome degli algoritmi e l'integrazione di maggiori dati clinici, se con altri test neurologici e con un campione maggiore l'accuratezza degli algoritmi aumenterà o rimarrà invariata.

Un limite di questo studio era senz'altro la numerosità campionaria, dovuto a vari fattori, preventivati e no.

In primis la Demenza è un sottoinsieme di patologia neurodegenerativa, e data la rarità di alcuni sottogruppi costruire un database omogeneo e stabilire in modo binario delle classificazioni per addestrare gli algoritmi non è stato semplice, nonostante l'algoritmo SMOTE. Con i pazienti disponibili la distribuzione delle Demenze all'interno del campione non era esattamente sovrapponibile alla distribuzione nella popolazione reale, seppur la Malattia di Alzheimer sia rimasta la Demenza più frequente, e questa disparità sembra non abbia influito sulla performance degli algoritmi (*Figura 41*).

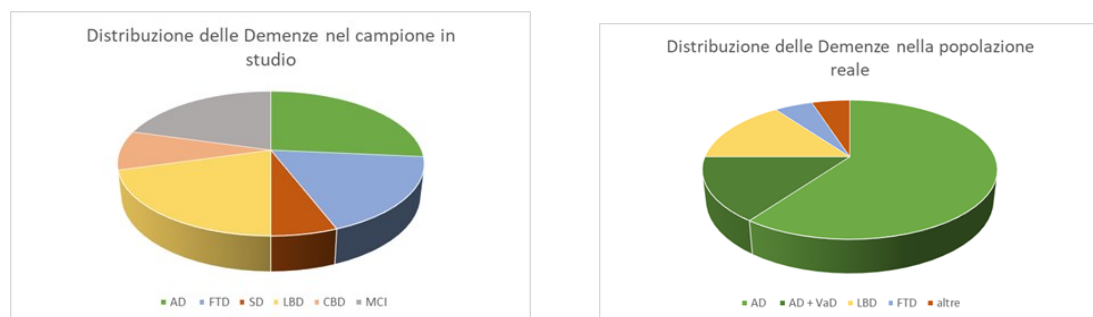


Figura 41: grafico di confronto della distribuzione delle demenze tra la popolazione in studio (sinistra) e la popolazione reale (destra)

Si considera anche che la patologia che si è deciso di analizzare, la Demenza, è una malattia in cui la collaborazione del paziente può essere difficile da ottenere. La macchina PET/RM potrebbe recare discomfort anche in soggetti sani non affetti, a maggior ragione in un soggetto suscettibile come il paziente con demenza. A differenza della TC che è più rapida, questo è un esame che richiede tempo, all'interno della macchina lo spazio è limitato, il capo immobilizzato dal casco e nonostante i tappi per attenuare il rumore esso è comunque percepibile. Per questo alcuni pazienti non sono stati reclutati per impossibilità di eseguire l'esame, andando a diminuire il numero di un campione già selettivo. Una possibile soluzione a questo problema potrebbe essere l'utilizzo di sedativi, il tempo necessario all'esecuzione, perlomeno quando le acquisizioni della macchina ibrida non richiedono la collaborazione attiva del paziente durante l'esame.

Dal punto di vista organizzativo, ovviamente non è stato possibile eseguire gli esami PET/RM Encefalo su pazienti con Demenza tutti i giorni, date le tempistiche per il reclutamento e la preparazione, ma soprattutto per l'utilizzo della macchina anche per altri esami non inerenti allo studio, tra cui altre malattie neurodegenerative non incluse in questo studio. L'esecuzione solo una volta a settimana, e solo in mattinata di massimo 3 pazienti, ha reso il periodo di raccolta dati sufficiente per l'addestramento preliminare di un IA ma non ideale. La macchina, inoltre, come detto in precedenza, è stato un acquisto recente dell'AO Ospedali Riuniti di Torrette, ed è entrata in funzione con i primi esami solo da Giugno 2022. Nei 10 mesi a disposizione si è riusciti comunque a reclutare 55 pazienti, ma questo limite è rappresentato solo dal tempo, per cui l'aumento mese dopo mese del campione migliorerà l'accuratezza già significativa dell'IA, e si potranno introdurre nuove classificazioni.

Purtroppo, un evento non prevedibile ha limitato ancora di più il database a disposizione per il nostro studio, in quanto negli ultimi 3 mesi la PET/RM non ha eseguito alcun esame a causa di un malfunzionamento, riducendo ancora di più il numero di pazienti reclutati.

Un'altro limite legato alla macchina in un possibile futuro in cui questo esame potrebbe essere di supporto diagnostico grazie all'IA, è la sua limitata disponibilità nel territorio e i costi non indifferenti per il SSN. Tuttavia, questo limite potrebbe essere legato al periodo attuale, data la sua diffusione nel territorio solo negli ultimi anni, e in poco tempo il numero di macchine ibride disponibili sarà sicuramente maggiore. Inoltre, si potrebbe pensare di rendere questo tipo studio più elettivo per alcuni pazienti, effettuando una selezione mirata: una volta addestrata l'IA si potrà utilizzare la macchina principalmente per i sospetti diagnostici, o elettivamente nei pazienti con Mild cognitive impairment per prevederne la progressione.

CONCLUSIONI

La valutazione di un professionista e specialista, sintesi di un processo cognitivo intuitivo e creativo, attualmente non può essere sostituita da un'intelligenza artificiale. Ad oggi non si può parlare di IA diagnostica in senso stretto come di una tecnologia sostituiva al clinico, e in termini etici sarebbe anche pericoloso: il ruolo del clinico è sempre imprescindibile.

Tuttavia, non si può non riconoscere il merito e l'incredibile sostegno che uno strumento come l'Intelligenza artificiale può apportare a tale indagine diagnostica, e che questo studio ha dimostrato come una realtà tangibile.

La sospetta diagnosi di Demenza e l'indagine iniziale che ha condotto i pazienti al reclutamento non sarebbe stata possibile senza l'intervento personale di un medico; **tuttavia, la performance degli algoritmi si è dimostrata all'altezza, anche con pochi dati clinici, di suggerire con accuratezza mai inferiore all'80% l'identificazione o esclusione di una specifica Demenza.**

Da tale punto di vista questo studio non avrebbe avuto tanto successo con così pochi dati e numerosità campionaria se non fosse stato per l'utilizzo della macchina ibrida PET/RM. Come già ampiamente argomentato (1.3.2 "Applicazioni e Vantaggi della PET/RM") i vantaggi di tale tecnologia sono numerosi, dall'acquisizione contemporanea alla qualità superiore dei dati ottenuti singolarmente. L'integrazione e perfezionamento reciproco dei dati PET simultanei a quelli RM hanno consentito agli algoritmi di raggiungere un'accuratezza sempre ottima. E sono stati in particolare i dati PET ad essere stati fondamentali, in tutte e tre le classificazioni binarie la captazione del radiofarmaco è risultata la principale discriminante classificativa tra le Demenze.

L'ambizione di questo studio, il cui obiettivo iniziale è stato raggiunto, non si ritiene certamente soddisfatta da questi rosei risultati ma si eleva a punto di partenza per risultati sempre migliori. Questo studio preliminare, giustificato dal successo nonostante i limiti temporali e numerari, non può che aprire le porte a numerosi studi futuri.

In primis il naturale proseguimento di questo studio potrebbe essere, una volta ottenuta la corretta numerosità campionaria, il possibile addestramento degli algoritmi in una

classificazione binaria di ogni Demenza rispetto a tutte le altre, così come è stato fatto per AD e MCI. La prima scelta più probabile (per specificità delle immagini radiologiche e frequenza epidemiologica) sarebbero la classificazione della Demenza frontotemporale rispetto a tutte le altre, e della Demenza a corpi di Lewy, ma dati gli ottimi risultati dell'IA anche con il MCI, meno specifico, nulla vieta un'accuratezza rilevante fin da subito anche per una classificazione binaria di tutte le altre Demenze (LBD, CBD, SD, quest'ultima una sfida data la rarità).

Ulteriore step, ancora più interessante, e vero fine ultimo di un eventuale IA di supporto diagnostico di Demenze sarebbe quello di addestrare gli algoritmi non più solo in classificazioni binarie, ma finalmente in una classificazione che distingua contemporaneamente in modo specifico tutte le demenze le une dalle altre. In questo modo, **partendo da un paziente con sospetta diagnosi di demenza, l'IA sarebbe in grado di suggerire accuratamente al medico di quale demenza si tratti.** Considerata anche l'importanza di una diagnosi precoce di Demenza, se abbastanza sensibile l'IA potrebbe confermare o suggerire il sospetto là dove la clinica non è ancora chiara.

Al di là delle prospettive di classificazione, indagare su quali siano le caratteristiche che gli algoritmi ritengono più rilevanti nella classificazione di una demenza, potrebbe offrire nuovi spunti agli specialisti nello studio patogenetico della patologia, aiutare i clinici a comprendere meglio su cosa focalizzarsi. Classificare le Demenze e distinguerle tra loro vuol dire approfondirne la conoscenza, migliorarne la diagnosi, e direzionare gli studi terapeutici in modo mirato, dato che sono entità patologiche su cui la medicina ha ancora molto da scoprire e con poche armi a disposizione per trattarle, figurarsi prevenirle.

Focalizzandosi sul Mild Cognitive Impairment si potrebbe aprire anche un nuovo approccio: quello prognostico. Tale patologia neurodegenerativa è considerata infatti lo stadio iniziale di molti stati di Demenza, è una condizione che spesso è destinata a progredire in una delle Demenze conosciute. Sarebbe interessante riuscire ad addestrare gli algoritmi, con una quantità di dati sufficienti e magari integrati a molti più dati clinico-anamnestici, alla sotto classificazione di tale condizione e suggerirne la possibile progressione e in quale Demenza. Una prospettiva ancora lontana, ma comunque aperta.

Tale studio quindi, si ritiene umilmente preliminare come strumento diagnostico, ma si augura viste le premesse di poter proseguire con successo. Un augurio basato non certo sull'orgoglio scientifico, ma sul vero obiettivo dello studio: al di là dell'oggettività dei risultati, lo scopo è quello di apportare un miglioramento nella comprensione e nell'approccio terapeutico di una patologia tanto debilitante come la demenza, sia per il paziente affetto che per i suoi cari.

RINGRAZIAMENTI

Si ringrazia caldamente tutto il personale di Neuroradiologia, Neurologia, Medicina Nucleare, Tecnico radiologi, fisici e personale infermieristico per l'affetto e la disponibilità.

In particolare, un ringraziamento alla mia correlatrice, Dott.ssa Luzzi, per la reperibilità e la professionalità, alla mia tutor Dott.ssa Ghoushi per l'interesse costante nonostante gli impegni e i preziosi consigli mai mancati.

Un sentito grazie al Dott. Mariotti, senza il quale questa Tesi sarebbe stata sicuramente più ardua, se non impossibile. Costantemente presente, fin dal suo esordio, ringrazio del suo fondamentale sostegno, gentile ed appassionato.

Infine, grazie di cuore al mio relatore Professor Polonara, al suo calore, alla sua disponibilità, e alla sua pazienza in un periodo tanto denso di aspettative e scadenze come il sesto anno di Medicina e Chirurgia. Grazie per avermi accolto fin da subito con entusiasmo nel suo reparto, per avermi accompagnata con questo lavoro alla conclusione di questo lungo percorso per me così importante nel migliore dei modi, con passione e professionalità.

Grazie di aver avuto per me una porta sempre aperta.

BIBLIOGRAFIA

- [1] V. Mlynárik, “Introduction to nuclear magnetic resonance,” *Analytical Biochemistry*, vol. 529. Academic Press Inc., pp. 4–9, Jul. 15, 2017.
- [2] P. M. Matthews, N. De Stefano, F. Fazekas, M. Filippi, D. Miller, and R. J. Seitz, “The future of magnetic resonance-based techniques in neurology,” *Eur J Neurol*, vol. 8, no. 1, pp. 17–25, 2001,
- [3] L. Raposo Rodríguez, D. J. Tovar Salazar, N. Fernández García, L. Pastor Hernández, and Ó. Fernández Guinea, “Magnetic resonance imaging in dementia PALABRAS CLAVE,” 2018. [Online]. Available: www.elsevier.es/rx
- [4] S. R. Felber, “Magnetic resonance in the differential diagnosis of dementia,” 2002.
- [5] D. Townsend, “Physical Principles and Technology of Clinical PET Imaging †,” 2004.
- [6] Y. F. Tai and P. Piccini, “Applications of positron emission tomography (PET) in neurology,” *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, vol. 75, no. 5. BMJ Publishing Group, pp. 669–676, 2004.
- [7] H. F. Wehrl, A. W. Sauter, M. R. Divine, and B. J. Pichler, “Combined PET/MR: A technology becomes mature,” *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 56, no. 2, pp. 165–168, Feb. 2015
- [8] *APPARECCHIATURE IBRIDE DI TIPO RM-PET E RM-RT*. [Online]. Available: www.inail.it
- [9] C. Catana, A. Drzezga, W. D. Heiss, and B. R. Rosen, “PET/MRI for neurologic applications,” *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 53, no. 12. pp. 1916–1925, Dec. 01, 2012.
- [10] A. A. V. C. J. L. G. M. C. P. M. L. R. P. R. Kohan, “Positron emission tomography/magnetic resonance: Present and future,” *Revista Española de*

- Medicina Nuclear e Imagen Molecular (English Edition)*, vol. 32, no. 3, pp. 167–176, 2013.
- [11] J. L. P.-D. V. . R.-P. C. G.-C. L. Carreras-Delgado, “PET/MRI: A luxury or a necessity?,” *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (English Edition)*, vol. 35, no. 5, pp. 313–320, 2016.
- [12] W. D. Heiss, “Hybrid PET/MR imaging in neurology: Present applications and prospects for the future,” *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 57, no. 7. Society of Nuclear Medicine Inc., pp. 993–995, Jul. 01, 2016.
- [13] C. C. Rowe and V. L. Villemagne, “Brain amyloid imaging,” *J Nucl Med Technol*, vol. 41, no. 1, pp. 11–18, Mar. 2013, doi: 10.2967/jnumed.110.076315.
- [14] Dupont P, “A Role of PET/MR Imaging in Dementia?,” *Semin Nucl Med*, vol. 51, no. 3, pp. 296–302, 2021.
- [15] J. H. Jung, Y. Choi, and K. C. Im, “PET/MRI: Technical Challenges and Recent Advances,” *Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, vol. 50, no. 1. Springer Verlag, pp. 3–12, Mar. 01, 2016.
- [16] molecular and translational imaging) ESHI mt (European society for hybrid, “Map of PET/MR systems in Europe per city.”
- [17] Redazione ANSA, “Sanità Ancona: PET/RM 3 Tesla, più precisa e meno radiazioni,” *ansa.it Marche*, Ancona, Nov. 16, 2022.
- [18] A. M. Turing, “Computing Machinery and Intelligence,” Oxford University Press on, 1950. [Online]. Available: <http://www.jstor.orgStableURL:http://www.jstor.org/stable/2251299> Accessed:25/08/200818:56
- [19] M. Minsky, C. Shannon, and N. Rochester, “The Dartmouth College Artificial Intelligence Conference: The Next Fifty Years,” 2006.
- [20] B. Y. , C. A. Godfellow I., “Deep Learning,” 2016. [\url{http://www.deeplearningbook.org}](http://www.deeplearningbook.org) (accessed May 23, 2023).

- [21] B. Zhou, A. Khosla, A. Lapedriza, A. Oliva, and A. Torralba, “Learning Deep Features for Discriminative Localization,” Dec. 2015, [Online]. Available: <http://arxiv.org/abs/1512.04150>
- [22] European Association of Geoscientist and Engineers - EAGE, “Introduzione al Machine learning.”
- [23] P. Schober and T. R. Vetter, “Statistical Minute Logistic Regression in Medical Research,” 2021. [Online]. Available: www.anesthesia-analgesia.org365
- [24] G. S. Handelman, H. K. Kok, R. V. Chandra, A. H. Razavi, M. J. Lee, and H. Asadi, “eDoctor: machine learning and the future of medicine,” *Journal of Internal Medicine*, vol. 284, no. 6. Blackwell Publishing Ltd, pp. 603–619, Dec. 01, 2018.
- [25] J. Jumper *et al.*, “Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold,” *Nature*, vol. 596, no. 7873, pp. 583–589, Aug. 2021,
- [26] F. Ren *et al.*, “AlphaFold accelerates artificial intelligence powered drug discovery: efficient discovery of a novel CDK20 small molecule inhibitor,” *Chem Sci*, vol. 14, no. 6, pp. 1443–1452, Jan. 2023
- [27] H. Yu, L. T. Yang, Q. Zhang, D. Armstrong, and M. J. Deen, “Convolutional neural networks for medical image analysis: State-of-the-art, comparisons, improvement and perspectives,” *Neurocomputing*, vol. 444, pp. 92–110, Jul. 2021.
- [28] A. Esteva *et al.*, “Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks,” *Nature*, vol. 542, no. 7639, pp. 115–118, Feb. 2017.
- [29] G. Zaharchuk, E. Gong, M. Wintermark, D. Rubin, and C. P. Langlotz, “Deep learning in neuroradiology,” *American Journal of Neuroradiology*, vol. 39, no. 10. American Society of Neuroradiology, pp. 1776–1784, Oct. 01, 2018.
- [30] B. Abbasi and D. M. Goldenholz, “Machine learning applications in epilepsy,” *Epilepsia*, vol. 60, no. 10. Blackwell Publishing Inc., pp. 2037–2047, Oct. 01, 2019.

- [31] J. N. Heo, J. G. Yoon, H. Park, Y. D. Kim, H. S. Nam, and J. H. Heo, “Machine Learning-Based Model for Prediction of Outcomes in Acute Stroke,” *Stroke*, vol. 50, no. 5, pp. 1263–1265, May 2019.
- [32] J. E. Villanueva-Meyer, P. Chang, J. M. Lupo, C. P. Hess, A. E. Flanders, and M. Kohli, “Machine learning in neurooncology imaging: From study request to diagnosis and treatment,” *American Journal of Roentgenology*, vol. 212, no. 1. American Roentgen Ray Society, pp. 52–56, Jan. 01, 2019.
- [33] L. Raz, J. Knoefel, and K. Bhaskar, “The neuropathology and cerebrovascular mechanisms of dementia,” *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, vol. 36, no. 1. Nature Publishing Group, pp. 172–186, Jan. 01, 2016.
- [34] Ministero della Salute, “Demenze - Dati epidemiologici ,” Sep. 08, 2022.
- [35] F. M. Elahi and B. L. Miller, “A clinicopathological approach to the diagnosis of dementia,” *Nature Reviews Neurology*, vol. 13, no. 8. Nature Publishing Group, pp. 457–476, Aug. 01, 2017.
- [36] Alzheimer’s Disease International, “World Alzheimer Report 2015: the Global Impact of Dementia,” 2015.
- [37] Garre-Olmo J., “Epidemiology of Alzheimer’s disease and other dementias,” *Rev Neurol*, vol. 66, no. 11, pp. 377–386, 2018.
- [38] S. Khan, K. H. Barve, and M. S. Kumar, “Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer’s Disease,” *Curr Neuropharmacol*, vol. 18, no. 11, pp. 1106–1125, May 2020.
- [39] X. Y. Zhang, Z. L. Yang, G. M. Lu, G. F. Yang, and L. J. Zhang, “PET/MR imaging: New frontier in Alzheimer’s disease and other dementias,” *Frontiers in Molecular Neuroscience*, vol. 10. Frontiers Media S.A., Nov. 01, 2017.
- [40] J. , M. K. , H. A. , B. H. , M. H. E. , V. A. Dukart, “Combined evaluation of FDG-PET and MRI improves detection and differentiation of dementia,” *PLoS One*, 2011.

- [41] N. T. Olney, S. Spina, and B. L. Miller, “Frontotemporal Dementia,” *Neurologic Clinics*, vol. 35, no. 2. W.B. Saunders, pp. 339–374, May 01, 2017.
- [42] J. J. Young, M. Lavakumar, D. Tampi, S. Balachandran, and R. R. Tampi, “Frontotemporal dementia: latest evidence and clinical implications,” *Ther Adv Psychopharmacol*, vol. 8, no. 1, pp. 33–48, Jan. 2018.
- [43] J. L. Whitwell and K. A. Josephs, “Recent advances in the imaging of frontotemporal dementia,” *Curr Neurol Neurosci Rep*, vol. 12, no. 6, pp. 715–723, Dec. 2012.
- [44] M. N. and K. K. Blanka Klimova, “Semantic Dementia: A Mini-Review,” *Bentham Science*, vol. 18, no. 1, pp. 3–8, 2018.
- [45] R. Landin-Romero, R. Tan, J. R. Hodges, and F. Kumfor, “An update on semantic dementia: Genetics, imaging, and pathology,” *Alzheimer’s Research and Therapy*, vol. 8, no. 1. BioMed Central Ltd., Dec. 05, 2016.
- [46] Molano JR., “Dementia with Lewy bodies,” *Semin Neurol.*, 2013.
- [47] J. A. Duignan, A. Haughey, J. A. Kinsella, and R. P. Killeen, “Molecular and Anatomical Imaging of Dementia With Lewy Bodies and Frontotemporal Lobar Degeneration,” *Seminars in Nuclear Medicine*, vol. 51, no. 3. W.B. Saunders, pp. 264–274, May 01, 2021. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2020.12.002.
- [48] A. K. V. L. V. Seok Ming Lim, “The 18F-FDG PET Cingulate Island Sign and Comparison to 123I-β-CIT SPECT for Diagnosis of Dementia with Lewy Bodies,” vol. 50, no. 10, pp. 1638–1645, Oct. 2009.
- [49] N. D. Anderson, “State of the science on mild cognitive impairment (MCI),” *CNS Spectrums*, vol. 24, no. 1. Cambridge University Press, pp. 78–87, Feb. 01, 2019.
- [50] P. Talwar, S. Kushwaha, M. Chaturvedi, and V. Mahajan, “Systematic Review of Different Neuroimaging Correlates in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer’s Disease,” *Clinical Neuroradiology*, vol. 31, no. 4. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH, pp. 953–967, Dec. 01, 2021.

- [51] M. K. Yeung, A. K. yun Chau, J. Y. chuen Chiu, J. T. lok Shek, J. P. yi Leung, and T. C. ho Wong, “Differential and subtype-specific neuroimaging abnormalities in amnesic and nonamnesic mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis,” *Ageing Research Reviews*, vol. 80. Elsevier Ireland Ltd, Sep. 01, 2022.
- [52] B. B. Asfuroğlu *et al.*, “DWI-based MR thermometry: could it discriminate Alzheimer’s disease from mild cognitive impairment and healthy subjects?,” *Neuroradiology*, vol. 64, no. 10, pp. 1979–1987, Oct. 2022.
- [53] A. Chandra, P. E. Valkimadi, G. Pagano, O. Cousins, G. Dervenoulas, and M. Politis, “Applications of amyloid, tau, and neuroinflammation PET imaging to Alzheimer’s disease and mild cognitive impairment,” *Human Brain Mapping*, vol. 40, no. 18. John Wiley and Sons Inc., pp. 5424–5442, Dec. 15, 2019.
- [54] R. Blagus and L. Lusa, “SMOTE for high-dimensional class-imbalanced data,” 2013