



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Odontoiatria e Protesi Dentaria

**SVILUPPO DI UN SISTEMA DI
INTELLIGENZA ARTIFICIALE
PER LA VALUTAZIONE DELLA
FUNZIONE MASTICATORIA**

Relatore: Chiar.mo
Prof. Giorgio Rappelli

Tesi di Laurea di:
Gaia Massaccesi

Correlatore: Chiar.mo
Dott. Luca Aquilanti

A.A. 2021/2022

Sommario

INTRODUZIONE.....	3
CAPITOLO 1.....	5
1. BIG DATA.....	5
1.1 Definizione e caratteristiche.....	5
1.2 Modelli di analisi dei dati.....	9
1.3 Ciclo vitale dei dati	13
1.4 Controversie.....	15
2. INTELLIGENZA ARTIFICIALE (IA)	17
2.1 Definizione, storia e caratteristiche	17
2.2 Le diverse tipologie di IA ed il Machine Learning.....	24
2.3 Deep Learning e reti neurali artificiali.....	26
2.4 Dubbi e controversie	29
3. INTELLIGENZA ARTIFICIALE IN AMBITO MEDICO	33
3.1 Big Data in medicina.....	33
3.2 4P Medicine ed ambiti di applicazione delle IA nella pratica clinica	41
3.3 Corretto utilizzo dei dati ed opportunità.....	50
3.4 Criticità, problemi etici e rispetto della privacy.....	53
3.5 Evidence Based Medicine e Machine Learning.....	59
3.6 Smart Health.....	63
CAPITOLO 2.....	70
1. BIG DATA IN ODONTOIATRIA.....	70
1.1 Impatto dei Big Data nella salute orale	70
1.2 Interoperabilità e cartelle elettroniche odontoiatriche	72
1.3 Ricerca e diagnosi in ambito odontoiatrico nell'era Big Data: il caso PoCT.....	75
1.4 Sfide future dei Big Data in odontoiatria	79
2. INTELLIGENZA ARTIFICIALE IN ODONTOIATRIA.....	82
2.1 Stato dell'arte, limiti e prospettive future	82
2.2 L'intelligenza artificiale sostituirà gli odontoiatri?.....	95
2.3 Prospettive dei pazienti	96
2.4 Utilizzo dell'Intelligenza Artificiale in odontoiatria: impatto ambientale.....	97
2.5 Intelligenza artificiale in patologia orale	99
2.6 Intelligenza Artificiale in odontoiatria forense	104
2.7 Intelligenza artificiale in chirurgia orale ed implantologia.....	105
2.8 Intelligenza artificiale in odontoiatria conservativa	107
2.9 Intelligenza artificiale in parodontologia	112
2.10 Intelligenza artificiale in ortodonzia.....	115
2.11 Intelligenza artificiale in protesi dentaria	118
2.12 Intelligenza artificiale e teleodontoiatria	122
CAPITOLO 3.....	125
1. LA MASTICAZIONE.....	125
1.1 Background.....	125
1.2 Neurofisiologia della masticazione.....	125
2. LA PERFORMANCE MASTICATORIA.....	134
2.1 La performance masticatoria e l'impatto sulla qualità della vita	134
2.2 Valutazione soggettiva della performance masticatoria	139
2.2 Valutazione oggettiva della funzione masticatoria (metodi indiretti).....	141

2.3	Valutazione oggettiva della funzione masticatoria (metodi diretti).....	142
CAPITOLO 4	149
1.	CONTRIBUTO SPERIMENTALE	149
1.1	Background.....	149
1.2	Scopo dello studio.....	154
1.3	Metodi e risultati ottenuti.....	155
1.4	Conclusioni e prospettive future.....	167
Bibliografia	169

INTRODUZIONE

È ormai noto che la masticazione influisca su numerosi aspetti sistemici: è in grado di migliorare la memoria e l'apprendimento, favorendo il trasporto di informazioni sensoriali verso l'ippocampo, stimola positivamente le abilità cognitive e permette l'assunzione dei principi nutritivi introdotti con la dieta. Perciò, anche i deficit masticatori, come molte altre condizioni del cavo orale, possono influenzare lo stato di salute generale individuale: lo stress ossidativo e l'infiammazione causata sono tra le cause maggiori di insorgenza e aggravamento di fragilità e sarcopenia negli anziani.

La scarsa salute del cavo orale e la possibile insorgenza della disfunzione masticatoria aggravano il quadro già altamente complesso dei pazienti geriatrici: sono spesso affetti da più patologie, in cura polifarmacologica, soli ed isolati in questa nuova mutata società, dove non vi è più assistenza intergenerazionale come in passato. Con l'aumentare dell'aspettativa di vita media, lo scenario demografico mondiale è cambiato profondamente: nel 2050 la popolazione over 60 raggiungerà il 21.1% (> 2 miliardi).

L'avvento dei Big Data e dell'Intelligenza Artificiale ha sconvolto numerosi settori: anche l'odontoiatria ne è stata investita, seppur in maniera inferiore e in ritardo rispetto ad altre branche mediche. Nonostante tutti i software siano ancora in fase di sviluppo e non attualmente impiegabili a livello clinico, hanno già dimostrato ottimi risultati, precisi ed accurati, in ogni disciplina odontoiatrica: ortodonzia, parodontologia, chirurgia orale, patologia orale, protesi, odontoiatria restaurativa, odontoiatria forense ed endodonzia.

Dopo un'attenta revisione della letteratura per determinare lo stato dell'arte sull'utilizzo dell'Intelligenza Artificiale in odontoiatria, il seguente Progetto si è posto l'obiettivo di sviluppare un sistema intelligente in grado di riconoscere un'alterazione funzionale dell'apparato stomatognatico, attraverso algoritmi ML. La sua implementazione, in futuro, potrà permettere la rilevazione precoce della disfunzione masticatoria, riducendo il rischio

di insorgenza di outcomes di salute avversi che possano aggravare lo stato di salute di pazienti già fragili, come i pazienti geriatrici.

Grazie a questi software intelligenti sarà possibile adottare un approccio di cura multidisciplinare nei confronti dei pazienti anziani: migliorare la loro qualità di vita, il loro benessere psicosociale, renderli nuovamente parte attiva della società, garantendo la loro indipendenza e la loro autonomia.

L'OMS nel 2015 ha introdotto per la prima volta il concetto di "Healthy Aging": il benessere psicofisico, l'indipendenza, l'autonomia, la possibilità di "essere e fare ciò che si vuole", devono essere garantiti ad ogni età, in qualsiasi fase della vita.

Sulla base di queste considerazioni, sulla speranza che l'Intelligenza Artificiale migliori sempre più l'interoperabilità tra le varie discipline mediche e sulla volontà di migliorare la qualità della vita di tutti i pazienti, specie i più fragili, che nasce l'idea di questo Progetto.

CAPITOLO 1

1. BIG DATA

1.1 Definizione e caratteristiche



Figura 1 - Copertina del 12/05/2017 di "The Economist"

Una delle rivoluzioni digitali più importanti degli ultimi anni è stata senza dubbio l'avvento dei Big Data, un fenomeno culturale e tecnologico basato sull'interazione di ⁽¹⁾:

- *Tecnologia*: algoritmi maggiormente accurati e migliore potenza di calcolo, in grado di raccogliere ed analizzare grandi dataset;
- *Analisi*: la possibilità di aver accesso a grandi volumi di informazioni per identificare modelli economici, sociali e legali. Da qui la convinzione che dataset così importanti offrano una forma di conoscenza superiore, in grado di generare collegamenti e schemi prima impossibili.

"La risorsa più preziosa al mondo non è più il petrolio ma i dati" ⁽²⁾: tutte le azioni effettuate quotidianamente (interagire sui social, visitare siti web o utilizzare lo smartphone) generano infatti un enorme volume di informazioni, eterogenee per fonte e formato, destinate a crescere esponenzialmente. Dal 1986 ad oggi, grazie agli ingenti investimenti di numerose

aziende, la mole dei dati digitali prodotti è aumentata vertiginosamente, passando dagli iniziali 281 Petabyte ai 650 Exabyte del 2014. Il termine inglese Big Data, utilizzato originariamente dagli scienziati della NASA nel 1997, indica perciò una grande raccolta di dati informativi in ambito statistico ed informatico, gestiti o acquisiti quotidianamente da enti o società⁽³⁾. La varietà dei diversi dati, la loro estensione in volume e la velocità con la quale vengono costantemente generati, rendono necessario l'utilizzo di tecnologie e metodi analitici per estrapolare le informazioni presenti in essi⁽⁴⁾. Il vero valore di questi dataset, infatti, non è rappresentato dalla loro entità ma dalla conoscenza contenuta in essi, che porta alla scoperta di legami e correlazioni tra fenomeni diversi o di prevederne dei futuri. Quindi, l'insieme di elementi apparentemente insignificanti, racchiude invece un enorme potenziale, utilizzabile in ogni settore del mercato.

L'avvento dei Big Data è strettamente correlato allo sviluppo dell'Internet of Things o Internet delle cose (IoT): con questa espressione, formulata per la prima volta dall'ingegnere inglese Kevin Ashton nel 1999, si intende uno sviluppo tecnologico in cui, attraverso la rete Internet, ogni oggetto dell'esperienza quotidiana acquisisce un'identità propria nel mondo digitale. Alla base dell'Iot ci sono dunque "oggetti intelligenti" (computer, smartphone, tablet, smart city etc) interconnessi tra di loro, così da poter condividere le informazioni possedute, raccolte ed elaborate. Potenzialmente l'Internet of Things non conosce confini applicativi, nonostante questo processo evolutivo non coinvolga tutti i settori con la stessa velocità: ogni oggetto può divenire, paradossalmente, intelligente passando dagli elettrodomestici di casa, agli impianti di produzione o ai dispositivi medicali. Per poter essere considerato intelligente un oggetto deve essere innanzitutto identificabile, dotato perciò di un identificativo univoco nel mondo digitale, infine deve essere connesso, in grado quindi di trasmettere e ricevere informazioni. Pertanto i Big Data non sono altro che un vero e proprio patrimonio informativo di immenso valore, generato dall'incremento e dall'evoluzione dei dispositivi connessi, sotto la spinta propulsiva della crescita dell'IoT.

Nonostante non esista ad oggi una distinzione netta tra i Big Data ed altri tipi di dati, una prima rappresentazione è stata fornita dal McKinsey Global Institute: «Un sistema di Big Data si riferisce a dataset la cui taglia/volume è talmente grande che eccede la capacità dei sistemi di database relazionali di catturare, immagazzinare, gestire ed analizzare». Un sistema può definirsi big quando il volume dei suoi dati aumenta in maniera direttamente proporzionale alla velocità ed al flusso di informazioni che il sistema stesso deve poter acquisire e gestire per secondo. La mole di informazioni digitali contenute è correlata alla capacità del sistema di acquisirle così come arrivano dalle diverse sorgenti adoperate. Avere dataset così voluminosi, nell'ordine degli zettabyte, permette di estrapolare informazioni aggiuntive rispetto a quelle che si sarebbero potute ottenere analizzando piccole serie, utilizzando anche migliaia di server per ottenere una potenza di calcolo sufficiente. Le fonti eterogenee da cui provengono i Big Data racchiudono non soltanto dati strutturati, provenienti quindi dai database, ma anche non strutturati (dati dai GPS, social network, email, immagini).

In informatica ed in elettronica la prima legge di Moore è indicata con il seguente enunciato: «La complessità di un microcircuito, misurata ad esempio tramite il numero di transistor per chip, raddoppia ogni 18 mesi (e quadruplica ogni 3 anni)». Non esiste quindi una soglia di riferimento prestabilita in termini di dimensioni oltre la quale si può parlare di Big Data infatti, come enunciato dalla prima legge di Moore, l'evoluzione tecnologica permette di memorizzare e di gestire dataset di dimensioni continuamente crescenti. Generalmente si parla di Big Data quando l'insieme delle informazioni è così vasto e difficile da rendere necessario l'utilizzo di nuove metodologie e di nuovi strumenti per riuscire ad organizzare, estrapolare e processare dati entro un tempo ragionevole.

Questo concetto, noto già alla fine degli anni '90, venne successivamente ripreso dall'analista Douglas Laney in studio condotto nel 2001, in cui definiva tridimensionale il modello di crescita dei Big Data, noto anche come "Modello delle 3V"⁽⁵⁾. Le tre parole

chiave in questo primo studio condotto da Laney sono: volume, varietà e velocità, che aumentano contestualmente nel corso del tempo. Il termine “volume” si riferisce alla quantità di dati (strutturati o non) generati ogni secondo da fonti eterogenee; “varietà” sottolinea la differente tipologia delle informazioni estrapolate ed utilizzate. Prima dell’avvento dei Big Data, infatti, solo i dati strutturati, conservati in database, potevano essere utilizzati, oggi invece è ormai noto che solo l’unione di diversi dati (strutturati, semistrutturati e non) può condurre ad un’analisi più approfondita e completa. Infine il termine “velocità” non solo evidenzia la rapidità con cui vengono continuamente creati nuovi dati, ma sottolinea anche l’importanza che questi ultimi arrivino in un sistema real – time (calcolatore in cui il risultato dipende dalla correttezza logica e dalla correttezza temporale) al fine di effettuare analisi su di essi. Successivamente nel corso del tempo a questo primo modello sono state aggiunte una quarta ed una quinta “V”: “veridicità” e “valore”. L’eterogeneità delle fonti e la velocità con la quale le informazioni vengono generate o possono cambiare può rendere pericoloso prendere decisioni basandosi sui Big Data in modo acritico. Rispetto ai sistemi ETL tradizionali la qualità dei dati in ingresso rischia di essere poco accurata, con il rischio che i risultati delle analisi siano poco precisi. Per questo motivo è essenziale assegnare un indice di veridicità alle informazioni su cui si basano gli studi condotti, così da avere una misura dell’affidabilità dei dati presi in considerazione. La quinta “V” invece si riferisce al potenziale valore contenuto nei dataset: una raccolta di dati così grande come avviene nei progetti Big Data richiede ingenti investimenti (solo negli ultimi anni le aziende hanno speso più di 15 miliardi per finanziare lo sviluppo di questo tipo di tecnologie), è necessario perciò documentare ed analizzare prima quale sia il valore reale delle informazioni.

Come detto, i Big Data sono utili nel momento in cui creano valore economico e, sulla base di questa caratteristica, è stato proposto un ulteriore modello di studio che mette in risalto le loro proprietà essenziali, andando oltre le peculiarità del singolo dato come nel “modello

delle V”. L’ITMI (Informazione, Tecnologia, Metodi, Impatto) rappresenta in maniera sintetica i vari aspetti che caratterizzano i Big data nella loro complessità: “informazione” poiché si parla di dati con caratteristiche speciali; “tecnologia” e “metodi” necessari per elaborare questo tipo di informazioni; “impatto” per l’ingente creazione di valore.

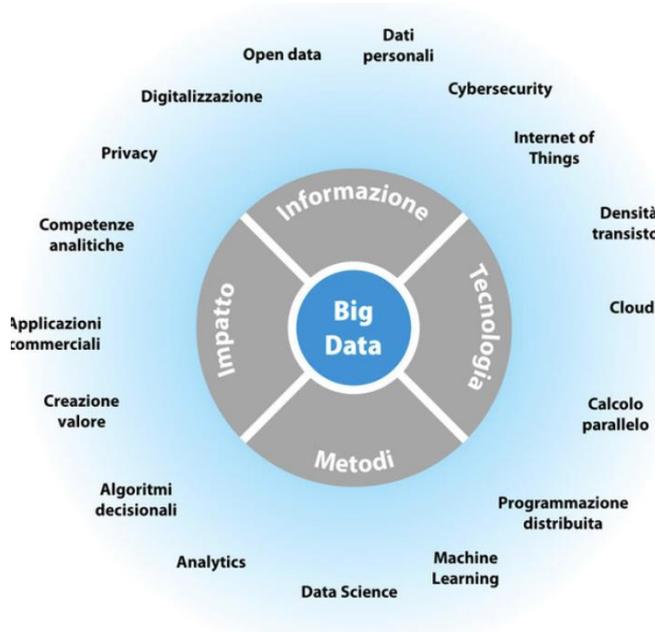


Figura 2 - Il modello ITMI dei Big Data, le parole intorno rappresentano gli argomenti più popolari per ogni tema (A. De Mauro "Big Data Analytics: Analizzare e interpretare dati con il machine learning").

Questi dati necessitano dunque di strumenti tecnologici e metodi analitici dedicati, capaci di gestire questa mole di informazioni in termini di volume, velocità e varietà così eterogenei tra loro e destrutturati.

1.2 Modelli di analisi dei dati

Ogni minuto Google risponde a circa tre milioni e mezzo di ricerche, ogni ora sono disponibili trentamila nuove ore di video su YouTube, mentre ai dati generati da circa sette miliardi di persone vanno aggiunti quelli di trenta miliardi di oggetti intelligenti: sono solo alcuni esempi per comprendere l’entità del fenomeno Big Data. Ogni utente esegue quindi periodicamente azioni che, in maniera diretta o indiretta, creano informazioni che dovranno poi essere adeguatamente gestite.

Una quantità così voluminosa di dati non può però essere elaborata da database management system basati su modelli relazionali, ovvero i relational database management system (RDBMS). I sistemi Big Data sono quindi un insieme di tecniche ETL, con le quali le informazioni vengono estratte, trasformate e caricate in un sistema di sintesi.

I Big Data sono sottoposti a due principali tipologie di azioni: il Management, ovvero tutti i processi che portano alla acquisizione e alla memorizzazione dei dati; l'Analytics, che porta all'analisi dei dataset archiviati nel minimo tempo possibile. L'esame delle informazioni processate è un momento essenziale nella gestione dei Big Data, permette di avere un quadro veritiero e completo in grado di produrre risultati tangibili che sostengano e supportino i processi decisionali. Tra gli strumenti necessari alla corretta gestione dei Big Data figurano: software capaci di trovare e ed elaborare le informazioni; infrastrutture per i calcoli e servizi per integrare le tecnologie (l'insieme di tutte queste tecniche si chiama Data Mining). Il processo di analisi dei dati si compone di diversi passaggi:

- *Valutazione delle esigenze*, vengono identificati gli obiettivi dell'indagine e gli eventuali problemi. In una successiva fase, "Requirement Gathering" si decide inoltre quale sia la metodologia migliore per procedere.
- *Identificazione delle fonti*, la raccolta dei dati da differenti sorgenti o "Data Collection".
- *Filtraggio dei dati*, "Data Cleaning", vengono selezionate unicamente le informazioni realmente utili alle esigenze aziendali.
- *Estrazione dei dati*
- *Aggregazioni dei dati*, dopo essere state estratte le informazioni vengono schematizzati per permettere di sviluppare una corretta strategia aziendale.
- *Analisi dei dati*, mediante calcoli matematici e statistici vengono elaborate le informazioni contenute nei dataset.
- *Visualizzazione*, rappresentazione grafica dei risultati ottenuti

- *Strategia*, discussione dei risultati ottenuti.

L'analisi dei Big Data può essere di tipo “quantitativo”, viene fornito lo scenario di un determinato fenomeno numericamente, oppure “qualitativo”, in cui vengono spiegate le motivazioni alla base di questo evento. Con il termine “Data Analytics” si intende genericamente l'insieme dei metodi e delle tecniche in grado di trasformare i dati in qualcosa di utile, questo ambito multidisciplinare composto da matematica, statistica, informatica, economia e fisica prende il nome di “Data Science” (4).

Sono quattro le metodologie principali nei Big Data Analytics, in base ai modelli ed agli strumenti che vengono impiegati:

- 1) *Descriptive analytics* (analisi descrittiva), vengono sintetizzati o descritti dati grezzi, interpretabili poi dall'uomo. Le analisi di tipo descrittivo analizzano eventi passati, consentendo alle organizzazioni di imparare da ciò che è accaduto e come potrebbe influenzare il futuro. Consentono quindi di capire cosa sta succedendo a livello aggregato (es. spesa media per cliente, stock in magazzino). In questo modello sono inclusi perciò tutti gli strumenti che descrivono la situazione passata o attuale di processi, visualizzando sinteticamente i principali indicatori di prestazione. Risponde alla domanda: “*Che cosa è successo?*”
- 2) *Predictive Analytics*, nonostante nessun algoritmo possa predire con certezza matematica cosa accadrà in futuro, con questo modello vengono fornite informazioni su ciò che probabilmente potrebbe avvenire. Questa tipologia di analisi permette, attraverso algoritmi di Machine Learning, elaborati poi da un'intelligenza artificiale, di prevedere quali saranno i trend futuri basandosi su dati passati. Gli algoritmi predittivi permettono di utilizzare i Big Data generati dall'IoT per supportare lo sviluppo aziendale, identificando i possibili rischi e le migliori strategie da attuare. L'elemento centrale della predictive analytics sono, appunto, i Big Data, perché senza una mole così importante di dati non sarebbe possibile identificare i diversi

pattern o prendere decisioni. Utilizzando dati storici i modelli predittivi offrono responsi SI/NO: possono essere di tipo “black box” (il software decide autonomamente, senza fornire spiegazioni) come le reti neurali e le Support Vector Machine; oppure di tipo “trasparente” o “white box”, alberi decisionali e Logic Learning Machine, in cui vengono resi noti i parametri su cui si basa la previsione. Oltre al responso predittivo SI/NO spiegano a chi utilizza il modello in oggetto quali siano le logiche interne usate, consentendo ad un essere umano esperto in un certo campo (es. un medico) di prendere una decisione basandosi sull’evidenza delle correlazioni scoperte. In questo modo le informazioni aggiuntive possono essere integrate con il bagaglio pregresso delle proprie conoscenze, così da estrarre il massimo valore dell’Intelligenza Artificiale ⁽³⁾. Tra i modelli predittivi figurano metodi tradizionali, come la decomposizione e l’analisi delle serie storiche (tramite Prophet implementato sia in R sia in Python), o metodi innovativi, come l’Intelligenza Artificiale e il Machine Learning. L’analisi predittiva risponde alla domanda: “*che cosa succederà?*”

- 3) *Prescriptive Analytics*: tecniche in grado di sfruttare i dati per creare una lista di azioni da eseguire per raggiungere un determinato obiettivo. Sono strumenti avanzati che, insieme all’analisi dei dati, consentono di estrarre il massimo valore dall’Intelligenza Artificiale poiché utilizzano modelli “white box”. L’analisi prescrittiva integra ed amplia i contenuti e i risultati ottenuti dall’indagine predittiva, non si limita perciò a fornire una previsione degli scenari futuri ma prova ad interpretare i driver sottostanti, suggerendo delle ipotetiche azioni di condotta. Risponde alla domanda: “*che cosa fare?*”
- 4) *Automated Analytics*: strumenti in grado di implementare in maniera automatica azioni condivise e definite da regole e processi secondo il risultato delle analisi dei dati svolte.

1.3 Ciclo vitale dei dati

I Big Data generano valore quando le informazioni contenute vengono estrapolate ed analizzate, i dati devono quindi essere immagazzinati, acquisiti e gestiti all'interno di un'organizzazione. Come detto precedentemente, i processi principali che compongono il ciclo vitale di questi dataset sono:

- *Big Data Management*, racchiude tutte le tecniche e gli strumenti in grado di acquisire, memorizzare, preparare e recuperare i diversi dati;
- *Big Data Analytics*, in cui sono racchiusi tutti i processi impiegati per analizzare ed ottenere informazioni da questi grandi dataset, così da poter interpretare e descrivere il passato (descriptive analytics), predire il futuro (predictive analytics) o consigliare azioni (prescriptive analytics).

Una delle caratteristiche fondamentali dei Big Data è la loro grande eterogeneità, pertanto sono suddivisibili in:

- *Human generated*, derivano per la maggior parte dalle piattaforme di social network (Facebook, LinkedIn), blogging (Blogger, Wordpress), micro – blogging (Twitter, Tumblr), social news, social bookmarking, multimedia sharing (Youtube, Instagram), le wiki (Wikipedia), i siti di domanda e risposta (Yahoo), i siti di recensioni (TripAdvisor), i portali di e – commerce (Amazon, eBay), cookie dei siti web. L'utente in questo caso ha quindi un ruolo primario nella generazione dell'informazione.
- *Machine generated*, creati da sorgenti come sensori GPS, IoT, RFID (identificazione a radiofrequenza), centrali di monitoraggio di eventi meteorologici, strumenti scientifici, sistemi di High Frequency Trading dei mercati finanziari, smartphone e dispositivi biomedicali. Le diverse sorgenti sono quindi in grado di generare automaticamente i dati.

- *Business generated*, l'insieme dei dati, human o machine generated, prodotti internamente da un'azienda che registrano tutte le attività data – driven del business aziendale (pagamenti, ordini, dati di produzione, inventario, vendite e dati finanziari). Verranno poi archiviati in database relazionali specifici per ogni differente dipartimento.

A questo punto le diverse informazioni devono essere acquisite e ciò può avvenire:

- Accedendo ad API offerti dai servizi Web, con cui si possono esaminare i diversi contenuti, come nel caso di Twitter, Facebook e Google.
- Tramite software di web scraping (tecnica informatica di estrazione dati per mezzo di programmi dedicati) per la raccolta automatica di informazioni da documenti presenti nel Web.
- Acquisendo dati tramite flussi continui o importandoli da database relazionali, non relazionali o da altre sorgenti ETL.

Successivamente le informazioni vengono archiviate (sistemi locali o remoti ad alta velocità): con il termine “data lake” si intende l'insieme dei dati grezzi, strutturati e non, pronti per essere elaborati. In seguito i vari dataset verranno ulteriormente filtrati, in modo da poter migliorare l'accuratezza dell'analisi, ridurre lo spazio necessario alla memorizzazione e diminuire l'entropia. A questo punto le informazioni vengono sottoposte ad un processo di estrazione, in cui vengono eliminati i dati non necessari secondo una forma standard e strutturata pronta per l'analisi. Queste tecniche di pulizia non solo facilitano il controllo della validità ma garantiscono allo stesso tempo la qualità delle informazioni, poiché i Big Data potrebbero contenerne di false.

Lo sviluppo di infrastrutture hardware per l'archiviazione, unito alla creazione di meccanismi per la gestione dei dati ha permesso di migliorare l'immagazzinamento dei dataset. Memorizzare grandi volumi di dati strutturati o semi strutturati e garantirne la loro disponibilità fornisce un'immagine unificata, garantendo alte prestazioni ed un'adeguata

tolleranza ai guasti. Tra i file system distribuiti più noti si trovano Google File System (GFS) ed Hadoop Distributed File System (HDFS).

Una volta che le informazioni sono state immagazzinate possono essere analizzate: lo scopo di questo processo è quello di estrarre valore, sotto forma di conoscenza, dai Big Data, vagliando grandi dataset per scoprire trend, correlazioni, pattern ed indici statistici nascosti. I dati presi in esame possono essere strutturati, semi strutturati o non strutturati, comprendono: analisi dei testi (text mining); analisi di dati multimediali ed analisi del web. Per poter condurre questo tipo di operazioni vengono utilizzate tecniche di data mining, Machine Learning e di analisi statistica (clustering, correlazione e regressione) tramite modelli di programmazione e frame work e di elaborazione distribuita, che molto rapidamente consentono di ottenere informazioni dai dataset. L'analisi e l'interpretazione dei Big Data possono essere applicate a più settori: marketing, finanza, e-commerce, intrattenimento, istruzione, sanità e cybersecurity.

1.4 Controversie

Quali sono realmente i potenziali benefici e quali costi di queste analisi condotte su sequenze genetiche, social media, registri telefonici, cartelle cliniche, registri governativi ed altre informazioni digitali lasciate dagli utenti? ⁽¹⁾. I Big Data permetteranno una migliore evoluzione di servizi beni pubblici e strumenti oppure comporteranno solo una nuova ondata di marketing invasivo e violazioni della privacy? Possono unire la comunità e rendere più accessibile la politica oppure potrebbero essere usati per rintracciare i manifestanti e sopprimere la libertà di parola? Ormai i Big Data sono un vero e proprio fenomeno tecnico e sociale, rendendo necessario interrogarsi non solo sui molti benefici ma anche sulle possibili conseguenze: hanno senz'altro cambiato la definizione di "conoscenza", queste informazioni possono essere veritiere ma, allo stesso tempo, fuori da un contesto preciso, perdere completamente di valore. Inoltre, il semplice accesso a questi dati è etico? ⁽¹⁾ Sono

numerosi gli esempi in cui i Big Data sono stati utilizzati senza che gli utenti ne fossero a conoscenza, il caso Facebook nel 2018 è solo il più eclatante. Per questo motivo nel 2008 due ingegneri finanziari, Emanuel Derman e Paul Wilmott, hanno elaborato per la prima volta un manifesto etico per tutti i data scientists, simile al giuramento di Ippocrate, per tutelare e preservare la privacy degli utenti. Si può senza dubbio affermare quindi che i Big Data da una parte rappresentano un grandissimo strumento per migliorare molti settori, dal marketing alla sanità, grazie alla creazione di strumenti e modelli sempre più efficienti; dall'altra la loro stessa esistenza è una possibile “minaccia” alla privacy degli utenti, ignari delle informazioni che ogni giorno creano e rendono disponibili.

“Qualsiasi dato su soggetti umani solleva inevitabilmente problemi di privacy e di reali rischi di abuso di tali dati sono difficili da quantificare”⁽⁶⁾.

2. INTELLIGENZA ARTIFICIALE (IA)

2.1 Definizione, storia e caratteristiche

L'intelligenza artificiale è una specializzazione informatica che consente la progettazione e la programmazione di sistemi (sia hardware che software) in grado di dotare le macchine di determinate caratteristiche, tipicamente umane, come le percezioni visive, spaziotemporali e decisionali⁽³⁾. Un sistema intelligente non dispone solo di intelligenza intesa come capacità di calcolo o comprensione di dati astratti, ma presenta differenti forme di intelligenza riconosciute dalla Teoria di Gardner, che spaziano dall'intelligenza spaziale, a quella cinestetica, da quella introspettiva a quella sociale. Howard Gardner è l'autore della cosiddetta "Teoria delle intelligenze multiple", secondo la quale tutti gli esseri umani posseggono almeno sette forme di "rappresentazioni mentali", ossia sette tipologie diverse di intelligenza: linguistica, logico – matematica, musicale, spazio – visivo, cinestetico, interpersonale ed intrapersonale. L'abilità di una macchina dimostrare capacità umane come la pianificazione, la creatività, l'apprendimento, il ragionamento o, più in generale, di possedere una forma di intelligenza umana, prende il nome di intelligenza artificiale (IA). I sistemi intelligenti sono in grado di modificare il proprio comportamento dopo aver vagliato le conseguenze delle azioni precedenti e lavorando in autonomia⁽⁷⁾.

La nascita dell'intelligenza artificiale viene fissata nel 1956, con l'avvento dei primi computer. In un convegno nel New Hampshire, al Dartmouth College, al quale presero parte figure di spicco nel campo della computazione e dello sviluppo di sistemi intelligenti, McCarthy introdusse per primo l'espressione "intelligenza artificiale" (allora denominata "sistema intelligente")^(6; 8). Successivamente numerose università e aziende si dedicarono allo sviluppo di software e programmi in grado di simulare il comportamento umano in più campi e settori. Nacque il Lisp, primo linguaggio di programmazione, alla base dei software di Intelligenza artificiale per oltre trent'anni. Nonostante gli anni Cinquanta e Sessanta furono un periodo contraddistinto da un grande entusiasmo ed ottimismo per lo sviluppo di

software sempre più sofisticati, allo stesso tempo si iniziarono a intravedere i primi limiti dei sistemi intelligenti, non ritenuti in grado di riprodurre il ragionamento e l'intuizione umana. Dalla seconda metà degli anni 60' l'obiettivo degli sviluppatori era quello di creare macchine intelligenti non più in grado solamente di risolvere teoremi matematici, ma capaci di ricercare soluzioni a problemi maggiormente vicini alla realtà umana, soluzioni che potevano variare a seconda dell'evoluzione dei parametri in corso d'opera. I software, quindi, dovevano prendere decisioni basandosi sull'analisi di differenti possibilità, necessitavano dunque di percorsi semantici per le macchine, ossia di un linguaggio per programmare le differenti soluzioni previste da un ragionamento. Data l'enorme difficoltà a cui andarono incontro gli sviluppatori la ricerca subì un brusco arresto ed i finanziamenti vennero ridotti. Nel 1969 ci fu però un nuovo impulso agli studi sull'Intelligenza Artificiale dal campo biologico, con la realizzazione di DENDRAL, un programma capace di ricostruire molecole semplici grazie alle informazioni ottenute dallo spettrometro di massa ⁽⁹⁾. Per la prima volta i sistemi intelligenti trovavano applicazione in un settore completamente innovativo, determinando allo stesso tempo anche la rinascita dell'Intelligenza Artificiale. L'impiego di sistemi intelligenti in un ampio spettro di settori avvenne grazie all'utilizzo di un algoritmo che permetteva l'apprendimento per reti neurali, già ideato alla fine degli anni '60. Ad oggi l'Intelligenza Artificiale è presente in ogni settore, in molte attività quotidiane come nei giochi, nelle automobili, nella sanità, nelle piattaforme e-commerce e in molti altri campi.

I tre principi fondamentali alla base del comportamento umano, che l'Intelligenza Artificiale deve essere in grado di emulare, sono: una *conoscenza non sterile*, *l'abilità di risolvere i problemi in modo differente* ed una *coscienza* che consentano di prendere decisioni a seconda del contesto nel quale ci si muove, quindi non solo secondo la logica. Oggi i sistemi intelligenti sono una parte integrante della realtà quotidiana, in continua evoluzione ed aggiornamento rispetto al passato, grazie all'utilizzo di algoritmi sempre più complessi e reti

neuronalmente capaci di riprodurre il ragionamento ed il comportamento umani. Grazie a queste caratteristiche un sistema intelligente è quindi in grado di “prendere delle decisioni” muovendosi in differenti contesti ed ambiti. Qualsiasi scelta compiuta dagli algoritmi viene effettuata su una conoscenza di base ed una conoscenza allargata, frutto dell’esperienza acquisita. La Teoria dei Linguaggi Formali e la Teoria delle Decisioni sono modalità con cui vengono trasferite alla macchina, tramite un linguaggio e dei comandi specifici, l’esperienza umana, la conoscenza e la possibilità di comprendere nuove informazioni oltre a quelle già presenti in partenza nel sistema. La rappresentazione della conoscenza, nozionistica e non, è legata alla creazione di specifici algoritmi, in grado di fornire informazioni alle macchine e renderle comprensibili al sistema.

Nella *Teoria dei linguaggi formali* vengono impiegati diversi approcci (generativo, riconoscitivo, algebrico, denotazionale e trasformativo) che si rifanno alla Teoria delle Stringhe ed ai loro impieghi. Le stringhe sono, infatti, dei veri e propri linguaggi formali, in cui le proprietà variano a seconda dell’approccio utilizzato, quindi in base alla risposta che la macchina deve fornirci nelle diverse situazioni.

La *Teoria delle decisioni* si rifà ad un albero decisionale, che consente di valutare le conseguenze di ogni azione o decisione, permettendo così di prendere le più convenienti. Rappresenta la modalità più utilizzata nei devices di impiego quotidiano e permette di ottimizzare i risultati che si vogliono ottenere a seconda del campo di impiego. Un albero decisionale si basa su modelli predittivi di analisi partendo da informazioni iniziali e dati di partenza. Questi dati andranno poi suddivisi per migliorare la precisione e l’accuratezza delle previsioni, solo grazie a queste due caratteristiche si possono ottenere sistemi intelligenti capaci di fornire risposte differenti in relazione a contesti diversi.

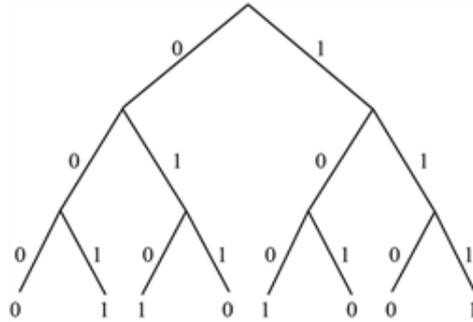


Figura 3 - Esempio di albero decisionale impiegato nei software intelligenti

I sistemi intelligenti sono suddivisi in base alla loro capacità di imitare le qualità umane, la tecnologia che usano, le loro applicazioni nella realtà e la teoria della mente. Sulla base di queste considerazioni le macchine sono classificate in:

- *Intelligenza artificiale stretta (Artificial Narrow Intelligence, ANI)*, ha una gamma ristretta di abilità. Nota anche come IA debole o stretta, è l'unica intelligenza artificiale realizzata ad oggi con successo, orientata e progettata per svolgere singoli compiti ed obiettivi specifici (riconoscimento vocale o facciale, assistente vocale...). Questo tipo di devices è soggetto ad una serie di vincoli e limitazioni, motivo per cui sono soprannominati sistemi intelligenti deboli: in questo caso infatti la macchina si limita a simulare il comportamento umano, soggetto ad una gamma ristretta di parametri e contesti. L'intelligenza artificiale stretta può solo svolgere e completare compiti specifici, ma allo stesso tempo ha registrato numerose scoperte negli ultimi anni, soprattutto grazie ai risultati ottenuti con l'approfondimento automatico e quello profondo. Un esempio sono i devices utilizzati oggi in medicina per migliorare la diagnosi di neoplasie ed altre patologie con notevole accuratezza grazie alla replica del comportamento umano. La Narrow Intelligence può essere reattiva, nel caso in cui la macchina non possieda capacità di memoria o di archiviazione dei dati e replichi semplicemente la capacità umana di rispondere a stimoli senza aver avuto esperienze precedenti; oppure a memoria limitata, dotata di abilità come apprendimento e memorizzazione di dati, che permettono alla macchina di prendere

decisioni basandosi su dati storici. Sono esempi di Intelligenza Artificiale stretta: ricerca Google, Siri di Apple, Alexa di Amazon, Cortana di Microsoft, software di riconoscimento facciale o dell'immagine, strumenti di previsioni e mappatura delle malattie utilizzati in medicina, droni e altri robot di produzione, contenuti di marketing o intrattenimento consigliati in base ai comportamenti di ascolto/acquisto/visualizzazione, auto a guida autonoma e strumenti di monitoraggio dei social media.

- *Intelligenza generale artificiale (Artificial General Intelligence, AGI)*, può essere considerata alla pari con le capacità umane ed è perciò definita anche intelligenza artificiale profonda o forte. In questo caso, quindi, i sistemi intelligenti sono in grado di emulare l'intelligenza ed i comportamenti umani, applicandoli per risolvere qualsiasi tipo di problema. Un'intelligenza artificiale profonda è in grado di agire, riflettere e comprendere in maniera indistinguibile da quella di un essere umano in uno specifico contesto. Ad oggi però le macchine non sono dotate di una consapevolezza e di abilità cognitive così importanti da poter essere definite intelligenze artificiali forti: i ricercatori dovrebbero rendere possibile un apprendimento esperienziale non solo limitato a singoli compiti, ma applicabile anche ad una più ampia gamma di problemi. Le Artificial General Intelligence sono addestrate per capire realmente gli esseri umani, per ciò utilizzano un framework di intelligenza artificiale della Teoria della Mente, che si rifà all'abilità di distinguere emozioni, bisogni, processi di pensiero o credenze.
- *Superintelligenza artificiale (ASI)*, in cui il sistema intelligente non si limita a emulare il comportamento e l'intelletto umano ma, grazie alla consapevolezza acquisita, è in grado addirittura di superarli. Oltre quindi a capire emozioni o esperienze umane, una Superintelligenza Artificiale sarebbe in grado di evocare e provare bisogni o sentimenti propri o di eccellere in qualsiasi ambito. Questo tipo di

macchine sarebbero dotate di una memoria maggiore unita ad una capacità di analizzare gli stimoli ed elaborarli molto più veloce.

I software di intelligenza artificiale sono quotidianamente utilizzati in molti settori: analisi finanziaria, automazione industriale e d'ufficio, basi di dati, diagnosi medica, robotica, giochi, traduzione automatica e sistemi di progettazione; ma quando un sistema può definirsi "intelligente"? Il Test di Turing, suggerito da Alan Turing nell'articolo "Computing machinery and intelligence" sulla rivista Mind nel 1950, consente di capire se una macchina è in grado di avere un comportamento intelligente. Deve presentare: un'elaborazione del linguaggio naturale, una rappresentazione della conoscenza, ragionamento automatico e la capacità di apprendere. Successivamente con il Total Turing Test, proposto da Stevan Harnad, vennero aggiunte le abilità percettive (visione artificiale) e la capacità di manipolare gli oggetti (robotica)⁽¹⁰⁾.



Figura 4 - funzionamento e struttura di un sistema intelligente ("Intelligenza artificiale", A. Poggi e S. Cagnoni, Università degli Studi di Parma)

Come funziona, quindi, un software di intelligenza artificiale? I sistemi intelligenti svolgono funzioni specifiche imitando il pensiero umano, seguendo diversi passaggi⁽¹¹⁾:

- *Ascolto*: l'algoritmo è in grado di raccogliere, catalogare ed organizzare i dati pervenuti, permettendo così l'inizio del processo di apprendimento. Consente in

questo modo una prima scrematura dei Big Data, poiché analizzare tutta l'enorme quantità di dati in ingresso sarebbe un dispendio di tempo e risorse.

- *Comprensione*: a questo punto il sistema ricerca tutte le informazioni che ritiene necessarie per prendere decisioni, correlando i diversi dati tra di essi.
- *Apprendimento*: grazie all'analisi dei differenti dati l'algoritmo è in grado di svolgere i compiti che gli sono stati assegnati o altre specifiche funzioni.
- *Interazione*: può esserci uno scambio di informazioni tra l'uomo e la macchina, attraverso il Natural Language Processing, con cui l'algoritmo può comunicare ed interpretare i comandi vocali.

Senza dubbio, però, il filo conduttore che lega i diversi processi del funzionamento di questi software è la *logica*: gli algoritmi possono interagire con l'uomo in un determinato modo poiché esiste una logica che giustifica questo tipo di azioni, consentendo al sistema di agire come una mente umana. La *logica deduttiva*, partendo da premesse specifiche, definisce una conclusione e fornisce una spiegazione dettagliata del perché la macchina abbia preso una determinata decisione. Sono esempi i software utilizzati in medicina per scegliere quali farmaci prescrivere ad un paziente: l'algoritmo in base ai sintomi suggerirà una medicina piuttosto di un'altra, trovando il medicinale più adatto alle esigenze di quel paziente. Nella *logica induttiva*, invece, il sistema raccoglie e classifica informazioni specifiche per poter interagire al meglio con l'uomo, come nel caso degli assistenti vocali. Il corretto funzionamento di ogni sistema intelligente avviene grazie ai quattro passaggi sopra citati, ma la logica utilizzata dagli algoritmi potrebbe non essere la stessa in ogni caso ⁽¹¹⁾.

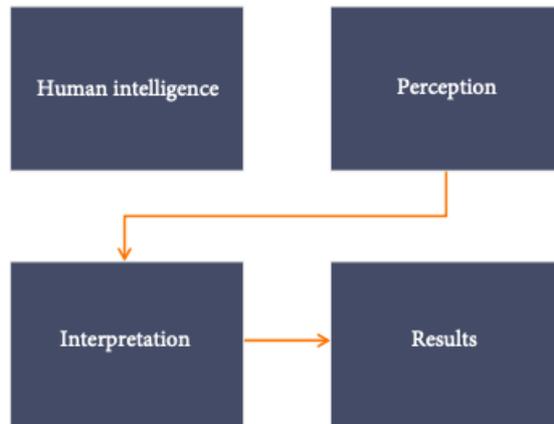


Figura 5 - Illustrazione schematica del lavoro compiuto dall'intelligenza umana (*Artificial Intelligence Techniques: Analysis, Application, and Outcome in Dentistry—A Systematic Review*)

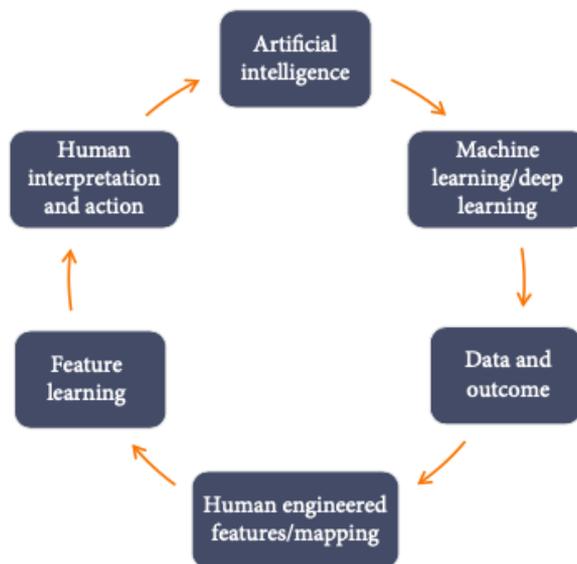


Figura 6 - Illustrazione schematica del lavoro compiuto da un'IA (*Artificial Intelligence Techniques: Analysis, Application, and Outcome in Dentistry—A Systematic Review*)

2.2 Le diverse tipologie di IA ed il Machine Learning

Intelligenza artificiale, machine learning e deep learning sono termini che spesso vengono confusi ed utilizzati come sinonimi, ma in realtà si riferiscono ad aspetti diversi. Il Machine Learning o apprendimento automatico è una branca dell'Intelligenza Artificiale insieme a: *Planning, Vision, Expert System, Natural Language Processing, Robotics E Speech*. Tra questi ultimi i sistemi più utilizzati, insieme all'apprendimento automatico, sono:

- *Vision*, un ramo dell'intelligenza artificiale che si occupa del campo visivo, come software di riconoscimento immagini e machine vision.
- *Speech*, in questa categoria sono racchiuse tutte le funzionalità relative al linguaggio parlato ed all'audio.
- *Natural Language Processing (NPL)*, consentono ad un sistema intelligente di comprendere il linguaggio umano in tutte le sue diverse sfumature. Gli algoritmi devono analizzare tutte le diverse componenti delle singole frasi: lessico, sintassi, semantica e significato delle parole; questa branca è senz'altro una delle più difficili dell'intelligenza artificiale.

L'apprendimento automatico perciò non è altro che un'estensione dell'analisi predittiva: grazie a specifici algoritmi la macchina è in grado di imparare a compiere una determinata scelta anche se questo evento non si è mai verificato. Con il Machine Learning è la macchina stessa ad intuire il legame che unisce dati e risultati, riuscendo ad identificare connessioni particolarmente complesse rispetto a quello che riuscirebbe a fare un uomo. Questo perché il sistema intelligente riesce a vagliare insieme molti più dati e queste connessioni, dette anche pattern, sono spesso inaspettate o insolite, risultati che l'uomo non avrebbe neanche notato prima. Con il Machine Learning i sistemi sono in grado di portare a termine un compito senza essere stati programmati per farlo, poiché il funzionamento non è in relazione ai modelli matematici utilizzati, ma si basa appunto sulla loro capacità di apprendere automaticamente. Il Machine Learning è storicamente la tecnologia più semplice ed antica, gli algoritmi che utilizza necessitano di un feedback umano ed un presupposto fondamentale per il suo funzionamento è l'esistenza di dati strutturati. A seconda della complessità delle richieste fatte alla macchina, esistono tre categorie di apprendimento automatico: *apprendimento supervisionato, non supervisionato o per rinforzo*. La differenza maggiore tra le seguenti modalità di Machine Learning risiede nel diverso contesto in cui il sistema deve operare per raggiungere l'obiettivo prefissato e riconoscere i pattern.

- *Apprendimento supervisionato*: vengono forniti alla macchina esempi di propositi da raggiungere, mettendo in evidenza le relazioni tra input, output e risultato. In base ai dati forniti il sistema deve essere capace di estrapolare una regola generale, così da essere in grado, per ogni input che riceve, di scegliere l'output più giusto per il raggiungimento dell'obiettivo. L'algoritmo, quindi, impara da un set di dati di formazione: inizialmente vengono forniti input con una qualsiasi classificazione che, successivamente, verranno analizzati ed elaborati da modelli di post – apprendimento. Se i risultati ottenuti sono accurati può avvenire la predizione (così la macchina sarà in grado di associare i futuri output agli input), in caso contrario vengono eliminati⁽¹¹⁾.
- *Apprendimento non supervisionato*: il sistema è chiamato a fare delle scelte senza aver conosciuto prima le diverse possibilità di output in base agli input forniti. In questo modo la macchina impara esclusivamente dagli errori che compie ogni volta. L'algoritmo è libero di trovare tutti i pattern esistenti tramite modelli di associazione basati sul criterio di somiglianza⁽¹¹⁾.
- *Apprendimento per rinforzo*: il sistema interagisce con un ambiente dinamico in cui le caratteristiche sono variabili. La macchina deve essere in grado di portare a termine un obiettivo senza nessuna indicazione se non, una volta conclusasi la prova, sapere se è riuscita o meno a raggiungere lo scopo prefissato. L'apprendimento in questo caso viene definito “dinamico” poiché non si basa su modelli matematici o su dataset di input e output, l'algoritmo ripete le azioni ed impara quale sia il percorso più efficace per portare a termine il compito assegnato⁽¹¹⁾.

2.3 Deep Learning e reti neurali artificiali

Il Deep Learning o apprendimento profondo è una tipologia di apprendimento automatico che più si avvicina al modo di pensare umano. In questo caso, a differenza delle tecniche di

Machine Learning classico, non sono necessari dati strutturati ed il sistema si basa sulle reti neurali multistrato, che combinano tra loro diversi algoritmi e sono modellate sul cervello umano. È il sistema stesso che individua le caratteristiche dei singoli dati, senza la necessità di una categorizzazione esterna. Questo lo rende adatto a svolgere compiti più complessi rispetto ad altri sistemi di apprendimento automatico, ma allo stesso tempo necessita di una quantità di dati nettamente maggiore. Gli elevati costi e la complessità di questi software rendono, almeno per il momento, poco utilizzabili nelle aziende le tecnologie di Deep Learning.

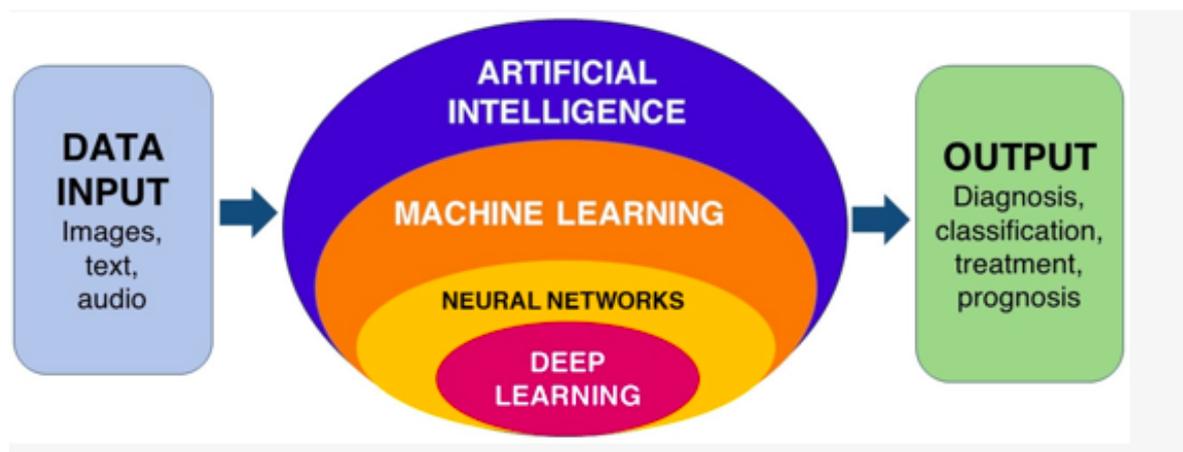


Figura 7 - Rappresentazione schematica del lavoro compiuto dalle IA⁽¹²⁾

La differenza fondamentale tra Deep Learning e Machine Learning è che quest'ultimo apprende grazie ai dati che può osservare ed analizzare, mentre il primo utilizza una rete neurale, che emula in ogni aspetto il modo di pensare umano, inclusa la capacità di formare ipotesi autonomamente ed utilizzare il pensiero astratto⁽¹³⁾. I sistemi di apprendimento profondo non necessitano perciò di programmatori umani che indichino alla macchina i dati di input o gli obiettivi da raggiungere, sono in grado di gestirsi da soli grazie agli enormi dataset gestibili dalle reti neurali, immessi già durante la programmazione o ai quali il sistema può accedere in maniera autonoma. Nonostante sia ancora l'era del Machine Learning tradizionale, nei prossimi anni i sistemi di Deep Learning saranno sicuramente più

potenziati e diffusi, attualmente trovano impiego nel settore delle traduzioni, nelle aziende dei social network o in quelle automobilistiche.

Le reti neurali sono la base su cui si fonda il Deep Learning: sono un peculiare modello matematico ispirato ai neuroni e alle reti neurali umane, proprio come quest'ultime, infatti, hanno la capacità di adattarsi a specifiche necessità e di variare la loro struttura in base agli input ottenuti nelle fasi di apprendimento ⁽¹¹⁾. La prima definizione di “rete neurale” risale al 1943 e fu usata da due ricercatori, Warren McCulloch e Walter Pitts, nel loro articolo *“Un calcolo logico delle idee immanenti dell'attività nervosa”*, in cui affermavano che l'attività cerebrale era possibile grazie all'attivazione dei neuroni. La loro ricerca si basava per lo più sugli aspetti cognitivi del modello, tralasciando lo sviluppo degli algoritmi che potessero funzionare allo stesso modo. Il primo tentativo di Deep Learning avvenne nel 1959, quando due ricercatori dell'università di Stanford svilupparono Madaline, una macchina capace di ridurre l'eco delle linee telefoniche dopo aver analizzato la tonalità della voce dell'uomo. Successivamente gli studi e le scoperte si susseguirono velocemente fino a quando non venne creata nel 1975 la prima vera e propria rete neurale artificiale su più livelli. Il professor John J. Hopfield dell'Università di Princeton fu l'inventore, nel 1982, della prima rete neurale associativa: le informazioni erano in grado di viaggiare in modo bidirezionale da un neurone all'altro.

Ma cosa sono precisamente le reti neurali artificiali? Da un punto di vista matematico possono essere classificate come delle funzioni composte, ossia dipendenti da altre funzioni che a loro volta sono definite in maniera differente a seconda della funzione da cui dipendono. Il loro apprendimento si basa sul modello cognitivo umano: creano un “cervello artificiale” che, grazie ad un algoritmo, consente al sistema di apprendere ed introdurre nuovi dati. Come nell'encefalo i neuroni si scambiano informazioni tramite impulsi elettrici così accade nei sistemi di Deep Learning, in cui i neuroni vengono sostituiti da elementi artificiali chiamati percettroni ⁽¹⁴⁾. Le reti neurali artificiali permettono un'analisi predittiva accurata,

con algoritmi in grado di migliorarsi continuamente, in cui nulla è lasciato al caso: ogni azione compiuta dalla macchina sarà sempre il frutto di calcoli che, di volta in volta, verificano i parametri e definiscono le incognite che definiscono le funzioni stesse. Tra i vantaggi che presentano: elevato parallelismo, che permette di processare grandi quantità di dati in poco tempo; tolleranza ai guasti ed al rumore, quindi l'abilità di operare anche con input imprecisi o incompleti; evoluzione adattativa, grazie alla quale la macchina può migliorarsi in presenza di modifiche ambientali. Uno dei principali limiti è, invece, il funzionamento a black box: gli output forniti possono essere corretti, ma non è possibile analizzare i singoli stadi di elaborazioni da cui sono generati. Inoltre il tempo di apprendimento è più o meno lungo, data la complessità del sistema ed il grande numero dei dati, con il rischio che gli output finali non siano la soluzione ideale. Infine, ad oggi, le reti neurali non sono adatte a risolvere determinate categorie di problemi.

2.4 Dubbi e controversie

Quali sono le implicazioni etiche, sociali ed ambientali quando si utilizzano software di intelligenza artificiale? Nel 2017, al convegno mondiale sull'intelligenza artificiale promosso dal Future of Life Institute, è stato redatto un primo vademecum con 23 principi per affrontare tutte le problematiche legate ai sistemi intelligenti. Queste 23 linee guida, note anche come i "Principi di Asilomar", sottoscritti anche da Stephen Hawking, sono suddivisi in tre macroaree: la prima si concentra sulla "ricerca", la seconda su "etica e valori" ed infine la terza sui "problemi di scenario". I Principi di Asilomar sono di seguito:

1. *Obiettivi della ricerca*, costruzione di IA benefiche e non neutrali o non – orientate.
2. *Finanziamento della ricerca*, che devono essere mirati e garantire lo sviluppo di IA benefiche
3. *Collegamenti tra politica e scienza*, deve esserci un rapporto di sana e costruttiva collaborazione

4. *Cultura della ricerca*, che deve essere di cooperazione, fiducia e trasparenza, promossa tra ricercatori e sviluppatori
5. *Evitare le corse*, i gruppi di ricerca dovranno collaborare ed evitare scorciatoie sugli standard di sicurezza
6. *Sicurezza*, i sistemi di IA devono essere protetti e sicuri durante tutta loro vita operativa
7. *Trasparenza in caso di insuccesso*, se un sistema IA causa danni deve essere possibile indagarne le cause e accertarne con trasparenza il motivo
8. *Trasparenza dei giudizi*, un qualsiasi coinvolgimento di un'IA giuridico autonomo dovrà essere verificato da un'autorità umana competente
9. *Responsabilità*, costruttori e progettisti sono parti interessate nelle implicazioni morali di uso o abuso dei sistemi di IA
10. *Allineamento dei valori*, le IA devono essere ideate e progettate in modo che i loro obiettivi ed i loro comportamenti siano in linea con i valori umani
11. *Valori umani* [*“...i sistemi di IA devono essere progettati e gestiti in modo da essere compatibili con gli ideali di dignità umana, i diritti, le libertà e la diversità culturale...”*]
12. *Privacy personale*, deve essere garantito agli utenti il diritto di accedere e gestire i propri dati generati
13. *Libertà e privacy* [*“... l'applicazione delle IA ai dati personali non deve limitare irragionevolmente l'idea di libertà delle persone, sia reale sia percepita...”*]
14. *Benefici condivisi*, le tecnologie IA devono essere condivise a beneficio del maggior numero di persone
15. *Prosperità condivisa*, la prosperità deve essere condivisa a beneficio di tutta l'umanità

16. *Controllo umano*, gli essere umani dovranno continuare a controllare e scegliere quali decisioni delegare ai sistemi intelligenti
17. *Non – sovversione*, il potere generato da sistemi di IA avanzati dovrà continuare a garantire e rispettare i processi sociali e civili da cui dipende il benessere della società
18. *Corsa alle armi*, evitare una corsa agli armamenti di armi letali autonome
19. *Gradi precauzione*, evitare di supporre quali saranno i limiti superiori delle future capacità delle IA
20. *Importanza* [*“...l’IA avanzata potrebbe rappresentare un cambiamento profondo nella storia della vita sulla Terra e dovrebbe essere pianificata e gestita con cura e risorse commisurate...”*]
21. *Rischi* [*“... i rischi associati ai sistemi IA, in particolare, i rischi catastrofici o esistenziali, devono essere oggetto di pianificazione e mitigazione degli sforzi, affinché siano commisurati con il loro impatto atteso...”*]
22. *Miglioramento personale ricorsivo*, le IA in grado di automigliorarsi e autoreplicarsi, capaci di portare un rapido aumento della loro qualità o quantità, devono essere soggette e severe misure di controllo
23. *Bene comune*, la Superintelligenza dovrà essere sviluppata solo a servizio di ideali etici ampiamenti condivisi e a beneficio di tutta l’umanità

Anche l’UE nell’aprile del 2019 ha stilato il suo codice etico, contenente le linee guida sull’utilizzo e sulla progettazione di sistemi intelligenti. Il documento è stato redatto da 52 esperti tra giuristi, ingegneri, filosofi, informatici, matematici ed industriali: il punto centrale del testo è che l’IA deve sempre avere l’uomo al centro, essere al servizio del benessere comune e garantire la libertà. Il documento, da un punto di vista giuridico, si poggia sui Trattati UE, sulla Carta dei Diritti e sulla legge internazionale dei Diritti Umani. I diritti imprescindibili sui quali, secondo l’UE, si deve basare l’IA sono:

- Rispetto per la dignità dell’uomo, per la democrazia e per la giustizia

- Libertà dell'individuo
- Eguaglianza e non discriminazione
- Diritti dei cittadini

Successivamente sono state redatte le linee guida UE del codice etico a cui devono attenersi ricercatori, aziende e tutta la comunità in generale:

1. *Supervisione umana*, le IA devono essere a servizio dell'uomo e non ridurne o limitarne l'autonomia, così come non devono mettere a rischio i diritti fondamentali
2. *Solidità tecnica e sicurezza*, gli algoritmi devono essere sviluppati in sicurezza e affidabili
3. *Privacy e governance dei dati*, i cittadini devono essere informati sull'uso dei propri dati per l'intero ciclo di vita del sistema
4. *Trasparenza*, tutti i dati e gli algoritmi utilizzati vanno documentati
5. *Diversità, assenza di discriminazione e correttezza*, le IA devono essere accessibili a tutti e prendere in esame tutte le capacità e le abilità umane
6. *Benessere sociale e ambientale*, le IA devono sostenere uno sviluppo ambientale sostenibile
7. *Responsabilità*, per minimizzare i possibili rischi vanno riportati i meccanismi adottati, i dati e gli algoritmi utilizzati

Oltre alle implicazioni di carattere etico, l'utilizzo di sistemi intelligenti è stato al centro di altre polemiche per:

- Pregiudizio algoritmico
- Mancanza di responsabilità per i risultati frutto di modelli del tipo "black – box"
- Rifornimento non etico di minerali rari utilizzati nei sistemi intelligenti
- L'utilizzo di acqua ed energia per alimentare i datacenter
- Manipolazione algoritmica delle preferenze di consumo e di voto degli utenti
- Sfruttamento del lavoro digitale ("clickwork") nella moderazione dei contenuti

3. INTELLIGENZA ARTIFICIALE IN AMBITO MEDICO

3.1 Big Data in medicina

Anche la sanità è stata rivoluzionata dall'avvento dei Big Data ma, rispetto ad altri settori, le informazioni digitali della salute stanno crescendo in percentuale maggiore. Questo rapido sviluppo è dovuto a quattro fenomeni principali ⁽³⁾:

- *Sviluppo digitale della diagnostica per immagini*, che ha sostituito la vecchia generazione di macchine analogiche con nuove potenti tecnologie diagnostiche digitali secondo lo standard DICOM (Digital Imaging and Communication in Medicine) che regola l'archiviazione e la condivisione delle immagini
- *Tecniche di reportistica digitale*, con cui tutti i fascicoli cartacei e le cartelle dei pazienti verranno sostituiti con fascicoli elettronici. L'utilizzo di fascicoli elettronici faciliterebbe l'iter diagnostico del paziente e permetterebbe ai vari specialisti di consultarsi con più facilità. Per questo negli USA, nel 2011, è stato approvato il Health Information Technology for Clinical Health (HITECH), per incentivare i medici ad adottare cartelle elettroniche.
- *Sviluppo di biotecnologiche nel campo delle scienze "omiche"*, in cui viene studiata in maniera dettagliata la cellula ed i diversi processi biologici (genomica, trascrittomica, proteomica...). L'utilizzo di sistemi intelligente consentirebbe lo sviluppo di terapie mirate, personalizzate sulle esigenze del paziente. Ne è un esempio la medicina dei sistemi, che analizza contemporaneamente i geni del DNA, l'RNA, le proteine ed i metaboliti. Questo approccio permette di rispondere a quesiti biologici complessi come la storia naturale, la patogenesi e l'evoluzione di determinate malattie.
- *Esplosione dell'IoT*, anche nel settore sanitario si è verificata un'evoluzione degli oggetti di uso comune che sono diventati smart. Questo fenomeno in medicina si riferisce soprattutto alla sensoristica, in grado di rilevare in tempo reale informazioni

dal corpo umano, un ambito che acquisito così importanza da avere un nome tutto suo: la IoMT (Internet of Medical things). Fanno parte di questa categoria non solo gli smartwatch in grado di rilevare il battito cardiaco, la temperatura o i movimenti, ma un'ultima scoperta del settore sono i sensori del CGM system (continuous glucose monitoring): sono dotati di allarmi predittivi e monitorano i livelli di glucosio del paziente inviando continuamente i dati al suo smartphone. Uno dei vantaggi della IoMT è senz'altro la maggiore compliance del paziente alla terapia, requisito essenziale nel percorso di cura.

La ricerca biomedica negli ultimi anni ha generato una grande mole di dati di ogni tipo (strutturati, semi strutturati, non strutturati) da fonti eterogenee, come cartelle cliniche elettroniche, registri dei pazienti o studi clinici. I Big Data biomedici sono creati da ospedali, ricercatori e dispositivi mobili in ogni angolo del mondo, includono: fenotipi, sequenze genetiche, immagini di radiodiagnostica, dati su esposizione a diverse sostanze, comportamenti e stili di vita, fenotipi molecolari, parametri clinici e molto altro. Possono essere suddivisi in tre categorie principali:

- Dati medici tradizionali, provenienti dal sistema sanitario (anamnesi personale familiare, anamnesi medica, referti di laboratorio), che permettono di comprendere gli esiti di una patologia ed i suoi fattori di rischio, ridurre i costi e migliorare l'efficienza.
- Dati "omici", sono grandi dataset che catalogano le informazioni ottenute da studi di biologia (metabiomica, genomica, proteomica e microbiomica). Lo scopo di queste analisi è di scoprire i meccanismi di determinate patologie ed individuare le cure mediche più appropriate ("precision medicine").
- Dati generati dai social media su come individui o gruppi di individui utilizzano Internet, applicazioni mobili o dispositivi sensoriali indossabili per informarsi e migliorare la propria salute.

Esempi di Big Data della salute relativi ai social media creati dagli utenti sono riassunti nella tabella sottostante⁽¹⁵⁾:

Tipo di dati	Come è stato utilizzato in ambito sanitario?	Esempi
<p>Dati quantificati (tramite dispositivi, autodichiarazioni o sensori)</p>	<p>Impegnato nell'auto-tracciamento dei segni e/o dei comportamenti come n=1 individuo o in gruppo, dove spesso c'è un atteggiamento proattivo verso l'agire sulle informazioni</p> <p>Fornisce dati più ricchi e dettagliati sui potenziali fattori di rischio (biologici, fisici, comportamentali o ambientali).</p> <p>Permette di raccogliere dati su periodi di follow-up potenzialmente più lunghi di quelli attualmente possibili utilizzando questionari standard.</p>	<p>Consumo alimentare</p> <p>Dieta informativa</p> <p>Il sorriso ha innescato l'elettromiogramma (EMG) muscolare per creare inaspettati momenti di gioia nell'interazione umana</p> <p>Consumo di caffè, interazione sociale e umore</p> <p>Processo di tracciamento delle idee</p> <p>Uso di farmaci di soccorso e di controllo per l'asma con un sensore per inalatori (es. Asthmapolis)</p> <p>Monitoraggio dei livelli di glucosio nel sangue dei diabetici (es. Glooko)</p> <p>Stati e tratti psicologici, mentali e cognitivi (es. MyCompass)</p> <p>Attività fisica (es. FitBit; Jawbone Up, RunKeeper)</p> <p>Dieta (ad es. My Meal Mate)</p> <p>Qualità del sonno (es. Lark)</p> <p>Aderenza ai farmaci (ad es. MyMedSchedule)</p>

Tipo di dati	Come è stato utilizzato in ambito sanitario?	Esempi
<p>Informazioni basate sulla posizione</p>	<p>Informazioni derivate da sistemi di posizionamento globale (GPS), sistemi di informazione geografica (GIS) e altri progetti di mappatura e visualizzazione open source.</p> <p>Fornisce informazioni sui determinanti ambientali e sociali della salute.</p> <p>Monitora la presenza di focolai di malattie nei pressi della vostra sede</p>	<p>Modelli meteorologici, livelli di inquinamento, allergeni, modelli di traffico, qualità dell'acqua, percorribilità del quartiere e accesso a frutta e verdura fresche (come i supermercati).</p> <p>HealthMap</p>
<p>Twitter (Nota: uno studio del 2011 ha suggerito che l'8.5% dei tweet in lingua inglese riguarda la malattia e il 16.6% la salute).</p>	<p>Valuta la diffusione delle malattie in tempo reale</p> <p>Valuta i sentimenti e gli stati d'animo</p> <p>Facilita i servizi di emergenza consentendo la diffusione su larga scala delle risorse disponibili, permettendo alle persone che necessitano di assistenza medica di trovare aiuto.</p> <p>Facilita la mappatura delle crisi (ad esempio, quando i resoconti dei testimoni oculari vengono tracciati su mappe interattive). Questi dati possono aiutare a indirizzare le aree per i servizi di emergenza e le risorse aggiuntive)</p> <p>Facilita il discorso sull'assistenza sanitaria non di emergenza (ad esempio, trasmettendo messaggi di salute pubblica e quantificando le idee sbagliate in campo medico).</p>	<p>Quantificare le idee sbagliate in campo medico (ad esempio, le commozioni cerebrali).</p> <p>La diffusione di una scarsa compliance medica (ad esempio, l'uso di antibiotici)</p> <p>Tendenze nella comunicazione dell'arresto cardiaco e della rianimazione</p> <p>Screening del cancro al seno e alla cervice uterina</p> <p>Depressione post-partum</p> <p>Epidemia di influenza A H1N1 (attività della malattia e preoccupazione dell'opinione pubblica)</p> <p>Epidemia di colera del 2010 ad Haiti</p> <p>Situazioni di emergenza dovute all'esplosione della maratona di Boston</p>

Tipo di dati	Come è stato utilizzato in ambito sanitario?	Esempi
Siti di social network legati alla salute	<p>Facilita la condivisione di dati sanitari personali e di consigli tra pazienti e consumatori.</p> <p>Monitora la diffusione di malattie infettive attraverso la sorveglianza della folla.</p>	<p>PatientsLikeMe</p> <p>Siti di sorveglianza delle malattie che raccolgono i sintomi riferiti dai partecipanti e utilizzano fonti di dati online informali per analizzare, mappare e diffondere informazioni sui focolai di malattie infettive (ad esempio Flu Near You, HealthMap, GermTracker, Sickweather).</p>
Altri siti di social networking (ad es. forum di discussione online, Facebook)	<p>Monitorare il modo in cui i pazienti utilizzano i social media per discutere delle loro preoccupazioni e dei loro problemi.</p> <p>Fornisce la consapevolezza di ciò che dice la "persona della strada".</p>	<p>Effetti collaterali e comportamenti di aderenza ai farmaci associati (ad es. cambio e interruzione del farmaco)</p>
Query di ricerca e registri web	<p>Si è rivelato altamente predittivo per un'ampia gamma di comportamenti sanitari a livello di popolazione.</p> <p>La selezione delle parole chiave di ricerca è risultata fondamentale per ottenere contenuti sanitari curati affidabili.</p> <p>I dati di navigazione del flusso di "click" provenienti dai registri web sono risultati informativi di caratteristiche individuali come la salute mentale e le preferenze alimentari.</p>	<p>Le query di ricerca di Google e Yahoo sono state utilizzate per prevedere epidemie di malattie, come ad esempio:</p> <p>Influenza (Google 2013)</p> <p>Febbre Dengue</p> <p>Stagionalità della salute mentale, depressione e suicidio</p> <p>Prevalenza della malattia di Lyme</p> <p>Prevalenza del fumo e dell'uso di sigarette elettroniche</p>

Nonostante questo, la semplice raccolta dei dati biomedici ha di per sé uno scarso valore e non riesce a migliorare il benessere della popolazione o le prestazioni sanitarie ⁽¹⁶⁾. Questo perché, rispetto ad altri settori, i Big Data in ambito sanitario sono spesso frammentati, sparsi e non facilmente accessibili a causa delle legittime preoccupazioni sulla privacy dei pazienti. Per poter sfruttare al meglio i dati raccolti ed avere una visione olistica del paziente, occorrono identificatori univoci che possano essere utilizzati per connettersi a diverse cartelle cliniche, indipendentemente dal fatto che esse risiedano o meno nella stessa struttura; ciò permetterebbe ai vari professionisti di confrontarsi con più facilità ed ottimizzare i percorsi terapeutici ⁽¹⁷⁾.

Nel 2013 il National Institute of Health (NIH) ha condotto un programma denominato “Big Data to Knowledge” (BD2K) ⁽¹⁸⁾, con l’obiettivo di migliorare i mezzi informatici per gestire moli continuamente crescenti di dati e renderli “FAIR”. Per aderire ai principi “FAIR”, i Big Data biomedici devono essere ⁽¹⁹⁾:

- *Trovabili*, quindi dotati di identificatori univoci e ben etichettati per essere rintracciati tra le varie risorse
- *Accessibili*, ossia facilmente reperibili tramite sistemi aperti con autenticazioni ed autorizzazioni sicure
- *Interoperabili*, utilizzare termini standardizzati che possono essere compresi da tutti gli specialisti
- *Riutilizzabili*, I dati devono essere descritti in maniera chiara e comprensibile, devono essere tracciabili e il proprietario deve essere informato sul loro utilizzo

Un paziente in ambito sanitario genera una grande quantità di dati non solo di tipo amministrativo e di tipo medico (cartella clinica elettronica, registri clinici, imaging medico risultati dei test), che aiutano il professionista nella diagnosi, ma continua a creare dati anche durante gli interventi chirurgici ed in tutto il periodo post operatorio, informazioni utili per migliorare i piani riabilitativi ed individuare i possibili errori commessi. Nonostante

l'immenso valore dei dati acquisiti dai singoli percorsi assistenziali, ad oggi questi dataset non sono disponibili a causa di: difficoltà di organizzazione e di accesso alle informazioni, scarsa standardizzazione e assenza di software adeguati che permettano ai professionisti di consultarli. Lo sviluppo di algoritmi in grado di analizzare e gestire i dati biomedici, convertendo le informazioni sanitarie in una fonte di conoscenza, potrebbe colmare le lacune che spesso avvengono nell'assistenza sanitaria dei pazienti, ampliando le possibilità di disposizione dei terapeuti⁽²⁰⁾.

Quali sarebbero i vantaggi nell'utilizzo dei Big Data biomedici?⁽²¹⁾

1. Miglioramento della qualità e dell'efficienza delle prestazioni sanitarie, prevedendo i possibili risultati grazie all'unione di dati storici disponibili e dati presenti. Ciò agevolerebbe non solo il percorso terapeutico ma anche l'aderenza del paziente alla terapia
2. Prevenzione e diagnosi precoce di varie patologie all'interno della popolazione
3. La diagnosi precoce permette al paziente di avere un trattamento migliore, risultati più predicibili ed una migliore qualità della vita. Inoltre, il monitoraggio continuo dei parametri, permette al paziente di avere più autoconsapevolezza delle proprie condizioni
4. La letteratura suggerisce inoltre che i Big Data siano una fonte di informazioni significative, in grado di generare conoscenza, che possono essere consultati dai vari specialisti tramite software open source
5. I dataset biomedici promuovono una medicina basata sull'evidenza e aiutano gli specialisti del settore a prendere decisioni più consapevoli, migliorando la qualità assistenziale fornita ai pazienti. Il monitoraggio consente inoltre di profilare meglio il paziente, permettendo al clinico di avere un quadro più completo e dettagliato. I Big Data quindi non fanno altro che supportare il processo decisionale, che spetta comunque in ogni caso al terapeuta.

6. L'analisi dei dati biomedici consente, nel lungo periodo, di avere una netta riduzione dei costi, grazie a trattamenti più convenienti e mirati, che si traducono in un minor spreco di denaro. Non solo grazie all'intercettazione precoce di patologie, ma anche minori costi di trasporto e del personale sanitario.
7. L'avvento della tecnologia ha segnato un radicale cambiamento anche nel settore sanitario, si è passati da un'assistenza basata sulla malattia ad una incentrata sulle caratteristiche e sulle esigenze del paziente. I Big Data promuovono ed influenzano il processo decisionale dei terapeuti, ma allo stesso tempo consentono al paziente di prendere decisioni informate grazie ad una migliore comunicazione tra specialisti e assistiti.
8. Con i dati biomedici gli obiettivi della medicina personalizzata possono essere tradotti in realtà nella pratica clinica, permettendo di valutare i singoli fattori di rischio nello sviluppo di una malattia in un determinato paziente
9. La possibilità di scambiarsi informazioni tra specialisti non solo a livello regionale, ma globale
10. Permettono di rilevare le frodi in maniera efficace come l'uso non autorizzato da parte di un utente
11. Sono in grado di rilevare minacce per la salute globale in maniera rapida e precisa. Ciò potrebbe essere particolarmente vantaggioso anche per la politica che potrebbe così adottare misure preventive adeguate.
12. I Big Data permetterebbero inoltre di abbattere i costi ed i tempi della ricerca scientifica, sostituendo l'analisi statistica su piccoli campioni (ad oggi molto precisa ma anche costosa) con grandi dataset aggiornati in tempo reale, condivisibili tramite software di open source tra i vari studiosi⁽¹⁵⁾.

3.2 4P Medicine ed ambiti di applicazione delle IA nella pratica clinica

L'applicazione dell'apprendimento automatico a dataset di grandissime dimensioni, come nel caso dei Big Data, è possibile oggi anche nel settore sanitario. I database biomedici contengono numerose informazioni di tipo biologico, clinico, amministrativo o epidemiologico. Gli algoritmi di Machine Learning ed altre applicazioni delle IA, come la visione artificiale, stanno dimostrando sempre più spesso di essere in grado di analizzare grandi quantità di dati più velocemente e meglio degli esseri umani ⁽³⁾ ⁽²²⁾. È stato recentemente dimostrato che i Big Data e le macchine intelligenti possono elaborare algoritmi capaci persino di eguagliare i medici umani ⁽²³⁾. Possono essere condotti diversi tipi di analisi sulla totalità dei dati raccolti nel singolo paziente: possono essere valutati esiti solidi, come mortalità e morbilità, la soddisfazione dell'utente, la gestione economica, la ricerca o l'automatizzazione della diagnostica.

L'avvento del Machine Learning e dei Big Data nella sanità è alla base della realizzazione della "4P Medicine", termine coniato dallo scienziato inglese Leroy Hood: prevenzione, predizione, personalizzazione e partecipazione. Fino a dieci anni fa la 4P Medicine e l'idea di un'assistenza sanitaria che evolve, passando a "cure predittive" da "cure reattive", erano idee condivise da pochissimi esperti ⁽²⁴⁾. I pazienti stessi investono più risorse rispetto al passato nel controllare il proprio stato di salute, documentandosi on-line o avvalendosi di applicazioni e dispositivi attualmente in commercio. La partecipazione attiva del paziente comporta:

1. Continua creazione di Big Data, fondamentali per alimentare la moderna system medicine
2. Migliore conoscenza del proprio stato di salute e dei corretti stili di vita, che comportano un minor tasso di incidenza di malattie croniche e complesse come il diabete (attualmente solo negli Stati Uniti rappresenta circa il 75% di tutta la spesa sanitaria)

La 4P Medicine sarebbe dunque in grado di ⁽²⁴⁾:

- ✓ Fornire cure meno costose, perché più mirate, alle diverse patologie
- ✓ Ridurre l'incidenza delle malattie
- ✓ Creare un “Learning healthcare system”, in cui la terapia si combina con il benessere del paziente, creando un sistema sanitario in grado di rinnovarsi, apprendere e migliorare ogni volta.

Il modello “Medicina Preventiva, Predittiva, Personalizzata, Partecipativa” nasce sull'impulso di tre fenomeni principali:

- L'aumentata abilità della system biology e della system medicine, in grado di analizzare e prendere in esame tutti i diversi e complessi aspetti di una malattia
- La rivoluzione digitale che ha aggiunto ai dati biomedici tradizionali (test clinici e risultati di laboratori) tutta una nuova serie di importantissimi dati
- La maggiore attenzione dei pazienti al proprio stato di salute, che ha letteralmente guidato la trasformazione e la modernizzazione della sanità.

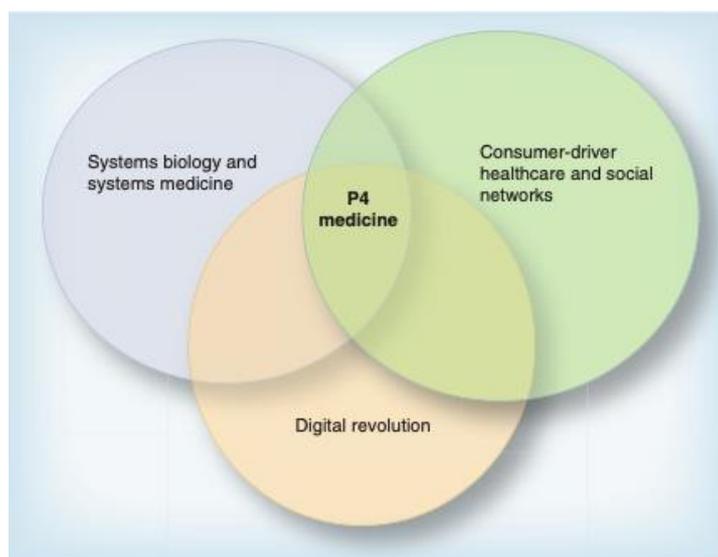


Figura 8 - I tre fenomeni alla base dell'evoluzione della 4P Medicine ⁽²⁴⁾

La “system biology” o “biologia dei sistemi” è lo studio dei sistemi biologici come un complesso insieme di collegamenti su più livelli, dal più piccolo (livello molecolare), alle cellule, i tessuti, l'individuo e la popolazione ⁽²⁴⁾. Per la prima volta nel 2009, in un report

del National Research Council intitolato “A New Biology for the 21st Century: Ensuring the United States Leads the Coming Biology Revolution”, viene sottolineata l’importanza della collaborazione delle differenti componenti biologiche su ogni livello. Un approccio “system biology” è più completo perché, rispetto ai sistemi tradizionali, non prende in esame la singola proteina o il singolo gene coinvolto nella genesi di una patologia, ma l’insieme dinamico e complesso di più fattori. Inoltre, il contributo apportato da fisici, matematici ed ingegneri permette di controllare le attività dei sistemi biologici in ogni singolo dettaglio. Concettualmente, quindi, la biologia può fornire due tipi di informazioni: di tipo digitale, ricavate dal genoma, oppure segnali esterni. Questi dati unendosi vanno a definire il fenotipo “normale” o “malato”. Si vengono a creare due tipi di sistemi, che collaborano tra di loro: il primo è costituito dalle reti biologiche che acquisiscono, trasmettono e modulano le informazioni, trasferendole poi al secondo sistema. Quest’ultimo è costituito da pattern molecolari semplici o complessi, che eseguono i comandi assegnati. La dinamica temporale alla base di questi processi e di queste interazioni è fondamentale nel garantire l’omeostasi dell’organismo⁽²⁵⁾.

La “system medicine” non è altro che l’applicazione della “system biology” alle patologie umane, entrambe utilizzando un approccio olistico nella determinazione e nella cura della malattia. L’enorme quantità di dati a disposizione ottenuti dall’attenta analisi di ogni livello dei sistemi biologici, viene analizzata per creare “a network of networks”, in cui ogni singola informazione si combina alle altre per fornire una comprensione totale della biologia umana. Ad esempio, grazie a questo tipo di approccio, si può iniziare a capire quanto influiscano nella genesi di una patologia il corredo genetico di un individuo e dei fattori ambientali a cui è stato esposto. La medicina dei sistemi richiede un nuovo tipo di modelli, che riescano a prendere in esame la totalità delle informazioni acquisite su più persone possibili, non prendendo in considerazione solo la patologia ma anche tutti i fattori che definiscono un individuo in salute. In questo modo i seguenti modelli descrivono la complessità biologica

mostrando tutti gli elementi che concorrono nella determinazione dello stato patologico e dello stato di salute. Le diverse malattie (cancro al seno, Morbo di Crohn, cancro alla prostata etc) vengono suddivise in sottogruppi clinicamente rilevanti, basandosi sull'analisi genomica, le reazioni ai farmaci, i fattori di rischio ed interazioni molecolari. Questo consente di inserire i singoli paziente, affetti dalla medesima patologia, ognuno in un gruppo altamente differenziato e specifico, permettendo così di avere un piano di cura mirato ed un abbattimento dei costi. Con la "system biology" la terapia stessa, grazie a questo approfondito lavoro di conoscenza, potrebbe portare alla scoperta nuovi bersagli farmacologici, nuove possibili terapie o target biologici, così da creare un "Learning healthcare system" orientato sempre più al benessere del paziente. Nella medicina dei sistemi ogni paziente è dotato di un cloud medico personale, contenente tutti i suoi dati sanitari come: analisi del genoma, dati sul suo stile di vita (inclusi i livelli di stress), analisi del sangue, dati sul microbiota intestinale e sul trascrittoma⁽²⁴⁾. La raccolta e l'analisi di questi dati generano un profilo altamente personalizzato, in grado di archiviare le varie informazione che potrebbero essere utilizzate anche in futuro: se ad esempio un individuo avesse una predisposizione genetica all'insorgenza del diabete di tipo 2 potrebbe controllare i risultati ematici nel tempo, adottando di volta in volta un corretto stile di vita.

Gli algoritmi di apprendimento automatico hanno un ruolo cruciale nella medicina dei sistemi per gestire tutti i dati in entrata; è noto però, allo stesso tempo, che da soli non sono sufficienti per affrontare la grande complessità della sfera biologica. È necessaria una profonda conoscenza dei fenomeni e dei link biologici per poter individuare le possibili criticità in un dataset così eterogeneo. L'unione della biologia dei sistemi e della medicina dei sistemi rappresenta un vero e proprio ciclo di innovazione: l'insight biologico guida lo sviluppo di nuove tecnologie, che a loro volta producono nuovi dati, in grado di creare nuovi strumenti analitici. La 4P Medicine alimenta questo ciclo, fornendo ulteriori informazione acquisite nei follow – up dei diversi pazienti, scoperte di cui potrà beneficiare poi l'intera

popolazione. Riassumendo, i cinque aspetti fondamentali della medicina e della biologia dei sistemi sono:

1. Tecnologie moderne in grado di generare dati riguardanti tutti gli aspetti dello stato di salute e dello stato di malattia di una persona
2. Infrastrutture digitali che colleghino le scoperte fatte dalla scienza alle cliniche, nonché ai pazienti
3. Un cloud di dati che racchiuda molteplici aspetti dinamici dello stato di salute e di malattia di ciascun individuo, dalle caratteristiche molecolari a quelle sociali. Sono incluse caratteristiche fenotipiche, genetiche, dati demografici, anamnesi, e fattori ambientali
4. Nuove tecnologie analitiche in grado di ricavare conoscenza dei dati fruibili
5. Modelli di system biology che permettano di comprendere appieno lo stato di salute di ogni individuo, in modo tale da poter attuare piani di cura convenienti e mirati

La system medicine con i suoi modelli ha permesso lo sviluppo di una medicina preventiva, predittiva e personalizzata. Grazie all'automonitoraggio dei pazienti, corrispondente alla componente partecipativa, viene massimizzata ed esaltata l'efficacia della medicina dei sistemi, con dati che andranno a fornire nuove informazioni sullo stato di salute e di patologia. Attualmente il sistema sanitario è bloccato in un modello di cura ormai obsoleto, basato unicamente sulla "malattia", con approcci biologici ridotti ed una gamma ristretta di metodi e strumenti, testata su campioni limitati ⁽²⁴⁾. È evidente che la caratteristica fondamentale di una medicina 4P sono le informazioni create dai singoli pazienti, che andranno ad implementare i dati raccolti dall'assistenza sanitaria. L'azienda Statunitense Qualcomm Life, ad esempio, ha creato un software open – source, la "2Net", in cui possono essere integrati i dati sulla salute raccolti dai singoli dispositivi commercializzati da aziende differenti. Software di questo tipo potrebbero essere successivamente utilizzati per combinare i dati generati dai pazienti a quelli raccolti dal sistema ospedaliero.

La system medicine ha radicalmente trasformato il settore sanitario e, insieme alla rivoluzione digitale, ha gettato le basi per l'avvento della 4P Medicine ⁽²⁵⁾ ⁽²⁴⁾:

- L'avvento dei Big Data sostituisce le informazioni raccolte da test di coorte limitati. Le successive analisi permettono la stratificazione dei pazienti, una maggiore comprensione dello stato di salute e dello stato di malattia, nonché un'assistenza sanitaria economicamente più vantaggiosa e personalizzata
- Le diverse patologie sono diagnosticate e trattate secondo un rapporto costo-efficacia in base alle loro origini molecolari e cellulari, specifiche di ogni individuo, piuttosto che a categorie di sintomi. Mentre, infatti, nel sistema sanitario le malattie sono trattate in base ai loro sintomi, piuttosto che sulla comprensione delle diverse origini molecolari cellulari specifiche di ogni paziente. La medicina dei sistemi si basa sull'integrazione delle scoperte della ricerca ai dati clinici: nasce così una nuova rete informativa, la Knowledge Network, che unisce i ricercatori ai clinici, con lo scopo di migliorare l'assistenza sanitaria e portare alla luce nuove scoperte in un ciclo di innovazione continuo. Nasce così un nuovo concetto, la "medicina di precisione", ossia un'assistenza basata sulle singole caratteristiche di ogni determinato paziente.

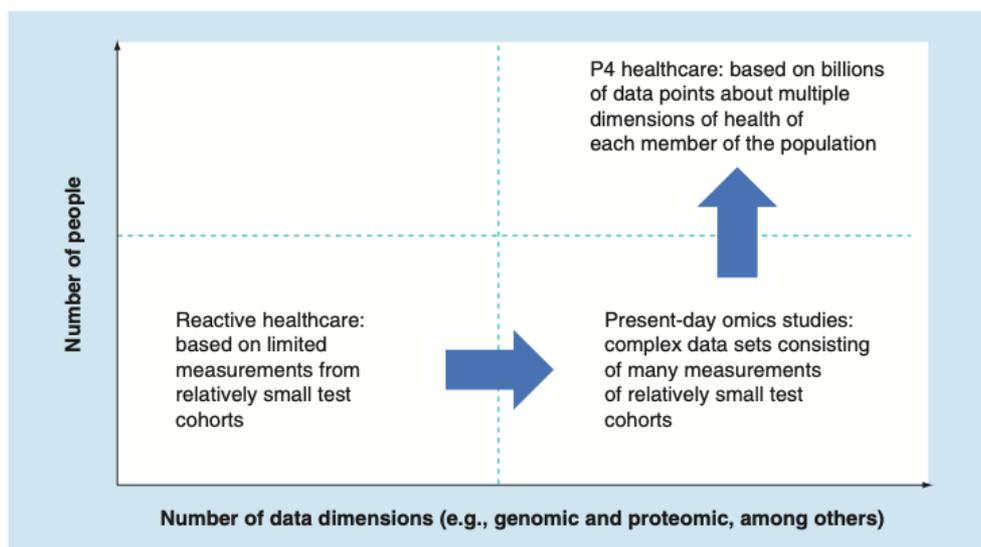


Figura 9 - variabili che influenzano il flusso dei dati. L'immagine mostra inoltre il passaggio da un regime di pochi dati, limitato a studi di coorte, a dataset più importanti. ⁽²⁴⁾

- Veloce sviluppo dell'innovazione biomedica grazie alle scoperte fatte, che hanno contribuito alla creazione di nuove aziende e alla destinazione di più investimenti per sostenere la ricerca. Infatti, il ciclo di innovazione che è alla base della medicina dei sistemi porta allo sviluppo di nuove tecnologie. Nasce in questo modo anche il concetto di “Learning Healthcare system”, in cui l'unione di scienza, informatica, relazione di cura e cultura paziente-clinico, promuovono e consentono un miglioramento continuo non solo dell'efficacia, ma anche dell'efficienza dei piani di cura.
- Un'assistenza sanitaria basata non solo sulla cura della malattia, ma anche sulla promozione di un corretto stile di vita. È stato dimostrato infatti che, quando ai pazienti vengono fornite informazioni utili e significative sul loro stato di salute, è più probabile che tendano a cambiare i loro comportamenti in modo positivo. Questo modello potrebbe contribuire ad abbattere l'ormai crescente incidenza di malattie croniche complesse, come il diabete di tipo 2.
- La medicina dei sistemi sta favorendo l'emergere di una nuova serie di industrie incentrate sul benessere e sulla salute dell'individuo, che diventeranno una delle maggiori fonti di crescita economica del XXI secolo. È interessante notare come gli stessi social network possano influenzare lo stato di salute delle persone in tre differenti modi: da un punto di vista comportamentale, fisiologico e psicologico.

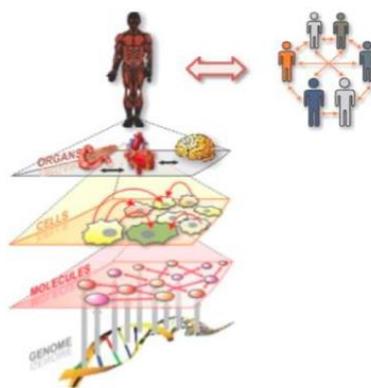


Figura 10 - Medicina dei sistemi, the network of networks ⁽²⁵⁾

La 4P Medicine segna il passaggio culturale da una sanità incentrata sulla “cura delle malattie” ad una “gestione complessiva del benessere degli individui” ⁽³⁾. Le sue caratteristiche principali sono ⁽²⁵⁾:

- “Predittiva”, nei prossimi 10 anni potrebbe essere possibile sequenziare l’intero genoma con una ridotta spesa o analizzare tutto il trascritto proteico. Ciò permetterebbe di diagnosticare malattie non solo presenti, ma anche anni prima che esse possano insorgere i sintomi
- “Preventiva”, altro aspetto fondamentale della 4P è l’attenzione non solo alla malattia, ma soprattutto allo stato di benessere. Controlli regolari, uniti alla grande quantità di dati a disposizione, consentiranno un prolungato stato di benessere dell’individuo
- “Personalizzata”, stratificazione e suddivisione delle malattie in base alle caratteristiche genetiche del singolo, per trattamenti più mirati e, di conseguenza, più efficaci. I pazienti pertanto potranno avere coscienza del loro stato di benessere, della progressione della malattia e la facoltà di monitorare l’andamento della terapia
- “Partecipativa”, saranno i pazienti a guidare la trasformazione dell’assistenza sanitaria, con la generazione continua di dati e una maggior consapevolezza del proprio stato di salute.

Ad oggi la Medicina 4P è diversa dall’attuale pratica medica, concentrandosi sull’individuo e su un grande numero di dati per la diagnosi e per il trattamento. Da una parte c’è l’odierna “Medicina reattiva o Medicine Based Evidence”, che prende in carico il paziente nel momento in cui si ammala e si concentra sul trattamento della patologia, dall’altro la 4P Medicine, che ha un approccio proattivo, intercettando la malattia prima che possa manifestarsi e si focalizza sul mantenimento del benessere ⁽²⁵⁾.

Reactive Medicine o Evidence Based Medicine	Proactive 4P Medicine
Reattiva: risponde dopo che il paziente è malato	Proattivo: risponde prima che il paziente si ammali (sulla base di marcatori pre-sintomatici).
Tutto il sistema si basa sul trattamento della malattia	Sistema di mantenimento del benessere
Poche misurazioni	Molte misurazioni, tra cui il sequenziamento completo del genoma, la diagnostica ematica ad alto parametro, molte misurazioni omiche longitudinali
Centrato sulla malattia, con standard di cura associati alla diagnosi della malattia basata sulla popolazione	Centralità dell'individuo, con standard di cura adattati in modo più completo a misurazioni multiple sul singolo individuo
Registri non altamente connessi né dati integrati	Dati profondamente integrati che possono essere estratti per migliorare continuamente le strategie di assistenza sanitaria.
Diffusione su larga scala delle informazioni mediche, mediata principalmente dai soli medici.	Networking sociale dei pazienti per migliorare le esperienze condivise e la diffusione delle conoscenze in consultazione con i medici.
Farmaci testati su grandi popolazioni, decine di migliaia, per sviluppare statistiche per la FDA.	Stratificazione delle popolazioni di malattie in piccoli gruppi, circa 50, che possono essere trattati efficacemente per ottenere l'approvazione dell'FDA

Figura 11 - Differenze principali tra la Reactive Medicine Evidence Based e la 4P Medicine⁽²⁵⁾

I limiti principali di questa trasformazione sanitaria sono: i limiti delle attuali tecnologie e la necessaria partecipazione dei pazienti, alla base di questo approccio. Certamente però la 4P medicine rivoluzionerà l'attuale medicina, consentendo un approccio integrato multiorgano allo studio delle malattie e, su questa scia, le industrie del benessere, dedicate allo sviluppo di devices e app che monitorano lo stato di salute, supereranno economicamente quelle dell'odierna industria sanitaria.

Quali sono i principali ambiti di applicazione dell'intelligenza artificiale in medicina? Si possono individuare 4 ambiti principali:

- Cura del paziente
- Gestione
- Ricerca e sviluppo
- Diagnostica generale e per immagini

<p>CURA DEL PAZIENTE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prescrizione di analisi appropriate per tipologia e tempistiche sulla base delle caratteristiche dei pazienti, attraverso l'individuazione di fenotipi specifici nell'ambito della malattia • Valutazione di rischi individuali o di fattori prognostici per prescrivere azioni ad hoc • Prescrizione di farmaci personalizzata sulla base delle caratteristiche del paziente • Prescrizione assistita ed automatizzata con sistemi di audit automatizzato capaci di controllare e ridurre gli errori di prescrizione • Prioritarizzazione e triage in tempo reale: soluzioni per il triage capaci di valutare sintomi clinici multipli, creare scale di priorità e quindi affidare allo specialista più appropriato • Individuazione dei pazienti in cura cronica a maggiore rischio di non presentarsi agli appuntamenti di follow up • Monitoraggio di particolari situazioni cliniche come la gravidanza per la diagnosi precoce di possibili complicanze • Robotizzazione delle procedure interventistiche 	<p>DIAGNOSTICA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnosi precoce individualizzata sulla base dei fattori di rischio • Diagnosi assistita od automatizzata per una maggiore sensibilità e per la prevenzione degli errori diagnostici • Diagnostica per immagini automatizzata (indagini radiologiche, screening dermatologici, esame del fundus oculi)
<p>GESTIONE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analisi di dati clinici, epidemiologici ed amministrativi su grandi numeri per gestire la salute della popolazione, utilizzare efficacemente le risorse e ridurre i costi • Analisi delle necessità di salute per programmare l'offerta di servizi efficienti ed efficaci • Automatizzazione intelligente delle procedure amministrative e del reporting (Robotic Process Automation, RPA) con capacità dei sistemi di adeguarsi in modo adattivo ai cambiamenti dell'ambiente in cui operano • Ricerche di mercato • Ottimizzazione dei prezzi sulla base delle richieste del mercato e della concorrenza 	<p>RICERCA E SVILUPPO</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analisi del genoma, ricerca sulla radice genetica delle malattie per ottimizzare il trattamento e la prevenzione • Ricerca sui farmaci e sulla connessione fra farmaci e malattie • Analisi dei Big Data per comprendere i bisogni di salute, di farmaci o device o il loro impatto sulla vita delle persone

Figura 12 - Diversi ambiti di applicazione delle IA in medicina⁽³⁾

3.3 Corretto utilizzo dei dati ed opportunità

Uno dei maggiori rischi dei Big Data, come precedentemente detto, è la possibilità che, in una moltitudine di dati così vasta ed eterogenea, possano esserci anche informazioni inesatte. Questi dataset infatti forniscono, con bassi costi e facile accessibilità, dati meno “puliti” ma su tutta la popolazione, a differenza della ricerca tradizionale⁽³⁾⁽¹⁵⁾. Senz'altro la possibilità di avere informazioni su un campione così ampio compensa i rischi che si corrono utilizzando i Big Data, anche nel settore sanitario⁽²⁶⁾. Questo perché il potere predittivo di

queste analisi, essendo il campione preso in esame prossimo al 100% (intera popolazione), è comunque maggiore rispetto ad un 1% altamente e accuratamente selezionato. Utilizzando algoritmi di Machine Learning si possono in questo modo ricavare importanti informazioni dai dati raccolti, così da avere una visione olistica del fenomeno preso in esame. Dunque, quali sono le perplessità legate all'utilizzo di questi dati in medicina ⁽³⁾?

- Innanzitutto i dati devono essere realmente rappresentativi di una popolazione e non di una sottopopolazione, c'è inoltre il rischio che la raccolta di queste informazioni possa non essere omogenea nelle diverse strutture. I criteri diagnostici, la codificazione dei diversi dati e la qualità dell'imputazione devono essere univoci ed inequivocabili nei diversi studi ⁽²⁷⁾
- La raccolta dei dati adeguata ai fini della ricerca scientifica potrebbe non essere garantita, poiché i database amministrativi talora acquisiscono dati raccolti per scopi non clinici
- Gli algoritmi dell'apprendimento automatico non sono dotati di un sistema in grado di riconoscere o valutare possibili errori sistematici o la qualità delle prove. Inoltre, non sono in grado di riconoscere se le associazioni siano vere in assenza di modelli teorici di base.

Sulla base di queste considerazioni, esistono quindi due principali ordini di problemi:

1. Nei sistemi di supporto decisionale di tipo Machine Learning, i dati empirici vengono associati ad un'interpretazione categorica. Questo potrebbe tradursi, con tutte le conseguenze associate, nella formalizzazione di un modello decisionale della mappatura tra i segni fisici che un medico può valutare e la loro corretta classe, che viene identificata dagli osservatori. Ma, data la naturale ed intrinseca ambiguità nei fenomeni clinici osservabili, nella pratica medica spesso gli stessi osservatori non concordano sui segni diagnostici e sulle valutazioni dei risultati. I dati di input nei sistemi intelligenti, come tutti i dati biomedici, non sono univoci e precisi, andando

ad influenzare i risultati prodotti. I successivi passi della ricerca saranno quindi volti a sviluppare algoritmi di Machine Learning adatti a dati di input non sempre precisi ed univoci, come le sono le informazioni mediche⁽²⁸⁾.

2. Esiste inoltre il rischio di mal interpretare delle risposte generate da un sistema di apprendimento automatico: il dato digitale non può essere la completa e sicura rappresentazione di un dato fenomeno clinico, poiché sono presenti elementi clinici non inclusi in una registrazione digitale. I medici che si avvalgono di sistemi di Machine Learning devono avere coscienza di questi limiti, altrimenti potrebbero correre il rischio di decontestualizzare l'interpretazione di questi dati e perdere quell'approccio olistico che di cui l'intelligenza artificiale si faceva promotrice. Ne è un esempio il modello prognostico, realizzato con l'uso dell'intelligenza artificiale, riguardante la mortalità per polmonite dei malati asmatici rispetto ai non asmatici: i dati ottenuti con le tecniche di Machine Learning indicavano che i pazienti affetti d'asma muoiono meno rispetto ai non asmatici, fatto poco accettabile per i clinici⁽²⁹⁾. Questo modello infatti non teneva conto del fatto che i pazienti asmatici venissero direttamente ricoverati in terapia intensiva, al fine di prevenire complicazioni. Tale situazione non poteva essere inserita in questo tipo di modello organizzativo, rendendo l'asma, di conseguenza, quasi un elemento protettivo. Per assicurare che le analisi predittive mantengono le loro promesse, garantendo cure migliori ai singoli pazienti ed una maggiore efficienza del sistema sanitario, è indispensabile la presenza di un'agenzia indipendente che certifichi i modelli di previsione prima di essere inseriti nella pratica clinica.

Garantire una corretta gestione dei dati biomedici è essenziale al fine di sfruttare al meglio tutte le potenzialità offerte dall'intelligenza artificiale in campo medico. Nonostante questo è indubbio che l'apprendimento automatico abbia innescato una rivoluzione nel settore sanitario, rivoluzione destinata a divenire ancora più importante e radicale. Ne è un esempio

lo studio condotto da Gulshan ed i suoi colleghi sull'utilizzo di tecniche Deep Learning nella diagnosi di retinopatia diabetica ed edema maculare⁽³⁰⁾: non solo l'algoritmo ha dimostrato alti livelli di predicibilità ed affidabilità, ma la stessa rete neuronale creata è stata utilizzata per attività diverse. Questo modello, definito "transfer learning", avviene quando un algoritmo, ideato con precise finalità, può essere impiegato anche con scopi diversi, accelerando il progresso in altri settori. Ciò potrebbe influenzare profondamente la medicina, in special modo le specialità che coinvolgono l'analisi delle immagini ottenute come la patologia, la radiologia e la dermatologia.

3.4 Criticità, problemi etici e rispetto della privacy

John Bell, professore di medicina a Oxford, ha affermato che una delle risorse più importanti, attualmente in possesso del sistema sanitario inglese, sono i dati generati dai suoi 65 milioni di abitanti. Lo sviluppo di piattaforme in grado di gestire queste informazioni non solo migliorerebbe il servizio sanitario nazionale, ma permetterebbe allo stesso tempo la creazione di un'industria completamente nuova. L'obiettivo di Bell per il NHS è la creazione, nei prossimi cinque anni, di 50 programmi atti a gestire i data biomedici per analisi su larga scala, in collaborazione con le principali industrie⁽³¹⁾.

Nonostante ci sia una fiducia condivisa sulle molteplici possibilità che un utilizzo dei Big Data porterebbe con sé, sono emerse delle criticità riguardo alcuni aspetti fondamentali, come⁽³⁾:

1. Un corretto utilizzo dei dati a disposizione e la loro qualità, come descritto precedentemente
2. La provenienza dei dataset presi in esami, spesso non appartenenti al settore della cura e della ricerca scientifica
3. Un'incompleta disponibilità dei dati clinici informatizzati (solo nel Regno Unito è stato stimato che gli ospedali saranno totalmente privi di carta non prima del "2027")

4. La condivisione delle informazioni personali dei pazienti e la trasmissione dei loro dati non deve violare la normativa vigente sulla privacy
5. La raccolta dei dati da fonti così eterogenee implica notevoli difficoltà tecniche e formali (autorizzazioni)
6. Problemi etici riguardanti l'utilizzo dell'Intelligenza Artificiale
7. Le difficoltà connesse alle grandi modificazioni che andrebbero apportate alla pratica clinica e alla formazione del personale del personale sanitario
8. Il rapporto che unisce l'Evidence Based Medicine (EBM) nella Medicina Clinica e l'utilizzo dell'Intelligenza Artificiale.

Nel 2015 Jeremy Hunt, Segretario di Stato per la salute ed i servizi sociali del Regno Unito, aveva affermato che nel 2020 si sarebbe conclusa la digitalizzazione della sanità inglese. Ad oggi però questo lungo processo non è ancora terminato e non si concluderà prima del 2027, gravando pesantemente sui dipendenti stessi dell'NHS. Secondo una ricerca condotta da Lloyd B. Minor, preside della School of Medicine della Stanford University, più del 50% dei medici che esercitano negli Stati Uniti presenta sintomi di burnout e la causa più ricorrente è proprio l'avvento della cartella elettronica ⁽³¹⁾. Alcuni di essi hanno affermato che la digitalizzazione ha contribuito a separare e ad allontanare i pazienti, invece di rendere la sanità più inclusiva.

L'utilizzo dei Big Data pone inevitabilmente problemi per il rispetto della privacy: se da una parte la disponibilità e lo scambio delle informazioni sanitarie facilitano i progressi nella cura dei pazienti, al tempo stesso tempo permettono pratiche di marketing invasivo e possibili discriminazioni. Il prezzo di questa digitalizzazione sarà la riduzione o, addirittura, la scomparsa del diritto fondamentale alla privacy? ⁽³²⁾

Nel Regno Unito la fiducia nei confronti della tecnologia è calata drasticamente dopo numerose violazioni di dati di alto profilo. L'Information Commissioner's Office (ICO) ha multato un centro HIV 180.000 £ dopo aver rilasciato per errore i dati di 781 dei suoi pazienti

e, nel maggio 2017, un attacco informatico ha spento tutti i computer degli istituti dell'SSN per numerosi giorni. Ma, a destare più scalpore, è stato il controverso accordo stipulato nel 2015 tra il Royal Free Hospital e DeepMind, intelligenza artificiale creata da Google. Successivamente Elizabeth Denham ha scoperto che, per aiutare Google a sviluppare Streams, app in grado di indentificare i pazienti che potrebbero sviluppare patologie renali acute, il Royal Free Hospital non ha rispettato gli accordi sul Data Protection fornendo informazioni su 1.6 milioni di degenti. Nonostante non si sia verificata, secondo le autorità competenti, una violazione diretta della privacy, molti dei pazienti sono divenuti ansiosi e temono un uso improprio dei propri dati, in special modo quando sono coinvolte aziende commerciali. Per recuperare parte della fiducia persa, numerose organizzazioni di ricerca (Diabetes UK, Arthritis Research UK, Cancer Research UK, British Heart Foundation e Wellcome Trsut) hanno lanciato una campagna pubblicitaria per sensibilizzare i pazienti a condividere i propri dati con i ricercatori.

Ulteriori preoccupazioni etiche riguardano la possibilità che gli algoritmi dell'apprendimento automatico possano rispecchiare pregiudizi umani nel processo decisionale⁽³³⁾. Questo rischio si è già verificato precedentemente in settori non sanitari: algoritmi progettati per aiutare i giudici a pronunciarsi sul rischio di recidiva dell'autore di un determinato reato hanno mostrato una importante propensione alla discriminazione razziale. Un altro importante fattore da tenere in considerazione è l'intento con il quale viene progettato il software di apprendimento automatico: un recente esempio è Greyball, ideato da Uber per prevedere quali possibili chiamate siano state effettuate da agenti sotto copertura, consentendo così all'azienda di identificare e aggirare le normative locali. Anche gli algoritmi progettati da Volkswagen in passato hanno alterato le reali emissioni di monossido d'azoto, permettendo così ai loro veicoli di superare i test previsti⁽³³⁾. I sistemi di apprendimento automatico di uso clinico potrebbero presentare gli stessi problemi: potrebbero distorcere i dati forniti per la determinazione dei tassi di rimborso; essere

programmati in modo da generare maggiori profitti per i progettisti o gli acquirenti (raccomandando determinati farmaci o dispositivi senza che gli utenti ne siano consapevoli); infine potrebbero identificare controlli da potenziali organi di regolamentazione ospedaliera. Esistono delle inevitabili differenze tra gli interessi di chi progetta i sistemi di apprendimento automatico e ciò che desiderano gli utenti, alla base di tensioni di natura etica. Nel sistema sanitario statunitense, ad esempio, vi è un continuo dissidio tra la volontà di migliorare la salute dei pazienti e la possibilità di generare ingenti quantità di profitto. Questo conflitto deve essere riconosciuto e affrontato qualora i sistemi di apprendimento automatico venissero implementati nella pratica clinica, poiché è improbabile che i progettisti e gli acquirenti siano poi le stesse persone che forniscono assistenza ai pazienti.

Da sempre alla base della pratica clinica è presente un patto: la promessa di una relazione basata sulla fiducia e sull'empatia tra un paziente ed un medico. Perciò, più in generale, l'introduzione dei sistemi di intelligenza artificiale nella pratica clinica solleva interrogativi su come questo tipo di relazione andrebbe rivisitato. Non vi è più una relazione diretta tra medico e paziente, bensì tra paziente e sistema sanitario, in cui il segreto professionale e la responsabilità personale sono mutati. L'etica medica sta cambiando e dovrà adattarsi ancora: l'idea della riservatezza, un tempo pietra miliare ippocratica, non può più conciliarsi con la pratica medica attuale. Ne sono un esempio le cartelle cliniche digitali: l'idea tradizionale della riservatezza medica imporrebbe al clinico di nascondere le informazioni di un determinato paziente ma, una volta implementati i sistemi di intelligenza artificiale, quegli stessi dati dovranno essere raggruppati, catalogati ed analizzati per permettere ad altri pazienti di beneficiarne.

Quindi, ricapitolando, i principali problemi etici attribuiti all'utilizzo di sistemi di apprendimento automatico in ambito sanitario sono ⁽³⁾:

- La possibilità che gli algoritmi rispecchino pregiudizi umani nelle scelte decisionali o divengano il “magazzino” dell'opinione medica collettiva (es. utilizzo di un

algoritmo predittivo su base genetica applicato a popolazioni in cui non esistono studi genetici)

- Il rischio che gli algoritmi possano perseguire obiettivi non etici, ma amministrativi, creando sistemi di supporto decisionale orientati verso il consumo di specifici farmaci o test diagnostici, senza che gli utenti ne siano a conoscenza. In questo caso il conflitto si creerebbe tra chi finanzia e realizza un algoritmo e chi lo utilizza, entrambi mossi da differenti obiettivi, da una parte economici dall'altra medici.
- Attualmente i medici spesso non seguono l'evoluzione di una malattia dal suo esordio alla sua conclusione, la pratica clinica si basa sulla letteratura scientifica e sui dati raccolti dall'esperienza. L'intelligenza artificiale potrebbe non essere un semplice strumento di supporto, se così fosse anche questi sistemi dovrebbero attenersi ai principi universali di rispetto e beneficio verso il paziente
- Per permettere un corretto funzionamento degli algoritmi nessun dato può essere omesso, altrimenti il sistema stesso perderebbe validità. Questo però comporta un problema notevole sul rapporto di fiducia tra medico e paziente, poiché violerebbe la confidenzialità dei dati comunicati.

Appare sempre più evidente la necessità di creare apposite linee guida etiche per l'utilizzo dei sistemi intelligenti e, al tempo stesso, formare i medici che devono conoscerne meccanismi e limiti. A questo proposito sono già state intraprese azioni volte a tutelare la privacy dei cittadini: negli Stati Uniti, dopo il lancio di MyHealthEData nel marzo 2018 (app che permetterebbe ai pazienti di aver accesso alla propria cartella sanitaria e alle informazioni sui reclami assicurativi ovunque si trovino), è stata riesaminata l'adeguatezza dell'Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA). L'HIPAA è la più importante tutela legale nazionale contro l'uso non autorizzato o la divulgazione di dati sanitari. Nonostante inizialmente non si sia dimostrata efficace (applicazione ad un numero limitato di entità e troppo onerosa nei requisiti richiesti per il rilascio delle informazioni), ad

oggi l'HIPAA si è rivelata funzionale, raggiungendo il suo obiettivo principale: i pazienti si sentono tutelati nel fornire i propri dati ai medici, consentendo così un flusso continuo di informazioni utili nel trattamento delle patologie e nella ricerca scientifica. La norma sulla privacy HIPAA richiede: autorizzazione scritta da parte del paziente che accetta la divulgazione delle proprie informazioni sanitarie identificabili da entità coperte, a patto che non si applichi un'eccezione specifica (trattamenti ed operazioni). Le informazioni sanitarie protette (PHI) possono essere ottenute dai ricercatori senza autorizzazione del paziente solo se un comitato per la privacy o di revisione istituzionale certifica che l'ottenimento dell'autorizzazione non è praticabile e la ricerca presenta un rischio minimo. A questo proposito è importante ricordare che i dataset dai quali sono stati rimosse più di 18 tipi di informazioni potenzialmente identificative (luogo di residenza, dati di cura, contatti) possono essere condivise liberamente per scopi commerciali di ricerca. Sfruttare il potenziale dei Big Data e contemporaneamente tutelare la privacy dei pazienti sarà una grande sfida: le normative dovrebbero attuare le migliori pratiche di anonimizzazione, revisionando l'elenco con gli identificatori da rimuovere e minimizzando i dati raccolti in termini di quantità e tempo d'utilizzo, ma al tempo stesso permettere una raccolta di informazioni idonea. Non è chiaro, inoltre, se le tecniche di anonimizzazione possano essere invalidate da quelle di reidentificazione, vista la presenza dei dati in ambiti non disciplinati dall'HIPAA⁽³⁴⁾.

È possibile creare un nuovo insieme di linee guida etiche su un corretto utilizzo dei dataset medici, istruendo anche la nuova generazione di medici. Da sempre la medicina ha richiesto ai clinici di gestire enormi quantità di informazioni: dalle scienze omiche, a studi di imaging e comportamenti fisiologici. Un buon medico non solo conosce tutti questi dati, ma è in grado di utilizzarli per giungere ad una corretta diagnosi. L'apprendimento automatico non diverrà altro che un ulteriore strumento che, in mano a clinici preparati, permetterà di migliorare i servizi offerti⁽³⁵⁾. Nonostante questa trasformazione digitale sia già in atto e la

pratica clinica sia già stata inevitabilmente modificata, l'istruzione e la formazione della nuova classe medica ancora non tiene conto di questo grande cambiamento. Nel percorso di studi non viene dedicata la giusta attenzione ai fondamenti di Data Science, alla gestione ed al corretto utilizzo dei sistemi intelligenti ⁽³⁶⁾. L'obiettivo è di integrare questo tipo di insegnamenti nel curriculum di un clinico o costituire un team multidisciplinare dove medico e Data Scientist possano collaborare. Ciò permetterebbe di sfruttare tutte le capacità offerte dai Big Data e riconoscerne i limiti: un possibile rischio è l'eccesso di fiducia sulle capacità dei sistemi intelligenti ed un loro eventuale abuso ⁽³⁾. Ciò, nel tempo, porterebbe inevitabilmente ad una riduzione delle capacità dei singoli professionisti e, in caso di malfunzionamento del sistema intelligente, l'impossibilità di portare a termine un compito. Uno smisurato uso dell'apprendimento automatico può realmente aiutare il professionista o, al contrario, minarne la fiducia e la capacità, influenzandolo nel trarre una diagnosi definitiva?⁽³⁷⁾

3.5 Evidence Based Medicine e Machine Learning

L'introduzione dell'apprendimento automatico nella pratica medica rappresenta una sfida all'epidemiologia clinica su cui si basa l'Evidence Based Medicine.

L'EBM, introdotta negli anni 70', integra le ultime ricerche scientifiche all'esperienza clinica ed è, di fatto, l'approccio più giudizioso e ragionevole che i medici possano adottare. Il clinico è chiamato ad aggiornarsi costantemente, oltre che ad applicare regole formali di evidenza nel valutare la letteratura scientifica. L'EBM, a differenza della medicina tradizionale, richiede prove migliori rispetto a quelle comunemente utilizzate: uno di suoi maggiori risultati è stato lo sviluppo di revisioni sistematiche e meta – analisi. In questo modo i ricercatori raccolgono più studi su un determinato argomento e, una volta selezionati i migliori, li analizzano per elaborare un riassunto critico delle migliori prove disponibili. Quindi, l'EBM sottolinea che il principio fondante di qualsiasi decisione medica, riguardante

procedure diagnostiche o terapeutiche ottimali, devono essere le evidenze scientifiche provenienti dalla ricerca clinica, mentre l'esperienza e l'intuizione del medico sono unicamente strumenti di supporto ⁽³⁸⁾. L'EBM classifica i diversi tipi di prova in base a quanto esse siano svincolate dai vari pregiudizi che affliggono la ricerca clinica:

1. Evidenze da meta – analisi di differenti ricerche randomizzate controllate (RCR)
2. Prove da un unico RCR
3. Evidenze da una ricerca ben controllata e progettata RCR
4. Prove da ricerche quasi sperimentali
5. Evidenze da studi non sperimentali (ricerche comparative o case study)
6. Evidenze di esperti e pratica clinica



Figura 13 - Tipi di ricerche⁽³⁸⁾

Fino alla comparsa del Machine Learning i ricercatori hanno esaltato l'EBM con esperimenti protocollati e le inferenze venivano fatte usando la biostatistica tradizionale. Oggi i sistemi intelligenti analizzano i Big Data individuando modelli tra numerose variabili non selezionate, che altrimenti non sarebbero stati scoperti con la biostatistica tradizionale. Il Machine Learning, integrando i dati dei pazienti ad un volume sempre maggiore di conoscenze mediche, permette: identificazione di somiglianze e differenze tra i vari fenotipi e genotipi, standardizzazione degli approcci diagnostici, ricerca di nuovi bersagli

farmacologici, riduzione degli errori nella pratica clinica dovuti a pregiudizi o stanchezza, conseguimento di una medicina di precisione e miglioramento delle terapie già esistenti. Nonostante l'EBM condivida questi obiettivi, l'utilizzo dell'apprendimento automatico permette di raggiungerli più velocemente poiché utilizza dataset già disponibili, ha meno vincoli logistici, etici, di progettazione dello studio e di dimensione del campione ⁽³⁹⁾. Gli algoritmi di Machine Learning possono aiutare i clinici nella diagnosi, nella previsione e nella valutazione del rischio e della mortalità, inoltre possono eguagliare, se non addirittura superare, le competenze di radiologi e di anatomo – patologi.

I sistemi intelligenti però, come già illustrato, presentano numerosi problemi che, alle volte, portano il medico a scegliere un approccio EBM: i dati presi in esame potrebbero non essere sufficientemente accurati o pertinenti, mal descritti, inaccessibili o soggetti a bias sistemici. Non sempre, infatti, la grande mole di informazioni a disposizione è tale da poter sopperire alla loro scarsa qualità. Il Machine Learning, a differenza dell'EBM, non ha un sistema di valutazione del rischio di bias e non è in grado di riconoscere se i modelli o le associazioni trovate in assenza di un costrutto teorico ne siano influenzati. Inoltre è presente il rischio che determinati errori, frutto di valutazioni precedenti errate, possano perdurare nel tempo, così come l'omissione di dati testuali (status socioeconomico, preferenze, politiche locale) possano produrre modelli validi ma fuorvianti. Paragonando gli algoritmi di Machine Learning alle pratiche EBM, i primi presentano un potere esplicativo limitato: sono in grado di identificare numerose correlazioni tra migliaia di variabili, ma non ne possono provare la causalità.

MEDICINA BASATA SULLE PROVE	APPRENDIMENTO AUTOMATICO (MACHINE LEARNING)
Basata su sperimentazioni con protocolli sequenziali ben definiti per verificare una ipotesi	Scoperta guidata dai dati che non utilizza nessun protocollo e opera in parallelo o contemporaneamente
Esamina le relazioni tra un numero limitato di variabili pre-spezifcate con bassa eterogeneità e dimensioni	Esamina le relazioni tra molte variabili non pre-spezifcate con elevata eterogeneità e dimensioni
Utilizza dati di volumi inferiori (megabyte o gigabyte), meno partecipanti (centinaia o migliaia) e una più piccola gamma di fonti (RCT o studi di coorte prospettici)	Utilizza dati, anche non strutturati, di maggiori volumi (terabyte o petabyte), più partecipanti (da migliaia a centinaia di migliaia) e una più vasta gamma di fonti (cartelle elettroniche, insiemi di dati amministrativi, sensori indossabili, banche genomiche e proteomica, social media)
Metodi analitici basati sulla teoria, con assunzioni dichiarate o confermate riguardo a completezza di dati, precisione, classificazione e indipendenza	Gli algoritmi sono agnostici e basati sui dati, con poche ipotesi intorno a completezza di dati, precisione, classificazione e indipendenza
Si basa sul confronto tra gruppi per dedurre il nesso di causalità	Si basa su correlazioni tra variabili all'interno di insiemi di dati per dedurre il nesso di causalità
Utilizza una gerarchia delle prove che riflette il rischio di errori sistematici dei diversi disegni di studio	Non utilizza alcuna gerarchia per valutare il rischio di errori sistematici di diversi algoritmi
La fiducia nelle prove aumenta con risultati costantemente replicati in studi multipli	La fiducia in algoritmi sviluppati in modelli di prova aumenta con risultati costantemente replicati in più modelli di verifica

Figura 14 - Confronto tra EBM e Machine Learning ⁽³⁾

In medicina non è accettabile un modello “black box”, dove l’input generato è imperscrutabile o esplicitabile solo dopo lunghe analisi matematiche, spesso particolarmente costose. Questo rappresenta un punto di critico molto importante, soprattutto se paragonato alla trasparenza dei metodi EBM: è necessario che sistemi intelligenti siano in grado di proporre in modo automatico spiegazioni, fornendo ai medici strumenti di visualizzazione interattiva, così da poter esplorare le implicazioni delle diverse variabili di esposizione ⁽³⁾. Questa esigenza, in realtà, è presente in tutti i settori in cui sono utilizzati gli algoritmi dell’apprendimento automatico, spingendo sempre più verso modelli predittivi “trasparenti”.
Come possono conciliarsi EBM e Machine Learning?

- Gli algoritmi possono semplificare la valutazione del rischio individuale, con implicazioni per la scelta tra test diagnostici o terapie che, in seguito, potranno essere confrontate in uno studio randomizzato controllato
- I modelli di regressione intelligenti possono essere applicati a studi clinici che impiegano la biostatistica tradizionale
- I trial clinici possono attestare le ipotesi prodotte dagli algoritmi

Il rigore epistemologico dell'EBM necessita della potenza di calcolo e della grande quantità di informazioni offerta dai Big Data. L'unione di questi due differenti approcci alla conoscenza non può che migliorare e rafforzare le basi della medicina clinica. Infine è indispensabile sviluppare nomenclature condivise, standard di valutazione di presentazioni, analisi esplicative comparative dei diversi algoritmi e programmi di formazione per i medici, per permettere all'apprendimento automatico possa affermarsi in ambito sanitario. Questo tipo di percorso è stato già messo appunto negli ultimi trent'anni con l'EBM, che può aiutare in questo modo i sistemi di Machine Learning.

3.6 Smart Health

La Smart Health è la convergenza delle tecnologie genomiche e digitali nella salute, nell'assistenza sanitaria, nello stile di vita e nella società, così da poter migliorare l'erogazione delle prestazioni sanitarie e rendere le terapie più personalizzate e precise. Le tecnologie della comunicazione e dell'informazione forniscono un contributo essenziale per affrontare i problemi di salute e le sfide che si prospettano ai pazienti: esse comprendono soluzioni hardware e software (telemedicina, analisi web, posta elettronica, smartphone e sensori). Più in generale la Smart Health si occupa della creazione di devices sanitari interconnessi tra di loro, in grado di migliorare l'utilizzo delle tecnologie computazionali, dei sistemi intelligenti e delle tecniche di analisi.

I Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) hanno stimato che solo nel 2018 gli Stati Uniti hanno speso circa 3.6 trilioni di dollari in assistenza sanitaria, pari al 17.7% del PIL. Comprendere le tendenze che influenzeranno il futuro della sanità permetterebbe una migliore gestione degli investimenti pubblici, nonché importanti risparmi. I principali progressi da sottolineare sono tre:

1. *Progressi nella tecnologia sanitaria*, nuove scoperte sul genoma umano, prodotti farmaceutici e dispositivi medici

2. *Progressi nell'erogazione dell'assistenza sanitaria*, migliore assistenza basata sull'evidenza clinica e continuum della cura, oltre all'erogazione di terapie più efficaci
3. *Progressi nell'informatica e nella tecnologia dell'informazione*, le innovazioni tecnologiche sanitaria (HIT) permettono di gestire volumi importanti di dati e comprendono personal computer mobili e dispositivi di comunicazione (mPCD), cloud computing, sistemi di intelligenza artificiale, networking e biometria. Una corretta gestione delle HIT potrebbe comportare risparmi significativi e un miglioramento dell'assistenza sanitaria.

Le rivoluzioni più importanti che hanno contraddistinto la sanità negli ultimi anni sono:

- L'impatto sempre più importante della rete Internet, sostenuto dall'introduzione degli mPCD. Questi ultimi saranno in grado di rilevare, monitorare ed interpretare costantemente l'ambiente che li circonda, grazie anche alle interconnessioni tra i diversi dispositivi (IoT). La fusione tra IoT e social network, conosciuti anche come IoE (Internet of Everything), rivoluzioneranno l'assistenza sanitaria fornita agli utenti, migliorando la telemedicina stessa.
- La rivoluzione delle scienze omiche, con la possibilità di fornire il profilo genetico completo di un individuo. L'integrazione di genomica e proteomica avviene tramite la raccolta di serie complete di informazioni che definiscono le caratteristiche di un sistema biologico, successivamente sottoposte ad analisi computazionale. Poiché nessuna molecola agisce da sola all'interno dell'organismo, la possibilità di scoprire e tenere traccia delle molte interazioni che avvengono all'interno dell'organismo aprirebbe la strada a nuove terapie.
- Terza ondata o rivoluzione dell'Intelligenza Artificiale, che includerà l'unione tra reti neurali e strutture di conoscenza, così da poter migliorare ancora l'assistenza sanitaria. I sistemi di IA, già ampiamente utilizzati, dovrebbero cooperare tra di essi

in maniera efficace, per poter realmente offrire un supporto alla pratica clinica. Il concetto di medicina 4P, introdotto da Hood per delineare i collegamenti tra le esigenze dell'assistenza medica e delle infrastrutture sanitarie, dovrebbe evolvere verso un modello 9P.

Idealmente qualsiasi infrastruttura sanitaria digitale sostenibile nel lungo periodo, in cui l'apprendimento automatico viene sfruttato al massimo delle sue potenzialità, deve adottare la medicina 9P. Quest'ultima prevede prevenzione, predizione, partecipazione e personalizzazione, come nel modello 4P, ma presenta anche⁽⁴⁰⁾:

- *Pervasività*, ossia la possibilità di fornire assistenza sanitaria sempre, ovunque ed in qualsiasi momento
- *Precisione*, le analisi computazionali eseguite sulle serie di dati raccolti permettono di definire con precisione la causa di una patologia e raccomandare azioni terapeutiche mirate
- *Privacy*, tutelata da nuove appropriate leggi
- *Protezione*, garantire la sicurezza del paziente, dei suoi dati e dei sistemi informatici utilizzati
- *Prezzi ragionevoli*, lo scopo di un'assistenza sanitaria sempre più intelligente non è solo fornire cure migliori, ma contemporaneamente abbattere i costi grazie a terapie mirate e maggiore attenzione alla prevenzione

Quali sono i possibili framework in grado di implementare nella sanità il modello 9P? I dispositivi dell'IoT possono comprendere semplici sensori o complessi sistemi cyberfisici (CPS), come edifici o automobili. È importante sottolineare che, se l'IoT può annoverare anche sistemi cyberfisici complessi, non tutti i CPS sono connessi ad Internet e quindi facenti parte dell'IoT.

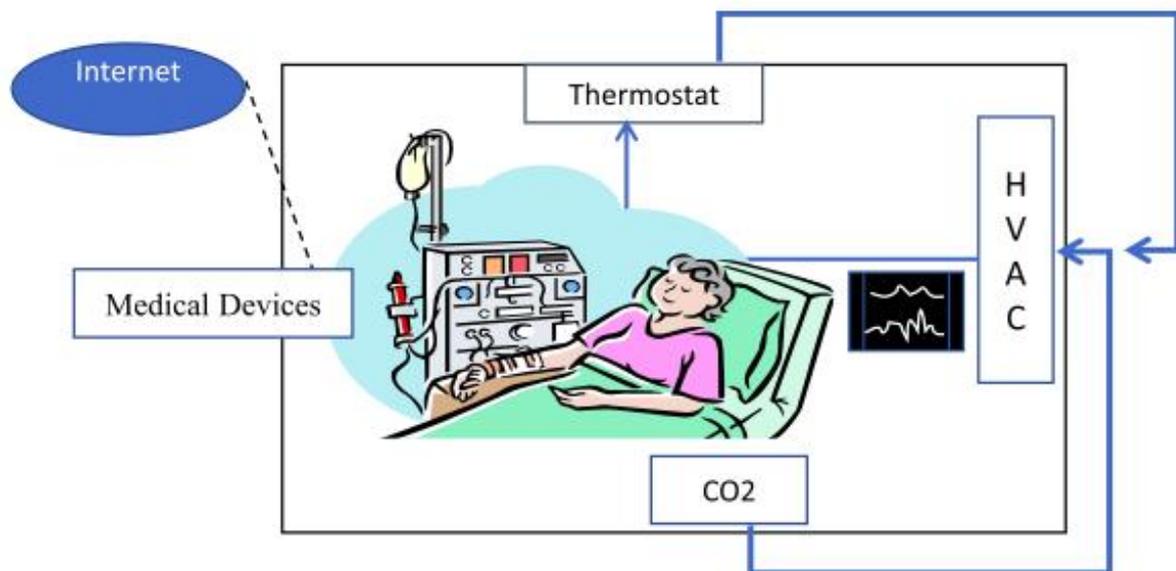


Figura 15 - Esempio di IoT e CPS in ambiente sanitario ⁽⁴⁰⁾

Alcuni esempi di CPS connessi alla rete includono:

- Sistemi cyberfisici cooperativi (CCPs), che svolgeranno un ruolo sempre più importante nei processi industriali delle prossime generazioni, aggiungendo un ulteriore livello di controllo. Possono essere: auto intelligenti che guidano da sole in grado di comunicare tra loro; dispositivi medici in grado di coordinarsi autonomamente; infrastrutture intelligenti (ponti, edifici, parcheggi) contenenti sensori o dispositivi per la sicurezza nazionale.
- Sistemi umani cyberfisici (CPHS), i cui l'essere umano assume un ruolo attivo. Sono modelli socio – tecnici avanzati in cui si instaura una relazione simbiotica congiunta tra essere umano e CPS. In sanità sono: *robot medici per l'assistenza agli anziani*, sistemi in grado di fornire assistenza non solo a livello domestico ma anche in caso di situazioni di emergenza (caduta o ictus); *monitoraggio a distanza dei pazienti*, la telemedicina, già divenuta importante con l'avvento del COVID – 19, integrata all'IoT ed ai CPS può fornire supporto in caso di parto prematuro o cura dei neonati; *trasporto sanitario intelligente*, guidare i pazienti verso la struttura sanitaria più adeguata. Questo problema è emerso in tutta la sua complessità con la pandemia di

SARS – CoV-2, quando le ambulanze spesso si recavano di ospedale in ospedale per trovare un posto letto. Un CPHS potrebbe assegnare a livello centrale un paziente ad una determinata struttura in cui sono disponibili posti letto e cure adeguate, senza sovraccaricare i reparti di emergenza – urgenza.

- Sistemi social cyberfisici o Smart Network Systems and Societies (SNSS), l'ascesa dei social network e di alcune reti in particolare (Patients – like me, Diabetes mine, Twitter, podcast del NIH, Facebook) combinate con dispositivi IoT e CPS danno origine ad un SNSS.

Esempio di framework SNSS in un quadro di assistenza sanitaria intelligente (case study condotto da Ramesh Jain, University of California), componenti:

1. *Health person*, la health person di un individuo è costituita da informazioni provenienti da vari sensori logici, di fitness tracking e fisiologici. I primi comprendono calendari, informazioni sull'assunzione di cibo e altri input; i devices di fitness tracking più famose sono Fitbit, Apple Watch e Mysignals di Libelium (misura quindici parametri biometrici differenti). I sensori fisiologici invece forniscono misurazioni passive del corpo come frequenza cardiaca, frequenza respiratoria e saturazione d'ossigeno. Tutte queste informazioni si manifestano come eventi della vita quotidiana, alimentari, cinetici, psicologici e fisiologici che portano alla definizione di grafici.

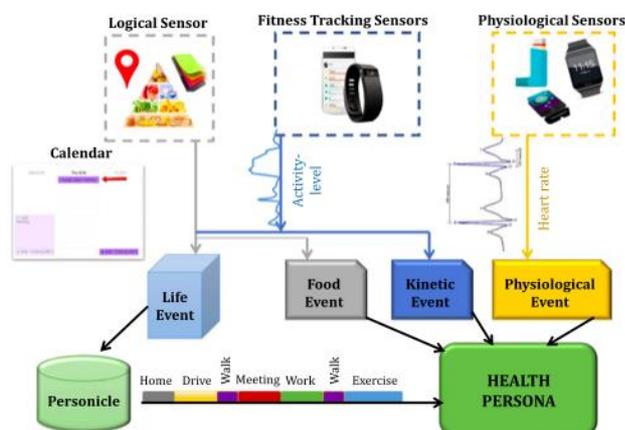


Figura 16 - Health Person⁽⁴⁰⁾

2. *Integrated medical record*, la visita di un paziente in una struttura porta alla compilazione di una cartella clinica elettronica (EHR). Nell'EHR, oltre ai semplici dati amministrativi, comprende note sullo stato di avanzamento della patologia, anamnesi, diagnosi, dati fisici, farmaci, vaccinazioni eseguite etc. Attualmente però la maggior parte delle cartelle cliniche non dispone di informazioni genomiche, che potrebbe influire in maniera decisiva: una variante del gene CYP2C9 ha importanti implicazioni nel dosaggio del Warfarin; un recente studio ha mostrato come gli individui con una mutazione del gene TMPRSS2 sono meno esposti all'infezione da COVID – 19. Dall'unione delle informazioni genomiche, dell'EHR e dell'Health Person nasce il *Personal Health Record (PHR)*.

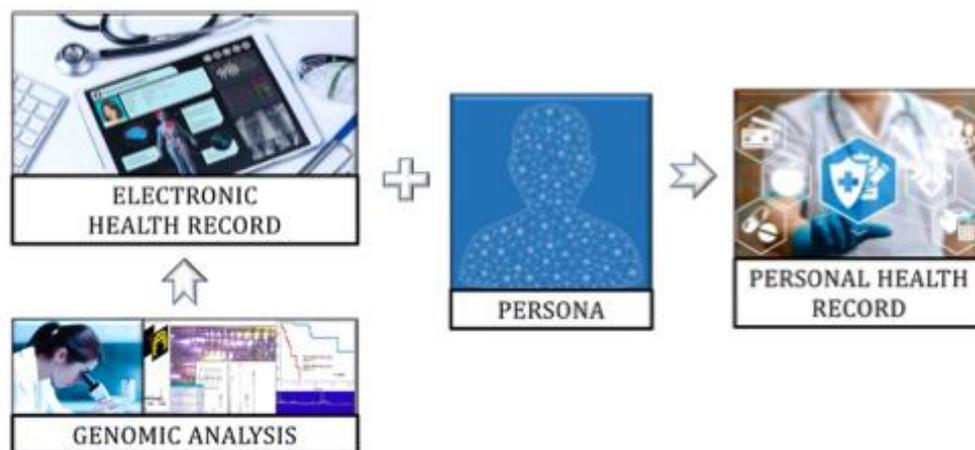


Figura 17 - Personal Health Record⁽⁴⁰⁾

Ottenuto il PHR è possibile costruire un SNSS per un intervento sanitario mirato. L'ipotetico framework SNSS riguarda un paziente asmatico, Ashtma App e relativi mPCD. Supponiamo che un individuo X stia facendo jogging: i sensori fisici monitoreranno la qualità dell'area intorno a lui e, se alcune persone tossissero nelle vicinanze, questo tipo di informazione verrebbe immediatamente inviata tramite un app social (es. Facebook). Un sistema di rilevamento globale, acquisita questa informazione, invierà questo input, unito alla posizione del jogger, al Resource Matcher, Nel frattempo, grazie all'Health Person ed ai dati PHR

(estratti dall'EHR), scopriamo che l'individuo X soffre di asma, così anche questa informazione viene inviata al Resource Matcher. Quest'ultimo è un sistema in grado di unire fonti eterogenee ed attivare un servizio di consulenza medica: in questo modo il jogger viene invitato a trasferirsi all'interno di una struttura, poiché sono presenti possibili fonti di rischio per la sua asma ⁽⁴⁰⁾.

Le opportunità di ricerca nella Smart Health sono suddivise in:

1. Diverse architetture dei sistemi utilizzati e strategie di controllo, utilità di un'unica piattaforma comune per consentire un flusso migliore di dati
2. Analisi e modelli predittivi sui comportamenti delle più importanti net – centric societies, che potrebbero concentrarsi sulla creazione di algoritmi in grado di ridurre la probabilità di errore.
3. Strategie idonee per lavorare con i diversi sensori, fisici e sociali. I primi si basano su hardware e software, mentre i secondi coinvolgono reti di esseri umani
4. Introduzione di nuovi devices medici basati sull'IoT
5. Software adeguati
6. Introduzione di specifici protocolli e linee guida, che stabiliscano precisi standard nelle indagini strumentali e misure per garantire la privacy e la sicurezza.
7. Facilitare l'interoperabilità, l'analisi dei dati e la creazione di modelli guida, grazie a figure professionali formate correttamente
8. Fornire supporto ed investimenti per accelerare l'introduzione del modello 9P
9. Modellizzazione ed interoperabilità dei dati

CAPITOLO 2

1. BIG DATA IN ODONTOIATRIA

1.1 Impatto dei Big Data nella salute orale

La ricerca biomedica negli ultimi anni ha generato una grande quantità di dati strutturati e non (studi clinici, cartelle elettroniche e registri dei pazienti), importanti nella rivelazione di eventuali fattori di rischio nascosti o nella scoperta di modelli associativi non ancora noti. A differenza degli altri settori, però, i Big Data biomedici sono raccolti in un sistema frammentato, non standardizzato e non facilmente accessibile a tutti gli operatori, a causa delle legittime preoccupazione sulla privacy dei pazienti ⁽¹⁶⁾. Le informazioni raccolte in ambito sanitario includono dati complessi, multimodali e disorganizzati, generati continuamente da ospedali, ricercatori e dispositivi mobili in tutto il mondo.

Il ritardo nell'adozione di cartelle digitali, la grande presenza di dati non strutturati e l'errata percezione che la salute orale non sia inclusa nel benessere generale del paziente, hanno contribuito a rallentare l'utilizzo dei Big Data in ambito odontoiatrico.

Precedentemente le informazioni si limitavano ad essere utilizzate per la fatturazione e la prenotazione delle prestazioni, dopodiché venivano messe da parte una volta completato il trattamento. Eppure, l'odontoiatria genera un grandissimo volume di dati, spesso più frammentati rispetto a quelli medici, che non seguono però i principi FAIR (Findable, Accessibile, Interoperable and Reusable) ⁽¹⁶⁾.

L'utilizzo delle informazioni contenute nelle cartelle elettroniche è quindi limitato dall'assenza di una standardizzazione nella terminologia diagnostica dentale e nella segnalazione di eventi avversi. Impiegare i Big Data odontoiatrici permetterebbe di comprendere i rapporti tra salute orale e generale, di migliorare l'assistenza e fornire risposte a domande come: Quanto può durare nel tempo un'otturazione?; Ogni quanto tempo un paziente diabetico dovrebbe sottoporsi a screening parodontale?... ⁽⁴¹⁾.

Un'iniziativa interessante condotta in sinergia tra undici Dental School statunitensi (The University of Texas, The University of Minnesota, The University of Iowa, The University of Buffalo, Loma Linda University, University of Colorado, The University of Michigan, The University of Pittsburgh, The University of California, Tufts University e Harvard) prevede la creazione di un database sulla salute orale, "BigMouth", sviluppato a partire dalle cartelle elettroniche (EDR) dei pazienti seguiti⁽⁴²⁾. BigMouth è stato lanciato ad agosto 2012 ed attualmente gestisce i dati di 1.1 milioni di pazienti: utilizzando un set limitato di dati anonimizzati garantisce e tutela la privacy dei partecipanti. Lo sviluppo di questo repository è avvenuto in due fasi: in un primo momento sono stati sviluppati script per estrarre i dati strutturati presenti nelle cartelle elettroniche, successivamente è stata scelta una terminologia di riferimento (COHRI) per standardizzare il materiale raccolto e renderne più semplice la consultazione.

Tipo di dati	Esempi	Utilizzo di una terminologia comune o di moduli standard
<i>Demografici</i>	Età, razza, etnia, sesso	Un sito ha utilizzato la definizione OMB/NIH per la razza e l'etnia, 18 gli altri avevano definizioni uniche
<i>Diagnosi</i>	Carie radicolari, parodontiti generalizzate	Tre siti hanno utilizzato la terminologia diagnostica odontoiatrica EZCodes. Un sito non ha documentato le diagnosi in un formato strutturato
<i>Storia medica (anamnesi)</i>	Storia medica del paziente inclusi i segni vitali	Grande varianza nel numero e nel tipo di dati raccolti tra i siti. Un sito ha utilizzato il modulo di anamnesi medica standardizzato COHRI
<i>Anamnesi odontoiatrica</i>	Anamnesi odontoiatrica del paziente relativa a dolore, problemi parodontali o precedenti interventi di chirurgia orale	Grande variabilità nel numero e nel tipo di dati raccolti tra i vari siti. Un sito ha utilizzato il modulo di anamnesi dentale standardizzato COHRI.

Procedure	Procedure o trattamenti odontoiatrici effettuati, quali biopsia del tessuto orale, rimozione di un dente impattato	Tutti i siti hanno utilizzato i codici CDT.
Odontogramma (diagramma dei denti)	Osservazioni relative ai denti e al parodonto (gengiva, mucosa orale e osso)	Il sistema di numerazione universale dei denti è stato utilizzato da tutti e quattro i siti. Tre dei siti hanno utilizzato anche i moduli di raccolta dati predefiniti installati nell'EHR per descrivere le condizioni e i materiali esistenti per ciascun dente
Tabella parodontale	Sanguinamento al sondaggio, profondità del sondaggio e recessione gengivale	Tutti e quattro i siti hanno raccolto le stesse misure di base nello stesso modo. Alcuni siti hanno raccolto misure aggiuntive.

Figura 18 - Dati raccolti nel repository BigMouth⁽⁴¹⁾

I Big Data generati dalle cartelle odontoiatriche e la loro condivisione potrebbe migliorare la cooperazione tra dentisti e medici, sottolineando come la salute orale sia parte integrante della salute generale dell'individuo⁽⁴³⁾. Il primo passo per un'adeguata collaborazione interprofessionale è lo sviluppo e l'adozione di cartelle elettroniche adoperabili sia in odontoiatria sia in medicina generale. Tuttavia, attualmente, non tutti i dentisti si avvalgono delle EDR, limitando così le possibilità di utilizzo dei Big Data in ambito odontoiatrico. In uno studio condotto nel 2018 solo il 58% degli studi dentistici nel Tennessee aveva adottato una forma di EDR, paragonabile al tasso di utilizzo di cartelle elettroniche ambulatoriali nel 2014⁽⁴³⁾. Ad oggi l'impiego di EDR rimane ancora nettamente inferiore rispetto alle EHR (cartelle elettroniche mediche), con distinzioni tra dentisti specialisti e generalisti, oltre alle dimensioni della struttura prese in esame.

1.2 Interoperabilità e cartelle elettroniche odontoiatriche

Durante una visita pediatrica viene riscontrata la presenza di un ascesso dentale a carico di un elemento deciduo: il medico a questo punto suggerisce ai genitori del paziente di

rivolgersi ad un dentista. Un odontoiatra durante un controllo nota valori pressori sospetti oppure una tumefazione durante la palpazione linfonodale del collo: anche in questo caso entrambi i pazienti vengono invitati a rivolgersi a degli specialisti. In ognuna delle situazioni appena descritte il curante che ha suggerito ulteriori approfondimenti non ha più notizie del paziente, a meno che lo stesso non si presenti successivamente per altri motivi. Sono solo alcuni esempi di come venga ostacolata un'ottimale assistenza sanitaria a causa dell'impossibilità di condividere informazioni tra professionisti⁽⁴⁴⁾. Nonostante non esista una chiara definizione di "interoperabilità" può essere definita come: «un sistema in cui le interfacce sono completamente comprese, per lavorare con altri prodotti o sistemi, presenti e futuri, con libero accesso e senza aver bisogno di alcun tipo di implementazione». A sua volta può essere suddivisa in⁽⁴⁵⁾:

1. *Interoperabilità tecnica*, la possibilità di spostare e condividere dati da un sistema A ad uno B indipendentemente dal loro dominio;
2. *Interoperabilità sintattica*, definizione nel formato e nella struttura dei dati. Il Fast Health Interoperability Research (FHIR) di Health Level Seven International (2019) è uno standard comunicativo, emerso da poco, ma ormai ampiamente adottato da tutti i sanitari.
3. *Interoperabilità semantica*, comprende terminologie mediche, nomenclature ed ontologie. Permetta la protezione e la comprensione dei dati sanitari, definendoli in maniera chiara.
4. *Interoperabilità organizzativa*, la possibilità di scambiare e consultare tutti i dati condivisi, necessità di essere definita da un punto di vista politico legislativo.

A tal proposito devono essere incluse: un'organizzazione standardizzata, linguaggi codificati e protocolli ben delineati, politiche e leggi mirate, oltre ad una formazione specializzata del personale. Ormai sono state dimostrate numerose connessioni tra la salute generale e quella orale, inoltre i dentisti prescrivono antibiotici, eseguono operazioni

chirurgiche, trattano pazienti con comorbidità ed intercettano lesioni cancerose. È sempre più evidente la necessità di una comunicazione bidirezionale medico – odontoiatra rapida e diretta: numerosi clinici hanno infatti affermato che avrebbero modificato il loro piano di trattamento se avessero avuto accesso alle EDR dei loro pazienti ⁽⁴⁴⁾. La possibilità che ciò avvenga è legata alla presenza di infrastrutture organizzate ed in grado di implementare le EDR e le EHR in modo efficace ed efficiente, così da poter migliorare la collaborazione tra i diversi professionisti. Anche le scuole di medicina ed odontoiatria stanno educando i loro studenti all'interoperabilità, per garantire un'adeguata e continua assistenza dei pazienti, ma qual è l'impatto economico nelle Dental School statunitensi delle EDR? In uno studio condotto nel 2014 venivano confrontate quattro differenti università: due utilizzavano una cartella clinica elettronica acquistata, due una cartella clinica sviluppata dall'istituto stesso. È emerso che i costi per la creazione (2.5 milioni \$) ed il mantenimento delle cartelle elettroniche personalizzate (174.000 \$) erano notevolmente maggiori rispetto all'acquisizione (500.000 \$) ed al mantenimento (121.000 \$) dei software comprati ⁽⁴⁶⁾. Quindi, nonostante le considerevoli somme che le Dental School dovrebbero investire, l'uso delle EDR permetterebbe di:

- Eliminare i problemi legati alla registrazione cartacea e migliorare l'assistenza al paziente
- Aggiornamento e condivisione più semplice delle informazioni sanitarie
- Educare e formare le nuove generazioni di medici e di odontoiatri alla cooperazione e all'interoperabilità
- Rendere più attiva la partecipazione del paziente nel processo di cura

Nonostante i costi sostenuti nell'adozione delle EDR/EHR e le difficoltà nel condividere dati tra sistemi diversi tra loro, che hanno determinato un mercato terzo, molto costoso, per colmare questo gap, si stima che l'uso delle cartelle cartacee equivalga a 36 miliardi di

dollari di tempo perso: inserimento manuale di tutti i dati, ridondanza nei test, trasmissione non elettronica tra personale sanitario e maggior ritardi nell'iter diagnostico - terapeutico ⁽⁴⁷⁾.

1.3 Ricerca e diagnosi in ambito odontoiatrico nell'era Big Data: il caso PoCT

Il flusso di lavoro digitale in odontoiatria sta rivoluzionando la pratica clinica quotidiana: fresatori e stampanti tridimensionali, scansioni orali, radiografie digitali e CAD/CAM, sono in grado di generare singolarmente una grande quantità di dati e potrebbero consentire nuovi progressi nell'odontoiatria generale.

Il crescente utilizzo dei sistemi intelligenti e dei Big Data non si limita alla sola pratica clinica, ma coinvolge tutto il settore della ricerca: lo sviluppo di tecnologie lab – on – a – chip ha reso possibile utilizzare sistemi diagnostici integrati e minuscoli per un grande numero di point – of – care (PoCT). La PoCT fornisce rapidamente informazioni al personale sanitario, riducendo i tempi decisionali, personalizzando la terapia del paziente ed abbattendo i costi della diagnostica tradizionale ⁽⁴⁸⁾. Vengono completamente eliminati i costi di trasporto, ridotta la probabilità di contaminazione dei campioni e facilitata la condivisione dei dati raccolti. Un altro interessante aspetto dei sistemi PoCT è il loro possibile impiego nella sanità pubblica: sono capaci di monitorare in tempo reale la contaminazione di acque e alimenti, migliorando la qualità della vita e della sicurezza pubblica. I fluidi orali sono ideali per la PoCT: esistono già numerosi test salivari immunoistochimici (HIV, ormoni steroidei, alcol, droghe, analisi genetiche o forensi), ma i recenti passi avanti nella microfluidica permettono di integrare ed automatizzare tutte le varie procedure in piccoli chip, fornendo maggiori funzionalità. Spesso denominata anche micro – total analysis (μ TAS) o lab – on – a – chip (LoC), esistono due discipline principali: la prima riguarda l'automazione delle procedure di laboratorio per elaborazioni ad alto rendimento; l'altra è finalizzata alla progettazione di dispositivi integrati ed autonomi per il dosaggio di analiti in tempi breve. Un'ulteriore classificazione si basa sui diversi tipi di

target: proteine (tramite saggio immunodosaggio) o acidi nucleici. La PoCT per gli acidi nucleici (diagnostica molecolare) include tecniche PCR per la rilevazione di virus, batteri o parassiti, oltre alla identificazione di alterazioni geniche, campioni forensi o markers tumorali. L'immunodosaggio PoCT più utilizzato è la striscia LF (immunocromatografica), per evidenziare malattie cardiovascolari, patogeni alimentari, malattie infettive o gravidanze. Grazie alla convergenza della microfluidica e delle diagnostiche point – of – a – care si potrebbero limitare la diffusione dei patogeni, garantire la sicurezza pubblica e facilitare l'utilizzo di dispositivi intelligenti, per condividere i dati rilevati e personalizzare i piani di cura. Infatti le analisi condotte sulle secrezioni orali (saliva e fluido crevicolare) offrono numerosi vantaggi: ideali anche per le fasce più vulnerabili (bambini ed anziani), non invasive, semplificazione della catena di custodia, minor rischio biologico per il personale sanitario e nessuna necessità di strutture speciali. Sarà necessario ulteriore tempo per sviluppare e definire questi progetti iniziali, inoltre è indispensabile un miglioramento delle tecnologie esistenti, per permettere il flusso bidirezionale di dati tra paziente e personale sanitario (sviluppo di PoCT diagnostiche collegate ai cellulari) ⁽⁴⁸⁾.

La capacità di elaborazione delle immagini degli smartphone unita alle innovative tecniche microfluidiche permette lo svolgimento di numerosi test biochimici sulla saliva. Si ricercano marcatori di malattie, in grado di fornire indicazioni sullo stato di salute e sulla progressione di diverse patologie ⁽⁴⁹⁾.

Malatti	Biomarcatori microbici orali
Cancro orale	<i>Capnocytophaga gingivalis</i> , <i>Prevotella melaninogenica</i> , <i>Streptococcus mitis</i>
Malattia di Crohn	<i>Fusobatteri</i> , <i>Firmicutes</i>
Cancro del pancreas	<i>Neisseria elongata</i> , <i>Streptococcus mitis</i>
Pancreatite cronica	<i>Granulicatella adiacens</i> , <i>Streptococcus mitis</i>
Malattie parodontali	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> , <i>Porphyromonas gingivalis</i> , <i>Prevotella intermedia</i> , <i>Tannerella forsythia</i> , <i>Campylobacter rectus</i> , <i>Treponema denticola</i>
Carie dentale	<i>Streptococcus mutans</i> , <i>Lactobacillus spp.</i>
Obesità	<i>Selenomonas noxia</i>

Agente(i) patogeno(i)	Biomarcatore/i indagato/i	Stato degli IVD
HIV-1 e -2	IgG	Sì
Virus dell'epatite A	IgM, IgA, IgG e RNA	No
Virus dell'epatite B	HbsAg, HbsAb, HbcAb e DNA	No
Virus dell'epatite C	IgG, RNA	No
<i>Plasmodium falciparum</i>	IgG	No
Virus della dengue	IgA	No
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	IL DNA	No
Virus Ebola	IgG, RNA e antigene	No
Virus dell'herpes simplex	IL DNA	No
Virus di Epstein-Barr	IL DNA	No
Herpesvirus umano	IL DNA	No
Citomegalovirus	IL DNA	Sì

Analita	Esempio
Ormoni	
Steroidi	cortisolo, androgeni (testosterone), estriolo, estrogeni, progesterone, aldosterone, DHEAS
Anticorpi	IgG, IgA, sIgA, IgM
Fattori di crescita	EGF, NGF, VEGF, IGF
Citochine e chemochine	IL-1 beta, IL-8, IL-6, MCP-1, CX3CL1, GRO-1 alfa, troponina I, TNF alfa
Acidi nucleici	DNA umano, DNA microbico, mRNA, siRNA, microRNA (miR-125a e miR-200a)
Proteine	100's-1.000s
Farma	droghe d'abuso (NIDA 5), etanolo, farmaci terapeutici, anticonvulsivanti, antipiretici/analgesici, agenti antineoplastici, agenti antibatterici,

Figura 19 - Principali analiti e marcatori salivari. Le figure mostrano i principali biomarcatori impiegati nella diagnostica di malattie orali e sistemiche, approvati per l'uso in prodotti diagnostici IVD. ⁽⁴⁹⁾

Il monitoraggio avviene tramite il sensore di uno smartphone, di seguito sono riportati tre esempi tratti dalla letteratura ⁽⁴⁹⁾ ⁽⁵⁰⁾:

1. *Rilevazione quantitativa di cortisolo*: sono stati utilizzati un biosensore, un saggio immunitario competitivo – diretto che utilizza un coniugato perossidasi – cortisolo, insieme ad un metodo chemiluminescente (CL) – lateral flow immuno – assay (LFIA), entrambi integrati in uno smartphone. Il cortisolo viene monitorato aggiungendo il substrato chemiluminescente, mentre la fotocamera dello smartphone agisce come rilevatore di luce, permettendo l'acquisizione delle immagini e la raccolta dei dati. Il sistema è composto da: una cartuccia contenente la striscia LFIA, con il suo specifico slot di inserzione, oltre ad un adattatore per lo smartphone munito di lente piano convessa. La rilevazione è veloce e in nessun modo invasiva, con un

limite di 3 ng/ml, così l'analisi quantitativa viene fornita in un intervallo 0,3 – 60 ng/ml, clinicamente accettabile.

2. *Dispositivi diagnostici per la rilevazione di RNA virali della famiglia Togaviridae (virus Chikungunya) e della famiglia Flaviviridae (virus Dengue e Zika)* ⁽⁵¹⁾. Il sistema utilizza l'amplificazione isotermica mediata da loop di trascrizione inversa (RT – LAMP), con tecniche di “quenching of unincorporo – rated amplification signal reportes (QUASR) e smartphones classe consumer (iPhone e Android). Bisogna sottolineare però che la saliva non è comunemente utilizzata per la diagnosi del virus Zika.
3. *Rilevazione di sostanze d'abuso*: i test salivari a flusso laterale sono capaci di ottenere risultati in tempo reale, permettendo una standardizzazione delle diverse tecniche ⁽⁵²⁾

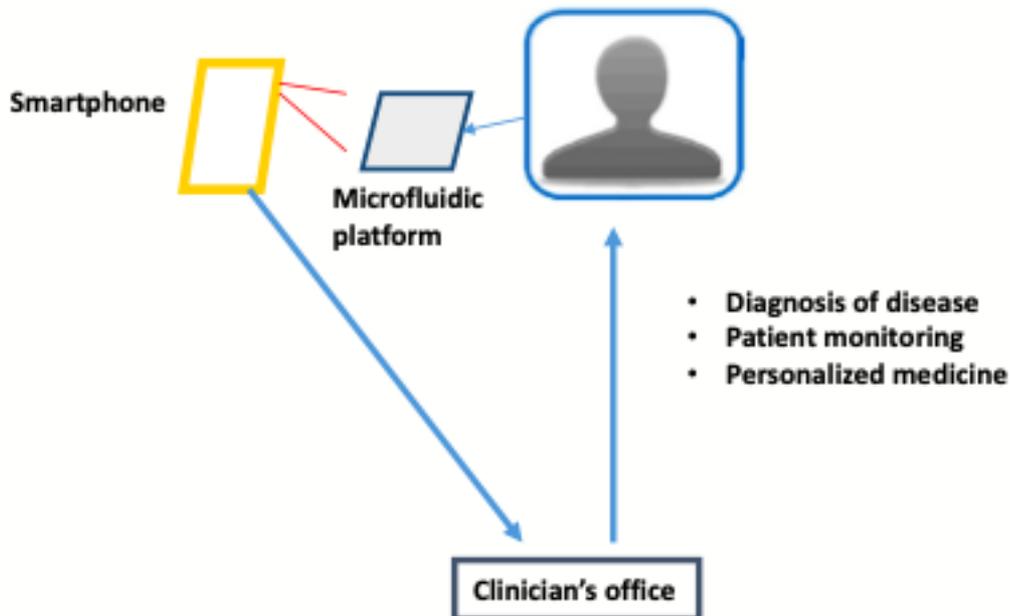


Figura 20 - Tecnologia microfluidica PoCT basata su smartphone: permette una diagnosi precoce, una terapia personalizzata e cure rapide ⁽⁴⁹⁾

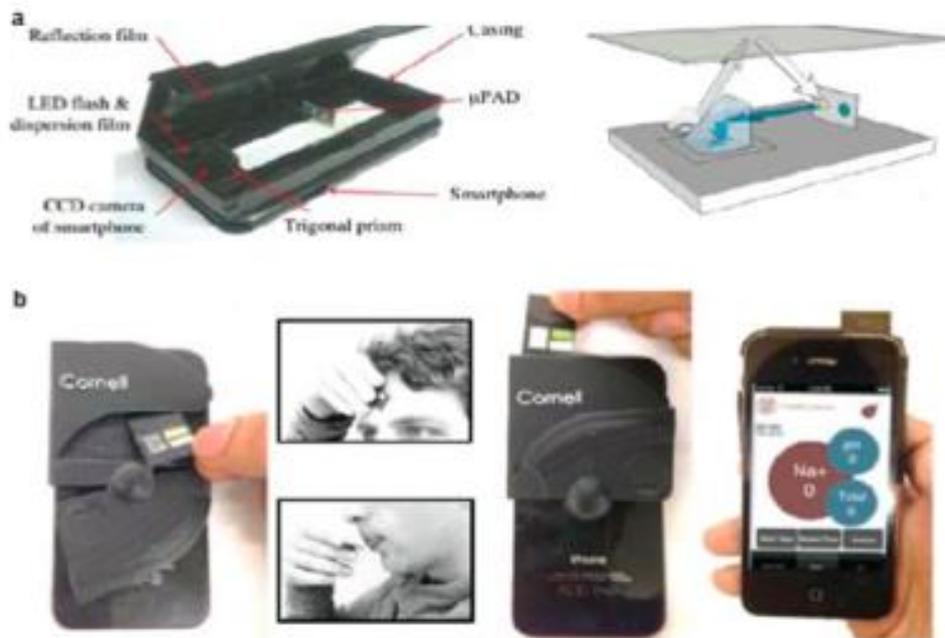


Figura 21 –a) Illustrazione schematica di un biosensore ottico basato su smartphone per un monitoraggio del glucosio che utilizza un device microfluidico b) biomarker salivare basato su smartphone⁽⁴⁹⁾

Queste tecniche di rilevazione mobile forniscono mezzi semplici per eseguire test routinari e consentono sia al curante sia al paziente di monitorare la malattia.

1.4 Sfide future dei Big Data in odontoiatria

Come è noto, la più grande sfida nell'utilizzo dei dati biomedici è la creazione di un sistema omogeneo in grado di implementare informazioni strutturate e non, oltre alla creazione di sistemi adatti e alla formazione di personale qualificato. Questo ritardo, insieme alla mancanza di algoritmi funzionali, ha saturato, almeno per il momento, i server sanitari, rendendo di fatto impossibile gestire un volume così ampio di informazioni. Un ritardo così importante non può che rallentare ulteriormente questo processo di conversione dei dati biomedici in fonti di conoscenza, non impiegabili nell'assistenza sanitaria e nella medicina personalizzata.

Contemporaneamente alla mancanza di sistemi progettati per gestire i Big Data medici ed odontoiatrici, anche le implicazioni connesse alla legalità e alla tutela della privacy dei pazienti sono un aspetto importante da indagare⁽¹⁶⁾. Nell'era dell'IoT la quantità di dati

raccolta sarà significativamente maggiore rispetto al passato, con utenti e pazienti sempre più attenti sulla gestione delle proprie informazioni personali. Se in passato gli utenti medi di Facebook non immaginavo la quantità di dati che fornivano quotidianamente ad applicazioni terze ⁽⁵³⁾, oggi, secondo un recente sondaggio TRUSTe: il 60% degli utenti Internet ha conoscenze di base sulla privacy e sa che tutti i sistemi intelligenti raccolgono continuamente dati; l'85% è desideroso di sapere come verranno impiegate le informazioni fornite; l'88% avere più controllo sulle tecnologie IoT; infine l'87% degli utenti è preoccupato per il tipo di informazioni personali raccolte ⁽⁵⁴⁾. L'utilizzo dei Big Data anche in ambito medico – odontoiatrico prevede:

- L'acquisizione del consenso da parte dell'utente
- Il controllo, la personalizzazione e la libertà di scelta, i pazienti possono richiedere in qualsiasi momento i propri dati (test strumentali, analisi, informazioni fornite) ed hanno la libertà di acquisirli per consegnarli ad un altro curante
- Deve essere sempre chiarito lo scopo della raccolta dati e il loro uso deve essere conforme a quanto comunicato al paziente in precedenza
- È possibile la condivisione dei dati tra professionisti previa garanzia dell'anonimato e consenso del paziente
- Il curante che ha carico le informazioni del paziente, oltre al produttore del dispositivo, devono garantire la sicurezza e l'inviolabilità del sistema
- Seguire le normative nazionali ed internazionali, impegnandosi ad attenersi ogni volta alle leggi più recenti

Rispetto alla medicina, l'odontoiatria è ancora agli inizi nella gestione dei Big Data: sistemi EHR ancora non efficienti, incapaci di riassumere tutti i dettagli che emergono dalla pratica clinica, oltre a mancanza di risorse e algoritmi adeguati. Un'ulteriore causa del ritardo nell'adozione di sistemi intelligenti è l'isolamento dell'odontoiatria dalle altre branche mediche, nonostante siano ormai note le numerose associazioni tra malattie orali e

sistemiche. Il lento sviluppo dell'Internet of Dental Things (IoDT) rispetto all'Internet of Medical Things (IoMT), in associazione a valori relativamente bassi associati a PROMs e PREMs, influenzano negativamente lo sviluppo di Big Data orali ⁽⁵⁵⁾.

La Guide for Commissioning Oral Surgery and Oral Medicine ha deciso di adottare una serie di domande per valutare l'esperienza del paziente (PREMs e PROMs), data l'espansione dei servizi di chirurgia orale. Nel dettaglio vengono indagate l'esperienza vissuta dal paziente (PREM) e l'esito della stessa (PROM). I primi sono utilizzati per valutare la qualità della vita dei pazienti e l'opinione degli stessi sui propri sintomi. I questionari vengono redatti in modo semplice e chiaro, per agevolare i pazienti, ridurre possibili inconvenienti, ma allo stesso tempo in grado di fornire più dettagli possibile al clinico. Anche la medicina orale può usufruire di questi questionari, nonostante la raccolta e l'elaborazione delle informazioni richieda tempo e costi amministrativi, che dovranno poi essere aggiunti alla tariffa della prestazione. L'adozione di PREMs e PROMs infatti può migliorare la qualità dei servizi offerti, oltre a consentire un'analisi longitudinale dei dati nel tempo ⁽⁵⁶⁾.

La creazione di un "Learning Health System" (LHS), un sistema organizzato a livello regionale e nazionale, capace di apprendere automaticamente dai dati che gli vengono forniti, rappresenterebbe un passo in avanti nell'utilizzo dei Big Data sanitari. Lo stretto legame tra cavità orale e patologie sistemiche sta promuovendo l'utilizzo delle informazioni biomediche anche in campo odontoiatrico. Favorire l'interoperabilità dentista – medico – paziente impiegando PREMs e PROMs specifici, creerà set di dati longitudinali consultabili sia dagli operatori sia dagli utenti. In futuro applicazioni dello smartphone potrebbero essere utilizzate sempre più frequentemente per le diagnosi non invasive sui fluidi orali e sulla placca, generando Big Data in tempo reale utili per l'assistenza sanitaria personalizzata. Sottolineare l'importanza della salute orale nel determinare la salute generale del paziente permetterà di colmare quel gap che attualmente divide medicina ed odontoiatria, che si ripercuote anche nella gestione e nella condivisione dei Big Data sanitari ⁽⁵⁷⁾⁽⁵⁸⁾.

2. INTELLIGENZA ARTIFICIALE IN ODONTOIATRIA

2.1 Stato dell'arte, limiti e prospettive future

Nel corso degli ultimi anni l'odontoiatria è mutata profondamente: dalla consapevolezza di un numero sempre maggiore di connessioni tra salute orale e sistemica (diabete mellito, aterosclerosi, artrite reumatoide, cancro e malattie cardiovascolari); fino alle richieste sempre più esigenti dei pazienti, che desiderano una qualità elevatissima delle prestazioni. ⁽⁵⁹⁾ ⁽⁶⁰⁾. Gli strumenti clinici tradizionali usati dai dentisti sono intrinsecamente soggettivi: l'utilizzo della sonda parodontale, dello specillo e delle radiografie periapicali e bitewing, seppur in minima parte, è legato alla sensibilità del professionista, oltre ad essere operatore – dipendente. L'utilizzo dei sistemi IA in odontoiatria, al contrario, potrebbe rendere più semplice il processo diagnostico: nello stabilire un piano di trattamento i dentisti possono basarsi unicamente sulle loro conoscenze e talvolta possono non essere sufficienti per prevedere la prognosi di un elemento ⁽⁸⁾; i software intelligenti possono guidare il clinico verso scelte più consapevoli ed aiutarlo ad eseguire i trattamenti in modo più efficiente. I sistemi automatizzati di supporto decisionale includono qualsiasi programma computerizzato che è stato progettato per aiutare i professionisti nel prendere decisioni terapeutiche, nella gestione dei dati e nella conversione di quest'ultimi in fonti di conoscenza ⁽⁸⁾. L'Intelligenza Artificiale può compensare i limiti degli strumenti diagnostici tradizionali: standardizzare le procedure, ridurre il rischio di sottostimare o sovrastimare la patologia, oltre a diminuire il peso delle skills dell'operatore sul risultato finale.

Quindi, nonostante l'esiguità dei Big Data odontoiatrici ed il ritardo con cui procede la conversione dei sistemi tradizionali, l'IA e l'apprendimento automatico stanno rivoluzionando ogni specializzazione odontoiatrica: dalla restaurativa, alla protesi, passando per la parodontologia, la chirurgia orale, l'ortodonzia e la patologia orale ⁽⁶⁰⁾. Alcune aree sono migliorate significativamente con l'adozione delle IA (rilevamento automatico delle malattie e dei tratti orali, miglior risoluzione delle immagini e introduzione della robotica),

contribuendo al paradigma emergente dell'odontoiatria digitale ⁽⁶¹⁾. Molti modelli di deep learning, infatti, sono già stati approvati dall'FDA e vengono impiegati quotidianamente nella pratica clinica ⁽⁶⁰⁾.

L'implementazione dell'apprendimento automatico in odontoiatria è avvenuto grazie al maggior numero di Big Data disponibili ed allo sviluppo di calcolo ad alte prestazioni (HPC), che ha permesso di estrarre informazioni approfondite (l'intero processo prende il nome di Machine Learning o ML, come spiegato precedentemente) ⁽⁶¹⁾. L'apprendimento automatico permette alla macchina (ossia agli algoritmi) di apprendere informazioni riguardanti uno specifico argomento grazie all'insieme di più dati. Distinguiamo ⁽⁶²⁾:

1. *Neural Networks (NNs)*, reti neurali artificiali in grado di imitare il pensiero umano, l'apprendimento ed il processo decisionale. Grazie all'insieme di modelli matematici le NN sono in grado di trasformare qualsiasi input in output e, con un numero adeguato di informazioni, possono fornirne le statistiche.
2. Le *MLPs* sono NNs più complesse, denominate “a percezione multistrato”.

Le NNs più utilizzate in odontoiatria sono le *ANNs* (reti neurali artificiali) e le *CNNs* (reti neurali ricorrenti). Nel corso dell'evoluzione dei sistemi di apprendimento automatico si è giunti infine al *Deep Learning (DL)*, alla *fuzzy logic (FL)* e ai metodi *Kernel (KMz)* ⁽⁶¹⁾.

Le ANN sono algoritmi di apprendimento supervisionato, non supervisionato o di rinforzo, strutturate come un insieme di strati interconnessi tra loro: il termine “apprendimento profondo” si riferisce proprio alla quantità dei diversi strati e dei neuroni che lo compongono. Gli studi su modelli di apprendimento automatico in odontoiatria si basano proprio sullo sviluppo di DL in grado di supportare l'iter diagnostico – decisionale, grazie al riconoscimento di pattern specifici, o sulla creazione di tecnologie fisiche (robotica) in grado di aiutare il professionista nell'esecuzione dei trattamenti. La *FFNN* o “*rete neuronale feed – forward*” rappresenta il più comune tipo di ANN (in cui non si forma un ciclo tra le connessioni dei nodi) alla base di DL più semplici o più complessi come le CNN.

Ad oggi le CNN superano le altre tecniche più consolidate: nonostante il loro primo utilizzo risalga al 1980 solo recentemente, grazie ad un numero maggiore di dati disponibili e allo sviluppo di piattaforme di calcolo, hanno acquisito maggior importanza. Le CNN, alle volte, sono considerate addirittura migliori rispetto alle capacità umane, grazie alla loro capacità intrinseca di estrarre informazioni dai dati. In generale tutti i sistemi DL richiedono importanti dataset di immagini di elevata qualità, ciò richiede tempo e HPC potenti. Un metodo per aggirare questo problema è l'utilizzo di reti "pre - addestrate" nell'apprendimento per trasferimento (TL), capaci di cogliere modelli complessi tra le immagini a disposizione del sistema: in questo modo i modelli DL possono essere impiegati in compiti specifici, attingendo da grandi database.

Quali sono i principali ambiti di applicazione delle CNN in odontoiatria?⁽⁶¹⁾

1. Identificazioni delle patologie: le ANN vengono impiegate nella rilevazione della carie dentale da radiografie periapicali e non, da immagini di transilluminazione e dall'esame clinico. L'utilizzo di una CNN GoogLeNet Inception v3 per la diagnosi di carie negli elementi dentali posteriori, basata su un database di circa 3000 radiografie periapicali, ha riportato un'accuratezza del 88% nei molari e del 89% nei premolari. La rete CNN Net176 ha riportato invece una precisione dell'80%. Le ANN non solo utilizzate esclusivamente nella rilevazione delle lesioni cariose, ma sono impiegate anche nella diagnosi e nella prognosi dei carcinomi orali, soprattutto del carcinoma squamocellulare: il database di riferimento conteneva più di 40.000 immagini e riportava una precisione del 92.3%. Altre tipologie di CNN, caratterizzate da minor accuratezza, impiegavano CBCT, radiografie e campioni istopatologici. Bisogna comunque sottolineare che il ruolo delle IA nella diagnosi, nella prognosi delle neoplasie orali rimane controverso⁽⁶⁰⁾. Gli algoritmi CNN in parodontologia aiutano il clinico a stabilire la prognosi degli elementi compromessi, tramite il supporto di indagini radiografiche: il sistema DL ha rilevato un'accuratezza

del 76.7% nei molari e dell'81% nei premolari basandosi esclusivamente sulle immagini periapicali. Per la diagnosi di gengivite, al contrario, è stata utilizzata un software di apprendimento estremo su ANN di base, l'estrazione delle informazioni dai dataset impiegati riguardava l'equalizzazione dell'istogramma adattativo limitato al contrasto (CLAHE) e la matrice di co – occorrenza a livello di grigio (GLCM). Erano incluse 93 immagini digitali, di cui 58 provenivano da pazienti affetti da gengivite e le restanti 35 da pazienti sani che fungevano da controllo: sono state riscontrate una specificità del 73%, una sensibilità del 75% ed una precisione del 74%. La ricerca si sta spostando sullo sviluppo di autotest per valutare la condizione e la salute del cavo orale, che il paziente può effettuare da solo con la fotocamera dello smartphone. La rete Mask – RCNN177 è una piattaforma digitale IoT ideata per rilevare e classificare diverse patologie orali, con un'accuratezza media del 93.6%. Le immagini che compongono i database da cui attingono i sistemi CNN sono per lo più: radiografie, necessarie per la rilevazione di lesioni apicali, aree di rarefazione ossea, perdita di supporto parodontale e di fratture radicolari; CBCT per la diagnosi della sindrome di Sjögren o di patologie periapicali; infine sono state impiegate immagini RGB per la rilevazione della placca.

2. Segmentazioni di immagini dentali e loro applicazioni (3D e 2D), per la numerazione e la classificazione dei denti. Le caratteristiche facciali riscontrabili nelle CBCT sono state convertite in caratteristiche geometriche, le quali, a loro volta, fungono da input nelle segmentazioni 3D, insieme a 1200 campioni dentali. Le CNN adottate presentano una struttura gerarchica su due differenti livelli, uno per indicare il margine gengivale, l'altro per le superfici interdentali, con una precisione del 99.1%. Nelle segmentazioni dentali sono stati impiegate differenti informazioni tridimensionali, in combinazione con SVO (sparse octree voxel) e sistemi FFNN. Le segmentazioni dentali 2D derivano invece, per lo più, da immagini radiografiche

secondo un'architettura VGG – 16 (precisione del 95.8%), Resnet – 101 (precisione del 99.6%) o U – Net176, che combinava immagini 2D e TC (precisione del 91.7%). Algoritmi di questo tipo potrebbero aiutare i clinici nel processo diagnostico: lesioni del seno mascellare, carcinoma squamocellulare, classificazione parodontale, perdita osso alveolare o lesioni cariose. In chirurgia orale un modello U – Net è stato adoperato per studiare i rapporti tra il terzo molare ed il nervo mandibolare, per verificarne l'angolazione o rilevare con maggior attenzione il decorso del canale mandibolare.

3. Correzione di immagini grazie a reti rigenerative avversarie (GAN), sono ANN in cui si affrontano la rete generatrice e quella discriminatrice. La prima si basa sui dati di addestramento, mentre la seconda distingue tra campioni estratti in maniera diretta e quelli prodotti dal generatore. Quindi la rete discriminatrice ha il compito di discernere campioni veri da quelli falsi, nonostante il generatore tenti di ingannarla. Le GAN sono adottate principalmente nei problemi di computer vision, seguendo sempre un modello CNN, che prende il nome di DCGAN (deep convolutional GAN). In odontoiatria sono impiegate nella correzione di artefatti o per migliorare la risoluzione di immagini TC. L'adozione delle IA nelle tecniche di imaging ha ottimizzato le immagini ottenute, consentendo una più facile individuazione delle strutture di interesse.
4. Classificazione e localizzazione degli impianti dentali, con una precisione del 98%
5. Punti di riferimento nei trattamenti ortodontici, adozioni di ANN su tracciati cefalometrici con accuratezza del 87.6%
6. Punti di riferimento chirurgici, basandosi su immagini TC l'errore medio era di circa 5,8 mm rispetto al riferimento originale

7. Colore, FFNN progettate per trovare una corrispondenza tra un colore specifico ed i diversi pigmenti. I campioni presi in esame erano 43, con diverse combinazioni di pigmenti per realizzare il corpo della metallo – ceramica.
8. Necessità di un trattamento ortodontico
9. Previsione delle forze di taglio agenti su un manufatto protesico o del suo stato

Quali sono le altre applicazioni del ML in odontoiatria? ⁽⁶¹⁾

1. Macchine vettoriali di supporto (SVM), sono algoritmi di apprendimento, impiegati a partire dagli anni '90. Sono sistemi classificatori binari, per lo più, che definiscono un iper – piano di separazione con un margine massimo, affinché i vari campioni siano divisi da un divario più preciso e netto possibile. Possono essere utilizzate anche come classificatori multiclasse.
2. Random forest (RF), apprendimento basato su alberi decisionali: ogni nodo rappresenta una caratteristica specifica, ogni ramo il risultato del test ed ogni foglia una classe. Possono presentare però alti livelli di distorsione, a differenza delle RF: quest'ultime si basano su un sistema composto da più alberi decisionali, ognuno dei quali fa una previsione, la classe con maggior numero di voti rappresenta la previsione finale dell'RF. La presenza di alberi non correlati tra loro protegge il sistema da eventuali errori individuali. Questo modello fa parte del “bagging”, tecnica di assemblaggio su cui si fondano molti predittori, modelli e apprenditori.
3. Gradient boosting, in questo caso i predittori sono consequenziali, non più indipendenti. Così facendo i predittori successivi imparano ogni volta dagli errori dei precedenti, impedendo la propagazione del difetto tramite meccanismi di correzione.

Tutte queste classi specifiche di algoritmi sono state adoperate in odontoiatria per: verificare assenza / presenza di carie radicolare, su 5153 volontari (maggior indice di accuratezza ottenuto con SVM pari a 97.1%); anche nella diagnosi di malattia parodontale i modelli

SVM hanno ottenuto risultati migliori (88.7%); identificazione di biomarcatori gengivali e parodontali basati sull'espressione genica salivare (78%); diagnosi e prognosi delle neoplasie orali (la sopravvivenza del paziente valutate con le ML ha ottenuto una precisione del 76%); previsione della necessità di cure dentali (caratteristiche: salute gengivale, dati demografici, salute generale e possibilità di assistenza sanitaria). In quest'ultimo caso i modelli RF si sono dimostrati i migliori, con un'accuratezza del 84.1%. Le ML sono state utilizzate anche: la necessità di estrazioni dentarie, prevenzione del cavo orale (sensore che rileva i movimenti del polso per verificare la tecnica di spazzolamento), alitosi (profilo di espressione genica), rilevazione di restauri, livelli ossei implantari e diagnosi di deformità scheletriche in combinazione con i tracciati cefalometrici.

La logica fuzzy, invece, si avvicina all'elaborazione mentale umana, può prendere decisioni complesse ed eseguire compiti anche con informazioni imprecise: gli insiemi fuzzy corrispondono a termini di quantità comprensibili all'uomo (es. alto/basso) e si possono basare sull'apprendimento generato dai dati disponibili o da conoscenze pregresse. La fuzzy logic è indispensabile nella diagnosi computer assistita o per permettere al clinico di comprendere le regole che portano alla soluzione di un preciso problema. Il DDS (dental diagnosis system) è un recente framework, basato su immagini radiografiche, di tipo fuzzy logic che evidenzia: fratture radicolari, elementi mancanti, carie e perdita di osso alveolare. Il DDS ha riportato una accuratezza del 92.7%. La FL è adottata anche nello studio dei fattori di rischio della candidosi orale, (aspetti demografici, fattori locali e sistemici), la diagnosi di carcinoma squamocellulare.

Il colore in odontoiatria viene rappresentato frequentemente con il CIELAB, nonostante questo l'associazione tra un determinato colore (un singolo punto in uno spazio tridimensionale) ad uno noto (scala VITA A1, A2...) spesso non fornisce una risposta univoca. La rilevazione del colore è ostacolata da: soggettività (riguarda sia caratteristiche dell'osservatore sia caratteristiche ambientali), insieme alla presenza di differenti tonalità da

un produttore all'altro. Per ovviare a questi problemi si utilizzano insiemi fuzzy per evidenziare l'associazione tra il colore dentale e la tonalità della scala VITA, all'interno del CIELAB. Queste tecniche, oltre a permettere una rilevazione più semplice e corretta del colore, possono essere adoperate per verificare l'efficacia di un trattamento sbiancante. La fuzzy logic si è rivelata utile anche nell'analisi biomimetica del colore: la creazione di un dataset basato sulle proprietà ottiche dei denti e delle gengive umane (sistemi fuzzy FL e TSK), è in grado di approssimare la percezione di un colore al calcolo della differenza cromatica corrispondente. Questi sistemi rappresentano un netto miglioramento rispetto alle metodiche tradizionali di rilevazione del colore, sia per lo sviluppo di guide cromatiche sia nella corrispettiva scelta dei materiali da restauro.

Tra i software intelligenti più diffusi nella pratica clinica attualmente si evidenziano ⁽⁶¹⁾: Digital Smile Design (DSD), 3Shape (3Shape Design Studio e 3Shape Implant Studio), Exocad e Metascan, tutti impiegati nella comunicazione tra professionisti e nella pianificazione del trattamento. Solo DSD afferma di utilizzare algoritmi di intelligenza artificiale ma, nonostante non siano disponibili maggiori informazioni sugli altri tipi di software, tutti utilizzano strategie di segmentazione e generazione automatica, che implicano l'uso di tecnologie ML. DSD si presenta in due diverse versioni: nella prima 2D vengono impiegate fotografie digitali del sorriso del paziente in combinazione con Keynote e PowerPoint; nella versione 3D, ideata per la pianificazione del trattamento, sono incluse fotografie, scansioni intraorali e tomografiche. Questo flusso di lavoro può essere automatizzato attraverso tecnologie intelligenti (applicazioni per iPhone): DSD permette di ridurre i tempi di progettazione, comunicare in modo più efficace con il paziente e di pianificare correttamente la riabilitazione degli elementi. 3Shape, al contrario, utilizza software che permettono un flusso di lavoro completamente digitale per il trattamento e la progettazione di manufatti protesici /impianti. Questo modello si basa sulle rilevazioni di

immagini e video ottenuti tramite uno scanner digitale intraorale, capace di allineare automaticamente i denti nel modello 3D e che può essere integrato con stampanti 3D per ottenere il prodotto finale. Exocad è un software di progettazione assistita da computer (CAD) che garantisce un flusso di lavoro completamente digitale per l’impianto – protesi: può utilizzare file 3D stl generati da uno scanner e, come 3Shape, permette di modificare il risultato ottenuto. Metascan può scansionare l’intero volto: così facendo il piano di trattamento stabilito può essere integrato con la configurazione del viso del paziente, rendendo più immediata la comunicazione con quest’ultimo.

Modello IA	Obiettivo terapeutico	Target del problema	INPUT
ANN tipo CDSS	1. Diagnosi delle lesioni (classificazione e localizzazione)	Carie, fratture radicolari verticali, maturazione delle vertebre cervicali	Radiografie intraorali, cefalometrie, scanner ortodontici
	2. Risk assessment	Bone loss, progressione parodontale	Cartelle mediche
	3. Piano di trattamento e prognosi	Tipo di chirurgia, elementi da estrarre, disordini ATM, carie occlusali	Cefalometrie, EHR, RMN
Machine Learning (ML)	1. Diagnosi delle lesioni (classificazione e localizzazione)	Rilevazione della placca, gengiviti, perdita di osso alveolare, carie occlusali, valutazione delle ossa mascellari, pattern di crescita sagittale, disordini ATM, tratti del viso	immagini endoscopiche orali, fotografie digitali, immagini occlusali, CBCT, RMN, cefalometrie, radiografie intraorali
	2. Piano di trattamento e prognosi	Estrazioni, prognosi di elementi dentali, facial and skin mould, restauri dentali	EHR, mould images, ortopantomografie
	1. Diagnosi delle lesioni (classificazione e localizzazione)	Bone loss, lesioni cistiche, distruzione ossea parodontale, recessione ossea e radiotrasparenze inter –	Radiografie periapicali, ortopantomografie, CBCT, immagini ultrasuoni ad alta

Deep Learning (DL)		radicolari, delineazione osso alveolare, bone assessment, lesioni periapicali, fratture verticali, lesioni apicali, carie interprossimali, distal root assessment, carie occlusali, impianti, lesioni sinusali, carcinoma orale, disordini ATM, limiti denti	frequenza, bitewing, fotografie digitali, NILT, hyperspectral images, immagini intraorali ultrasuoni
	2. Punti di repere	Punti di repere cefalometrici	cefalometrie
	3. Piano di trattamento	Diagnosi ortodontica	cefalometrie

La tabella sovrastante riassume le principali applicazioni in odontoiatria delle differenti tecniche di intelligenza artificiale, con gli input necessari ⁽⁶³⁾.

Nonostante il grande potenziale dimostrato, i sistemi intelligenti non sono ancora stati completamente integrati nella pratica clinica, soprattutto nel campo odontoiatrico che ha tutti i requisiti per beneficiarne ⁽⁶⁴⁾: le immagini hanno un peso importante nella diagnosi e nella decisione del piano di trattamento, spesso sono provenienti anche da regioni anatomiche diverse all'interno del cavo orale e sono accompagnate da dati anamnestici. Per di più le immagini vengono raccolte in più occasioni, alle volte anche in un lasso di tempo molto ampio: l'adozione delle tecniche ML sarebbe in grado di integrarle ed incrociarle, per monitorare il paziente in modo più accurato. È interessante sottolineare che, essendo le lesioni del cavo orale relativamente limitate (carie, lesioni periapicali, bone loss ...), gestire un dataset di informazioni odontoiatriche sarebbe anche molto più semplice ed i risultati più predicibili.

Perché, allora, non sono state implementate del tutto le tecnologie IA ⁽⁶⁴⁾?

- Problemi legati alla privacy, alla gestione e alla protezione dei dati, ostacoli burocratici: mancanza di sistemi interoperabili che causa la distorsione del risultato finale.
- L'elaborazione e la convalida dei risultati non sono facilmente replicabili in ambito accademico: le informazioni vengono utilizzate sia nell'addestramento degli algoritmi sia nei test, ciò porta ad un "data snooping bias" e all'impossibilità di creare un gold standard rigido.
- Risultati non applicabili nell'immediato: le singole informazioni influenzano solo in maniera parziale tutto il processo decisionale.

L'impiego di software intelligenti in medicina ed odontoiatria dovrebbe: semplificare l'accesso alle cure; garantire per la sicurezza dei servizi offerti; permettere la partecipazione del paziente; sostenere la ricerca e l'innovazione; rispettare la privacy dei pazienti e i loro diritti; mantenere affidabilità nel tempo grazie alla continua supervisione umana; infine istruzione dei professionisti sanitari al loro utilizzo.

Si prevede che le IA saranno in grado non solo di integrare informazioni visive e non utili alla percezione e al ragionamento, ma di interagire con l'ambiente circostante attivamente, mostrando capacità di pianificazione.

L'apprendimento automatico ha riportato risultati notevoli, semplificando ogni punto del flusso di lavoro: dalla diagnosi, alla pianificazione e l'esecuzione del trattamento, fino alla comunicazione con il paziente. Nonostante questo occorre sottolineare che, sino ad oggi, le tecniche DL possono commettere errori, è pertanto necessaria la presenza di un professionista in grado di vagliare i risultati ottenuti secondo le proprie conoscenze. L'aumento considerevole dei Big Data odontoiatrici potrebbe consentire un miglioramento dei sistemi intelligenti e, la presenza dei servizi cloud, garantirebbe la condivisione delle

informazioni ottenute ⁽⁶¹⁾. L'integrazione di tutti i dati del paziente, compresi quelli del cavo orale, permetterebbe lo sviluppo di una terapia personalizzata, con minori tempi di recupero e risultati migliori. Anche la parte estetica dei trattamenti verrebbe perfezionata dalle tecniche ML: adottando un processo di designazione del colore si otterrà una mappa cromatica dell'elemento dentale, utilizzabile successivamente nei restauri, insieme agli spessori necessari delle resine composite.

I software intelligenti contribuiscono allo sviluppo dell'odontoiatria e del mercato dentale: ricerca e sviluppo di nuovi materiali e tecnologie, strumenti diagnostici e di cura. Per migliorare la gestione del paziente possiamo suddividere i dati raccolti in tre tipologie principali ⁽⁶¹⁾:

1. Prima dell'appuntamento (storia clinica del paziente: anamnesi e farmaci correlati, ma anche sue preferenze: musica da ascoltare durante la visita, preferenze, temperatura della stanza)
2. Durante l'intero appuntamento (valutazione: viene formulata una diagnosi, correlata da un piano di trattamento)
3. Dopo l'appuntamento (flusso di lavoro digitale).

Tuttavia il numero di cliniche dentali "intelligenti" è ancora esiguo.

Ricapitolando ⁽⁸⁾⁽¹³⁾:

- L'utilizzo delle IA migliora la qualità delle terapie, riduce i costi e il tempo alla poltrona
- I professionisti possono impiegare l'apprendimento automatico come un ausilio diagnostico aggiuntivo, per migliorare il piano di trattamento e stabilire la prognosi
- Il DL può aiutare soprattutto i dentisti non specializzati
- Hanno un grande valore nella diagnosi forense

- ML, DL e ANN in generale possono essere utilizzate in ogni specializzazione odontoiatrica: conservativa, protesi, parodontologia, chirurgia e patologia orale, endodonzia e ortodonzia
- Attualmente tutte le tecnologie sono in fase di sviluppo, sono necessari ulteriori studi

I grafici sottostanti riassumono i principali impieghi delle IA nella pratica clinica odontoiatrica.

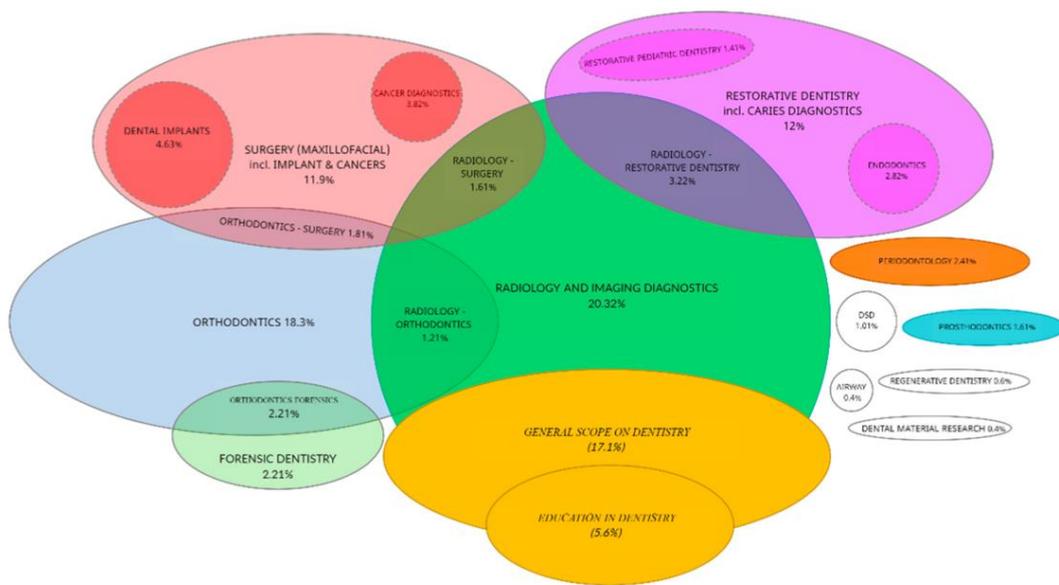


Figura 22 - Ambiti di utilizzo delle IA in odontoiatria (65)

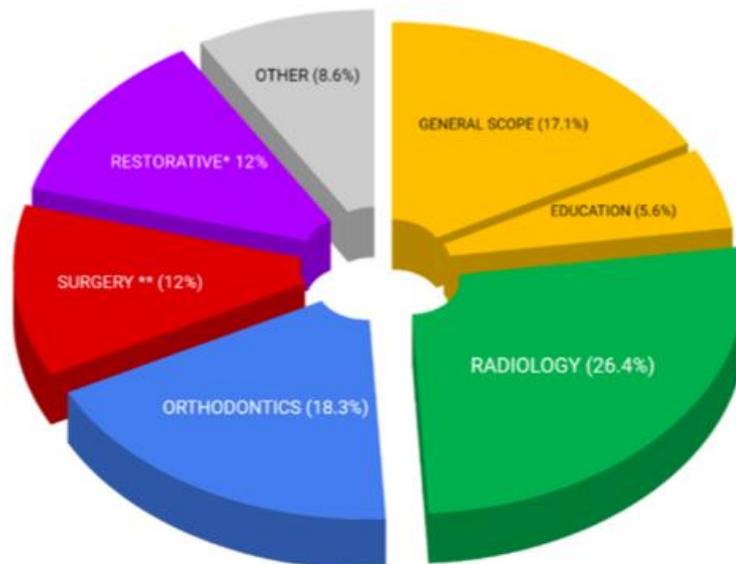


Figura 23 - Tabella percentuale sull'utilizzo delle IA nella pratica clinica odontoiatrica (65)

2.2 L'intelligenza artificiale sostituirà gli odontoiatri?

L'evoluzione delle tecnologie Machine Learning, il loro utilizzo nella pratica clinica, la loro efficienza ed infaticabilità, ha suscitato numerosi interrogativi sulla possibilità più o meno concreta che un giorno possano sostituire i professionisti. In accordo alla "National strategy on Artificial Intelligence" rilasciata nel 2018 da Niti Aayog, il settore sanitario sarà uno dei maggior ad usufruire delle tecnologie IA nei prossimi decenni ⁽⁶⁶⁾. Sempre più frequentemente modelli DL vengono applicati con successo nella pratica clinica: in ortodonzia per la valutazione di estrazioni strategiche, maturazione delle vertebre cervicali e tracciati cefalometrici; pare sempre più verosimile il loro impiego nell'istruzione e nella formazione odontoiatrica; mentre in chirurgia permettono la resezione guidata dei tessuti duri e molli. Se da un lato lo sviluppo di nuove tecnologie sempre più sofisticate è motivo d'orgoglio, dall'altro suscita preoccupazione tra i professionisti: la complessità della gestione di dati sempre più numerosi, la tutela della privacy dei pazienti, i possibili dilemmi etici ed il bisogno di programmatori esperti. I più fiduciosi nei sistemi DL affermano che il potenziale teoricamente illimitato delle IA, la loro capacità di imparare continuamente dai propri errori e la possibilità di attingere ad un numero elevato di informazioni, permette alle macchine di perfezionarsi molto più velocemente rispetto agli esseri umani. Garantirebbero inoltre costi inferiori, nessun rischio di co – infezione, nessuna discriminazione socioculturale ed una maggiore disponibilità ⁽⁶⁷⁾⁽⁶⁸⁾. Al contrario, le maggiori critiche mosse ai sistemi intelligenti sono: eccessiva pubblicizzazione e orientamento al profitto, anche a discapito del paziente. Una revisione sistematica condotta da Nagendran, basata sulla progettazione e la standardizzazione di modelli ML, ha dimostrato che i software intelligenti non possono superare i medici ⁽⁶⁹⁾. È necessario infatti distinguere tra l'abilità tecnica dimostrata dai sistemi intelligenti, da ciò che unicamente i professionisti possono offrire, che le macchine non saranno mai in grado di fare. Sebbene i modelli di apprendimento automatico siano stati progettati per simulare empatia, solo i medici possono comunicare

con il paziente ed acquisire una conoscenza globale della sua malattia, grazie ad una conoscenza delle norme sociali e delle relazioni umane non facilmente trasmissibile agli algoritmi. Esistono infatti molti fattori non quantificabili che possono concorrere alla terapia: fattori emotivi, comunicazione non verbale, circostanze socio – economiche, preferenze e paure. Gli stessi pazienti affermano che l’instaurarsi di un legame intimo, genuino ed empatico con il curante rappresenta una grande differenza nel loro percorso terapeutico e nella capacità di gestire il loro stato di salute.

2.3 Prospettive dei pazienti

Uno studio condotto da Kosan nel 2022, riguardante l’utilizzo di DL nella rilevazione di lesioni cariose tramite radiografie endorali, ha dimostrato come l’apprendimento automatico abbia facilitato la comunicazione con i pazienti, nonché la loro fiducia nella diagnosi formulata dal dentista. Anche i più scettici, infatti, grazie ad una migliore capacità di visualizzare la lesione cariosa nella radiografia, si sono dimostrati meno riluttanti nei confronti del piano di trattamento⁽⁷⁰⁾. La fiducia suscitata dai sistemi intelligenti si basa sulla mancanza di intenzionalità (importante fattore di onestà), sull’affidabilità, sulla funzionalità e sulla convinzione che tali tecnologie forniscano consigli sulla salute del paziente in modo disinteressato⁽⁷¹⁾. Questi dati si scontrano con studi condotti in precedenza, in cui venivano evidenziate preferenze nei confronti delle decisioni cliniche prese dai professionisti⁽⁷²⁾. Il motivo sarebbe la completa assenza, in questi studi, del contatto umano: nonostante i pazienti tendano a fidarsi maggiormente dei sistemi intelligenti, la completa mancanza del professionista non è vissuta in maniera positiva. Alla base del rapporto paziente – IA ci sarebbero anche fattori socio – economici: è stato evidenziato come pazienti più istruiti o più giovani (studenti) ne hanno beneficiato maggiormente; mentre pazienti più anziani si sono rivelati più scettici, temendo anche una possibile dipendenza dalla tecnologia nell’assistenza sanitaria. L’adozione di software ML è un ausilio diagnostico importante

nella comunicazione con pazienti ansiosi, odontofobici o nevrotici; al contrario persone estroverse potrebbero risultare meno responsive. In generale tutti i pazienti hanno mostrato un atteggiamento positivo verso l'utilizzo dell'apprendimento automatico in odontoiatria: utilizzare tecniche DL come ausilio diagnostico può aiutare il clinico a trovare una strategia comunicativa, migliorando al tempo stesso il rapporto odontoiatra – paziente.

2.4 Utilizzo dell'Intelligenza Artificiale in odontoiatria: impatto ambientale

Tra i professionisti odontoiatrici rimane ancora bassa la consapevolezza del proprio impatto ambientale. Ancora oggi è difficile delineare un modello sostenibile ed implementarlo nella pratica clinica, a causa di: alte emissioni di CO₂ (trasporto del personale sanitario e dei pazienti); recupero e riciclo dei rifiuti biomedici (in special modo le plastiche, SUP); produzione, consumo e smaltimento dei materiali dentali; mancanza di un'adeguata formazione del personale, consumo di acqua e corrente elettrica ⁽⁷³⁾. L'adozione di un approccio più sostenibile all'interno dello studio dentistico permetterebbe un abbattimento dei costi, una migliore organizzazione dell'agenda settimanale e minori emissioni di carbonio.

La sostenibilità nello studio dentistico si realizza grazie a:

- Prevenzione, le terapie odontoiatriche richiedono più spostamenti per i pazienti rispetto ad altre prestazioni, con conseguente aumento delle emissioni di carbonio. Un maggior attenzione da parte dello specialista alla prevenzione primaria e secondaria potrebbe limitare questo problema; questa strategia nel corso del tempo potrebbe anche compensare le elevate emissioni dovute alla realizzazione dei materiali dentari (es. vernici al fluoro). Lo stesso spazzolino elettrico, nonostante sia più inquinante rispetto ad altri modelli, garantendo una pulizia migliore rispetto allo spazzolamento manuale, porta ad un abbattimento delle emissioni nel corso del tempo.

- Utilizzo di energia rinnovabile, elettrodomestici ad alta efficienza energetica, dispositivi a basso flusso d'acqua, spegnimento di tutte le apparecchiature
- Promuovere il riciclo dei materiali riutilizzabili, attraverso programmi di prevenzione adeguati.
- Politiche adeguate, accordi con le aziende, corretta gestione dei rifiuti sanitari.

Se da una parte è ormai chiaro che l'utilizzo dei sistemi ML può migliorare il processo di cura, dall'altra non si sa ancora abbastanza sul loro ruolo nel raggiungimento degli SDGs in odontoiatria (Obiettivo di Sviluppo Sostenibile) ⁽⁷⁴⁾. “[...] *L'odontoiatria dovrebbe integrare gli SDGs e sostenere il passaggio ad un'economia verde, nel perseguimento del benessere e della salute per tutti i cittadini in tutte le fasi della vita [...]*”, questa è la definizione di “sostenibilità” in odontoiatria della World Dental Federation. Tuttavia, bisogna sottolineare che non tutti gli studi sono concordi nell'affermare che l'adozione delle IA possa ridurre l'impatto ambientale delle cure odontoiatriche: certamente le tecniche di Machine Learning, la realtà virtuale e le altre tecnologie ridurrebbero il consumo di materiali monouso (carta per le cartelle cliniche, plastica ...). Inoltre l'imaging digitale ridurrebbe il rischio di contaminazione crociata con conseguente minor smaltimento di rifiuti sanitari; mentre la teleodontoiatria consentirebbe una maggior uguaglianza tra i pazienti ed un minor numero di spostamenti degli stessi ⁽⁷⁴⁾. Nonostante le ottime premesse, però, il training di un singolo algoritmo intelligente produce emissioni complessive di CO₂ pari ad un volo di andata e ritorno da New York a San Francisco (652.26 chili rispetto a 899.92 chili) ⁽⁶⁴⁾. Questi dati non possono che aggravare lo scenario in cui operano gli odontoiatri, considerato “tra i più inquinanti e meno sostenibili nel settore sanitario” ⁽⁷⁵⁾. I sistemi intelligenti presentano una dualità etica: possono favorire la sostenibilità e ridurre le emissioni di CO₂, ma al tempo stesso peggiorarla se non adeguatamente rivisitati. Una soluzione potrebbe essere l'adozione di hardware più efficienti e l'applicazione di modelli più piccoli, che consentano l'integrazione con conoscenze pregresse ⁽⁷⁶⁾. In virtù di queste considerazioni si basa la

recente sollecitazione ad implementare il ML nel curriculum odontoiatrico, per raggiungere la sostenibilità ambientale entro il 2030 ⁽⁷⁵⁾.

2.5 Intelligenza artificiale in patologia orale

Le neoplasie maligne del cavo orale rappresentano il 5% di tutte quelle dell'organismo ed il 30% del distretto testa – collo: circa il 95% di queste sono riferibili al carcinoma orale, il restante 5% è composto da lesioni metastatiche o lesioni primitive del comparto mesenchimale (fibrosarcoma, condrosarcoma, rhabdomyosarcoma, melanoma, osteosarcoma) o linfomi. L'istotipo più comune è il carcinoma squamocellulare, in Italia la mortalità è di circa 3000 morti/anno, con un tasso di sopravvivenza di circa l'80% nello stadio I, che si abbassa al di sotto del 20% negli stadi più avanzati (stadio IV).

Stadiazione TNM, 8th Edizione AJCC

Stadio patologico	T	N	M
0	Is	0	0
I	1	0	0
II	2	0	0
III	3	0	0
	1-2-3	1	0
IV a	4 a	0-1	0
	1-2-3-4 a	2	0
IV b	4 b	Ogni N	0
	Ogni T	3	0
IV c	Ogni T	Ogni N	1

Figura 24 - Stadiazione TNM del carcinoma orale

Tra i fattori di rischio più noti si annoverano: il fumo, che contiene numerosi iniziatori e promotori cancerogeni; l'alcol, solvente salivare che può causare direttamente danno al DNA e promuovere l'ingresso dei cancerogeni chimici contenuti nel fumo di sigaretta (azione co – sinergica); dieta (deplezione di vitamine, carenze minerali, alto contenuto di grassi saturi e deficit specifici); immunodepressione; abitudine viziate (noce di Areca, foglie

di betel, traumatismi ripetuti); scarsa igiene; ereditarietà; presenza di OPDM (disordini potenzialmente maligni); agenti infettivi (HPV) ed attività lavorativa (esposizione ai raggi ultravioletti).

Le sedi anatomicamente più colpite sono la lingua, il pavimento e labbra, mentre le manifestazioni cliniche principali sono quattro: una forma nodulare (15%), una ulcerata (25%), una vegetante ⁽¹⁰⁵⁾ e una forma mista più comune (50%) ⁽⁷⁷⁾.

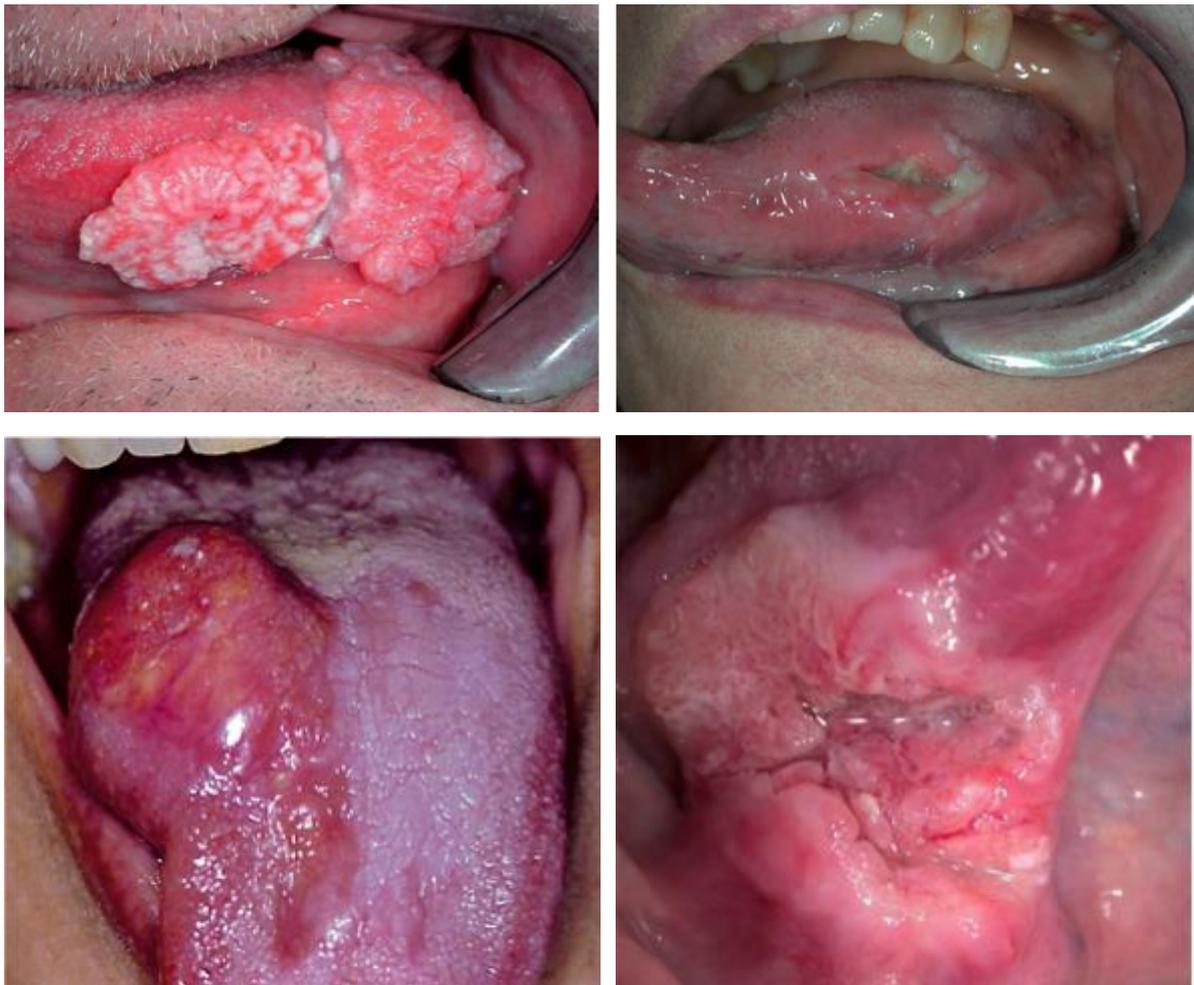


Figura 25 - Principali manifestazioni cliniche del OSCC, in ordine: vegetante, ulcerato, nodulare e misto (ulcerato - vegetante). ⁽²⁴¹⁾

La tecnologia intelligente facilita la diagnosi, la gestione del trattamento dei pazienti con OSCC e riveste un ruolo molto importante soprattutto nella diagnosi precoce, che influenza notevolmente il tasso di sopravvivenza del paziente ⁽⁷⁸⁾.

Diagnosi di OSCC: I carcinomi orali sono contraddistinti da un alto tasso di aggressività, per questo è molto importante diagnosticare precocemente tutte le lesioni. L'utilizzo

dell'intelligenza artificiale permette una rilevazione rapida e precisa delle neoplasie orali, grazie a dataset composti da immagini citologiche, fluorescenti, TC e sulla base della stadiazione clinica. Uno studio condotto da Sunny et al. ha paragonato l'efficienza della tele – citologia e della citologia tradizionale nella diagnosi di OSCC: i risultati hanno dimostrato un'accuratezza dell'80-84%, senza particolari differenze tra le due tecniche; nonostante questo la tele – citologia ha dimostrato bassa sensibilità nella rilevazione di lesioni orali potenzialmente maligne. Il modello ANN ha dimostrato una precisione del 93% nella individuazione delle neoplasie maligne e del 73% nella rivelazione delle OPDM. È necessario comunque uno studio con una coorte più ampia per convalidare i risultati ottenuti ma, nonostante questo, l'intelligenza artificiale ha dimostrato una significativa precisione nella rilevazione del rischio, oltre ad aver consentito una diagnosi telematica presso il punto di cura ⁽⁷⁹⁾. Algoritmi regressivi di DL di tipo CNN hanno mostrato una sensibilità del 91.4% nella diagnosi di lesioni cancerose, presentando un'efficienza migliore rispetto ai tradizionali ⁽⁸⁰⁾. Invece, sulla base delle PoCT, è stato proposto un modello di rilevamento del carcinoma squamocellulare utilizzando immagini dello smartphone, in aggiunta all'autofluorescenza e all'imaging white led: l'unione di tutti gli elementi ha generato algoritmi in grado di definire il tasso di malignità della lesione. Il sistema proposto basato su smartphone a doppia modalità è impiegato nello screening del cancro orale nei Paesi meno sviluppati, consentendo agli specialisti di caricare i risultati sul cloud e fare diagnosi da remoto. I due FOV vengono impiegati sia nella visione d'insieme del cavo orale sia nell'imaging mirato delle aree problematiche; è stata creata inoltre un'applicazione per guidare i professionisti. Il software raccoglie i dati anamnestici del paziente, gli eventuali fattori di rischio e le immagini, rielaborando tutti i dati insieme: i risultati identificheranno lesioni “sospette” e “non sospette”. Sono necessari ulteriori studi per confermare la correlazione tra gold standard istopatologico (biopsia) e risultati ottenuti da CNN ⁽⁸¹⁾.

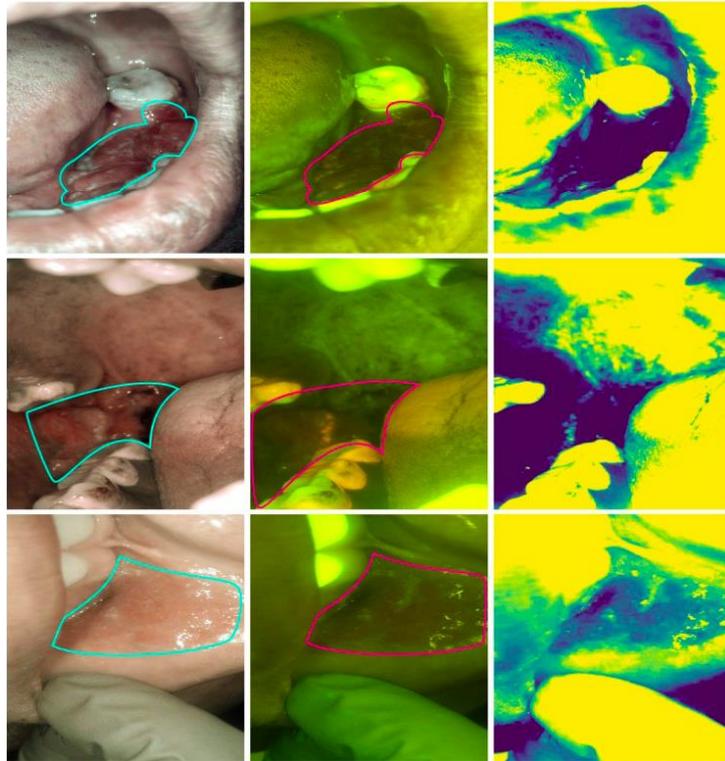


Figura 26 - Lesione classificate come "sospette" da CNN, di seguito: carcinoma, OSCC, cheratosi da tabacco⁽⁸¹⁾

L'apprendimento automatico rappresenta inoltre una metodica non invasiva di indagine, a differenza della biopsia tradizionale⁽⁸²⁾. L'utilizzo di immagini istologiche ha migliorato la precisione delle IA, soprattutto nella distinzione tra lesioni maligne a basso/alto grado⁽⁸³⁾⁽⁸⁴⁾. Il ML è stato impiegato anche nella determinazione del coinvolgimento metastatico linfonodale e dell'estensione extra – nodale: il dataset conteneva 2875 campioni linfonodali segmentati e l'intelligenza artificiale si è dimostrata particolarmente accurata⁽⁸⁵⁾.

Previsione di insorgenza dell'OSCC: il Machine Learning è stato adoperato per prevedere il tasso di recidiva della neoplasia, spesso elevato nei carcinomi orali. Un dataset complesso contenenti immagini e biomarcatori tumorali permette di prevedere la probabilità di insorgenza della recidiva. Un primo studio condotto da Alabi et al., basato su quattro diversi algoritmi, si è dimostrato efficace nella previsione della recidiva (l'algoritmo BDT ha mostrato la maggior precisione); mentre un secondo studio condotto Shams et al., basato sul profilo di espressione genica del paziente, permetteva di valutare la comparsa del carcinoma

e la probabilità di trasformazione maligna. Sistemi di apprendimento profondo hanno riportato i risultati migliori, con una accuratezza del 96.5% ⁽⁸⁶⁾ ⁽⁸⁷⁾. Ulteriori indagini sono state condotte includendo dati epidemiologici, clinici e anamnestici come: tasso di sopravvivenza, morte, parametri clinici, insorgenza della neoplasia, metastasi e aspetti istopatologici, mostrando sempre un alto grado di precisione ⁽⁸⁸⁾ ⁽⁸⁹⁾. Infine sono stati impiegati sistemi basati sulla fuzzy logic per stimare l'insorgenza del carcinoma orale in base ai fattori di rischio e al profilo demografico, ottenendo risultati migliori rispetto a quelli avanzati dai clinici ⁽⁹⁰⁾.

Modelli DL di tipo CNN possono rilevare anche la presenza di lesioni odontogene come l'ameloblastoma e la cheratocisti odontogena, spesso difficilmente distinguibili con le sole indagini radiografiche, con una precisione del 90.36% ⁽⁹¹⁾.

Oltre ad essere impiegati nella diagnosi di neoformazioni a livello del cavo orale, l'ML può essere utilizzato nella rilevazione di altre patologie a livello dell'apparato stomatognatico come i disturbi dell'ATM ⁽⁹²⁾: le KNN si sono dimostrate le più accurate nel diagnosticare, su input RMN, modificazioni a livello del condilo, spostamenti del disco articolare e osteoartrosi dell'articolazione.

Infine, algoritmi ML sono stati adottati nella diagnosi di lesioni sinusali ⁽⁹³⁾: nella rilevazione di sinusite mascellare hanno ottenuto del 90-91%, una sensibilità dell'88-85% ed una specificità del 91-96%; nella diagnosi di cisti del seno mascellare hanno avuto rispettivamente valori del 97-100%, 80-100% e 100%.

In conclusione i sistemi intelligenti si sono rivelati più accurati nella diagnosi di carcinoma squamocellulare rispetto ai metodi tradizionali, inoltre i dati forniti dai pazienti possono contribuire ad ampliare le capacità dei software. Data l'elevata malignità di queste lesioni, la complessa eziologia ed il rischio di recidiva, sono necessari ulteriori studi per convalidare questi risultati e perfezionare i software già esistenti, permettendo così ai clinici di diagnosticare precocemente le neoplasie. Possono essere impiegati anche nella rilevazione

di altre lesioni orali: tumori e cisti odontogene, disordini potenzialmente maligni, disturbi dell'ATM e lesioni sinusali.

2.6 Intelligenza Artificiale in odontoiatria forense

L'odontoiatria forense si occupa principalmente dell'identificazione dei corpi in disastri di massa, attraverso la valutazione delle strutture residue orali. Vengono comparati i resti dentali con le precedenti impronte della vittima, per confermare la sua identità, attestando con sicurezza il sesso e l'età (il genere raggiunge una precisione del 90%). Impiegata in particolar modo per indagini medico – legali, l'analisi si concentra sui denti e sulle ossa mascellari. Anche in questo settore l'intelligenza artificiale sta trovando numerosi impieghi: modelli di ML che integrano radiografie, immagini ed impronte dentali possono ridurre la probabilità di errore dei metodi tradizionali ⁽⁹⁴⁾.

Analisi del morso: rappresentano uno dei principali segni di violenze e lesioni (aggressioni, omicidi, violenza sessuale e violenza sui minori) e una delle principali difficoltà in medicina legale. Il training di ANN specifiche non ha registrato particolare precisione nell'identificazione del morso, tuttavia presente un grande potenziale per future ricerche ⁽⁹⁵⁾.

Morfologia mandibolare: importante nella ricostruzione del volto della vittima e per permettere la sua identificazione. Sandoval et al. hanno proposto una ANN capace di ricostruire la morfologia delle ossa mandibolari tramite le variabili cranio – mascellari visibili nelle radiografi laterali: lo studio ha mostrato un elevato grado di precisione e potrebbe svolgere un ruolo chiave in medicina legale nel prossimo futuro ⁽⁹⁶⁾.

Determinazione del sesso: le ossa mascellari sono spesso indagate per stabilire il genere delle vittime in disastri di massa o incidenti. Le differenze tra genere maschili e femminile riguardano le dimensioni e la forma dei denti (il più alto grado di dimorfismo sessuale è presentato dal canino) e delle ossa mascellari stesse. Sono stati presentati più modelli per la determinazione del sesso in odontoiatria forense: il primo utilizza alberi decisionali e

perceptron multistrato per valutare il dismorfismo dei canini ⁽⁹⁷⁾; il secondo utilizza ortopantomografie per la valutazione delle ossa mascellari ⁽⁹⁸⁾. Entrambi si sono dimostrati precisi ed accurati.

Determinazione dell'età: i sistemi ML possono utilizzare le radiografie mano – polso e quelle mascellari per stabilire l'età di individuo. Le DL progettate valutano lo stadio di sviluppo del terzo molare e/o l'eruzione dentale, e si sono dimostrate efficienti come gli esaminatori allenati ⁽⁹⁹⁾.

Gli studi condotti hanno mostrato come l'apprendimento automatico può essere integrato con successo in odontoiatria forense, tuttavia, essendo solo ricerche di tipo sperimentale, sono necessarie ulteriori convalide. In futuro, oltre agli aspetti sopracitati, possono essere indagati: lo studio dei tessuti molli come il disegno delle rughe palatali (palatoscopia) e delle impronte labiali (cheiloscopia), poiché uniche in ogni individuo, proprio come le impronte digitali. Ulteriori indagini possono essere condotte sulla traslucenza dentinale, che ha un alto tasso di precisione nella determinazione dell'età, difatti aumenta in modo direttamente proporzionale ad essa. L'intelligenza artificiale inoltre rappresenta un metodo di indagine non invasivo, economico, semplice e al di sopra di qualsiasi pregiudizio umano.

2.7 Intelligenza artificiale in chirurgia orale ed implantologia

Le ANN possono essere ampiamente adottate anche in chirurgia orale e gli studi condotti sul loro utilizzo sono aumentati esponenzialmente dal 2018 ad oggi. La chirurgia dei terzi molari è la più rappresentata in letteratura:

- Lo studio condotto da Kim et al. si basa sulla previsione di possibili parestesie del nervo alveolare inferiore in seguito alla chirurgia (una delle evenienze più problematiche). Vengono utilizzate ortopantomografie per stimare il rapporto tra le radici del terzo male e il canale mandibolare, rielaborate da CNN. Nonostante la

precisione mostrata dal software gli autori hanno evidenziato che l'impiego di immagini 2D potrebbe causare distorsioni e falsare il risultato finale ⁽¹⁰⁰⁾.

- Zhang et al. hanno utilizzato ANN per stimare la presenza di gonfiore post-operatorio in seguito all'estrazione degli ottavi, che ha riportato esiti eccellenti ⁽¹⁰¹⁾.

È stata valutata l'implementazione di tecnologie robotiche chirurgia orale, una revisione sistematica della letteratura ha confermato che nel prossimo decennio la dentronica ottimizzerà e migliorerà le pratiche chirurgiche, consentendo una migliore valutazione del rischio e delle possibili complicanze ⁽¹⁰²⁾.

L'apprendimento automatico ha investito anche l'implantologia, gli input maggiormente utilizzati sono immagini bidimensionali (ortopantomografie, periapicali) e tridimensionali (TC, CBCT) per il riconoscimento, la localizzazione, l'angolazione e l'osteointegrazione degli impianti:

- Adottando un dataset di 10770 radiografie, Lee e Jeong hanno valutato la capacità di CNN nel riconoscimento implantare, confrontando i risultati ottenuti con il parere dei parodontologi: la sensibilità aumentava con l'impiego di radiografie periapicali, oscillando tra il 93.8% al 98% ⁽¹⁰³⁾.
- Papantonopoulos ha raccolto ed integrato dati clinici, radiografici e demografici di 72 pazienti, per un totale di 237 impianti. Il modello IA ha suddiviso i pazienti in due differenti fenotipi: uno con resistenza alla perimplantite, l'altro invece suscettibile alla sua insorgenza. I risultati andrebbero però validati da ulteriori studi ⁽¹⁰⁴⁾.
- La ricerca condotta da Li et al. ha analizzato, invece, lo stress che si genera a livello dell'interfaccia impianto – osso, valutando la lunghezza dell'impianto, la lunghezza e il passo della filettatura: l'uso di un algoritmo intelligente ha permesso di ridurre del 36.6% lo stress registrato a livello dell'interfaccia, permettendo una migliore osteointegrazione ⁽¹⁰⁵⁾.

- Zaw et al. hanno realizzato un ANN in grado di stabilire con precisione il modulo di elasticità dell'interfaccia ⁽¹⁰⁶⁾.
- Infine Roy et al. hanno tentato di sostituire i calcoli FEA con reti ANN che combinano profili di espressione genica alle caratteristiche dell'impianto (porosità, lunghezza e diametro) ⁽¹⁰⁷⁾.

Concludendo, sulla base di una revisione sistematica della letteratura: l'intelligenza artificiale è in grado di riconoscere il tipo di impianto, analizzare i fattori di rischio per predire il successo del trattamento e ottimizzare il progetto implantare. Tuttavia i dataset considerati non sono ancora sufficientemente grandi: sono necessarie ulteriori conferme dei risultati ottenuti; inoltre tutti i modelli citati devono essere verificati accuratamente prima di adottarli nella pratica clinica. I software per il riconoscimento implantare basati su indagini radiografiche si sono dimostrati i più accurati con valori che raggiungono il 98%; al contrario i sistemi che valutano l'osteointegrazione oscillano tra il 62.4% e l'80.5%. Le reti ANN, sostituite ai calcoli FEA tradizionali, hanno ridotto lo stress a livello dell'interfaccia, determinando con precisione il modulo elastico ⁽¹⁰⁸⁾.

2.8 Intelligenza artificiale in odontoiatria conservativa

La carie rappresenta uno dei maggiori problemi di salute pubblica: la diagnosi con metodi tradizionali viene effettuata valutando la consistenza dei tessuti duri con lo specillo e successivamente viene completata dalle radiografie. Questo tipo di indagine risente dell'esperienza e delle skills del professionista, oltre a non essere facilmente eseguibile nelle superfici interprossimali dei denti. La diagnosi precoce, inoltre, può essere resa difficoltosa dalla placca, dai detriti alimentari, dalle pigmentazioni e dalle demineralizzazioni degli elementi. Le ANN possono aiutare il clinico a rilevare le lesioni cariose nelle radiografie eseguite, rendendo l'esame più semplice e accurato:

- Nello studio condotto da Geetha et al. sono state valutate 105 radiografie e, sulla base di queste, gli algoritmi dovevano stabilire se il dente fosse sano o meno: è stato registrato un tasso di falsi positivi del 2.8% e una precisione del 97.1%. Ciò mostra come l'intelligenza artificiale possa essere più precisa nella diagnosi della carie rispetto alle tecniche tradizionali ⁽¹⁰⁹⁾.
- Le tecniche di ML possono essere impiegate nella scelta del piano di trattamento e della tecnica di preparazione della cavità. Un'app iOS basata su ANN è capace di prevedere quale sia la preparazione cavitaria migliore, attenendosi alla presenza dello Streptococco Mutans prima e dopo l'escavazione dei tessuti infetti. È stata registrata una precisione del 99.03%, in seguito verificata anche microbiologicamente ⁽¹¹⁰⁾.
- Valizadeh et al. hanno utilizzato come input delle radiografie periapicali per la diagnosi di carie prossimale, confrontando successivamente i loro risultati con campioni istologici: il software è riuscito a diagnosticare il 97% delle lesioni in dentina ma solo il 60% delle lesioni in smalto ⁽¹¹¹⁾.
- Anche Devito et al hanno utilizzato un algoritmo DL per valutare la presenza di carie prossimale impiegando radiografie bitewing e comparandole con l'istologia: il modello di apprendimento automatico in questo caso si è dimostrato addirittura più accurato del professionista ⁽¹¹²⁾.
- Uno studio basato su un'intelligenza artificiale fuzzy logic con rete neurale a singolo strato (SLP) ha ottenuto un successo del 100% nella rilevazione di lesioni cavitate fino a 0,6 mm ⁽¹¹³⁾: dapprima vengono acquisite immagini tramite FODS, poi vengono estratte le caratteristiche con la fuzzy logic e classificate tramite reti neurali SLP. I risultati si sono dimostrati molto precisi sia in lesione di cui era nota la profondità di cavitazione sia in lesioni non note.
- Il Machine Learning è stato utilizzato anche per predire la probabilità di sviluppare la carie, sulla base di fattori demografici, riscontri clinici, fattori di rischio e stili di

vita. I due studi si basavano su random forest, analisi regressive e reti neurali probabilistiche. L'accuratezza riportata oscilla tra l'83.6% e il 97.1%⁽¹¹⁴⁾⁽¹¹⁵⁾.

Sono stati condotti numerosi studi sulla possibilità di utilizzare l'intelligenza artificiale per la rilevazione delle lesioni cariose, da una revisione della letteratura si può notare che: spesso non è stata fatta distinzione tra carie in smalto e quella in dentina, fattore diagnostico invece molto importante; non tutti gli studi concordano sull'efficienza dei sistemi intelligenti; in generale l'accuratezza della rilevazione si aggirava tra il 76% e l'88.3%, mentre la sensibilità tra il 73% e il 90%, con una specificità compresa tra il 61.5% e il 93%. Bisogna sottolineare, però, che i dataset di partenza con i quali sono stati addestrati gli algoritmi erano differenti, questo rende difficoltoso confrontare i vari studi. Gli input più utilizzati sono stati le radiografie endorali, in alcuni casi sono state inserite anche fotografie degli elementi considerati. Questi ultimi modelli hanno mostrato un'accuratezza nella diagnosi di carie che si attesta tra l'80% e l'86.3%, una specificità tra il 95.6% e il 98.3% e una sensibilità tra l'80% e il 100%.

- Uno studio ha indagato la sensibilità post – operatoria utilizzando un sondaggio basato sull'esperienza clinica dei professionisti. I risultati ottenuti si sono rivelati precisi, mostrando un'effettiva correlazione tra fattori associati ed insorgenza della sensibilità post – operatoria, ma essendo basati sull'esperienza dei dentisti coinvolti andranno successivamente confermati⁽¹¹⁶⁾.

Oltre alla diagnosi e alla prevenzione della carie, sono stati realizzati software per:

- Identificare il miglior materiale da restauro (composito o amalgama) nelle tecniche dirette di ricostruzione dell'elemento, unendo le caratteristiche dei pazienti (un campione di 2023 persone), a quelle del dente coinvolto. Il sistema permette di prevedere la longevità del restauro, il tipo di materiale più idoneo, oltre ad essere in grado di apprendere ogni volta dai nuovi casi che gli vengono proposti⁽¹¹⁷⁾.

- Rilevare e classificare i diversi restauri dentali, suddividendoli in 11 categorie sulla base della distribuzione dei valori di grigio e della forma. Il modello ha mostrato una precisione del 93.6%, basandosi su 83 immagini panoramiche ⁽¹¹⁸⁾.

L'apprendimento automatico è stato adottato anche nella diagnosi e nella rilevazione delle patologie legate alla polpa, riportando ottimi risultati in endodonzia.

Individuazione delle lesioni periapicali: quasi il 75% delle lesioni radiotrasparenti collocate a livello degli apici dentali sono causate dalla parodontite apicale, una sua diagnosi precoce permetterebbe un miglior trattamento ed un minor rischio di diffusione batterica. Le caratteristiche della traslucenza e del riassorbimento osseo possono concorrere a creare software intelligenti per la rilevazione delle eventuali lesioni. Nella diagnosi tradizionale vengono impiegati radiografie periapicali, ortopantomografie o CBCT, mentre Setzer et al. hanno utilizzato il DL per rilevare le lesioni periapicali (input CBCT), con un'accuratezza del 93% ⁽¹¹⁹⁾. Orhan et al. hanno impiegato una CNN (U-Net) con un tasso di precisione del 92.8%, riuscendo ad identificare 142 lesioni su 153, l'input erano indagini CBCT ⁽¹²⁰⁾. Al contrario Ekert et al. hanno utilizzato come input principale ortopantomografie che, nonostante i risultati siano stati soddisfacenti, possono non essere ideali in tutti i tipi di elementi dentali: la specificità maggiore è stata rilevata nei molari (87%), mentre negli altri denti è stata decisamente inferiore ⁽¹²¹⁾. Mol et al., in un primo studio, e successivamente Carmody et al. hanno realizzato un modello per distinguere la gravità delle diverse lesioni, riportando: una sensibilità dell'83.3%, una specificità del 75.6% ed un'accuratezza dell'80.2%. Su cosa si basa questo tipo di rilevazione? Viene analizzato il pattern dell'osso trabecolare e una sua assenza viene identificata dal software come lesione periapicale, a quel punto la stima delle dimensioni si basa sul rilevamento dei margini ⁽¹²²⁾⁽¹²³⁾. Okada e Flores hanno addestrato un algoritmo per distinguere i granulomi dalle cisti periapicali, adoperando come input immagini CBCT ⁽¹²⁴⁾.

Fratture radicolari: le fratture radicolari verticali (VRF) rappresentano dal 2 % al 5% dei traumatismi dentali e comportano sempre l'estrazione dell'elemento coinvolto. Difficilmente rilevabili clinicamente, spesso vengono diagnosticate sulla presenza di un sondaggio puntiforme e sulla base di indagini radiografiche (maggiore sensibilità con CBCT). Fukuda et al. hanno adottato CNN per determinare la presenza di VRF su ortopantomografie: ne sono state analizzate circa 300, contenenti 330 VRF, di queste il software è riuscito a rilevarne 267 ⁽¹²⁵⁾. Shah et al., dopo aver creato delle fratture a livello dei secondi molari, hanno testato il grado di precisione delle wavelets nella loro identificazione: l'utilizzo di immagini CBCT si è dimostrato più affidabile e preciso, al contrario delle ortopantomografie, nella diagnosi di VRF ⁽¹²⁶⁾.

Corretta determinazione della lunghezza di lavoro (WL): essenziale per la riuscita ed il successo del trattamento endodontico, tradizionalmente ottenuta tramite radiografie periapicali e localizzatori apicali. Questo procedimento può essere migliorato adoperando ANN: in due studi consecutivi Saghiri et al., non solo hanno dimostrato la validità del software impiegato, ma quest'ultimo era anche più preciso degli endodontisti coinvolti (96% vs 76%) ^{(127) (128)}.

Morfologia delle radici e dei canali: anche in questo caso vengono impiegate radiografie periapicali per determinare la forma delle radici e dei canali del dente in esame. I due studi principali si basano su software DL per differenziare le radici dei primi molari mandibolari ⁽¹²⁹⁾ e su CNN per la segmentazione tridimensionale automatizzata dei denti ⁽¹³⁰⁾.

Previsione del ritrattamento: Campo et al. hanno ideato un sistema in grado di prevedere o meno la necessità di ritrattamento endodontico: i professionisti che hanno partecipato allo studio hanno confermato l'utilità del modello messo appunto che, essendo in grado di prevedere anche il successo o il fallimento del ritrattamento, può evitare estrazioni non necessarie ⁽¹³¹⁾.

Previsione della vitalità delle cellule staminali: impiegando la fuzzy logic sono stati condotti studi sulla vitalità delle cellule staminali della polpa per possibili interventi rigenerativi: la vitalità cellulare è stata valutata dopo la somministrazione di endotossine batteriche Gram – (LPS) in grado di innescare una risposta infiammatoria. Grazie agli insiemi neuro – fuzzy è stata esaminata la loro probabilità di sopravvivenza in seguito all’invasione microbica, tuttavia non è stato possibile definire un livello di accuratezza preciso, rendendo necessari ulteriori studi in merito ⁽¹³²⁾.

Nel prossimo futuro le tecniche di intelligenza artificiale potrebbero essere implementate con successo nella pratica clinica, è necessaria però una standardizzazione dei dati per aumentare l’accuratezza dei modelli impiegati. Quindi, riassumendo ⁽¹³³⁾:

- L’apprendimento automatico è utilizzato nella diagnosi delle lesioni cariose, nel rilevamento delle fratture verticali, nella previsione del fallimento dei restauri e nella loro identificazione
- L’intelligenza artificiale può essere applicata con ottimi risultati anche in endodonzia
- Tutti i modelli e i software sopraccitati sono ancora in fase di sviluppo, sono necessarie ulteriori conferme per valutare i risultati ottenuti nei primi studi.

2.9 Intelligenza artificiale in parodontologia

La parodontite è una malattia multifattoriale, cronica, su base infiammatoria in cui la presenza dei microrganismi batterici è necessaria, ma non sufficiente, allo sviluppo della patologia. Sono necessarie, infatti, anche caratteristiche predisponenti dell’ospite per determinarne l’insorgenza: la comparsa della malattia parodontale è associata ad una disregolazione del sistema immunitario ed il danno a carico del parodonto è per lo più di natura immuno – mediata (nel paziente si ha uno switch della formula leucocitaria con maggior presenza di linfociti B nella tasca). La distruzione a livello dell’apparato di supporto

porta al riassorbimento dell'osso alveolare nel tempo, che determina dapprima la mobilità, poi la perdita, del dente. Tradizionalmente la perdita di attacco clinico viene stimata dall'odontoiatra utilizzando il sondaggio e le radiografie: l'unione di questi dati clinici permette di assegnare al paziente uno staging, che indica l'entità della distruzione attualmente presente, e un grading, indice della velocità di progressione⁽¹³⁴⁾.

In parodontologia l'intelligenza artificiale viene adottata per rilevare la perdita di osso alveolare, diagnosticare gengiviti o parodontiti, valutare la condizione dei tessuti connettivi e la presenza di placca batterica.

Presenza di placca batterica: Li et al. hanno ideato un modello CNN per la segmentazione della placca, basato su immagini endoscopiche intraorali, che eviterebbe l'uso di reagenti colorati: il sistema ha mostrato un'accuratezza dell'86.4%, superiore anche alla precisione dei professionisti⁽¹³⁵⁾.

Diagnosi di gengivite: l'impiego di fotografie digitali, integrate in un modello ML basato su istogrammi adattativi limitati dal contrasto e su matrici di covarianza dei livelli di grigio, è stato adoperato per rilevare la presenza di gengivite, mostrando una precisione del 74%⁽¹³⁶⁾.

Localizzazione e riassorbimento dell'osso alveolare, è senz'altro uno degli aspetti su cui si sono concentrati la maggior parte degli studi: Li et al. hanno utilizzato un metodo di segmentazione basato su una macchina a vettori di supporto (SVM); Lee et al. hanno impiegato una ANN tipo VGG con 1740 radiografie periapicali; Krois et al. hanno scelto di adottare ortopantomografie successivamente analizzate da CNN. Tutti gli studi hanno mostrato una buona accuratezza, in particolare quello condotto da Lee et al. ha rivelato un tasso di precisione del 99%, superando le prestazioni di tre professionisti⁽¹³⁷⁾⁽¹³⁸⁾⁽¹³⁹⁾. Kim et al. insieme a Lee et al. sono riusciti ad identificare non solo il riassorbimento dell'osso alveolare, ma anche cisti odontogene, con algoritmi ML e ortopantomografie, ugualmente in questo caso i risultati ottenuti sono stati superiori alle capacità dei dentisti⁽¹⁴⁰⁾. Ulteriori studi sono stati condotti su ML in grado di identificare il tipo di lesione ossea (sovracossea o

infraossea): Moran et al. con un modello ResNet e 467 radiografie periapicali; Zheng et al. DL in associazione a immagini CBCT; Doung et al. una rete U – Net e immagine ecografiche ad alta frequenza; Nguyen et al. hanno adoperato una ResNet e 1100 immagini intraorali. Ogni modello ha mostrato un buon tasso di precisione, che nel primo studio ha riportato un'accuratezza dell'82% ⁽¹⁴¹⁾ ⁽¹⁴²⁾ ⁽¹⁴³⁾ ^(144; 145). Infine Papantonopoulos et al. grazie a ANN perceptron multistrato hanno integrato i dati clinici rilevati dal professionista per definire il tipo e la gravità di perdita ossea (accuratezza del 98.1%) ⁽¹⁴⁶⁾.

Diagnosi di parodontite: Li et al. hanno impiegato Mask R – CNN ed indagini radiografiche panoramiche, con un'accuratezza dell'82%, sicuramente superiore a quella di dentisti neolaureati. Questo tipo di modello non solo permette di diagnosticare la parodontite, ma anche di assegnare uno staging ed un grading al paziente, così da poter aiutare il clinico nella formulazione di un piano di trattamento ⁽¹⁴⁷⁾.

Previsione di insorgenza della parodontite: l'analisi dei fattori di rischio e del profilo genetico del paziente è stata indagata per stabilire se il paziente fosse suscettibile o meno all'insorgenza della parodontite. Shankarapillai et al. hanno impiegato ANN perceptron multistrato includendo dati anamnestici e clinici (età, fumo, diabete, profondità di sondaggio, sanguinamento al sondaggio, presenza di placca e tartaro, coinvolgimento delle forcazioni, perdita di osso alveolare, restauri incongrui, anamnesi familiare per parodontiti e ipertensione, dieta, sesso): gli algoritmi si sono rivelati una valida alternativa ai metodi tradizionali, aiutando a definire un profilo di rischio alla predisposizione di una malattia multifattoriale così complessa come la parodontite ⁽¹⁴⁸⁾.

Prevenzione: il ML è stato utilizzato anche per monitorare lo spazzolamento dei pazienti. Un metodo innovativo basato sulla presenza di sensori inerziali da polso è in grado di rilevare la frequenza e la qualità della tecnica di spazzolamento eseguita, fornendo feedback e suggerimenti ⁽¹⁴⁹⁾. Già in passato molti ricercatori hanno adottato tecniche intelligenti per valutare le manovre di igiene domiciliari ⁽¹⁵⁰⁾: Huang e Lin hanno aggiunto nuovi sensori per

migliorare il rilevamento delle superfici da spazzolare ⁽¹⁵¹⁾, mentre Yoshitani et al. hanno inserito delle telecamere miniaturizzate nella testina dello spazzolino per rilevare la placca ⁽¹⁵²⁾.

I modelli di intelligenza artificiale impiegati in parodontologia indagano diversi aspetti: dalla presenza di placca, alla quantità e al tipo di riassorbimento dell'osso alveolare, fino alla predisposizione e all'insorgenza della parodontite. Aiutano il professionista a diagnosticare sia la gengivite (una forma reversibile), sia la parodontite, consentendogli di assegnare un preciso staging e grading al paziente così da inserirlo in un corretto piano di trattamento. I sistemi intelligenti impiegati nella diagnosi di malattia parodontale hanno mostrato un'accuratezza che oscilla tra il 47% e l'81%, mentre i modelli utilizzati per valutare il riassorbimento dell'osso alveolare hanno mostrato una precisione compresa tra il 73.4% ed il 99%. Tutti gli algoritmi impiegati però sono ancora in fase di sviluppo, sono necessari quindi ulteriori ricerche per confermare il loro valore diagnostico terapeutico ⁽¹⁵³⁾.

2.10 Intelligenza artificiale in ortodonzia

L'ortodonzia si occupa dell'identificazione delle malocclusioni e della loro correzione, agendo in particolar modo sulla componente dento – alveolare. La presenza di una malocclusione non solo compromette la funzione masticatoria del paziente, ma si può ripercuotere negativamente anche su altre sedi anatomiche (acufene, mal di schiena, cervicalgia, postura), oltre a causare un danno psicologico per il suo impatto estetico. Un trattamento ortodontico di successo si basa su una corretta diagnosi e su una precisa pianificazione, essenziale soprattutto negli interventi ortopedici di ortodonzia intercettiva. Convenzionalmente la diagnosi ortodontica si compone di dati anamnestici e clinici, modelli di studio e cefalometrie, importanti strumenti per valutare le discrepanze scheletriche cranio – facciali. I modelli automatizzati di intelligenza artificiale aiutano il clinico a diagnosticare

la malocclusione, decidere un corretto piano di trattamento e un corretto timing dello stesso, per massimizzare i benefici della terapia e minimizzare i rischi.

Rilevazione dei punti di repere cefalometrici: l'analisi della cefalometria è considerata il gold standard nella diagnosi ortodontica e per la successiva impostazione del piano di trattamento. La cefalometria studia le strutture ossee del cranio, basandosi sulla localizzazione di specifici punti (punti di repere cefalometrici), individuabili in una teleradiografia laterale del cranio. Grazie a questa analisi è possibile ricostruire i vettori di accrescimento facciale, l'occlusione ed altri parametri, oltre a inquadrare la classe scheletrica di malocclusione in senso sagittale ed in senso verticale. Un primo studio si è occupato di rilevare i punti di repere utilizzando ANN, mentre un secondo ha impiegato una rete PANN per esaminare le variabili cefalometriche: i risultati di entrambi si sono dimostrati molto accurati ed incoraggianti, rendendo probabile una possibile applicazione clinica di questi modelli in futuro ⁽¹⁵⁴⁾⁽¹⁵⁵⁾. Sono stati usati anche algoritmi DL per la rilevazione dei punti di repere cefalometrici, dimostrandosi più precisi rispetto agli altri sistemi intelligenti (accuratezza del 76%) ⁽¹⁵⁶⁾. L'apprendimento automatico può essere quindi un valido ausilio diagnostico per l'ortodontista, rappresentando una valida opzione in un prossimo futuro.

Chirurgia ortognatica: l'estrazione di elementi dentali in vista di un trattamento ortodontico è considerata una decisione cruciale poiché, ovviamente, si tratta di un atto medico irreversibile. È stato più volte dimostrato come la tendenza ad estrarre o meno determinati elementi si basi soprattutto sull'esperienza e sulla sensibilità del dentista: l'apprendimento automatico potrebbe aiutare il clinico a decidere se le estrazioni sono realmente necessarie prima del trattamento ortodontico. Le ANN adoperate si sono dimostrate accurate con un tasso di precisione dell'80% ⁽¹⁵⁷⁾ e del 92% ⁽¹⁵⁸⁾.

Determinazione della maturazione delle vertebre cervicali: la valutazione della maturità biologica è importante per determinare il corretto setting del trattamento ortodontico. Questa può essere misurata tramite radiografia del polso o determinando la maturazione delle

vertebre cervicali. Gli studi condotti su un eventuale utilizzo dell'ML per determinare lo stadio di sviluppo delle vertebre si basano su ANN: il primo ha riscontrato un'accuratezza del 77.02%, mentre il secondo ha raggiunto valori ancora più elevati (97.1%)⁽¹⁵⁹⁾⁽¹⁶⁰⁾.

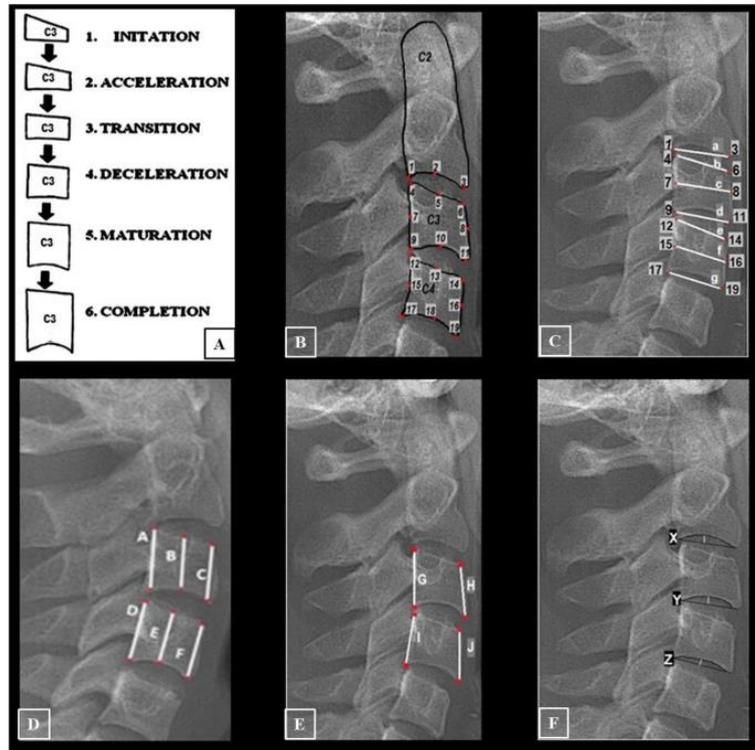


Figura 27 - Diversi stadi di sviluppo delle vertebre cervicali, essenziali per determinare il corretto timing ortodontico⁽¹⁶⁰⁾

Previsione della necessità di un trattamento ortodontico: l'apprendimento automatico potrebbe essere impiegato come ausilio diagnostico per aiutare i professionisti a prendere decisioni cliniche. Un primo modello è stato progettato per prevedere la necessità di una terapia ortodontica, un secondo invece è stato utilizzato per la pianificazione del trattamento (estrazioni e modalità di ancoraggio): entrambi hanno avuto prestazioni eccellenti ed altamente accurate, rappresentando un ausilio diagnostico importante per gli ortodontisti meno esperti⁽¹⁶¹⁾⁽¹⁶²⁾.

Previsione del risultato finale: l'apprendimento automatico può prevedere il risultato finale del trattamento ortodontico, mostrando al paziente quale sarà il suo aspetto. Lu et al. hanno sviluppato un modello in grado di visualizzare il risultato post chirurgia ortognatica (accuratezza del 80%); Patcas et al. si sono concentrati invece sulla previsione dell'estetica

del viso e del sorriso a trattamento concluso ⁽¹⁶³⁾⁽¹⁶⁴⁾. Auconi et al. hanno creato un modello capace di prevedere i risultati del trattamento ortodontico in pazienti con malocclusioni di classe II e III ⁽¹⁶⁵⁾: l'analisi è stata accurata ed ha permesso di localizzare i siti reattivi ideali per l'approccio terapeutico.

L'apprendimento automatico riveste un ruolo importante anche nell'ortodonzia: è un ausilio diagnostico per gli ortodontisti meno esperti, in grado di aiutarli nella pianificazione del trattamento e nella strategia comunicativa da tenere con il paziente. Questi sistemi possono fornire risultati precisi in tempi rapidi e semplificare tutto il flusso di lavoro, aiutando il dentista a svolgere la terapia in modo più efficiente ⁽¹⁶⁶⁾.

2.11 Intelligenza artificiale in protesi dentaria

La protesi dentaria ha il compito di riabilitare il paziente in seguito al trattamento delle patologie attive. Il manufatto protesico sostituisce parte di un dente danneggiato, un elemento mancante o un'intera arcata, per ripristinare la funzione masticatoria, la funzione fonatoria e l'estetica del paziente. Distinguiamo protesi fisse, su denti naturali o impianto – supportate, da protesi rimovibili, totali o parziali, che il paziente può inserire e disinserire da solo. La protesi rappresenta il campo in cui l'intelligenza artificiale è stata più applicata: permette la mappatura dei margini delle preparazioni dentali; la progettazione automatizzata dei restauri con tecnica CAD; è in grado di determinare la corretta corrispondenza tra il colore del dente e la ceramica del manufatto; valutare i parametri ottimali della fusione di una struttura metallica; infine è adoperata nella progettazione di protesi parziali rimovibili. Nonostante gli innumerevoli esempi di applicabilità clinica, tutti i modelli proposti sono ancora in fase di sviluppo, pertanto sono necessari ulteriori studi prima del loro utilizzo sui pazienti.

- Wei et al. hanno condotto uno studio per determinare la corrispondenza tra il colore dell'elemento e la ceramica del manufatto: il color – matching è stato definito grazie

ad un modello BPNN, il cui dataset di addestramento consisteva in dischi di metallo ceramica di tre diverse tonalità (A1, A2, A3) misurate mediante spettroradiometro. L'algoritmo ha dimostrato una migliore competenza nel determinare il color – matching rispetto ad una valutazione visiva diretta. I prossimi studi dovrebbero prendere in considerazione blocchi di ceramica standardizzati per realizzare restauri dentali mediante fresatura, in questo modo la replica del colore risulterebbe più semplice (lo studio invece si è basato su uno specifico sistema di ceramiche convenzionali difficilmente replicabile in maniera accurata)⁽¹⁶⁷⁾.

- I sistemi intelligenti sono stati applicati anche nell'automatizzazione dei restauri dentali, per minimizzare i tempi di produzione ed assistere le procedure di progettazione CAD. La maggior sfida per l'intelligenza artificiale è quella di ricostruire una corretta anatomia oclusale, anche in assenza di immagini (input) di buona qualità per la realizzazione di inlay, onlay e overlay, sia tramite sottrazione sia tramite addizione. Esistono software attualmente in commercio che, grazie all'integrazione di un modello intelligente in un sistema CAD per la fresatura, permettono la realizzazione di un restauro alla poltrona. Le ricerche di Ender et al. e Kollmuss et al. hanno valutato la somiglianza tra il manufatto realizzato con questo modello e la geometria originale del dente: hanno riscontrato una discrepanza di circa 220 mm di volume/area rispetto all'elemento originale.^{(168) (169)} Litzenburg et al., invece, hanno valutato la somiglianza tra il manufatto e la ceratura diagnostica eseguita in laboratorio dagli odontotecnici: in questo caso la discrepanza si aggirava attorno ai 310 mm di volume/area⁽¹⁷⁰⁾. Numerosi studi hanno invece realizzato algoritmi per la modellazione automatica CAD o per il progetto di restauri dentali: tutti i modelli progettati hanno prodotto restauri con un alto grado di somiglianza con il dente originale. Melh et al. hanno dimostrato come una rappresentazione matematica della morfologia dentale possa migliorare ed automatizzare i progetti

CAD, portando allo sviluppo di denti “biogenerici”, con le superfici descritte da pochi parametri più facilmente ripetibili ⁽¹⁷¹⁾. Anche le tecniche di computer vision sono in grado di contribuire alla ricostruzione delle superfici dentali, tramite tre diverse applicazioni: con la prima viene costruito un dataset di immagini da cui successivamente vengono estratte le caratteristiche; con la seconda viene determinata la superficie occlusale di un elemento posteriore preparato ed eseguita la fresatura automatica del manufatto; infine con la terza i vari manufatti provvisori possono essere scansionati e trasformati in una ceramica definitiva ⁽¹⁷²⁾. Yuan et al. Hanno proposto un modello intelligente per la creazione di corone protesiche basato su reti avversarie generative e condizionali: i risultati hanno dimostrato che il sistema è in grado di ricostruire automaticamente l'anatomia di superficie dell'elemento, riducendo i costi e i tempi di trattamento ⁽¹⁷³⁾. Tuttavia, la maggior parte degli studi ha impiegato una dentizione giovane, senza tener conto dell'antagonista e dei punti di contatto: nel futuro sono necessarie ulteriori ricerche al fine di realizzare un modello capace di produrre diverse geometrie dentali e tipi di occlusione, per produrre restauri differenti in base alle varie condizioni cliniche ⁽¹⁷⁴⁾ ⁽¹⁷⁵⁾.

- Un'indagine è stata condotta sulla capacità dell'intelligenza artificiale di rilevare automaticamente il margine delle preparazioni dentali: lo studio è stato condotto su 380 monconi digitalizzati di molari e premolari con una CNN S- Octree. Il software ha mostrato un'accuratezza media tra il 90.6% e il 97.4%, nonostante questo mancavano dati importanti come il tipo e la profondità del margine, insieme alla conicità del moncone, parametri che influenzano notevolmente il risultato finale. Il modello intelligente ha comunque dimostrato ottime potenzialità per un futuro utilizzo nella pratica clinica, in grado di aumentare la precisione dei manufatti protesici ⁽¹⁷⁶⁾.

- Marin et al. e Mackert et al. hanno condotto due studi per verificare la capacità dei sistemi intelligenti nella simulazione e nella produzione della fusione di strutture dentali. L'adozione di un modello intelligente ha apportato un netto miglioramento alla progettazione, riducendo la porosità del metallo fuso e i tempi di produzione⁽¹⁷⁷⁾
(178).
- Una rete BPNN è stata in grado di prevedere la trasformazione dei connotati facciali in pazienti edentuli che stavano per essere riabilitati con protesi rimovibili. I 48 partecipanti sono stati scansionati con e senza le protesi complete: il sistema intelligente è in grado di ottenere la relazione tra deformazione elastica del viso e caratteristiche della scansione preoperatoria, prevedendo i cambiamenti facciali. Ulteriori studi dovrebbero includere le variabili relative alla protesi come spessore della flangia buccale e tipo di occlusione⁽¹⁷⁹⁾.
- Numerosi studi hanno valutato la capacità dell'intelligenza artificiale nella progettazione di RPD: alcuni come sistemi di supporto decisionale utilizzabili dal dentista^{(180) (181) (182) (183) (184) (185) (186)}; altri come sistemi automatizzati per la progettazione di RPD^{(187) (188)}; infine un ulteriore studio ha creato un software automatizzato per la classificazione degli edentulismi completi o parziali. Quest'ultima CNN impiegata, basandosi 1184 immagini di arcate dentali, ha suddiviso le arcate in: edentule, dentizione intatta, perdita di elementi posteriori e spazio edentulo delimitato. Il software ha mostrato un'accuratezza diagnostica del 99.5% per il mascellare e del 99.7% per la mandibola, mostrandosi un valido ausilio per la progettazione di RPD in futuro⁽¹⁸⁹⁾.

Da una revisione sistematica della letteratura si evince che: i software intelligenti hanno mostrato un grande potenziale come ausili diagnostici nel color – matching; nella progettazione automatizzata dei manufatti; nella rilevazione del margine della preparazione; nell'ottimizzazione della fusione di produzione e nella previsione del cambiamento dei

connotati dei pazienti in seguito a riabilitazione. Anche in questo caso, però, tutti i modelli intelligenti sono ancora in fase di sviluppo, rendendo necessarie ulteriori ricerche per convalidare i risultati ottenuti.

2.12 Intelligenza artificiale e teleodontoiatria

Nonostante la carie e la malattia parodontale siano entrambe molto diffuse, esiste una vasta percentuale di persone che non ha accesso diretto alle cliniche odontoiatriche. Le malattie orali sono una delle prime cause di assenteismo dal lavoro, inoltre comportano un costo di circa 298 miliardi di dollari l'anno e una perdita indiretta di 144 miliardi di dollari l'anno. Nel modello tradizionale di assistenza odontoiatrica è il paziente che si reca in un studio dentistico, nel quale vengono effettuate le terapie in relazione al problema riscontrato. In futuro questo sistema muterà in due scenari possibili: l'assistenza odontoiatrica fornita a domicilio (DAD – Dentistry at Doorsteps) attraverso furgoni dentistici mobili, oppure fornita a distanza, in modo proattivo, grazie alle tecnologie dell'informazione e alle piattaforme di telecomunicazione⁽¹⁴⁵⁾. Con il termine teleodontoiatria si intende la prevenzione, la diagnosi o la prestazione di cure odontoiatriche a distanza, attraverso qualsiasi piattaforma di telecomunicazione (smartphone, computer, e-mail, televisioni, trasmissioni radiofoniche). L'intelligenza artificiale può fornire un ulteriore impulso alla teleodontoiatria, la cui presenza è aumentata recentemente a causa della pandemia di COVID-19.

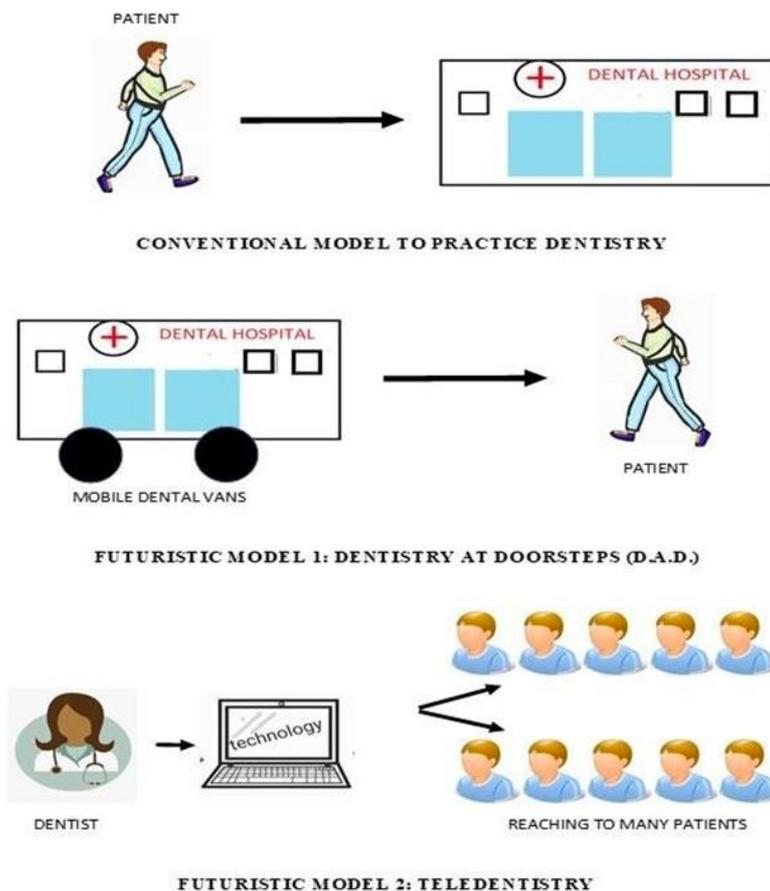


Figura 28 - Modelli di assistenza odontoiatrica⁽¹⁴⁵⁾

La teleodontoiatria presenta numerosi vantaggi: la possibilità di fornire assistenza nelle aree in cui c'è scarsità di professionisti; la possibilità per i pazienti di avere un secondo parere; il risparmio di risorse, denaro ed energia spese per i viaggi e le consultazioni; minore assenteismo dalla scuola e dal lavoro con conseguente minor impatto economico per la nazione; infine sarebbe garantito un migliore follow-up dei gruppi ad alto rischio o delle persone diversamente abili. Oltre agli innumerevoli vantaggi elencati, la teledontoiatria può presentare anche delle sfide: durante la pandemia ha contribuito a modificare profondamente il rapporto tra paziente e professionista, non sempre pienamente accettato. La sua diffusione può essere inoltre limitata da: mancanza di alfabetizzazione digitale, infrastrutture e servizi di rete sufficienti; questioni legate alla privacy e alla sicurezza dei dati; mancanza di linee guida specifiche che possano aiutare il dentista. Esistono piattaforme dedicate alla teleodontoiatria, in conformità alle linee guida dell'Health Insurance Portability and

Accountability Act (HIPAA), che tutelano la privacy dei pazienti (le informazioni sono criptate e protette end – to – end). Alcune di queste piattaforme impiegano l'intelligenza artificiale, in modo da poter assistere il dentista nelle varie fasi: dalla diagnosi, alla condivisione delle cartelle, durante il follow-up, per fare prevenzione o gestire il lavoro di segreteria (Toothpic, Dentulu, Smile snap, Teledentix, Dentalmonitoring, TeleDent). L'apprendimento automatico in teleodontoiatria può essere utile nello screening (passaggio da un approccio curativo ad uno preventivo), nella diagnosi e nel triage. Algoritmi DL sono stati utilizzati con successo nello screening del carcinoma squamocellulare, nell'odontoiatria forense e nella rilevazione di lesioni cariose. L'intelligenza artificiale viene usata anche per raccogliere i feedback dei pazienti, distinguibili in quattro tipologie: feedback basato sulla forma, in cui le applicazioni pongono domande al paziente in base al suo profilo; feedback basato sul rilevamento delle espressioni facciali, in cui i sistemi intelligenti sono in grado di analizzare il volto del paziente e capire che emozione sta provando (confusione, paura, rabbia, tristezza, felicità); feedback basato sull'adesione il paziente, in cui l'algoritmo analizza gli appuntamenti annullati e consiglia il momento più opportuno per fissarne uno successivo (in base alla salute orale, alla disponibilità del paziente, alla presenza di altre patologie); feedback basato sui social media, i sistemi sono in grado di effettuare lo scraping delle varie piattaforme per estrarre i dati. La teleodontoiatria deve essere vista come un supporto, piuttosto che una completa sostituzione della comunicazione face to face con il paziente, inoltre può favorire la transizione da un modello terapeutico ad uno predittivo e preventivo personalizzato, favorendo la prevenzione primaria e secondaria⁽¹⁴⁵⁾.

CAPITOLO 3

1. LA MASTICAZIONE

1.1 Background

Gli obiettivi principali delle terapie odontoiatriche sono il ripristino di una corretta masticazione. La masticazione rappresenta, infatti, un'attività fondamentale: è con essa che inizia la digestione all'interno del cavo orale ed una sua compromissione può influenzare pesantemente la qualità di vita di un individuo ⁽¹⁹⁰⁾. Si tratta di un'attività motoria volontaria controllata da aree corticali motorie primarie e supplementari. Grazie ad essa gli alimenti introdotti nel cavo orale vengono triturati e mescolati con la saliva a formare un impasto semifluido, il bolo alimentare, che potrà così continuare la sua progressione nel canale alimentare ⁽¹⁹¹⁾. È evidente, perciò, che un'alterata masticazione ha un effetto negativo sulla digestione degli alimenti introdotti e sullo stato nutrizionale dell'individuo, oltre ad avere un importante impatto psicosociale. Concludendo, quindi, la masticazione può essere definita come un atto complesso dovuto a movimenti ritmici di apertura e chiusura della bocca, accompagnati da spostamenti laterali e anteroposteriori della mandibola. Inizia all'incirca tra il quinto e l'ottavo mese di vita e ad un anno l'attività ritmica dei muscoli abbassatori ed elevatori della mandibola diventa più organizzata e sincronizzata ⁽¹⁹⁰⁾.

1.2 Neurofisiologia della masticazione

La masticazione si verifica grazie all'azione sinergica e coordinata dei denti, della lingua, dei muscoli masticatori, dell'articolazione temporomandibolare e delle guance.

Movimenti mandibolari: la configurazione anatomica dell'ATM (Articolazione Temporo Mandibolare) permette una varietà di movimenti complessi da parte della mandibola, risultanti da una combinazione di rotazione e traslazione dei condili. Il primo movimento è quello della *rotazione*, termine con cui genericamente si intende il movimento di un corpo

intorno al suo asse. La rotazione mandibolare può verificarsi su tre assi: orizzontale coronale, orizzontale sagittale e verticale. Il primo tipo si verifica nella prima fase dell'apertura della bocca, cioè quando la mandibola si trova in posizione asse cerniera; il secondo caso si verifica quando un condilo si distacca dalla parete superiore della cavità glenoide o in caso di resilienza verticale, soprattutto a causa di interferenze posteriori in massima intercuspidação; infine, nell'ultimo caso, la mandibola è in grado di spostarsi lateralmente eseguendo una rotazione sull'asse verticale. Durante i movimenti di rotazione attorno agli assi verticali, con il termine condilo "rotante" si definisce quello attorno al cui asse la mandibola ruota, mentre il condilo opposto, che descrive una traiettoria curva, viene definito "orbitante". La mandibola è in grado di compiere anche movimenti di *traslazione* (tutti i punti di un corpo si muovono nello stesso momento nella stessa direzione) nelle tre direzioni dello spazio: lungo l'asse trasversale prenderà il nome di movimento di Bennet, lungo l'asse antero-posteriore viene definita protrusione, mentre con il termine retrazione si indica lo spostamento posteriore della mandibola. Nel movimento di Bennet si manifesta uno spostamento laterale in corpore della mandibola, più precisamente è la traslazione laterale che si verifica nella prima fase del movimento di lateralità, come combinazione della rotazione mandibolare su di un asse verticale ed una traslazione. Nei movimenti di lateralità con il termine "lato lavorante" (condilo lavorante) viene indicato il lato verso cui si muove la mandibola, mentre il condilo opposto, "non lavorante", esegue una traslazione, detta anche traslazione. Nel movimento di protrusione mandibolare il contatto degli elementi dentali anteriori determina la guida incisiva, mentre a livello dell'ATM il tragitto condilare determina la guida condilare. Lo spostamento anteriore della mandibola è guidato dalla faccia palatina degli incisivi superiori, sulla quale slittano gli incisivi inferiori: dalla posizione di massima intercuspidação si porta a quella "testa a testa". La guida incisiva è condizionata dai parametri di overbite e overjet (fisiologicamente di 2 mm) e la sua diversa l'inclinazione porterà a una disclusione più o meno rapida. Nella protrusione i condili si

muovono scivolando sulla parete dell'eminanza articolare, spostandosi in avanti e in basso secondo il grado di inclinazione dell'eminanza stessa: in questo modo si avrà uno spostamento in basso di tutta la mandibola, che porterà alla disclusione degli elementi posteriori (fenomeno Christensen)⁽¹⁹²⁾⁽¹⁹⁰⁾.

Nel 1952 Posselt pubblica i risultati di uno studio per comprendere la cinematica dei movimenti mandibolari. Il *diagramma di Posselt* consente una visione di insieme dei vari movimenti mandibolari e delle posizioni limite assunte dalla mandibola sul piano sagittale.

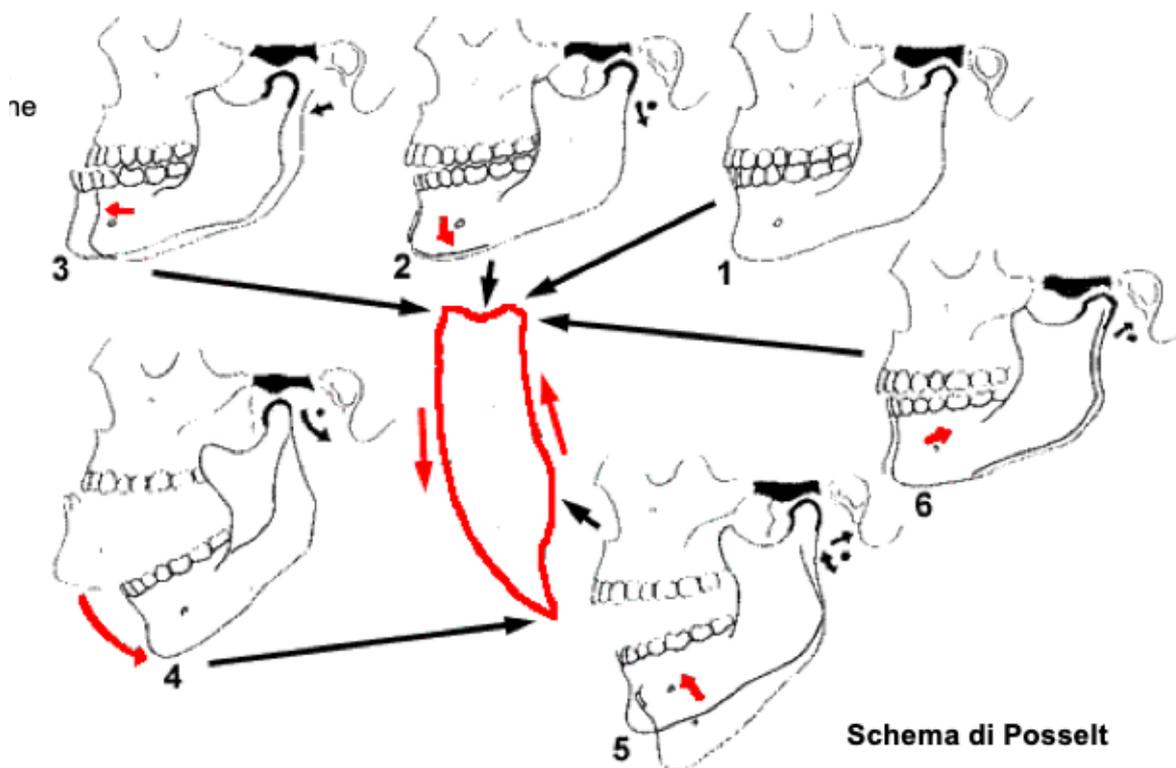


Figura 29 - Schema di Posselt⁽¹⁹¹⁾

Il diagramma mette in evidenza la traiettoria percorsa sul piano sagittale dal punto posto fra le superfici oclusali degli incisivi dell'arcata inferiore durante l'apertura e la chiusura della bocca.

Posizione R: posizione di riposo

Posizione 1: massima intercuspiazione (occlusione centrica)

Posizione 2: relazione centrica (RC) secondo Posselt, oclusione abituale.

Traiettoria 2 – 3: abbassamento posteriore prodotto dalla rotazione della mandibola attorno all'asse cerniera bicondilare

Traiettoria 3 – 4: abbassamento prodotto dalla traslazione dei condili in avanti e in basso

Posizione 4: massima apertura

Traiettoria 4 – R – 1: traiettoria di chiusura

Nella maggior parte dei pazienti esiste una discordanza fra la posizione oclusale della mandibola in massima retrusione e quella massima intercuspidação, mediamente di 2 mm.

Muscoli masticatori: tutti i muscoli masticatori concorrono ai movimenti mandibolari, i principali sono il massetere, il temporale, lo pterigoideo mediale, il digastrico, il miloioideo, il genioioideo e lo pterigoideo laterale. I muscoli massetere, temporale e pterigoideo mediale sono definiti anche muscoli elevatori, poiché permettono la rotazione della mandibola attorno all'asse bicondilare verso l'alto. Con il termine muscoli abbassatori vengono indicati i miloioidei, i genioioidei e i digastrici, che permettono la rotazione a cerniera verso il basso: quando la mandibola è bloccata la loro contrazione fa innalzare l'osso ioide. Nonostante i pareri discordanti sulla funzione del pterigoideo laterale, il suo capo inferiore agisce come muscolo abbassatore. La retrusione della mandibola è provocata dalla contrazione del digastrico e delle regioni mediali-posteriori del temporale; la protrusione è invece prodotta dall'attivazione bilaterale degli pterigoidei mediali e del capo inferiore del pterigoideo laterale. I movimenti di rotazione sono dovuti a contrazioni unilaterali: a carico del temporale si ha la rotazione della mandibola verso il lato del muscolo contratto (adduzione), mentre lo pterigoideo laterale di un lato fa ruotare la mandibola verso il lato opposto (abduzione). Durante la masticazione, lo sviluppo di forze oclusali o il mantenimento dell'apertura della bocca, si possono registrare attività simultanee in muscoli funzionalmente antagonisti: questo indica che la forza netta agente sulla mandibola è la risultante di vettori opposti tra loro.

I muscoli elevatori e abbassatori della mandibola sono controllati in modo differente, sulla base delle afferenze sensoriali trigeminali. Con il termine unità motoria si intende il numero di fibrocellule innervate dallo stesso motoneurone, possono essere suddivise in base alla isoforma di miosina in:

- Tipo I, lente e resistenti alla fatica (l'unità rimane contratta nel tempo producendo forza)
- Tipo IIb/IIx, veloci e affaticabili (contrazione rapida nel tempo, con generazione di forza esplosiva ma affaticabilità più accentuata)
- Tipo IIa, veloci e resistenti alla fatica

I muscoli elevatori sono caratterizzati dall'80% di unità motorie ibride (insieme di tipo I e II) e di tipo I lente e infaticabili, il restante 20% sono di tipo IIa e IIb.

I muscoli abbassatori sono costituiti per il 45% da unità motorie IIa, uguale percentuale di tipo I rispetto agli elevatori e minor quota di unità ibride.

I muscoli elevatori della mandibola producono una forza più imponente: durante un morso, infatti, la tensione fra le arcate può raggiungere 500 N a livello posteriore e circa 100 N livello anteriore. Gli abbassatori, al contrario, raggiungono valore di circa 30 N, senza particolari differenze. All'aumentare della forza sviluppata dei muscoli si ha un progressivo reclutamento di nuove unità motorie, mentre aumenta la frequenza di scarica delle unità già reclutate: le prime unità ad essere reclutate sono quelle che sviluppano poca tensione, tipo I, a causa delle minori dimensioni del corpo del motoneurone; successivamente si passa alle unità di tipo IIa e IIb. Il reclutamento avviene anche in base al tipo di movimento che deve compiere la mandibola: non tutte le unità presentano lo stesso valore soglia per tutti i movimenti. Nel massetere, durante lo sviluppo di tensione occlusale, esiste una direzione preferenziale di reclutamento, per cui l'unità viene reclutata in base alla minima soglia di attivazione (per le altre direzioni la soglia sarà maggiore e quindi l'unità non reclutata) ⁽¹⁹²⁾

(190)

Ciclo masticatorio, dura circa 0.6-1 s e permette alla mandibola di raggiungere un'apertura di 8-22 mm ed uno spostamento laterale di 5-6 mm. Consta di tre fasi:

- Fase di apertura (0.25 s), si ha l'abbassamento della mandibola per attivazione dei muscoli abbassatori (tipo IIa), dapprima lentamente poi sempre più rapidamente;
- Fase di chiusura (0.35 s), la mandibola torna nella posizione iniziale dapprima più rapidamente poi più lentamente, raggiunge la posizione di massima intercuspide in cui rimane ferma per circa 100 ms. In questa fase si ha lo schiacciamento e la triturazione del cibo, con un incremento progressivo dell'attività di scarica degli elevatori.
- Fase di potenza e occlusale (0.1 s), il cibo viene schiacciato fra le arcate e gli elevatori si contraggono isometricamente.

Solitamente la triturazione del cibo non è bilaterale (78% dei soggetti), ma avviene principalmente nel lato lavorante, mentre il lato opposto è detto di bilanciamento. Quindi nell'80% dei soggetti abbiamo una masticazione unilaterale, nel 12% una masticazione unilaterale alternata e nel restante 8% una masticazione bilaterale simultanea. L'attività dei muscoli elevatori e abbassatori è sincronizzata alle diverse fasi della masticazione⁽¹⁹⁰⁾⁽¹⁹²⁾.

Cinematica mandibolare: la cinematica del movimento mandibolare è piuttosto complessa e può essere analizzata sul piano sagittale e sul piano frontale.

Piano sagittale: movimenti stereotipati non influenzati dalla consistenza del cibo. Il punto interincisivo dell'arcata inferiore si porta in basso e indietro durante la fase di apertura, mentre ritorna in alto e in avanti durante la chiusura. Le due diverse traiettorie formano un angolo di 70° con il piano occlusale e possono incrociarsi.

Piano frontale: i movimenti sono variabili e influenzati dalla consistenza del cibo, che determina la componente laterale del tracciato. La mandibola si porta in basso e si ha una contemporanea deflessione laterale, inizialmente verso il lato di bilanciamento poi a metà dell'apertura verso il lato lavorante che continua durante la fase chiusura. Più il cibo è duro, più sarà evidente la componente laterale del movimento: per questo motivo si ha una diminuzione di ampiezza nei cicli mano a mano che il cibo viene triturato. Sul piano frontale è visibile il “tracciato a goccia”⁽¹⁹²⁾⁽¹⁹⁰⁾.

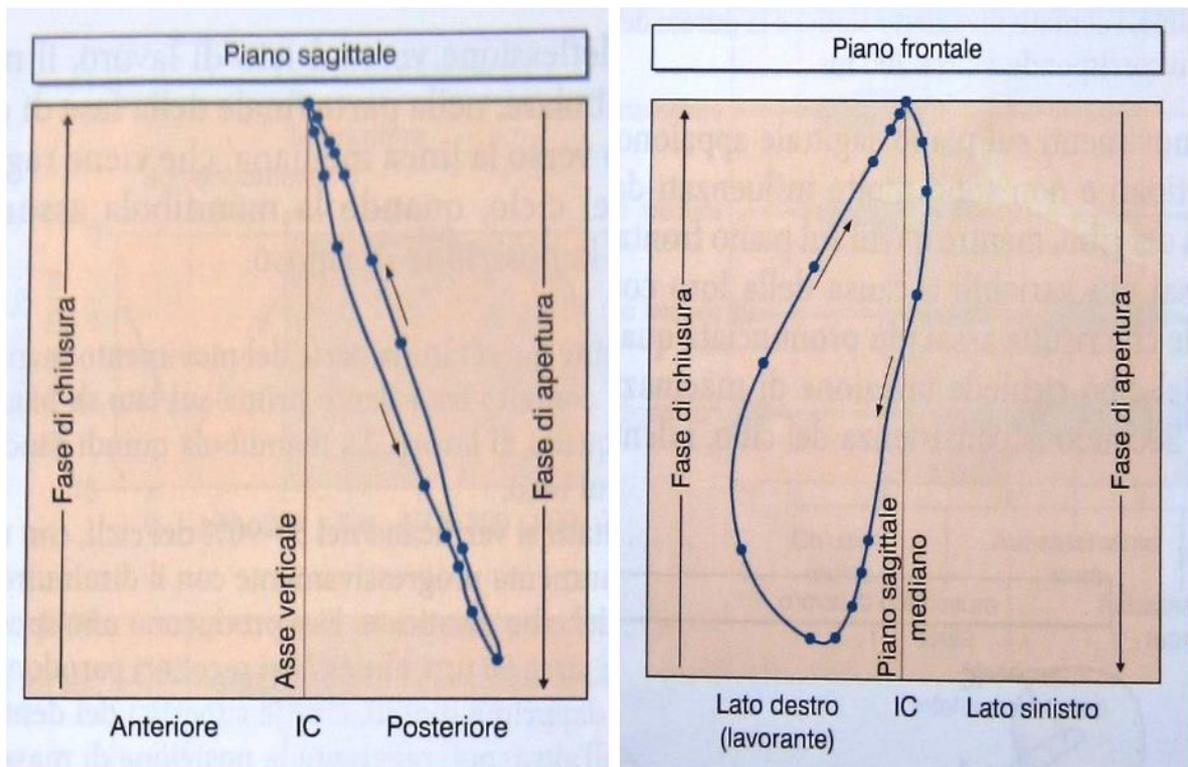


Figura 30 - Tracciati della cinematica mandibolare

Controllo centrale della masticazione: la masticazione è un'attività motoria ritmica e automatica, composta da una componente riflessa e una componente volontaria.

Componente riflessa: è mediata da una componente, la CPG (Central Pattern Generator o Generatore del Pattern Masticatorio), situata nella zona gigantocellulare della sostanza reticolare del tronco encefalico. Quest'area integra continuamente afferenze corticali e afferenze sensoriali di risposte riflesse (afferenze trigeminali). Le afferenze corticali provengono dalle aree motorie 4 e 6, che compongono l'area masticatoria corticale (CMA):

media la precisa modulazione e il perfezionamento dell'attività masticatoria, rappresentando il controllo corticale della masticazione. L'attività di scarica della CMA attraverso le vie cortico – bulbari durante i cicli masticatori è continua e continuativa, come può quindi la masticazione risultare un'alternanza tra elevazione e abbassamento della mandibola? L'attività corticale viene integrata a livello della zona parvicellulare della formazione reticolare che, proiettando al CPG, trasforma un'attività di scarica continua in un'attività ritmica. A questo punto il CPG attiva il nucleo motorio del trigemino con una stimolazione ritmica: in questo modo si ha l'eccitazione alternata dei muscoli elevatori e abbassatori; durante il pattern masticatorio si assiste alla stimolazione dei motoneuroni dei muscoli agonisti, ma anche ad una contemporanea variazione del potenziale di riposo degli antagonisti. Anche le afferenze trigeminali, insieme a quelle corticali, influenzano l'attività del CPG: i recettori parodontali a rapido adattamento sono maggiormente attivi nella fase iniziale dell'occlusione, nel momento in cui si intensifica la contrazione degli elevatori; i recettori parodontali a lento adattamento sono maggiormente attivi nella fase finale occlusiva, riducendo l'attività di scarica degli elevatori e inibendo il riflesso parodonto - masseterino. Durante la fase occlusiva si ha anche l'attivazione di meccanocettori cutanei (a rapido e lento adattamento) fondamentali nei riflessi periorali. Quindi, le afferenze sensoriali provenienti dall'ATM determinano la contrazione dei muscoli abbassatori della mandibola, con la conseguente apertura della bocca (attivi nella fase finale dell'occlusione); mentre lo stiramento delle fibre extrafusali, dovuto alla presenza del bolo tra le arcate, attiva il riflesso miotatico che accentua la contrazione degli elevatori. Anche i nuclei della base (putamen e nucleo pallido) insieme al cervelletto possono influenzare la masticazione, facilitandola o inibendola. Alterazioni extrapiramidali come il Parkinson o le coree possono produrre alterazioni del pattern masticatorio; nei soggetti affetti da demenza si ha invece un deterioramento del controllo corticale, con progressiva difficoltà nella masticazione e disfagia. È interessante notare come masticazione e suzione siano profondamente connesse:

la zona corticale dedicata alla suzione è un'area premotoria, mentre l'area della masticazione si trova leggermente più posteriore e tende a svilupparsi successivamente all'area della suzione. Nel lattante, infatti, non essendo sviluppata la circuiteria locale che permette la modulazione del CPG e le risposte riflesse, non è possibile la masticazione⁽¹⁹⁰⁾⁽¹⁹²⁾.

2. LA PERFORMANCE MASTICATORIA

2.1 La performance masticatoria e l'impatto sulla qualità della vita

Come scritto precedentemente, una corretta masticazione non permette solo un'adeguata assunzione di alimenti, ma ha un impatto psicosociale molto importante, oltre ad essere in grado di stimolare le funzioni cerebrali del soggetto. Sono numerosi i fattori che influiscono sulla masticazione: le unità dentali funzionali, l'età, il sesso, la forza del morso, l'area trasversale del massetere, la presenza di disturbi dell'ATM o di patologie come il diabete mellito. Quasi il 68% della variabilità del pattern masticatorio all'interno della popolazione è dovuta alla presenza di queste variabili. I fattori che influiscono maggiormente sulla masticazione sono le unità dentali funzionali e la forza il morso, a differenza di altri parametri meno livelli rilevanti come il sesso e l'età⁽¹⁹²⁾. La perdita dei denti è sicuramente associata ad una compromissione della funzione masticatoria, in base al numero degli elementi mancanti e della loro posizione in arcata: una revisione della letteratura conferma che una corretta masticazione può essere mantenuta con 10 coppie di denti masticanti (shortened dental arch, SDA), perciò il piano di trattamento deve concentrarsi sulle aree critiche dell'arcata dentale, per conservare elementi strategici nella riabilitazione. L'SDA può essere un'alternativa alle RPD (Removable Partial Denture) in estensione nelle prime classi di Kennedy, nonostante sia caratterizzata da una minor forza oclusale e da una minor area di contatto^{(193) (194)}. La perdita degli elementi, se non compensata protesicamente, può influire sullo stato nutrizionale del soggetto e sulle sue abitudini alimentari: Wallace et al. hanno dimostrato che i pazienti riabilitati con RPD o SDA presentavano uno stato nutrizionale migliore rispetto a pazienti non riabilitati protesicamente, nonostante il bolo alimentare fosse qualitativamente diverso rispetto al bolo di un soggetto non edentulo⁽¹⁹⁵⁾. In uno studio condotto su 638 uomini che valutava la presenza di edentulia, il tipo di riabilitazione protesica, la funzione masticatoria del soggetto ed il suo stato nutrizionale, è emerso che l'assunzione dei nutrienti diminuiva al diminuire delle unità dentali masticanti,

indipendentemente dall'età dell'individuo. Una funzione masticatoria non corretta era associata ad una minore assunzione di fibre, vitamine e minerali, sostituiti da una maggior assunzione di zuccheri, che contribuiscono a peggiorare lo stato del cavo orale ⁽¹⁹⁶⁾. I cicli masticatori influenzano la digestione del cibo: il loro aumento prima della deglutizione aumenta la sazietà, oltre a limitare l'aumento di peso nei bambini e negli adolescenti. Bisogna, tuttavia, ancora stabilire il ruolo della masticazione sul bilancio energetico e su come questa possa essere utilizzata per favorire il controllo il peso ⁽¹⁹⁷⁾. Nonostante sia ormai appurato che la masticazione o la perdita degli elementi influiscano sullo stato nutrizionale dell'individuo, non esistono ancora prove concrete e coerenti tra i diversi studi, sono necessarie ulteriori ricerche longitudinali di alta qualità per confermare le ipotesi avanzate ⁽¹⁹⁸⁾. I parametri fisiologici della masticazione (numero di cicli, attività elettromiografica totale, durata del ciclo, frequenza del ciclo e caratteristiche cinetiche) sono individuali, con ampie variazioni da soggetto a soggetto. Si ha un cambiamento fisiologico nel paziente anziano che non compromette la deglutizione, mentre è stato dimostrato, grazie all'analisi dell'attività elettromiografica, che i portatori di protesi totale spendono più energia durante la masticazione. Nonostante la maggiore attività muscolare, i pazienti portatori di protesi totali non mostrano la stessa capacità di formazione del bolo: le particelle contenute sono di dimensioni maggiori rispetto alle classiche particelle dei boli alimentari ⁽¹⁹⁹⁾. Questo tipo di disfunzione è rilevabile anche nei soggetti affetti da deficit neuromotori. I pazienti affetti da Parkinson hanno una diminuzione delle afferenze trigeminali, con conseguente peggioramento della masticazione, mentre i pazienti affetti da demenza hanno un peggioramento delle afferenze corticali, che a sua volta si ripercuote sulla performance masticatoria. Esiste un'intima correlazione tra funzione masticatoria e capacità cognitive dell'individuo, non ancora del tutto chiara ⁽²⁰⁰⁾: se da una parte il deterioramento corticale causato dalla demenza influenza negativamente la masticazione, quest'ultima ha però numerosi effetti benefici sulle funzioni cognitive e sulla salute in generale. La masticazione

attiva numerose aree cerebrali ed è connessa all'apprendimento, alla memoria, trasportando informazioni sensoriali all'ippocampo. Inoltre, la stimolazione masticatoria permette un corretto sviluppo del sistema nervoso centrale e dei tessuti maxillo-facciali nei bambini, riveste quindi un ruolo cruciale nel periodo di crescita. La disfunzione masticatoria è associata ad una compromissione della memoria spaziale, dell'apprendimento e ad una minore attività dell'ippocampo. Questa connessione è stata dimostrata sperimentalmente su topi da laboratorio: in assenza di una corretta masticazione, si assisteva ad una diminuzione dei neuroni, della neurogenesi, della loro attività e del fattore neurotrofico derivato dal cervello (BDNF) a livello dell'ippocampo. Quindi, una scarsa igiene orale, con conseguente perdita di elementi ed estensione dell'edentulia, è associata ad un peggioramento cognitivo nei pazienti affetti da demenza. Le connessioni chimiche e molecolari alla base di questa interazione, tra performance masticatoria e funzioni cognitive, non sono ancora del tutto note e vanno chiarite^{(201) (202) (203)}. La funzione masticatoria, oltre ad essere compromessa dalla mancanza degli elementi dentali, può essere influenzata dall'insorgenza di alcune patologie: i pazienti affetti da ictus mostrano una forza massima del morso e una forza labiale significativamente inferiori; pertanto i protocolli di riabilitazione dovrebbero mirare al ripristino di una corretta funzione masticatoria, stimolando la coordinazione dei muscoli orofacciali ed un'adeguata forza di occlusione⁽²⁰⁴⁾. La riabilitazione protesica di un paziente può ripristinare la sua funzione masticatoria: questa è risultata significativamente maggiore nei pazienti riabilitati con overdenture su impianti dentali, rispetto a soggetti con protesi totali^{(205) (206)}.

La performance masticatoria è definita come “una misura dello sminuzzamento del cibo ottenibile in condizioni di test standardizzate”; mentre l'efficienza masticatoria corrisponde allo “sforzo richiesto per ottenere un grado standard di sminuzzatura del cibo”. Data la sovrapposizione delle due definizioni, in accordo con Bates et al., la performance masticatoria si riferisce al risultato della masticazione dopo un numero X di cicli masticatori,

mentre l'efficienza masticatoria denota il numero di cicli necessari per ottenere un particolare risultato masticatorio. La performance non è altro che la capacità di un individuo di sminuzzare un campione di prova dopo un numero stabilito di cicli masticatori; l'efficienza, al contrario si rifà al numero di cicli necessari per ottenere particelle dimezzate rispetto alle originali ⁽²⁰⁷⁾ ⁽²⁰⁸⁾ ⁽²⁰⁹⁾.

La funzione masticatoria può essere determinata in modi diversi: può essere analizzato il bolo alimentare masticato da un soggetto dopo un numero prestabilito di cicli masticatori C-test o chewing test (performance masticatoria); nel secondo caso il soggetto mastica il campione prova fino a quando non è pronto a deglutire, M- test o mastication test. La deglutizione dipende dalle proprietà fisiche dell'alimento (umidità, dimensione, durezza e viscosità) e dalle caratteristiche fisiologiche generali e orali dell'individuo (dentizione, forza del morso, motilità della lingua, flusso salivare, sensibilità intraorale, età, stato neurologico). La miglior capacità di frammentazione del cibo, quindi un soggetto con una buona masticazione, non è associata necessariamente ad un minor numero di cicli masticatori, così come soggetti con disfunzione masticatoria non obbligatoriamente deglutiscono prima il bolo. La funzione masticatoria può essere indagata tramite metodi oggettivi, diretti e indiretti, o metodi soggettivi: ognuno di essi presenta dei vantaggi e dei limiti, oltre specifiche rilevanze cliniche, pertanto devono essere considerati complementari. Non è ancora stato possibile determinare un gold standard nella valutazione della funzione masticatoria, inoltre è difficile confrontare i vari studi a causa di: diverse caratteristiche del materiale di prova (alimenti solidi ma relativamente fragili, alimenti meno duri non fragili, granuli inclusi in capsule e alimenti morbidi semisolidi); differenze nella lavorazione del materiale che modificano le proprietà reologiche; metodo di setacciatura (nei pazienti con gravi deficit masticatori le particelle, simili alla dimensione iniziale, non permettono la rivelazione di piccole differenze). In base alla capacità masticatoria del soggetto, ossia di una masticazione perfettamente completata, si distinguono: paziente totalmente sano,

moderatamente compromesso (adattamento compensativo) o totalmente compromesso. Nell'adattamento compensativo si verificano alterazioni fisiologiche, come un aumentato numero di cicli masticatori, che permettono al paziente di formare comunque un bolo normale, può verificarsi: in pazienti con malattie neurologiche, in presenza di sequele di traumi o interventi chirurgici, dismorfismi craniofacciali, alterazioni dell'ATM, edentulie parziali o complete. Nei pazienti totalmente compromessi, invece, l'adattamento compensativo non riesce comunque a far fronte ai gravi deficit presenti, con la produzione di un bolo alimentare inadeguato. Ciò causa un cambiamento nel regime alimentare del paziente e l'ingestione di cibo non correttamente masticato, con conseguenze a livello nutrizionale. La completa compromissione della funzione masticatoria può essere riscontrata: in pazienti affetti da disturbi neuromotori cognitivi come ictus, morbo di Parkinson, disturbi cerebrali congeniti o acquisiti; in presenza di un insufficiente numero di unità masticanti, indipendentemente dall'età. I ricercatori stanno lavorando per stabilire una serie di marcatori, che possano determinare se il bolo alimentare prodotto dal paziente è accettabile o meno: la proposta di un indicatore normativo masticatorio (MNI) rappresenta il primo tentativo.

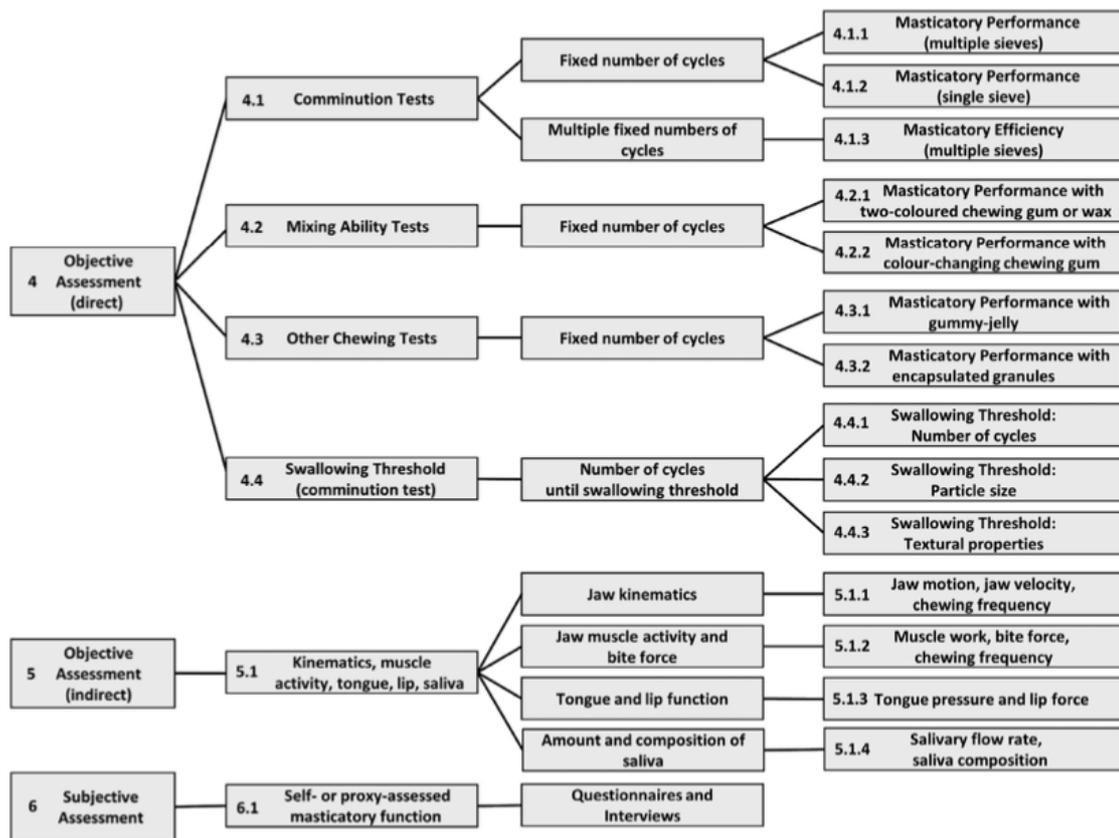


Figura 31 - Metodi di valutazione della funzione masticatoria ⁽²⁰⁹⁾

2.2 Valutazione soggettiva della performance masticatoria

La funzione masticatoria può essere valutata soggettivamente dal paziente, tramite questionari ed interviste: viene quantificata sulla base di risposte dicotomica (sì/no); su una scala Likert a 5 punti (0 = molto facili da masticare, 5 = difficile e da evitare); tramite risposte categoriche (“molto difficile”, “moderatamente difficile”, “qualche volta”, “spesso”...); tramite VAS o scala analogica visiva (“per niente difficile” a “impossibile da masticare”). Il soggetto può riferire difficoltà durante la masticazione, disagio o disturbi masticatori ⁽¹⁹¹⁾.

- *Qualità della funzione masticatoria (QMFQ)*: questionario contenente 26 domande, riguardanti la frequenza e la difficoltà percepita durante la masticazione di alimenti diversi nelle due settimane antecedenti alla valutazione
- *Questionario sulla funzione masticatoria (CFQ)*: per i pazienti ortodontici, 10 item che valutano la difficoltà del soggetto nella masticazione e nel mordere diversi tipi

di alimenti, la presenza di insicurezza durante la masticazione, se il cibo si accumula negli spazi interdentali o nella protesi

- *Screening dei disturbi masticatori negli anziani (SMDOA)*, composto da 9 domande per effettuare uno screening epidemiologico tra i pazienti geriatrici, è in grado di stabilire un iniziale disturbo masticatorio che necessita di conferma diagnostica
- *Capacità di assunzione di cibo (FIA)*, i pazienti riferiscono la loro difficoltà nella masticazione di 35 alimenti diversi, suddivisi in 5 gradi di durezza
- *Classificazione internazionale del funzionamento, della disabilità e della salute per le funzioni orali (ICF)*, rappresenta il modello più completo, adottato dall'OMS nel 2001, tradotto in diverse lingue ed universalmente applicabile a tutti i pazienti, indipendentemente dallo stato di salute generale o dal contesto culturale. L'ICF può essere frutto di valutazioni autonome o per delega. Tra gli aspetti indagati: capacità di taglio, strappo e perforazione dei denti anteriori; capacità di macinare, schiacciare e masticare del settore posteriore; manipolazione e rimescolamento del cibo in bocca. L'eventuale disfunzione masticatoria è classificata con codici numerici: 0 equivale a nessuna menomazione, 1 ad una menomazione lieve e tollerabile (meno del 25% il tempo); 2 ad una menomazione moderata (meno del 50% del tempo ed occasionalmente negli ultimi 30 giorni); 3 ad una menomazione severa invalidante per la vita quotidiana (più del 50% del tempo, frequentemente negli ultimi 30 giorni); 4 equivale ad una compromissione totale (oltre il 95% del tempo).

I vantaggi della valutazione soggettiva della funzione masticatoria sono: inclusione di altri aspetti come fattori psicologici e di adattamento, non rilevabili dai metodi oggettivi; risparmio di tempo e costi; efficace metodo di screening a scoppio epidemiologico. I limiti dell'autovalutazione sono: scarsa corrispondenza con le indagini oggettive e la percezione del paziente; impossibilità di rilevare piccole differenze clinicamente importanti tramite

questionari preimpostati; limitazione ad uno specifico contesto culturale o socio-economico in base agli alimenti considerati.

2.2 Valutazione oggettiva della funzione masticatoria (metodi indiretti)

- *Cinematica della mandibola:* con questo test si valuta il controllo neuromuscolare della mandibola (attività di muscoli, capacità della lingua, competenza labiale, saliva, cinematica mandibolare) per stabilire la funzione masticatoria. Vengono valutate le afferenze trigeminali, l'attività del CPG e delle aree corticali che influiscono sull'attività muscolare e sulla produzione della saliva. La cinematica mandibolare può essere tracciata mediante un sistema di analisi del movimento magnetico, elettromagnetico, ottico oppure tramite registrazioni video.
- *Attività muscolare della mandibola e forza del morso:* registrata a livello dei muscoli masseteri e temporali anteriori, tramite elettrodi bipolari di superficie in dinamismo (masticazione) o in statica (massima intercuspidação). In questo modo viene determinata l'attività dei diversi gruppi muscolari ad ogni ciclo e la frequenza dei cicli masticatori stessi.
- *Funzione della lingua e delle labbra:* rilevabile tramite dispositivi di misurazione della pressione linguale e tramite gli indici di lunghezza delle labbra, o dalla misurazione della forza massima delle stesse.
- *Quantità e composizione della saliva:* un soggetto sano, sotto stimolazione meccanica, ha un tasso di flusso salivare compreso tra 0.52 e 4.55 ml/min. La valutazione qualitativa e quantitativa della saliva può essere fatta masticando un pezzo di Parafilm insapore per 5 minuti, ed espettorando la saliva a intervalli di 30 secondi.

Gli studi sulla cinematica mandibolare e sull'attività muscolare consentono di valutare il controllo neuromuscolare del paziente; anche la saliva riveste ruolo molto importante nella

masticazione e nella deglutizione: l'iposcialia può aggravare un deficit masticatorio già presente, impedendo il corretto rimescolamento del bolo. I limiti di misurazioni oggettive indirette sono: necessità di essere condotti in laboratorio; assenza di valori standard nella cinematica mandibolare; individualità della frequenza di masticazione ed impossibilità di usarla per confronti tra i soggetti. Nonostante questo è stato appurato che l'assenza di variazioni, all'interno di un range standard, della frequenza masticatoria è indice di un buon controllo neuromuscolare masticatorio; al contrario, una variazione da questi valori indica una disfunzione masticatoria⁽¹⁹¹⁾⁽²⁰⁸⁾.

2.3 Valutazione oggettiva della funzione masticatoria (metodi diretti)

Communion test⁽²⁰⁸⁾⁽¹⁹¹⁾: questo tipo di valutazione viene effettuata su alimenti frantumabili (noci e carote crude). Il paziente durante l'atto masticatorio frammenta l'alimento generando particelle spezzate, che andranno a costituire il bolo alimentare. A questo punto, mediante la setacciatura o la scansione ottica del bolo, le particelle vengono analizzate, valutando la loro distribuzione e la loro dimensione. Se l'alimento viene masticato per un numero fisso di cicli il risultato viene definito performance masticatoria.

Setacci multipli o scansione ottica: i pazienti ricevono una porzione di materiale artificiale frangibile (Optosil, idrocolloidi) o cibo naturale (carote, mandorle, arachidi) che dovranno masticare per un numero prestabilito di cicli, sotto la supervisione dell'esaminatore. Il bolo prodotto viene fatto essiccare e successivamente le particelle contenute all'interno vengono setacciate per 20 minuti (le maglie dei setacci hanno generalmente dimensioni comprese tra i 5.6 mm e gli 0.5 mm): la funzione Rosin–Rammler descrive la distribuzione in peso delle dimensioni delle particelle. Il bolo e le sue particelle possono essere analizzati anche tramite scansione ottica: i risultati ottenuti sono convertiti in una funzione di distribuzione cumulativa delle dimensioni delle particelle. L'Optosil si è rivelato un materiale affidabile in due studi⁽²¹⁰⁾⁽²¹¹⁾; l'alginato non è stato ritenuto idoneo al communion test in uno studio

condotto da Ohara et al. ⁽²¹²⁾; mentre le carote sono state valutate positivamente come elemento prova ⁽²¹³⁾.

Setaccio singolo: dopo aver masticato l'alimento prova per un numero definito di cicli, il grado di frammentazione viene stabilito sulla base del numero di particelle che riescono ad attraversare un setaccio con un'apertura specifica. Nonostante questa rilevazione sia più semplice è meno affidabile rispetto alla precedente, l'uso di setacci multipli, infatti, permette di avere informazioni più precise sulla distribuzione delle varie dimensioni delle particelle all'interno del bolo.

Efficienza masticatoria con setacci multipli: è caratterizzata da un numero di cicli variabili, necessari per ottenere un determinato risultato della masticazione (particelle di dimensioni mediana). L'efficienza masticatoria viene descritta tramite una funzione di potenza in cui viene correlata la diminuzione della dimensione mediana delle particelle in funzione al numero dei cicli. Questo tipo di test rappresenta un modello più elaborato rispetto al precedente, con il quale veniva valutata tramite setacci multipli la performance masticatoria. I communiton test sono impiegati in numerosi studi per quantificare la funzione masticatoria, consentendo di determinare sia la performance sia l'efficienza masticatoria. Se un paziente è capace di frammentare alimenti duri, sarà altrettanto capace di frammentare alimenti più morbidi; qualora alcuni gruppi di soggetti non siano più in grado di tritare alimenti di prova solidi si possono utilizzare test con compiti masticatori più semplici. Questo tipo di test è sensibile ai cambiamenti del sistema orofacciale, poiché è profondamente connesso alla massima forza sviluppata dal morso volontario e allo stato della dentizione. I suoi limiti sono: selezione del materiale di prova appropriato (soprattutto nei pazienti pediatrici, edentuli o con disturbi neuromuscolari); rischio di aspirazione dell'alimento in soggetti disfagici (pazienti con ictus o sclerosi laterale amiotrofica). Il communiton test può essere ulteriormente impiegato per valutare il risultato finale di un trattamento odontoiatrico, comparando l'efficienza masticatoria prima e dopo la riabilitazione.



Figura 32 - Dimensioni delle particelle setacciata nel comminution test⁽²⁰⁹⁾

Mixing ability test⁽¹⁹¹⁾⁽²⁰⁸⁾: in questo tipo di test viene masticato dal paziente un materiale di prova plastico non nutritivo, per un determinato numero di cicli masticatori. Successivamente il materiale viene prelevato per essere analizzato: vengono esaminati la forma e il colore del bolo prodotto. Dopo aver rimosso la saliva in eccesso, il bolo viene inserito in un sacchetto di plastica trasparente e schiacciato fino a formare uno strato sottile dallo spessore di 1 mm: le immagini digitali di entrambi i lati, in condizioni di illuminazione standard, vengono poi scansionate. Questo tipo di test può essere utilizzato nelle persone affette da disfagia, in cui si rischia l'aspirazione del materiale prova, o in pazienti con deficit masticatori importanti.

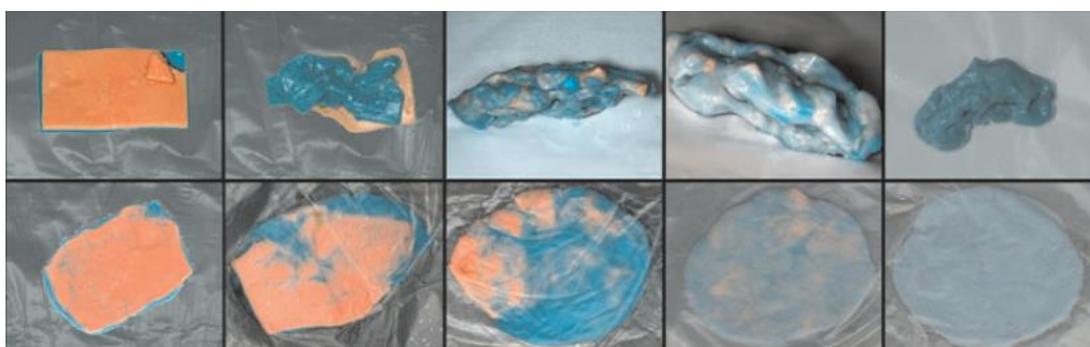


Figura 33 - Esecuzione del mixing ability test⁽²¹⁴⁾

Mixing ability test con cere o gomme bicolori, in questo test vengono masticati gomme o pezzi di cera bicolori (comunemente rossastri e bluastri) per un determinato numero di cicli. È stato dimostrato che il numero di atti masticatori ideale per evidenziare la funzione masticatoria del soggetto è di 20⁽²¹⁵⁾. Il campione bicolore ottenuto riflette l'efficienza del sistema orofacciale nella frammentazione del materiale prova e nell'impastamento del bolo. Sono stati indicati due metodi principali per classificare i risultati del Mixing ability test: la valutazione visiva o la valutazione colorimetrica elettronica. Nella valutazione visiva (VA) due esaminatori, in modo indipendente, classificano il campione bicolore usando come riferimento una scala di valutazione ordinale, che suddivide il materiale in: 1. non mescolato; 2. grandi parti di gomma da masticare non mescolate; 3. bolo leggermente mescolato ma pezzi di colore originale non mescolati; 4. bolo ben mescolato, ma colore non uniforme; 5. bolo perfettamente mescolato. Gli esaminatori non erano a conoscenza dei partecipanti al test e del numero di cicli di masticazione effettuati⁽²¹⁶⁾.

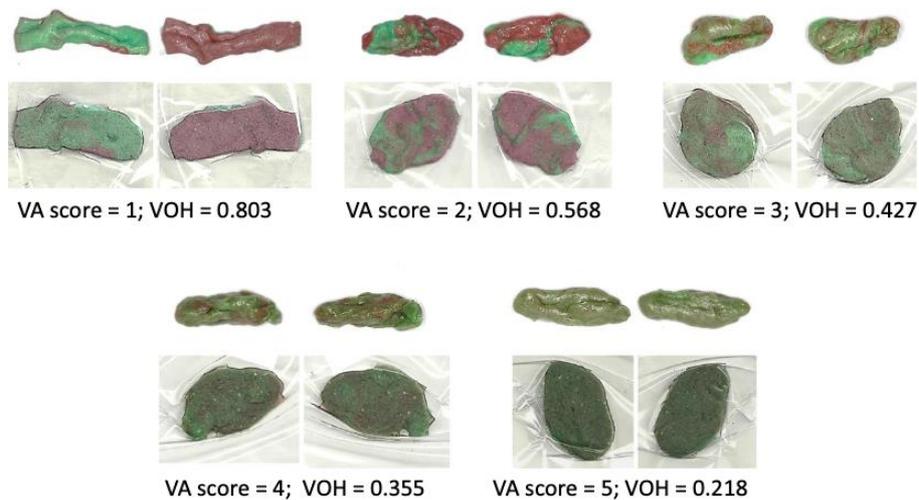


Figura 34 - Scala VA nella classificazione dei risultati del Mixing ability test⁽²¹⁶⁾

Nella valutazione colorimetrica elettronica, che segue quella visiva, i campioni stratificati dallo spessore di 1 mm sono stati scansionati in file JPEG con una risoluzione di 300 dpi. Entrambi i lati vengono inseriti in un unico file e analizzati tramite software (ViewGum®)⁽²¹⁷⁾ creati appositamente per valutare la performance masticatoria del soggetto. Grazie

all'utilizzo di applicazioni di image processing, vengono analizzate separatamente la tinta, l'intensità e la saturazione dei colori: il valore ottenuto dalla tinta viene calcolato per ogni pixel dell'immagine segmentata semiautomaticamente, così da avere una stima precisa della miscelazione. Se le due gomme non sono state correttamente mescolate si avranno due picchi distinti a livello dell'asse della tinta, al contrario, migliore sarà la miscelazione più convergeranno. La variazione circolare della tinta (VOH) è indice della miscelazione delle gomme: minore è il VOH, migliore sarà la miscelazione e di conseguenza la masticazione del soggetto.

Mixing ability test con gomme che cambiano colore: descritta da ricercatori giapponesi, in questo caso il materiale prova viene masticato da 20 a 200 volte e, durante i cicli masticatori, il suo colore del campione vira dal giallo-verde al rosso, in base alla performance masticatoria del paziente. Successivamente i risultati vengono valutati attraverso la colorimetria, impiegando il modello CIELAB.

Sono in fase di sviluppo anche numerosi software capaci di correlare i risultati ottenuti dal mixing ability test alla performance masticatoria del soggetto, il sistema è in grado di riconoscere automaticamente le aree colorate e correlarle ai cicli masticatori effettuati; quantificare la percentuale dell'area di colore misto, fornendo dati quantitativi attraverso l'analisi computerizzata ⁽²¹⁸⁾. Anche Buser et al. hanno studiato un programma per smartphone e pc, Hue-Check Gum[®], economico e rapido, per valutare il campione brova bicolore del mixing ability test, adoperabile nei reparti geriatrici o negli studi privati senza la necessità di personale addestrato ⁽²¹⁹⁾. La fotocamera dello smartphone può essere impiegata per valutare i risultati del mixing ability test, la precisione però è ancora inferiore rispetto agli altri metodi sopracitati ⁽²²⁰⁾.

I mixing ability test sono economici, semplici da eseguire e, richiedendo poco tempo, possono essere usati come test in grandi studi. Sono inoltre più sicuri nei pazienti affetti da gravi deficit masticatori, da demenza, da ictus o da sclerosi laterale amiotrofica. Sono stati

effettuate anche le prime prove per la valutazione del campione tramite smartphone, che consentono un'ulteriore semplificazione del processo. Possono esserci difficoltà nel confrontare i risultati dei vari studi a causa di: differenti materiali di prova, strumenti di valutazione optoelettronici, assenza di standardizzazione degli alimenti prova. Essendo le gomme un campione prova morbido, facilmente masticabili, possono essere presenti sottili differenze nei risultati, che potrebbero rivelarsi non accurati. Il mixing ability test, inoltre, valuta maggiormente la capacità di impastare il bolo, si rivela in adatto ad indagini che stimano l'aumento o la diminuzione della forza masticatoria.

Altri tipi di test^{(208) (191)}:

Performance masticatoria con gelatine gomose (GJ): misurano il glucosio o il B-carotene rilasciato dalla GJ masticata, il grado di glucosio rilasciato è associato al grado di frammentazione dell'alimento ed è quindi indice della prestazione masticatoria. L'analisi viene effettuata tramite glucometri o analisi visiva. Nokubi et al. hanno confermato l'affidabilità di questo test utilizzando una scala visiva^{(221) (222) (223) (224) (225)}.

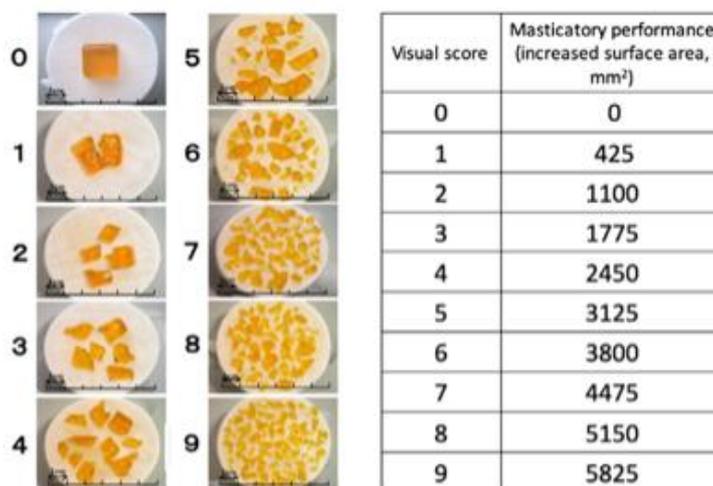


Figura 35 - Test masticatorio GJ⁽²⁰⁹⁾

Performance masticatoria con perle di fucsina, l'alimento prova è costituito da perle di fucsina incapsulate: il colorante rilasciato dalla capsula (gomma o PVC) e la sua concentrazione sono proporzionali al grado di funzione masticatoria (analisi con

spettrofotometro). Vengono utilizzate circa 250 mg di perle di fucsina: il soggetto mastica liberamente una singola capsula, successivamente questa viene aperta, il suo contenuto disciolto in acqua e la soluzione ottenuta filtrata, per poi essere analizzata con uno spettrofotometro^{(226) (227)}.

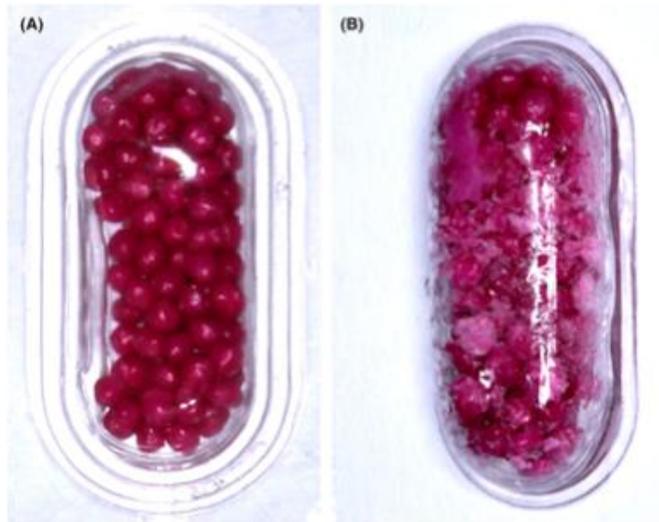


Figura 36 - Test masticatorio con perle di fucsina⁽²⁰⁹⁾

Performance masticatoria con metodi colorimetrici, la frammentazione del materiale prova viene valutata in base al rilascio o al legame del colorante da una soluzione, successivamente analizzata tramite spettrofotometro⁽²²⁸⁾.

Anche in questo caso i test sono facili da applicare e possono essere utilizzati per grandi studi epidemiologici, in poco tempo. Purtroppo, però, con queste misurazioni è possibile valutare solo alcuni aspetti della masticazione, riducendo così la loro validità e la loro affidabilità rispetto ai test menzionati precedentemente.

CAPITOLO 4

1. CONTRIBUTO SPERIMENTALE

1.1 Background

Lo scenario demografico mondiale è cambiato drasticamente nel corso dell'ultimo secolo: dal 1990 al 2013, la popolazione over 60 è aumentata dal 9.2% all'11.7%, di questo passo nel 2050 si stima che raggiungerà il 21.1% (>2 miliardi). All'aumento della vita media, si accompagna una diminuzione del tasso di fertilità e delle nascite; in Italia, in particolar modo, si sta assistendo ad un drammatico calo delle nascite iniziato nel 2008: nel 2021 i nuovi nati sono stati solo 400.249, -1.1% rispetto all'anno precedente. Per questo motivo, tutti i cambiamenti fisiologici e patologici connessi all'invecchiamento sono oggetto di numerosi studi e dibattiti. L'invecchiamento della popolazione ha numerose implicazioni, oltre a quelle di carattere medico: economiche, socio-culturali e psicologiche.

L'invecchiamento ha un impatto socioculturale importante: la mutata struttura familiare, che in passato offriva supporto intergenerazionale, contribuisce all'aumentato distacco sociale comune negli individui più anziani. Studi recenti dimostrano che un isolamento persistente è correlato a maggiori rischi per la salute. Per permettere alle persone anziane di rimanere parte attiva della propria assistenza è necessario sviluppare un nuovo modello di comunità, definita "comunità a misura di anziano", ne sono esempi: reti virtuali e non di supporto comunitario; progetti che promuovono l'imprenditorialità di piccole imprese durante la pensione; innovazioni sociali che aiutino gli anziani a rimanere socialmente connessi e fisicamente mobili; acquisizione di modelli "crowd sourcing" per creare comunità intergenerazionali.

Se da una parte l'allungamento della vita media e la diminuzione della mortalità sono segnali di sviluppo positivo per l'umanità, dall'altra questi anni possono essere contraddistinti dalla

presenza di disabilità, malattie e possibile declino cognitivo, che impattano pesantemente sulla vita delle persone più anziane. È fondamentale mantenere nelle persone anziane una funzione fisica e cognitiva sufficiente a renderle indipendenti nello svolgimento delle attività quotidiane, poiché la perdita di indipendenza è sempre associata ad un calo di autostima del soggetto. L'invecchiamento presenta tre sfide principali: mantenere un elevato livello di capacità cognitive e fisiche; ottimizzare l'età pensionabile e permettere alle persone anziane di vivere con uno scopo ⁽²²⁹⁾.

Il paziente anziano spesso presenta patologie multiple, con conseguente difficoltà nella diagnosi e nel trattamento, amplificate dall'isolamento sociale, dalle eventuali difficoltà finanziarie e funzionali. Con il termine "fragilità" viene identificata "una sindrome biologica associata ad un declino dello stato fisico e delle attività, oltre ad una maggiore vulnerabilità a esiti negativi per la salute". La conferenza dell'American Geriatrics Society/National Institute on Aging tenutasi nel 2004 si è concentrata sul definire gli aspetti fisiologici e fisici connessi alla vulnerabilità di questi pazienti: sono riscontrabili alterazioni del sistema immunitario, con conseguente disregolazione dei processi flogistici; endocrino; muscolo-scheletrico e neurologico. Sono state inoltre stilate delle specifiche raccomandazioni per le future ricerche sulla fragilità: gli studi clinici sulla vulnerabilità individuale o sistemica dovranno concentrarsi sui fattori di stress, sullo sviluppo di reti collaborative, sulla comparazione con i risultati ottenuti da modelli animali e su dati epidemiologici ⁽²³⁰⁾. Una delle maggiori condizioni connesse con la fragilità nell'anziano è senz'altro la sarcopenia ⁽²³¹⁾. La maggior parte degli anziani ospedalizzati ha ricevuto una diagnosi di sarcopenia: un processo di atrofia muscolare, con inizio intorno ai 40-50 anni che diviene massivo dai 60 anni, che compromette la qualità del tessuto muscolare. Associate a questa condizione sono riscontrabili: una minore resistenza, difficoltà a svolgere le normali attività quotidiane, poca coordinazione, andatura rallentata, cadute e fratture, che aumentano il rischio di disabilità fisiche e mortalità. Esistono più ipotesi sull'insorgenza della sarcopenia negli anziani:

- Teoria delle cellule satelliti: sono cellule quiescenti muscolari che, dopo stimoli intensi o lesioni, possono unirsi a formare nuove fibrocellule scheletriche. Dalla loro proliferazione originano i mioblasti che, fondendosi con le cellule muscolari danneggiate, danno origine alle cellule muscolari polinucleate. Le cellule satelliti sono quindi associate ad un'importante azione rigenerativa: sembrerebbe che nell'invecchiamento si assista ad una fisiologica riduzione della loro attività.
- Teoria dei segnali anabolici: il trofismo muscolare, fortemente influenzato dagli ormoni (testosterone), risente della loro diminuzione a livello ematico, tipica dell'invecchiamento.
- Teoria delle proteine ossidate: nel paziente anziano si hanno un maggior numero di proteine ossidate a livello muscolare, ciò causa la maggior presenza di aggregati di lipofuscina e proteine reticolari, che causa il malfunzionamento del muscolo.

Dai dati epidemiologici raccolti la sarcopenia procede ad un ritmo che, ogni 10 anni, causa la perdita di un 3-8% della massa muscolare. I fattori di rischio principali sono: allettamento, sedentarietà, invecchiamento, infiammazione, stato nutrizionale alterato, malattie croniche, alterazioni metaboliche e stress ossidativo. L'esercizio fisico ed una corretta alimentazione possono ritardare l'insorgenza della sarcopenia: cibi ricchi di proteine salutari (pesce, lenticchie, crostacei, noci), frutta e verdura, alimenti a basso contenuto di sodio, grassi e zuccheri, influenzano positivamente l'omeostasi del tessuto muscolare. Per diagnosticare la sarcopenia sono sufficienti: l'autovalutazione del soggetto e la raccolta delle sue sensazioni, esame obiettivo, anamnesi e DEXA (assorbimetria a raggi X a doppia energia). L'insieme di questi parametri permette di stabilire la presenza della patologia e il suo ritmo di progressione. Oltre ai sintomi associati all'insorgenza della sarcopenia sopracitati, questa condizione comporta conseguenze importanti anche a lungo termine: dopo diversi anni dalla sua insorgenza, quando ormai gran parte del tessuto muscolare è atrofizzato, costituisce un grave impedimento all'autonomia del paziente anziano, privandolo della sua indipendenza,

inducendolo alla sedentarietà, allo sconforto e al cattivo umore. La diagnosi precoce di sarcopenia, o più in generale di fragilità nel paziente anziano, porta a minori costi assistenziali ⁽²³²⁾, prevenzione dall'insorgenza di ulteriori patologie e diminuzione dell'impatto psicologico.

Una scarsa salute orale e la presenza di deficit masticatori sono intimamente collegati con la diagnosi di fragilità e sarcopenia: l'invecchiamento, infatti, rappresenta una sindrome geriatrica multidimensionale che colpisce tutti i distretti dell'organismo. Lo stato del cavo orale può determinare suscettibilità alla fragilità fisica, alla sarcopenia, all'insorgenza di disabilità, aumentando il tasso di mortalità: la perdita degli elementi causa, direttamente o indirettamente, fragilità nell'anziano. Deficit dei muscoli masticatori e della lingua sono associati a sarcopenia, disfagia, fragilità, alterato stato nutrizionale, perdita di peso e mortalità. Quindi, una salute orale compromessa è sempre associata a fragilità nel paziente anziano, con successiva assunzione di cibo inadeguato che peggiora sia lo stato del cavo orale sia la sarcopenia: la fragilità del paziente e la scarsa salute orale si influenzano vicendevolmente, a causa dell'alto tasso di infiammazione e stress ossidativo comune ⁽²³³⁾. Di conseguenza, un paziente fragile, con sarcopenia e disfunzioni masticatorie necessiterà di assistenza giornaliera a lungo termine, poiché difficilmente autonomo.

Lo studio Global Burden of Disease del 2015, raccoglie tutti i dati disponibili per stimare, in maniera affidabile, l'incidenza e gli anni di vita aggiustati per disabilità (DALY) delle patologie orali, dal 1990 al 2015 ⁽²³⁴⁾. In questo lasso di tempo il numero di soggetti con patologie orali non trattate è aumentato notevolmente, passando dai 2,5 miliardi del 1990 ai 3.5 miliardi del 2015, con una crescita dei DALY associati a condizioni orali del 64%. Il trattamento delle patologie del cavo orale rappresenta un grande problema per la sanità pubblica, non solo per la loro vasta incidenza globale, ma anche per il loro importante impatto sulla salute generale dei pazienti (disordini cardiovascolari, diabete, fragilità, Alzheimer, sarcopenia e fragilità), spesso ancora sottovalutato.

Alla luce delle seguenti considerazioni, la creazione di programmi preventivi e terapeutici specifici, mirati al mantenimento della salute orale, è di decisiva importanza. Conservare una dentizione normale e funzionante diminuisce il rischio di deficit masticatori, a loro volta connessi con disfunzioni cognitive e alterazioni dello stato nutrizionale, fragilità e sarcopenia, permettendo al paziente anziano di rimanere autonomo e parte attiva della società. Nel 2015 l'OMS introduce per la prima volta il concetto di "Healthy Aging", ossia "un processo continuo di ottimizzazione delle opportunità di mantenere e migliorare la salute fisica e mentale, l'indipendenza e la qualità della vita a lungo termine". L'approccio multidisciplinare suggerito dall'OMS prende in considerazione ogni aspetto della quotidianità del paziente anziano, in ogni fase della vita. L'indipendenza, l'autonomia, il benessere psicofisico, la possibilità di "essere e fare ciò che si vuole" devono essere garantiti ad ogni età, durante tutta la vita⁽²²⁹⁾. Considerata l'importanza del cavo orale nella salute generale degli individui, la salute orale è una parte fondamentale dell'Healthy Aging: diagnosi precoci; riabilitazioni protesiche; programmi di prevenzione; informazione adeguata sulle correlazioni tra cavo orale e patologie sistemiche, possono contribuire a migliorare la qualità della vita dei pazienti anziani.

La masticazione, in realtà, ha un importante ruolo protettivo durante tutta la vita dell'individuo:

- nell'infanzia permette un adeguato sviluppo cognitivo, al massimo della potenzialità, oltre a guidare la crescita delle strutture maxillo – facciali;
- nell'adolescenza ritarda l'insorgenza di dipendenze e malattie psichiatriche in soggetti predisposti
- nell'invecchiamento rallenta il decadimento cognitivo, prevenendo o ritardando le malattie neurodegenerative.

La influenza è stata confermata da studi condotti su animali da laboratorio: quando i ricercatori creavano artificialmente alterazioni dell'occlusione (estrazioni dei molari, bite

raising o diete liquide) si creavano, in ogni caso, modificazioni importanti a livello dell'ippocampo. Veniva registrata una diminuzione significativa del numero di sinapsi, della loro attività, del numero dei neuroni piramidali nel cornus ammonis CA1 3 CA3, oltre alla riduzione del BDNF (Fattore Neurotrofico Cerebrale), che causavano un minor trofismo dell'ippocampo ⁽²³⁵⁾.

Questo tipo di alterazioni si riflettono nei pazienti geriatrici, dove è stato dimostrato che, in soggetti con meno di 20 denti, il rischio di sviluppare una demenza è maggiore del 20% rispetto alla popolazione generale ⁽²³⁶⁾. Insorgono anche difficoltà nell'apprendimento, perdita di memoria e del corretto orientamento visivo – spaziale. Infatti, i pazienti affetti da forme severe di Alzheimer, riferiscono di aver perso la maggior parte degli elementi in età giovanile, confermando quest'intima relazione tra masticazione e funzioni cognitive.

Nonostante ancora non siano state determinate con precisione le connessioni tra centri nervosi e masticazioni, i risultati conseguiti rappresentano un importante conquista, soprattutto nella prevenzione: infatti, nonostante le ingenti risorse investite e gli sforzi dedicati nel cercare una terapia efficace contro le malattie neurodegenerative, ancora non sono stati ottenuti risultati. Una corretta riabilitazione protesica, favorendo la corretta funzione masticatoria del paziente, diminuisce il rischio di insorgenza di deficit cognitivi e si tradurrà in un risparmio a livello assistenziale. Salute orale e salute sistemiche si dimostrano, ancora una volta, profondamente connesse: l'intercettazione dei deficit masticatori può prevenire l'insorgenza del decadimento cognitivo, della sarcopenia e della fragilità dei pazienti geriatrici, consentendo loro di vivere una vita degna, autonoma ed indipendente, secondo i valori dell'Healthy Aging.

1.2 Scopo dello studio

L'obiettivo del presente studio è stato quello di revisionare la letteratura scientifica disponibile per determinare lo stato dell'arte sull'utilizzo dell'Intelligenza artificiale in

ambito odontoiatrico. Oltre a questo, ci si è posti l'obiettivo di sviluppare un sistema intelligente in grado di riconoscere un'alterazione funzionale dell'apparato stomatognatico, attraverso algoritmi ML.

1.3 Metodi e risultati ottenuti

1. Nella parte iniziale del Progetto è stata effettuata revisione della letteratura disponibile e consultabile nei vari database (PubMed, Cochrane Library, Web of Science, Scopus e CINAHL), per definire lo stato dell'arte in merito all'utilizzo dell'Intelligenza Artificiale (IA) in campo odontoiatrico. Sono stati analizzati i vantaggi e limiti derivanti dall'adozione dei sistemi intelligenti nella pratica clinica, organizzando una ricerca strutturata e sistemica sui maggiori database elettronici di articoli pubblicati in lingua inglese fino ad aprile 2022. È stata eseguita, inoltre, una ricerca manuale delle referenze bibliografiche degli articoli inclusi nella revisione, così come di altre revisioni già pubblicate, linee guida nazionali o altri documenti di rilievo. La revisione ha seguito le ultime linee guida aggiornate della dichiarazione Preferred Reporting Items for Systematic Reviews (PRISMA) 2020. La dichiarazione, introdotta per la prima volta nel 2009, aiuta la compilazione di revisioni sistematiche trasparenti sulle attività svolte dagli autori e sui risultati ottenuti. L'aggiornamento del 2020 si è reso necessario a causa dei recenti progressi nella metodologia e nella terminologia delle revisioni sistemiche degli ultimi 10 anni. La dichiarazione PRISMA del 2020 include una nuova guida al reporting, che riflette i progressi dei metodi di selezione, identificazione, valutazione e sintesi degli studi ⁽²³⁷⁾. La revisione sistematica del seguente Progetto si basa sui protocolli più recenti e sulle linee guida sistematiche PRISMA – P, pubblicate nel 2015, volte a facilitare lo sviluppo e la segnalazione di protocolli di revisione sistematica.

In generale, 1717 lavori scientifici sono stati trovati a seguito della ricerca bibliografica. Di questi, 739 sono stati eliminati per vari motivi e 497 sono stati inclusi nello studio.

Si riportano le principali evidenze, suddivise per disciplina odontoiatrica trattata:

- *IA in ortodonzia:* senz'altro la disciplina odontoiatrica più colpita dai sistemi intelligenti. L'intelligenza artificiale può essere utilizzata in ortodonzia come ausilio diagnostico nella localizzazione dei punti di repere cefalometrici: la loro individuazione nella teleradiografia latero – laterale del paziente permette di stabilire i vettori di crescita della componente scheletrica, fornendo indicazioni al clinico sulla malocclusione scheletrica del paziente. Sia le reti ANN, sia le reti PANN hanno dimostrato un alto tasso di accuratezza, nonostante i migliori valori siano stati ottenuti con algoritmi DL con un tasso di precisione del 76%. L'apprendimento automatico si conferma, quindi, un ottimo sistema di supporto decisionale, aiutando il clinico a definire il corretto piano di trattamento del paziente^{(154) (155) (157)}. Le reti ANN sono state impiegate anche nella valutazione delle estrazioni seriali in vista di un trattamento ortodontico: l'apprendimento automatico può stabilire se la chirurgia ortognatica è davvero indispensabile ai fini della terapia ortodontica, valutazione spesso affidata all'esperienza e alla sensibilità del dentista. Grazie alle ANN, che hanno riportato valori molto alti in termini di accuratezza tra l'80%⁽¹⁵⁷⁾ ed il 92%⁽¹⁵⁸⁾, viene favorito un approccio meno invasivo nei confronti del paziente, essendo l'estrazione un atto medico irreversibile. L'impostazione del setting e del timing terapeutico è un momento fondamentale nella pianificazione del trattamento: determinare la maturità biologica del soggetto, attraverso la maturazione delle vertebre cervicali, per intercettare e trattare la malocclusione è senz'altro una delle skill più difficili da apprendere per un giovane ortodontista. Le reti ANN hanno mostrato, anche in questo caso, valori eccellenti in termini di accuratezza: un primo

studio condotto da Makaremi et al. ha ottenuto il 77.02%; Kök et al. hanno raggiunto valori ancora più elevati (97.1%) ^(160; 159). Questi risultati sono incoraggianti e si prevede l'implementazione dell'IA per la determinazione dello stadio di sviluppo delle vertebre cervicali, il successo della terapia ortopedica intercettiva, infatti, dipende unicamente da questa valutazione. Le immagini facciali dei pazienti (CBCT, smartphone tecnologia LiDAR "Light Detection And Ranging", altri scanner) possono essere analizzate per migliorare la precisione diagnostica prevedendo la crescita e l'invecchiamento facciale. Le reti ML possono permettere al paziente di visualizzare il risultato finale del trattamento ortodontico, valutando il futuro aspetto estetico del loro sorriso, motivo principale per cui i pazienti si rivolgono ai professionisti ^{(163) (164)}. In aggiunta a ciò, diverse aziende hanno trascorso l'ultimo decennio raccogliendo una grande mole di dati riguardanti il movimento dei denti derivanti da trattamenti di allineamento dentale, che hanno fornito loro dati per implementazioni avanzate di IA. Altri aspetti importanti, dell'implementazione di sistemi di IA in ortodonzia sono la comunicazione con il paziente e il controllo clinico dei progressi del trattamento. Inoltre, molte di queste implementazioni sono state introdotte come soluzioni di teleodontoiatria, in risposta alla pandemia COVID-19 ^{(238) (239)}.

- *IA in chirurgia orale e maxillo-facciale*: anche in questa specialità i sistemi intelligenti si sono posti come importante ausilio diagnostico per il clinico. Gli articoli analizzati hanno valutato l'implementazione di algoritmi intelligenti nella diagnosi, nella pianificazione preoperatoria, nella previsione postoperatoria, nella prognosi e durante tutto il trattamento. Molti studi si sono concentrati sull'estrazione del terzo molare, sicuramente uno degli interventi principali dei chirurghi orali: Kim et al., attraverso reti CNN ed utilizzando come input ortopantomografie, hanno stimato il rischio di possibili parestesie in seguito alla chirurgia ⁽¹⁰⁰⁾; Zhang et al.

hanno impiegato una rete ANN per valutare l'insorgenza di gonfiore post-operatorio ⁽¹⁰¹⁾. Una parte degli studi si è concentrata sull'utilizzo dei sistemi intelligenti nell'implantologia, venivano valutate: l'osteointegrazione, determinando la suscettibilità o meno del paziente a sviluppare perimplantiti. Questo studio, condotto da Papantonopoulos et al., ha raccolto i dati clinici di 72 pazienti, per un totale di 237 impianti, mostrando un grado di accuratezza accettabile. Sono state suggerite ulteriori ricerche per confermare i dati ottenuti ⁽¹⁰⁴⁾. Successivamente sono stati valutati lo stress a livello dell'interfaccia osso – impianto, correlandolo a precise caratteristiche morfologiche dell'impianto (lunghezza, filettatura, passo della filettatura), e il modulo di elasticità. Li et al. utilizzando l'ML sono stati in grado di ridurre del 36% lo stress a livello dell'interfaccia ⁽¹⁰⁵⁾, mentre Zaw et al. hanno stabilito con successo il suo modulo elastico ⁽¹⁰⁶⁾. Infine gli algoritmi si sono rivelati abili nel riconoscimento implantare, determinando con successo localizzazione e angolazione ⁽¹⁰³⁾. Anche l'industria sta effettuando investimenti significativi nella ricerca e nello sviluppo dell'IA applicata all'ortodonzia digitale e alla chirurgia robotica. La chirurgia rappresenta, senz'altro, uno dei principali settori in cui l'IA rivestirà un ruolo sempre più importante. Gli algoritmi riducono le imperfezioni e le inesattezze, permettendo la corretta pianificazione delle procedure chirurgiche ortognatiche e craniofacciali (input: immagini digitali, fotografie, fotografia 3D e scansioni intraorali).

- *IA in patologia orale*: l'intelligenza artificiale può essere utilizzata per rilevare la presenza di neoformazioni all'interno del cavo orale. Si è dimostrata un ottimo strumento nella diagnosi precoce del carcinoma squamocellulare, di lesioni odontogene (ameloblastoma e cheratocisti odontogena) e di disordini potenzialmente maligni, utilizzando come input immagini radiografiche, istologiche e ultrasonografiche. Nella diagnosi precoce di OSCC, uno studio condotto da Sunny

et al., ha riscontrato un'accuratezza del 80-84% in un confronto tra l'utilizzo della telecitologia e la citologia tradizionale. Altre ricerche hanno comunque riportato risultati notevoli: Rosma et al. hanno ottenuto una precisione del 93% nell'individuazione delle neoformazioni maligne e del 73% nella rilevazione di disordini potenzialmente maligni. L'apprendimento automatico si è rivelato una metodica diagnostica non invasiva ed accurata, inoltre, il contributo delle immagini istologiche nei dataset ha contribuito a perfezionare la previsione degli algoritmi ⁽⁸²⁾. Oltre a valutare la presenza dell'OSCC, l'ML è in grado di determinare la presenza di metastasi linfonodali e di estensioni extra – nodali: Alabi et al. dopo aver analizzato e segmentato 2785 campioni linfonodali hanno ottenuto precisioni accurate e precise ⁽⁸⁶⁾. Attraverso l'analisi dei fattori di rischio del paziente è stato possibile determinare la probabilità di insorgenza dell'OSCC e del tasso di recidiva, con un'accuratezza del 96.5% ⁽⁸⁶⁾ ⁽⁸⁷⁾. Modelli DL hanno consentito, inoltre, l'identificazione di lesioni odontogene (ameloblastoma e cheratocisti odontogena), spesso difficilmente distinguibili con la sola ortopantomografia, con una precisione del 90.36% ⁽⁹¹⁾.

Altre patologie a carico dell'apparato stomatognatico individuabili tramite ANN sono: disturbi dell'ATM (spostamento del disco, osteoartrosi) e lesioni sinusali ⁽⁹²⁾ ⁽⁹³⁾. L'Intelligenza Artificiale ha riportato dei primi ottimi risultati in patologia orale: la possibilità di diagnosticare precocemente l'OSCC, stimare la possibilità di insorgenza e determinare la sua invasione nei tessuti circostanti, permetterà nel prossimo futuro di diminuire il tasso di mortalità e di migliorare il trattamento dei pazienti. Tuttavia, tutti i risultati vanno confermati da ulteriori indagini.

- *IA in odontoiatria restaurativa*: principalmente impiegata come ausilio diagnostico nella rilevazione di lesioni cariose su input radiografici, grazie a reti CNN. I maggiori studi condotti in merito sono: Valizedh et al., che sono riusciti a diagnosticare il 97%

delle lesioni in dentina ma solo il 60% di quelle in smalto⁽¹¹¹⁾; Rahman et al hanno dimostrato la validità dell'Intelligenza Artificiale nel rilevare lesioni cavitate fino a 0.6 mm con il 100% della precisione⁽¹¹³⁾; Devito et al. hanno utilizzato algoritmi DL successivamente confrontati con i campioni istologici, riportando risultati persino più accurati rispetto alle valutazioni dei professionisti⁽¹¹²⁾; infine Geetha et al. sulla base di 105 radiografie e reti DL hanno registrato un tasso di falsi positivi solo del 2.8%, con una precisione del 97.1%.

L'Intelligenza artificiale permette, inoltre, inoltre l'identificazione di restauri e la successiva valutazione del loro stato. Gli algoritmi si confermano un importante sistema di supporto durante tutto il piano di trattamento: aiutano il clinico nella diagnosi, nella preparazione cavitaria (valutata in base alla presenza dello Streptococco Mutans prima e dopo la terapia)⁽¹¹⁰⁾, nella scelta del miglior materiale da restauro⁽¹¹⁷⁾ e nella possibile presenza di sensibilità postoperatoria⁽¹¹⁶⁾.

- *IA in endodonzia*: grazie agli algoritmi intelligenti è possibile rilevare la presenza di fratture verticali, determinare la lunghezza di lavoro e la morfologia radicolare degli elementi, nonché stabilire la vitalità delle cellule staminali pulpari. Inoltre, aiutano il professionista nella diagnosi di lesioni periapicali e nella previsione del successo del ritrattamento canale. Gli input principali sono immagini 2D e 3D: radiografie periapicali, ortopantomografie e CBCT.

Le fratture radicolari, difficilmente diagnosticabili per il clinico durante l'esame obiettivo, sono state rilevate tramite algoritmi CNN da Fukuda et al., che sono riusciti a confermare la presenza di 267 fratture su 330⁽¹²⁵⁾.

In due studi consecutivi Shagiri et al. hanno adoperato una rete ANN per determinare la corretta lunghezza di lavoro, ottenendo risultati in termini di accuratezza e precisione migliori rispetto a quelli ottenuti dai clinici, 96% contro 76%⁽¹²⁷⁾⁽¹²⁸⁾.

Campo et al. hanno ideato un sistema in grado di prevedere la necessità del ritrattamento endodontico e il tasso di successo di quest'ultimo, diminuendo in questo modo estrazioni non necessarie⁽¹³¹⁾.

Le tecniche DL permettono anche un'efficace valutazione della morfologia radicolare e canalare, permettendo al clinico di avere un maggior successo⁽¹²⁹⁾⁽¹³⁰⁾.

Uno delle maggior applicazioni delle IA in endodonzia è legata alla rilevazione delle lesioni periapicali: utilizzano Setzer et al. e Orhan et al. hanno impiegato immagini CBCT analizzate da una rete DL nel primo caso ed una CNN nel secondo. Hanno ottenuto, rispettivamente, un tasso di precisione del 93% e del 92.8%⁽¹¹⁹⁾⁽¹²⁰⁾. Ekert et al, impiegando ortopantomografie, hanno ottenuto un minor tasso di accuratezza: 87% a livello dei molari, per poi diminuire negli altri settori⁽¹²¹⁾. Analizzando il pattern dell'osso trabecolare con algoritmi intelligenti Mol et al., in un primo studio, e successivamente Carmody et al. hanno realizzato un modello per definire l'estensione ed il tipo lesione ossea con risultati soddisfacenti (sensibilità 83.3%, specificità 75.6% ed accuratezza 80.2%).

Gli algoritmi hanno mostrato un'elevata sensibilità e moderata specificità, confermandosi come importanti strumenti di supporto decisionale per i dentisti meno esperti.

- *IA in Parodontologia*: l'uso dell'intelligenza artificiale in parodontologia permette una migliore rilevazione della placca, una stima precisa della prognosi dell'elemento (stabilità del sistema di supporto), diagnosi di gengiviti e parodontiti, rilevazioni dell'estensione e del tipo di lesioni ossee. La presenza di placca viene valutata tramite un modello CNN ideato da Li et al, che ha riportato un'accuratezza dell'86.4% evitando l'impiego di reagenti colorati⁽¹³⁵⁾. Successivamente, sempre tramite reti CNN, è stata ottenuta una precisione del'82% nella diagnosi di parodontite, utilizzando come input radiografie panoramiche: questo modello permette di

assegnare al paziente un preciso staging e grading, aiutando il clinico nella definizione del piano di trattamento ⁽¹⁴⁷⁾. Grazie alla tecnologia ML è stato possibile diagnosticare la presenza di gengivite, con una precisione del 74% ⁽¹³⁶⁾.

L'aspetto principale sul quale si è concentrata la maggior parte degli studi riguarda la localizzazione del riassorbimento dell'osso alveolare tramite ML. Papantonopoulos et al. hanno utilizzato ANN per definire il tipo e la gravità di perdita ossea (accuratezza 98.1%); Li et al. e Lee et al. hanno adoperato rispettivamente SVM e ANN di tipo VGG in unione a radiografie periapicali, mentre Krois et al. hanno impiegato CNN e ortopantomografie: tutti gli studi hanno riscontrato un alto tasso di accuratezza, soprattutto quello svolto da Lee et al. (99%) ⁽¹³⁸⁾⁽¹³⁹⁾⁽¹³⁷⁾. Moran et al., Nguyen et al. e Zheng et al. si sono occupati, invece, nel definire il tipo di lesione ossea (sovracossea/infracossea) tramite algoritmi intelligenti, utilizzando rispettivamente radiografie periapicali, immagini intraorali ed immagini ultrasoniche ad alta frequenza: ogni modello ha dimostrato un buon tasso di precisione, maggiore nel primo studio (82%).

Inoltre, gli algoritmi intelligenti si sono dimostrati un valido strumento di prevenzione della salute orale: un nuovo metodo, basato su sensori inerziali indossati sul polso, rileva, infatti, la frequenza e la qualità della tecnica di spazzolamento eseguita, fornendo feedback e suggerimenti. Infine, l'apprendimento automatico è stato utilizzato per valutare la suscettibilità o meno del paziente all'insorgenza della parodontite, tramite l'analisi dei fattori di rischio, dei dati anamnestici e clinici ⁽¹⁴⁸⁾.

- *IA in odontoiatria forense*: gli algoritmi vengono utilizzati in medicina legale per l'identificazione di un soggetto in catastrofi di massa e per la determinazione del sesso e dell'età di un individuo. La morfologia mandibolare è stata ricostruita, secondo le variabili cranio-mascellari visibili nelle radiografie laterali, tramite reti ANN con un buon tasso di precisione ⁽⁹⁶⁾. Per la determinazione del sesso, invece,

sono stati impiegati alberi decisionali nella valutazione del dimorfismo dei canini o nella valutazione delle ossa mascellari: entrambi i modelli si sono dimostrati precisi ed accurati⁽⁹⁸⁾⁽⁹⁷⁾. Infine, per la determinazione dell'età, gli algoritmi di DL hanno valutato lo stadio di sviluppo del terzo molare e l'eruzione dentale, dimostrandosi efficaci come gli esaminatori⁽⁹⁹⁾.

- *IA in protesi dentaria*: l'intelligenza artificiale in protesi ha permesso l'introduzione di flussi di lavoro completamente digitali, dal processo di scansione alla rilevazione automatica del margine della preparazione dentale, oltre alla determinazione del color – matching tra dente e manufatto protesico. Durante le fasi di progettazione, gli algoritmi intelligenti possono aiutare il professionista grazie alla creazione di librerie contenenti elementi dentari dalle diverse anatomie, utilizzabili per riabilitare il paziente nel miglior modo possibile (estheticamente e funzionalmente). CNN possono essere impiegate nella classificazione dell'edentulia del paziente, oppure per aiutare il tecnico a posizionare correttamente gli elementi nella protesi rimovibile. L'ML permette di ricreare relazioni intermascellari accettabili e, nei casi estetici più complessi (incisivi centrali o più denti del settore frontale), può aiutare nella determinazione di forma e colore degli elementi da restaurare. Infine, in impianto – protesi può riconoscere e riportare direttamente la posizione dell'impianto nel software di progettazione.

Il color – matching tra dente e manufatto protesico è stato analizzato tramite modelli BPNN da Wei et al.: il dataset di addestramento prevedeva dischi di metallo – ceramica in tre diverse tonalità (A1, A2, A3) misurate tramite spettroradiometro. L'algoritmo si è dimostrato capace di trovare la migliore corrispondenza possibile tra tonalità del dente e tonalità della ceramica, migliore di qualsiasi analisi visiva⁽¹⁶⁷⁾. I sistemi intelligenti possono essere inoltre impiegati nell'automatizzazione dei restauri dentali, al fine di ridurre i tempi di produzione ed assistere le procedure di

progettazione. I modelli hanno riportato una buona qualità nella realizzazione di inlay, onlay e overlay, sia tramite sottrazione sia tramite addizione: Ender et al. e Kollmuss et al. hanno confrontato la somiglianza tra il manufatto, realizzato con questi modelli, e la geometria originale del dente, riscontrando una discrepanza di circa 220 mm volume/area rispetto all'elemento originale⁽¹⁶⁹⁾⁽¹⁶⁸⁾. Litzenburg et al. hanno, invece, confrontato il manufatto prodotto con quello eseguito in laboratorio dagli odontotecnici, riscontrando una discrepanza di circa 310 mm di volume/area⁽¹⁷⁰⁾.

L'Intelligenza Artificiale si è dimostrata in grado di rilevare automaticamente il margine delle preparazioni dentali: reti CNN S - Octree hanno mostrato un'accuratezza media tra il 90.6% ed il 97.4% su 380 monconi digitalizzati, rivelandosi un ottimo strumento per migliorare la realizzazione dei manufatti protesici⁽¹⁷⁶⁾.

Una rete BPNN è riuscita a prevedere la trasformazione dei connotati facciali dei pazienti edentuli che stavano per essere riabilitati con protesi rimovibili: il sistema mette in relazione la deformazione elastica del viso alla scansione preoperatoria⁽¹⁷⁹⁾.

Infine, numerosi studi hanno valutato la capacità dell'intelligenza artificiale nella progettazione di protesi parziali rimovibili: alcuni come sistemi di supporto decisionale utilizzabili dal clinico, altri come sistemi automatizzati di progettazione. Le CNN impiegate hanno, inoltre, permesso la suddivisione delle arcate in: edentule, dentizione intatta, perdita di elementi posteriori e spazio edentulo delimitato, E con un'accuratezza diagnostica del 99.5% nel mascellare e del 99.7% nella mandibola

2. In collaborazione con il Dipartimento di Ingegneria dell'Informazione dell'Università Politecnica delle Marche, si sono poste le basi per sviluppare un sistema basato su sistemi di intelligenza artificiale in grado di correlare la cinematica

mandibolare alla performance masticatoria. Lo scopo è quello di aiutare il clinico a identificare precocemente deficit masticatori, attraverso l'analisi di un video del paziente mentre mastica un bolo.

Tre soggetti di diversa età e con uno stato di salute orale differente sono stati arruolati per testare il sistema. Per valutare il grado di funzione masticatoria del soggetto analizzato si è utilizzato il *two-colour mixing ability test*. Questo test prevede la masticazione di due chewing-gum di due colori differenti (solitamente blu e rosa) per 20 cicli masticatori, al termine dei quali, il bolo ottenuto viene raccolto, tamponato per rimuovere gli eccessi di saliva, portato a uno spessore standard di 1 mm tramite l'utilizzo di un template e, successivamente, digitalizzato in entrambi i lati tramite uno scanner da computer. Le immagini digitali così ottenute vengono poi processate da un software dedicato in grado di discriminare la variazione di croma dei boli, determinando la performance masticatoria del soggetto analizzato.

Ogni soggetto che ha eseguito il test è stato ripreso utilizzando uno smartphone. Ogni video è stato, quindi, analizzato mediante l'utilizzo di una rete neurale che è stata in grado di riconoscere determinati punti di repere anatomici sul viso dei soggetti analizzati.



Figura 37 - Rappresentazione grafica dei punti di repere applicati sul viso dei soggetti arruolati nello studio

Il sistema messo a punto è stato in grado di registrare il movimento mandibolare relativo alla masticazione del chewing-gum utilizzato per il test di performance masticatoria. A ogni tracciato è stato associato il risultato del test masticatorio. Nonostante sia indubbia la necessità di ulteriori studi, dall'analisi dei dati raccolti, è emersa una associazione tra il movimento mandibolare e l'outcome del test masticatorio. In generale, movimenti mandibolari irregolari e disordinati sono associati a una riduzione della performance masticatoria e, quindi, a una disfunzione masticatoria. I risultati inerenti ai movimenti mandibolari sono in accordo con studi precedenti che hanno riportato che, in caso di disturbi, i movimenti funzionali di masticazione appaiono significativamente più piccoli e più variabili rispetto ai controlli sani. Al contrario, movimenti mandibolari ampi, ritmici e che descrivono traiettorie regolari sono associati a un adeguato valore di performance masticatoria e, quindi, a un mantenimento della funzione masticatoria. Le figure sottostanti riportano il risultato del test effettuato dai vari soggetti dello studio.

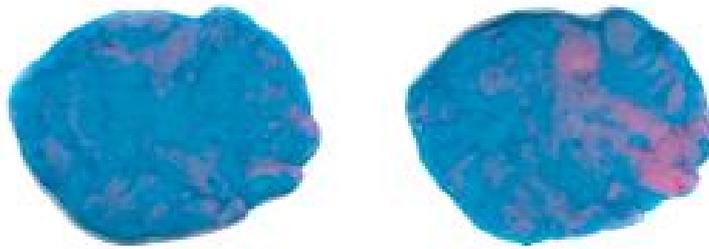


Figura 38 - Soggetto 1: 25 anni, ♀, salute orale: ottima, 28 elementi dentari

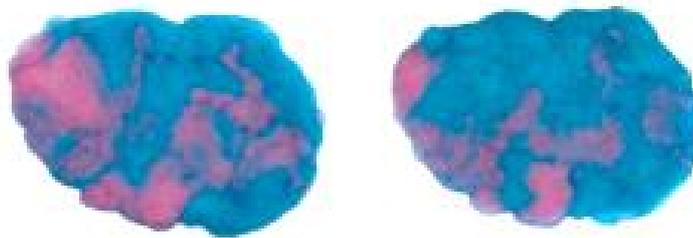


Figura 39 - Soggetto 2: 58 anni, ♀, salute orale: buona, 23 elementi dentari

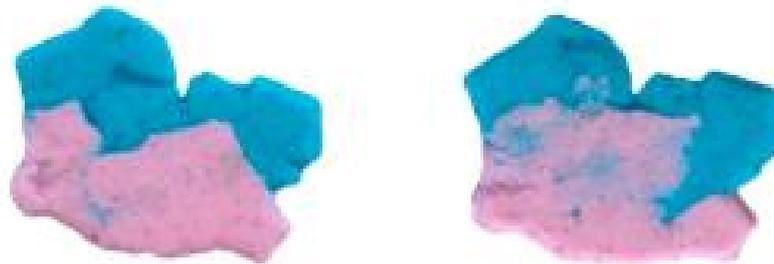


Figura 40 - Soggetto 3: 86 anni, ♀, salute orale: scarsa, 8 elementi masticanti

1.4 Conclusioni e prospettive future

Questo studio conferma l'utilità dell'implementazione di sistemi intelligenti nella pratica clinica odontoiatrica. Il maggior utilizzo dell'intelligenza artificiale, senz'altro favorito dalla recente pandemia di COVID – 19 e da un miglior imaging radiografico, si è dimostrato un ausilio diagnostico importante in tutte le specialità odontoiatriche: ortodonzia, chirurgia orale e maxillo-facciale, odontoiatria restaurativa, endodonzia, parodontologia, patologia orale, odontoiatria forense e protesi dentaria. Bisogna sottolineare, però, che tutti i sistemi citati sono attualmente ancora in fase di sviluppo. Anche l'odontoiatria si sta quindi

avvalendo dell'intelligenza artificiale, nonostante l'acquisizione dei Big Data dentali sia avvenuta in ritardo rispetto ad altre discipline. In un futuro prossimo sarà senz'altro parte integrante della pratica clinica dei dentisti, aiutandoli nella diagnosi, nella pianificazione e nell'esecuzione del trattamento, aumentando il tasso di successo terapeutico e diminuendo il margine di errore.

Lo sviluppo di un software di Intelligenza Artificiale per valutare la funzione masticatoria dei pazienti potrebbe essere in grado di diagnosticare precocemente disfunzioni e deficit masticatori, riducendo l'insorgenza di numerose patologie associate ad essi.

L'intercettazione della disfunzione masticatoria rientra anche nell'approccio multidisciplinare "Healthy Aging" promosso dall'OMS: lo sviluppo di questi software intelligenti per la valutazione della masticazione permette di monitorare il paziente ed evitare l'insorgenza o l'aggravarsi di patologie sistemiche, rappresentando uno strumento strategico vincente nell'assistenza dei pazienti anziani.

I risultati di questo studio sono rivolti principalmente al miglioramento, in termini di accuratezza ed efficienza, del processo di presa in carico del paziente, contribuendo al raggiungimento di migliori outcomes terapeutici e ad un aumento della qualità della cura dei pazienti.

Il processo di trasformazione digitale che sta interessando tutto il mondo porterà all'utilizzo quotidiano dei sistemi intelligenti nella pratica clinica, importanti modelli di supporto nel mantenimento della salute orale e per il professionista. Bisogna sottolineare, infine, che l'implementazione dell'intelligenza artificiale non potrà mai sostituire completamente il ruolo dell'odontoiatra: questo date le caratteristiche uniche del rapporto paziente-medico, che non possono essere replicate dalle macchine.

Bibliografia

1. *"Critical questions for Big Data"*. Boyd, Danah e Crawford, Kate. 2012, "Information, Communication & Society".
2. *"The Economist"*. 06 05 2017.
3. *"Intelligenza Artificiale e Big Data in ambito medico: prospettive, opportunità, criticità"*. Musacchio, N., et al. 3, 2018, JAMD, Vol. 21.
4. De Mauro, Andrea. *"Big Data Analytics: Analizzare ed interpretare dati con il Machine Learning"*. s.l. : Apogeo Editore, 2019.
5. *"A formal definition of Big Data based on its essential features"*. De Mauro, A, Greco, M e Grimaldi, M. 2016, "Library Review", Vol. 65, p. 122 - 135.
6. *"A matter of trust"*. Laursen, Lucas. 18 10 2018, Nature, Vol. 562, p. S62 - S63.
7. Russell, Stuart e Norving, Peter. *"Artificial Intelligence: A Modern Approach"*. s.l. : Pearson, 2021.
8. *"Developments, application, and performance of artificial intelligence in dentistry - A systematic review"*. Khanagar, et al. 01 2021, Journal of Dental Sciences.
9. Nilsson, Nils J. *"Intelligenza Artificiale"*. s.l. : Apogeo Editore, 2002. p. 512.
10. Poggi, A. e S., Cagnoni. Università degli Studi di Parma. *"Intelligenza artificiale"*. [Online] 2003.
http://www.ce.unipr.it/people/cagnoni/didattica/intart/lucidi/introduzione_2003.pdf.
11. Barberis, Federico. *"Intelligenza artificiale e Machine Learning: il manuale per principianti più completo per scoprire il funzionamento delle tecnologie moderne"*. s.l. : Kindle, 2020.
12. *Artificial Intelligence in the Diagnosis of Oral Diseases: Applications and Pitfalls*. al, Patil et. 2022, Diagnostics.
13. *"Artificial Intelligence Techniques: Analysis, Application, and Outcome in Dentistry - A Systematic Review"*. Ahmed, Naseer e al., et. 2021, Biomed research international .
14. www.intelligenzaartificiale.it. www.intelligenzaartificiale.it. [Online]
<https://www.intelligenzaartificiale.it/deep-learning/>.
15. *"Big Data in Science and Healthcare: A Review of Recent Literature and Perspectives"*. Hansen, MM., et al. 15 08 2014, Yearbook of Medical Informatics, p. 21-26.
16. *"Impact of Big Data on oral health outcomes"*. Nanayakkara, S., Zhou, X. e Spallek, H. 25 07 2019, Oral Diseases, p. 1245-1252.
17. *"Finding the missing link for biomedical data"*. Weber, G. M., Mandl, K. D. e Kohane, I. S. 2014, Journal of American Medical Association, p. 2479-2480.
18. *"The National Institutes of Health's Big Data to Knowledge (BD2K) initiative: Capitalizing on biomedical big data"*. Margolis, R., et al. 2014, Journal of the American Medical Informatics Association, p. 957-958.
19. *"The FAIR Guiding Principles for scientific data management and stewardship"*. Wilkinson, M. D., et al. 2016, Scientific data.
20. *"Time to use Big Data for quality improvement"*. Bach, J., et al. 2017, Hospital Peer Review.
21. *"Challenges and Opportunities of Big Data in Health Care: A Systematic Review"*. CS., Kruse, et al. 2016, JMIR Med Inform.
22. *"Accurate and dynamic predictive model for better prediction in medicine and healthcare"*. Alanzi, H., et al. 2017, Journal of Medical Science.
23. *"Big Data and Machine Learning in Health care"*. Beam, AL. e IS., Kohane. 12 03 2018, Journal of American Medical Association, p. E1 - E2.
24. *"P4 Medicine: how systems medicine will transform the healthcare sector and society"*. Flores, Mauricio, et al. 2013, Future Medicine.

25. *"Systems biology and P4 Medicine: past, present and future"*. Hood, L. 2013, Rambam Maimonides Medical Journal.
26. *"Two ways of Knowing: Big Data and Evidence - Based Medicine"*. Sim, I. 2016, Ann Intern Med.
27. *"Secondary analysis of electronic databases: potentials and limitations"*. Asghari, S. e Mahdavian, M. 2013, Diabetologia Journal.
28. *"Automated classification of Circulating Tumor Cells and the Impact of Interobserver Variability on Classifier Training and Performance"*. Svensson, CM., Hubler, R. e Figge, MT. 2015, J Immunol Res.
29. *"Intelligible models for healthcare: predicting pneumonia risk and hospital 30-day readmission"*. Caruana, R., et al. Switzerland : Springer International Publishing AG, 2015. Proceedings of the 21th ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining. p. 1721 - 1730.
30. *"Translating Artificial Intelligence Into Clinical Care"*. Beam, AL. e Kohane, IS. 2016, JAMA, p. 2368-2369.
31. *"Data, Data everywhere: the challenges of personalised medicine"*. Armstrong, S. 11 10 2017, BMJ, p. 359.
32. *"Show us the data: why clinical outcomes matter"*. Cross, M. 2022, BMJ.
33. *"Implementing Machine Learning in Health Care - Addressing Ethical Challenges"*. Char, DS., Shah, NH. e Magnus, D. 2018, N Engl J Med, p. 981 - 983.
34. *"HIPAA and Protecting Health Information in the 21st Century"*. Cohen, IG. e Mello, MM. 2018, JAMA, p. 231 - 232.
35. *"Predicting the Future: Big Data, Machine Learning and Clinical Medicine"*. Obermeyer, Z. e Emanuel, E. J. 19 9 2016, N Engl J Med, p. 1216 - 1219.
36. *"Preparing a New Generation of Clinicians for the Era of Big Data"*. Moskowitz, A., et al. 2015, Harv Med Stud Rev, p. 24 - 27.
37. *"Unintended Consequences of Machine Learning in Medicine"*. Cabitza, F., Rasoini, R. e Gensini, GF. 2017, JAMA, p. 517 - 518.
38. *"Evidence Based Medicine - New Approaches and Challenges"*. Masic, I., Miokovic, M. e Muhamedagic, B. 2008, Acta Informatica Medica, p. 219-225.
39. *"Machine Learning and Evidence - Based Medicine"*. Scott, IA. 2018, Ann Intern Med, p. 44 - 46.
40. *"Transforming Health Care through Digital Revolutions"*. Sriram, Ram D. e Subrahmanian, Eswaran. 2020, J. Indian Inst. Sci.
41. Waliji, et al. *"BigMouth: A multi - institutional dental data. Journal of the American Medical Informatics Association. 2014, p. 1136 - 1140.*
42. UTHHealth. BigMouth - Dental Data Repository. <https://bigmouth.uth.edu>. [Online] 2012. <https://bigmouth.uth.edu>.
43. Chauhan, et al. *"Adoption of electronic dental records: examining the influence of practice characteristics on adoption in one state"*. *Applied Clinical Informatics*. 2018, p. 635 - 645.
44. Kalenderian, Halamka e Spallek. *"An EHR with teeth"*. *Applied Clinical Informatics*. 2016, p. 425.
45. *"Dentistry and Interoperability"*. Rajkumar, Muzoora e Thun. 2022, Journal of Dental Research, Vol. 101, p. 1258 - 1262.
46. Spallek, Johnson e Kerr. *"Costs of Health IT: Beginning to Understand the Financial Impact of a Dental School EHR"*. *Journal of Dental Education*. 2014.
47. *"Making sense of our digital medicine Babel"*. Lancet. 27 10 2018, The Lancet.
48. *"Point-of-care oral-based diagnostics"*. Hart, et al. 11 2011, Oral Diseases, p. 745-752.

49. *"Mobile oral health technologies based on saliva"*. Meagher e Kousvelari. 2018, *Oral Diseases*, p. 194 - 197.
50. *"A simple and compact smartphone accessory for quantitative chemiluminescence-based lateral flow immunoassay for salivary cortisol detection"*. Zangheri, et al. 15 02 2015, *Biosens Bioelectron*, p. 63 - 64.
51. *"A smartphone-based diagnostic platform for rapid detection of Zika, chikungunya, and dengue viruses"*. Priye, A., Bird, S. W., Light, Y. K., Ball, C. S., Negrete, O. A., & Meagher, R. J. 2017, *Scientific Reports*.
52. *"Automated low-cost smartphone-based lateral flow saliva test reader for drugs-of-abuse detection"*. Carrio, A., Sampedro, C., Sanchez-Lopez, J. L., Pimienta, M., & Campoy, P. 2015, *Sensors (Basel)*.
53. *"User Perception of Facebook App Data Access: A Comparison of Methods and Privacy Concerns"*. Mauriello, J. Golbeck e M.L. 2014, tech. report University of Maryland.
54. Research, TRUSTe. *"Internet of Things Industry Brings Data Explosion, but Growth Could Be Impacted by Consumer Privacy Concerns"*. www.truste.com/blog/2014/05/29/internet-of-things-industry-brings-data-explosion-but-growth-could-be-impacted-by-consumer-privacy-concerns. 29 05 2014.
55. *Medical Internet of Things and Big Data in Healthcare*. DV., Dimitrov. 22 07 2016, *Healthc Inform Res.* , p. 156 - 163.
56. *"How did we do? An investigation into the suitability of patient questionnaires (PREMs and PROMs) in three primary care oral surgery practices"*. Gerrard, G., Jones, R., & Hierons, R. 2017, *British Dental Journal*.
57. *"Integrating oral health and primary care in the changing health care landscape"*. Atchison, K. A., & Weintraub, J. A. 2017, *North Carolina Medical Journal*, p. 406 - 409.
58. FDI, World Dental Federation. *Optimal oral health through inter-professional education and collaborative practice*. https://www.fdiworldddental.org/sites/default/files/media/news/collaborative-practice_digital.pdf. 2015.
59. *"The Use of Artificial Intelligence in Dentistry Practices"*. Miloglu O, Guller MT, Turanlı Tosun Z. 12 2022, *Eurasian J Med*, p. 34-42.
60. *Special Issue "Artificial Intelligence in Oral Health"*. JH, Lee. 08 2022, *Diagnostics (Basel)*.
61. *"Applications of artificial intelligence in dentistry: A comprehensive review"*. Carrillo-Perez F, Pecho OE, Morales JC, Paravina RD, Della Bona A, Ghinea R, Pulgar R, Pérez MDM, Herrera LJ. 01 2022, *J Esthet Restor Dent.* , p. 259-280.
62. *"Artificial Intelligence in Dentistry—Narrative Review"*. Ossowska, A., Kusiak, A. e Świetlik, D. 2022, *Int. J. Environ. Res. Public Health*.
63. *Advancements in "Dentistry with Artificial Intelligence: Current Clinical Applications and Future Perspectives"*. Fatima A, Shafi I, Afzal H, Díez IT, Lourdes DRM, Breñosa J, Espinosa JCM, Ashraf I. 31 10 2022, *Healthcare (Basel)*.
64. *"Artificial Intelligence in Dentistry: Chances and Challenges"*. Schwendicke F, Samek W, Krois J. 07 2020, *J Dent Rest*, p. 769 - 774.
65. *"Where Is the Artificial Intelligence Applied in Dentistry? Systematic Review and Literature Analysis"*. Thurzo A, Urbanová W, Novák B, Czako L, Siebert T, Stano P, Mareková S, Fountoulaki G, Kosnáčová H, Varga I. 08 07 2022, *Healthcare (Basel)*.
66. *"Discussion paper: National strategy for Artificial Intelligence"*. Aayog, NI. 2018, Vol. 1.
67. *"Emergence of Artificial Intelligence in Dentistry: Are Clinicians Replaceable?"*. Duggal, R. 13 07 2022, *Contemp Clin Dent.*, p. 195 - 196.

68. *"Artificial intelligence versus clinicians"*. Rampton, V. 03 04 2020, BMJ.
69. *"Artificial intelligence versus clinicians: systematic review of design, reporting standards, and claims of deep learning studies"*. Nagendran M, Chen Y, Lovejoy CA, Gordon AC, Komorowski M, Harvey H, Topol EJ, Ioannidis JPA, Collins GS, Maruthappu M. 25 03 2020, BMJ.
70. *"Patients' Perspectives on Artificial Intelligence in Dentistry: A Controlled Study"*. Kosan E, Krois J, Wingefeld K, Deuter CE, Gaudin R, Schwendicke F. 12 04 2022, J Clin Med.
71. *"Trust in Automation: Designing for Appropriate Reliance"*. Lee J.D., See K.A. 2004, Hum. Factors.
72. *"Do patients trust computers?"*. Promberger M., Baron J. 2006, J. Behav. Decis. Mak.
73. *"Drivers, opportunities and best practice for sustainability in dentistry: A scoping review"*. Martin N, Sheppard M, Gorasia G, Arora P, Cooper M, Mulligan S. 09 2021, J Dent. .
74. *The implementation of artificial intelligence in dentistry could enhance environmental sustainability*. Hsu LP, Huang YK, Chang YC. 17 04 2022, J Dent Sci., p. 1081 - 1082.
75. *Artificial intelligence for sustainable oral healthcare*. Ducret M, Mörch CM, Karteva T, Fisher J, Schwendicke F. 12 2022, J Dent. .
76. *Learning the invisible: a hybrid deep learning-shearlet framework for limited angle computed tomography*. Bubba TA, Kutyniok G, Lassas M, März M, Samek W, Siltanen S, Srinivasan V. 2019, Inverse Probl.
77. Regezi, Sciubba e Jordan. *"Patologia orale: correlazioni clinico patologiche"*. s.l. : Antonio Delfino Editore, 2021.
78. *Application and Performance of Artificial Intelligence Technology in Oral Cancer Diagnosis and Prediction of Prognosis: A Systematic Review*. Khanagar, S.B., et al. 2021, Diagnostics.
79. *A smart tele-cytology point-of-care platform for oral cancer screening*. Sunny, S., et al. 2019, PLoS ONE.
80. *Computer-assisted medical image classification for early diagnosis of oral cancer employing deep learning algorithm*. Jeyaraj PR, Samuel Nadar ER. 15 04 2019, J Cancer Res Clin Oncol. .
81. *Point-of-care, smartphone-based, dual-modality, dual-view, oral cancer screening device with neural network classification for low-resource communities*. . Uthoff RD, Song B, Sunny S, Patrick S, Suresh A, Kolar T, Keerthi G, Spires O, Anbarani A, Wilder-Smith P, Kuriakose MA, Birur P, Liang R. 5 12 2018, PLoS One. .
82. *Principal component analysis and artificial neural network analysis of oral tissue fluorescence spectra: Classification of normal premalignant and malignant pathological conditions*. Nayak, G.S., et al. 2006, Biopolymers.
83. *An enhanced histopathology analysis: An AI-based system for multiclass grading of oral squamous cell carcinoma and segmenting of epithelial and stromal tissue*. Musulin, J., et al. 2021, Cancers.
84. *Review of Deep Learning Classification Method to Detect and Diagnose the Cancer Regions in Oral MRI Images*. Kirubabai, M.P. e Arumugam, G. 2021, Med. Legal Update.
85. *Pretreatment Identification of Head and Neck Cancer Nodal Metastasis and Extranodal Extension Using Deep Learning Neural Networks*. . Kann, B.H., et al. 2018, Sci. Rep.

86. *Comparison of supervised machine learning classification techniques in prediction of locoregional recurrences in early oral tongue cancer.* Alabi, R.O., et al. 2020, Int. J. Med. Inform.
87. *Oral Cancer Prediction Using Gene Expression Profiling and Machine Learning.* Shams, W.K. e Htike, Z.Z. 2017, Int. J. Appl. Eng. Res. .
88. *Machine learning and treatment outcome prediction for oral cancer.* Chui e al., et. 2020, J. Oral Pathol. Med.
89. *The Application of Data Mining Techniques to Oral Cancer Prognosis.* Tseng e al., et. 2015, J. Med. Syst.
90. *he use of artificial intelligence to identify people at risk of oral cancer: Empirical evidence in Malaysian university.* Rosma, M.D., et al. s.l. : 2010, Int. J. Sci. Res. Educ.
91. *Differential diagnosis of ameloblastoma and odontogenic keratocyst by machine learning of panoramic radiographs.* Liu, Z., et al. 2021, Int. J. Comput. Assist. Radiol. Surg.
92. *Development and validation of a magnetic resonance imaging-based machine learning model for TMJ pathologies.* . Orhan, K., et al. 2021, BioMed Res. Int.
93. *Performance of deep learning object detection technology in the detection and diagnosis of maxillary sinus lesions on panoramic radiographs.* Kuwana, R., et al. 2020, Dentomaxillofac. Radiol.
94. *Application and performance of artificial intelligence technology in forensic odontology - A systematic review.* Khanagar SB, Vishwanathaiah S, Naik S, A Al-Kheraif A, Devang Divakar D, Sarode SC, Bhandi S, Patil S. 02 2021, Leg Med (Tokyo).
95. *ite mark identification using neural networks: A preliminary study.* J.S. P.M. Mahasantipiya, U. Yeesarapat, T. Suriyadet, T.Thaiupathump. 2011, Proc. Int. MultiConference Eng. Comput. Sci., Hong Kong,.
96. *Use of artificial neural networks for mandibular morphology prediction through craniomaxillar variables.* T.C.N. Sandoval, G.P. Sonia Victoria, F.A. Gonzalez, A.J. Robinson, C.I. Contreras. 2016, Univ. Odontol Bogotá.
97. *Automation of gender determination in human canines using artificial intelligence.* F. Fidya, B. Priyambadha. 2018, Dent. J.
98. *Artificial neural network for gender determination using mandibular morphometric parameters: A comparative retrospective study.* V.Patil, R.Vineetha,S.Vatsa,D.K.Shetty,A.Raju,N.Naik,N.Malarout. 2020, Cogent Eng.
99. *Anautomatedtechnique to stage lower third molar development on panoramic radiographs for age estimation: a pilot study.* J.DeTobel, P.Radesh,D.Vandermeulen,P.W.Thevissen. 2017, J. Forensic Odontostomatol. 2.
100. *Deep Learning-Based Prediction of Paresthesia after Third Molar Extraction: A Preliminary Study.* Kim, B.S., et al. 2021, Diagnostics.
101. *Predicting postoperative facial swelling following impacted mandibular third molars extraction by using artificial neural networks evaluation.* Zhang W, Li J, Li Z, et al. 2018, Sci Rep.
102. *Dentronics: Towards robotics and artificial intelligence in dentistry.* . Grischke J, Johannsmeier L, Eich L, Griga L, Haddadin S. 06 2020, Dent Mater. .
103. *Efficacy of deep convolutional neural network algorithm for the identification and classification of dental implant systems, using panoramic and periapical radiographs: A pilot study.* Lee JH, Jeong SN. 2020, Medicine (Baltimore).
104. *Prediction of individual implant bone levels and the existence of implant “phenotypes”.* . Papantonopoulos G, Gogos C, Housos E, Bountis T, Loos BG. 2017, Clin Oral Implants Res.

105. *Uncertainty optimization of dental implant based on finite element method, global sensitivity analysis and support vector regression.* . Li H, Shi M, Liu X, Shi Y. 2019, Proc Inst Mech Eng H .
106. *Rapid identification of elastic modulus of the interface tissue on dental implants surfaces using reduced-basis method and a neural network.* . Zaw K, Liu GR, Deng B, Tan KB. 2009, J Biomech .
107. *Design of patient specific dental implant using FE analysis and computational intelligence techniques.* . Roy S, Dey S, Khutia N, Roy Chowdhury A, Datta S. 2018, Appl Soft Comput .
108. *Artificial intelligence applications in implant dentistry: A systematic review.* . Revilla-León M, Gómez-Polo M, Vyas S, Barmak BA, Galluci GO, Att W, Krishnamurthy VR. 2023, J Prosthet Dent .
109. *Dental caries diagnosis in digital radiographs using back-propagation neural network.* Geetha, V., Aprameya, K.S. e Hinduja, D.M. 2020, Health Inf. Sci. Syst.
110. *Development of artificial neural network model for prediction of post-streptococcus mutans in dental caries.* . Javed, S., et al. 2020, Comput. Methods Programs Biomed.
111. *Designing of a computer software for detection of approximal caries in posterior teeth.* Valizadeh S, Goodini M, Ehsani S, Mohseni H, Azimi F, Bakhshandeh H. 2015, Iran J Radiol.
112. *An artificial multilayer perceptron neural network for diagnosis of proximal dental caries.* Devito KL, de Souza Barbosa F, Felipe Filho WN. 2008, Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod .
113. *Classification of reflected signals from cavitated tooth surfaces using an artificial intelligence technique incorporating a fiber optic displacement sensor.* . Rahman HA, Harun SW, Arof H, Irawati N, Musirin I, Ibrahim F, Ahmad H. 05 2014, J Biomed Opt.
114. *Construction of a dental caries prediction model by data mining.* . Tamaki Y, Nomura Y, Katsumura S, Okada A, Yamada H, Tsuge S, et al. 2009, J Oral Sci .
115. *Application of neural network technologies in the dental caries forecast.* . Udod OA, Voronina HS, Ivchenkova OY. 2020, Wiad Lek.
116. *Factors for post-operative sensitivity in dental caries treatment according to practicing dentists- application of network analysis.* Vladimirov SB, Manchorova NA, Keskinova DA. 2006, Folia Med (Plovdiv).
117. *Modelling the longevity of dental restorations by means of a CBR system.* . Aliaga IJ, Vera V, De Paz JF, García AE, Mohamad MS. 2015, Biomed Res Int.
118. *An artificial intelligence system using machine-learning for automatic detection and classification of dental restorations in panoramic radiography.* Abdalla-Aslan, R., et al. 2020, Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. .
119. *Artificial Intelligence for the Computer-aided Detection of Periapical Lesions in Cone-beam Computed Tomographic Images.* Setzer, F.C., et al. 2020, J. Endod, p. 987 - 993.
120. *Evaluation of artificial intelligence for detecting periapical pathosis on cone-beam computed tomography scans.* Orhan, K., et al. s.l. : 2020, Int. Endod. J., p. 680 - 689.
121. *Deep Learning for the Radiographic Detection of Apical Lesions.* . Ekert T, Krois J, Meinhold L, Elhennawy K, Emara R, Golla T, Schwendicke F. 2019, J Endod.
122. *Machine classification of dental images with visual search.* Carmody DP, McGrath SP, Dunn SM, van der Stelt PF, Schouten E. 2001, Acad Radiol.
123. *Application of computer-aided image interpretation to the diagnosis of periapical bone lesions.* Mol A, van der Stelt PF. 1992, Dentomaxillofac Radiol.
124. *Noninvasive differential diagnosis of dental periapical lesions in cone-beam CT scans.* Okada K, Rysavy S, Flores A, Linguraru MG. s.l. : Med Phys. , 2015.

125. *Evaluation of an artificial intelligence system for detecting vertical root fracture on panoramic radiography.* Fukuda M, Inamoto K, Shibata N, Ariji Y, Yanashita Y, Kutsuna S, Nakata K, Katsumata A, Fujita H, Ariji E. 2020, Oral Radiol.
126. *Automatic quantification framework to detect cracks in teeth .* Shah H, Hernandez P, Budin F, et al. 2018, oc SPIE Int Soc Opt Eng.
127. *A new approach for locating the minor apical foramen using an artificial neural network.* Saghiri MA, Asgar K, Boukani KK, et al. 2012, Int Endod J.
128. *The reliability of artificial neural network in locating minor apical foramen: a cadaver study. .* Saghiri MA, Garcia-Godoy F, Gutmann JL, Lotfi M, Asgar K. 2012, J Endod.
129. *A deep-learning artificial intelligence system for assessment of root morphology of the mandibular first molar on panoramic radiography.* Hiraiwa T, Ariji Y, Fukuda M, et al. 2019, Dentomaxillofac Radiol. .
130. *Artificial intelligence for fast and accurate 3-dimensional tooth segmentation on cone-beam computed tomography. .* Lahoud P, EzEldeen M, Beznik T, Willems H, Leite A, Van Gerven A, Jacobs R. 2021, J Endod. .
131. *Retreatment Predictions in Odontology by means of CBR Systems.* Campo L, Aliaga IJ, De Paz JF, García AE, Bajo J, Villarubia G, Corchado JM. 2016, Comput Intell Neurosci. .
132. *Neuro-fuzzy method for predicting the viability of stem cells treated at different time-concentration conditions.* Bindal P, Bindal U, Lin CW, et al. 2017, Technol Health Care.
133. *Artificial intelligence applications in restorative dentistry: A systematic review.* Revilla-León M, Gómez-Polo M, Vyas S, Barmak AB, Özcan M, Att W, Krishnamurthy VR. 2022, J Prosthet Dent. .
134. *EFP Workshop Participants and Methodological Consultants. Treatment of stage I-III periodontitis-The EFP S3 level clinical practice guideline.* Sanz M, Herrera D, Kerschull M, Chapple I, Jepsen S, Beglundh T, Sculean A, Tonetti MS. 07 2020, J Clin Periodontol.
135. *Automatic Dental Plaque Segmentation Based on Local-to-Global Features Fused Self-Attention Network.* Li S, Guo Y, Pang Z, Song W, Hao A, Xia B, Qin H. 26 05 2022, IEEE J Biomed Health Inform. , p. 2240 - 2251.
136. *A gingivitis identification method based on contrast-limited adaptive histogram equalization, gray-level co-occurrence matrix, and extreme learning machine. .* Li, W., et al. 2019, nt. J. Imaging Syst. Technol.
137. *Deep learning for the radiographic detection of periodontal bone loss. .* Krois, J., et al. 2019, Sci.Rep.
138. *Alveolar bone-loss area localization in periodontitis radiographs based on threshold segmentation with a hybrid feature fused of intensity and the H-value of fractional Brownian motion model.* Lin, P., et al. 2015, , Comput. Methods Progr. Biomed.
139. *Use of the deep learning approach to measure alveolar bone level. .* Lee, C.T., et al. 2022, J. Clin. Periodontol.
140. *DeNTNet: Deep Neural Transfer Network for the detection of periodontal bone loss using panoramic dental radiographs.* Kim, J., et al. 2019, Sci. Rep.
141. *Alveolar Bone Segmentation in Intraoral Ultrasonographs with Machine Learning. .* Nguyen, K., et al. 2020, J. Dental Res.
142. *Duong, D.Q., et al. Fully Automated Segmentation of Alveolar Bone Using Deep Convolutional Neural Networks from Intraoral Ultrasound Images. In Proceedings of the 2019 41st Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). Berlino : s.n., 23 - 27 07 2019.*

143. Moran, M.B.H., et al. On using convolutional neural networks to classify periodontal bone destruction in periapical radiographs. *In Proceedings of the 2020 IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine (BIBM)*. Seoul : s.n., 16 - 19 12 2020.
144. *Anatomically constrained deep learning for automating dental CBCT segmentation and lesion detection*. Zheng, Z., et al. 2020, *EEE Trans. Autom. Sci. Eng.*
145. *Artificial Intelligence in Teledentistry*. . Batra P, Tagra H, Katyal S. 30 09 2022, Discoveries (Craiova).
146. *Artificial neural networks for the diagnosis of aggressive periodontitis trained by immunologic parameters*. Papanonopoulos, G., et al. 2014, *PLoS ONE*.
147. Li, H., et al. Automatic and interpretable model for periodontitis diagnosis in panoramic radiographs. . *In Proceedings of the International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*. Lima, Perú : s.n., 4 - 8 10 2020.
148. *Periodontitis risk assessment using two artificial neural network algorithms—A comparative study*. Shankarapillai, R., et al. 2012, *Int. J. Dental Clin.*
149. *MORAL: An MHealth Model for Inferring Oral Hygiene Behaviors in-the-Wild Using Wrist-Worn Inertial Sensors*. . Akther, S., et al. 2019, *Proc. ACM Interact. Mob. Wearable Ubiquitous Technol.* .
150. *A comparative clinical study of extrinsic tooth stain removal with two electric toothbrushes [Braun D7 and D9] and a manual brush*. Grossman E, Cronin M, Dembling W, Proskin H. 2006, *Am J Dent*.
151. Huang e Lin. Toothbrushing Monitoring using Wrist Watch. *In Proceedings of the 14th ACM Conference on Embedded Network Sensor Systems CD-ROM*. ACM. 2016.
152. *LumiO: A Plaque-aware Toothbrush*. Yoshitani, Ogata e Yatani. 2016, *UbiComp*.
153. *Artificial intelligence models for diagnosing gingivitis and periodontal disease: A systematic review*. Revilla-León M, Gómez-Polo M, Barmak AB, Inam W, Kan JYK, Kois JC, Akal O. 14 03 2022, *J Prosthet Dent*.
154. *An evaluation of cellular neural networks for the automatic identification of cephalo- metric landmarks on digital images*. . Leonardi R, Giordano D, Maiorana F. 2009, *J Biomed Biotechnol* .
155. *Paraconsistent artificial neural network as auxiliary in cephalometric diagnosis*. Mario MC, Abe JM, Ortega NR, Del Santo Jr M. 2010, *Artif Organs*.
156. *Automated identification of cephalometric landmarks: Part 1-Comparisons between the latest deep-learning methods YOLOV3 and SSD*. Park JH, Hwang HW, Moon JH, et al. 2019, *Angle Orthod*.
157. *Artificial neural network modeling for deciding if extractions are necessary prior to orthodontic treatment*. Xie X, Wang L, Wang A. 2010, *Angle Orthod*.
158. *New approach for the diagnosis of extractions with neural network machine learning*. . Jung SK, Kim TW. 2016, *Am. J Orthod Dentofacial Orthop*.
159. *Deep learning and artificial intelligence for the determination of the cervical vertebra maturation degree from lateral radiography*. Makaremi M, Lacaule C, Mohammad-Djafari A. 2019, *Entropy*.
160. *Usage and comparison of artificial intelligence algorithms for determination of growth and development by cervical vertebrae stages in orthodontics*. . Kök H, Acilar AM, İzgi MS. 15 11 2019, *Prog Orthod*. .
161. *Bayesian-based decision support system for assessing the needs for orthodontic treatment*. B. Thanathornwong. 2018, *Healthc Inform Res*.
162. *Orthodontic treatment planning based on artificial neural networks*. Li P, Kong D, Tang T, et al. 2019, *Sci Rep*.

163. *Improving the video imaging prediction of postsurgical facial profiles with an artificial neural network.* . Lu C, Ko EW, Liu L. 2009, J Dent Sci.
164. *Applying artificial intelligence to assess the impact of orthognathic treatment on facial attractiveness and esti- mated age.* . Patcas R, Bernini DAJ, Volokitin A, Agustsson E, Rothe R, Timofte R. 2019, nt J Oral Maxillofac Surg.
165. *Prediction of Class III treatment outcomes through orthodontic data mining.* Auconi, P., et al. 2014, Eur. J. Orthod., p. 257–267.
166. *Scope and performance of artificial intelligence technology in orthodontic diagnosis, treatment planning, and clinical decision-making - A systematic review.* Khanagar SB, Al-Ehaideb A, Vishwanathaiah S, Maganur PC, Patil S, Naik S, Baeshen HA, Sarode SS. 2021, J Dent Sci.
167. *Evaluation of a novel computer color matching system based on the improved back-propagation neural network model.* Wei J, Peng M, Li Q, Wang Y. 2018, J Prosthodont.
168. *Efficiency of a mathematical model in generating CAD/CAM-partial crowns with natural tooth morphology.* Ender A, Mörmann WH, Mehl A. 2011, Clin Oral Investig.
169. *Comparison of bigenerically reconstructed and waxed-up complete occlusal surfaces with respect to the original tooth morphology.* . Kollmuss M, Jakob FM, Kirchner HG, Ilie N, Hickel R, Huth KC. 2013, Clin Oral Investig.
170. . *Fully automatic CAD design of the occlusal morphology of partial crowns compared to dental technicians' design.* . Litzenburger AP, Hickel R, Richter MJ, Mehl AC, Probst FA. 2013, Clin Oral Investig.
171. *Biogenic tooth: a new mathematical representation for tooth morphology in lower first molars.* Mehl A, Blanz V, Hickel R. 08 2005, Eur J Oral Sci.
172. *Three-dimensional computer vision for tooth restoration.* . Paulus D, Wolf M, Meller S, Niemann H. 1999, Med Image Anal.
173. *Personalized design technique for the dental occlusal surface based on conditional generative adversarial networks.* Yuan F, Dai N, Tian S, Zhang B, Sun Y, Yu Q, Liu H. 2020, Int J Numer Method Biomed Eng.
174. *New procedure for fully automatic occlusal surface reconstruction by means of a bigeneric tooth model.* Mehl A, Blanz V. 01 2005, Int J Comput Dent. .
175. *Single-Tooth Modeling for 3D Dental Model.* Yuan, et al. 2010, Int J Biomed Imaging.
176. *The extraction method of tooth preparation margin line based on S-Octree CNN.* Zhang B, Dai N, Tian S, Yuan F, Yu Q. 2019, Int J Numer Method Biomed Eng.
177. *An expert system for analysis of casting failures.* JR. Mackert. 1988, Int J Prosthodont.
178. *Development of an expert system for the simulation model for casting metal substructure of a metal-ceramic crown design.* . Matin I, Hadzistevic M, Vukelic D, Potran M, Brajlilh T. 2017, Comput Methods Programs Biomed.
179. *Prediction of facial defor- mation after complete denture prosthesis using BP neural network.* Cheng C, Cheng X, Dai N, Jiang X, Sun Y, Li W. 2015, Comput Biol Med.
180. *Logic-based integrity constraints and the design of dental prostheses.* Hammond P, Davenport JC, Fitzpatrick FJ. 1993, Artif Intell Med.
181. *The acquisition and validation of removable partial denture design knowledge. I. Methodology and overview.* . Davenport JC, Hammond P. 1996, J Oral Rehabil.
182. *The acquisition and validation of removable partial denture design knowledge. II. Design rules and expert reaction.* . Davenport JC, Hammond P, de Mattos MG. 1996, J Oral Rehabil .

183. *Microcomputer-aided removable partial denture design*. . Beaumont AJ Jr, Bianco HJ Jr. 1989, J Prosthet Dent.
184. *Microcomputer-aided removable partial denture design: The next evolution*. Beaumont AJ, Jr. 1989, J Prosthet Dent.
185. *Computer-aided learning in prosthodontics*. Telford AD, Harrison A, Huggett R, Longstaffe JA, Whittlestone M. 1989, Int J Prosthodont.
186. *Computer assisted design guide for removable partial denture frameworks*. . Wicks RR, Pennell ME. 1990, Trends Tech Contemp Dent Lab.
187. *Combining biometric and symbolic models for customized, automated prosthesis design*. . Modgil S, Hutton TJ, Hammond P, Davenport JC. 2002, Artif Intell Med.
188. *Automatic drawing of customized removable partial denture diagrams based on textual design for the clinical decision support system*. . Chen Q, Lin S, Wu J, Lyu P, Zhou Y. 2020, J Oral Sci.
189. *A system for designing removable partial dentures using artificial intelligence. Part 1. Classification of partially edentulous arches using a convolutional neural network*. Takahashi T, Nozaki K, Gonda T, Ikebe K. 2021, J Prosthodont Res.
190. Castellani. *Elementi di occlusione*. s.l. : Martina, 1998.
191. Manzoni, Diego e Scarnati, Eugenio. *Fisiologia orale e dell'apparato stomatognatico*. s.l. : edi - ermes, 2007.
192. *Determinants of masticatory performance in dentate adults*. Hatch JP, Shinkai RS, Sakai S, Rugh JD, Paunovich ED. 2001, Arch Oral Biol. .
193. *Association between functional tooth units and chewing ability in older adults: a systematic review*. . Naka O, Anastassiadou V, Pissiotis A. 2014, Gerodontology. .
194. *Masticatory performance, maximum occlusal force, and occlusal contact area in patients with bilaterally missing molars and distal extension removable partial dentures*. . Aras K, Hasanreisoglu U, Shinogaya T. 2009, Int J Prosthodont. .
195. *Impact of prosthodontic rehabilitation on the masticatory performance of partially dentate older patients: Can it predict nutritional state? Results from a RCT*. . Wallace S, Samietz S, Abbas M, McKenna G, Woodside JV, Schimmel M. 2018, J Dent. .
196. *How dentition status and masticatory function affect nutrient intake*. Krall E, Hayes C, Garcia R. 1998, J Am Dent Assoc.
197. *The effect of mastication on food intake, satiety and body weight*. JH Hollis. 2018, Physiology & Behavior.
198. *Does tooth loss affect dietary intake and nutritional status? A systematic review of longitudinal studies*. Gaewkhiew P, Sabbah W, Bernabé E. 2017, J Dent. .
199. *The regulation of masticatory function and food bolus formation*. . Woda A, Mishellany A, Peyron MA. 2006, J Oral Rehabil.
200. *Mastication for the mind--the relationship between mastication and cognition in ageing and dementia*. . Weijenberg RA, Scherder EJ, Lobbezoo F. 2011, Neurosci Biobehav Rev.
201. *Mastication as a tool to prevent cognitive dysfunctions*. . Krishnamoorthy G, Narayana AI, Balkrishanan D. 11 2018, Jpn Dent Sci Rev.
202. *Reduced Mastication Impairs Memory Function*. . Fukushima-Nakayama Y, Ono T, Hayashi M, Inoue M, Wake H, Ono T, Nakashima T. 2017, J Dent Res. .
203. *Tooth loss, chewing efficiency and cognitive impairment in geriatric patients*. Elsig F, Schimmel M, Duvernay E, Giannelli SV, Graf CE, Carlier S, Herrmann FR, Michel JP, Gold G, Zekry D, Müller F. 2015, Gerodontology.
204. *Masticatory function and bite force in stroke patients*. . Schimmel M, Leemann B, Herrmann FR, Kiliaridis S, Schnider A, Müller F. 2011, J Dent Res.

205. *Biting and chewing in overdentures, full dentures, and natural dentitions.* . Fontijn-Tekamp FA, Slagter AP, Van Der Bilt A, Van 'T Hof MA, Witter DJ, Kalk W, Jansen JA. 2000, J Dent Res. .
206. *Within-subject comparisons of maxillary fixed and removable implant prostheses: Patient satisfaction and choice of prosthesis.* . Heydecke G, Boudrias P, Awad MA, De Albuquerque RF, Lund JP, Feine JS. s.l. : 2003, Clin Oral Implants Res.
207. *Systematic review of measurement properties of methods for objectively assessing masticatory performance.* Stjernfeldt, et al. 2019, Clinical and Experimental Dental Research, Vol. 5, p. 76 - 104.
208. *Masticatory function - a review of the literature. III. Masticatory performance and efficiency.* . Bates JF, Stafford GD, Harrison A. 1976, J Oral Rehabil.
209. *Consensus on the terminologies and methodologies for masticatory assessment.* Gonçalves TMSV, Schimmel M, van der Bilt A, Chen J, van der Glas HW, Kohyama K, Hennequin M, Peyron MA, Woda A, Leles CR, José Pereira L. 2021, J Oral Rehabil. .
210. *Reproducibility, reliability, and validity of fuchsin-based beads for the evaluation of masticatory performance.* Sanchez-Ayala, A., Farias-Neto, A., Vilanova, L. S., Costa, M. A., Paiva, A. C., Carreiro Ada, F., et al. 2016, J Prosthodont, 25(6),.
211. *Reproducibility of a silicone-based test food to masticatory performance evaluation by different sieve methods.* . Sanchez-Ayala, A., Vilanova, L. S., Costa, M. A., & Farias-Neto, A. 2014, Pesqui Odontol Bras.
212. *A simplified sieve method for determining masticatory performance using hydrocolloid material.* Ohara, A., Tsukiyama, Y., Ogawa, T., & Koyano, K. 2003, J Oral Rehabil,.
213. *Test foods for measuring masticatory performance of denture wearers.* Kapur, K., Yurkstas, A., & Soman, S. 1964, J Prosthet Dent,.
214. *A two-colour chewing gum test for masticatory efficiency: development of different assessment methods.* M. SCHIMMEL, P. CHRISTOU, F. HERRMANN & F. MULLER*,. 2007, Journal of Oral Rehabilitation .
215. *Validation of a purpose-built chewing gum and smart-phone application to evaluate chewing efficiency.* . Buser R, Ziltener V, Samietz S, Fontolliet M, Nef T, Schimmel M. 2018, J Oral Rehabil.
216. *Reliability of a two-colour chewing gum test to assess masticatory performance in complete denture wearers.* Silva, et al. 2018, Oral Rehabilitation.
217. *Novel software for quantitative evaluation and graphical representation of masticatory efficiency.* Halazonetis DJ, Schimmel M, Antonarakis GS, Christou P. 2013, J Oral Rehabil. .
218. *A Novel Color-Based Segmentation Method for the Objective Measurement of Human Masticatory Performance.* Aquilanti, et al. 2020, Applied Sciences.
219. *Validation of a purpose-built chewing gum and smartphone application to evaluate chewing efficiency.* . Buser R, Ziltener V, Samietz S, Fontolliet M, Nef T, Schimmel M. 2018, J Oral Rehabil. .
220. *Comparison of smartphone-camera and conventional flatbed scanner images for analytical evaluation of chewing function.* . Fankhauser N, Kalberer N, Müller F, Leles CR, Schimmel M, Srinivasan M. 2020, J Oral Rehabil.
221. *Validity and reliability of a visual scoring method for masticatory ability using test gummy jelly.* . Nokubi T, Yoshimuta Y, Nokubi F, et al. Validity and reliability of a visual scoring method for masticatory ability using test gummy jelly. 2013, Gerodontology.

222. *Fully automatic measuring system for assessing masticatory performance using beta-carotene-containing gummy jelly.* . Nokubi T, Yasui S, Yoshimuta Y, et al. 2013, *J Oral Rehabil.*
223. *The effectiveness of measuring glucose extraction for estimating masticatory performance.* . Kobayashi Y, Shiga H, Arakawa I, Yokoyama M. 2006, *Prosthodont Res Pract.*
224. *Reproducibility and Accuracy in Measuring Masticatory Performance Using Test Gummy Jelly.* . Ikebe K, Morii K, Matsuda K, Hazeyama T, Nokubi T. 2005, *Prosthodont Res Pract.*
225. *Masticatory performance analysis using photographic image of gummy jelly.* . Salazar S, Hori K, Uehara F, et al. 2020, *J Prosthodont Res.*
226. *Reproducibility, Reliability, and Validity of Fuchsin-Based Beads for the Evaluation of Masticatory Performance.* . Sanchez-Ayala A, Farias-Neto A, Vilanova LS, et al. 2016, *J Prosthodont.*
227. *A new, simple and accurate method for evaluating masticatory ability.* . Nakasima A, Higashi K, Ichinose M. 1989, *J Oral Rehabil.*
228. *Development of a colorimetric system for evaluation of the masticatory efficiency.* . Escudeiro Santos C, de Freitas O, Spadaro AC, Mestriner-Junior W. 2006, *Braz Dent J.*
229. *The challenges of human population ageing.* Sander M, Oxlund B, Jespersen A, Krasnik A, Mortensen EL, Westendorp RG, Rasmussen LJ. 2015, *Age Ageing.*
230. *Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults.* Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, Guralnik JM, Newman AB, Studenski SA, Ershler WB, Harris T, Fried LP. 2006, *J Am Geriatr Soc.* .
231. *Oral Frailty as a Risk Factor for Physical Frailty and Mortality in Community-Dwelling Elderly.* Tomoki Tanaka, MHM, Kyo Takahashi, PT, PhD, Hirohiko Hirano, DDS, PhD, Takeshi Kikutani, DDS, PhD, Yutaka Watanabe, DDS, PhD, Yuki Ohara, DH, PhD, Hiroyasu Furuya, DDS, PhD, Tsuji Tetsuo, Masahiro Akishita, MD, PhD, Katsuya Iijima, MD, PhD, .s.l. : 2018, *he Journals of Gerontology: Series A.*
232. http://ec.europa.eu/economy_finance/publications/european_economy/2015/pdf/ee3_en.pdf . [Online] 2017.
233. *A Pilot Cross-Sectional Study on Oral Health and Nutritional Status of Institutionalized Older Adults: A Focus on Sarcopenia.* Aquilanti L, Alia S, Pugnali S, Scalise L, Vignini A, Rappelli G. 2021, *nt J Environ Res Public Health.* .
234. *GBD 2015 Oral Health Collaborators. Global, Regional, and National Prevalence, Incidence, and Disability-Adjusted Life Years for Oral Conditions for 195 Countries, 1990-2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors.* Kassebaum NJ, Smith AGC, Bernabé E, Fleming TD, Reynolds AE, Vos T, Murray CJL, Marcenes W. 2017, *J Dent Res.*
235. *Altered mastication adversely impacts morpho-functional features of the hippocampus: A systematic review on animal studies in three different experimental conditions involving the masticatory function.* . Piancino MG, Tortarolo A, Polimeni A, Bramanti E, Bramanti P. 20 08 2020, *PLoS One.*
236. *Tooth loss increases the risk of diminished cognitive function: a systematic review and meta-analysis.* . Cerutti-Kopplin D, Feine J, Padilha DM, de Souza RF, Ahmadi M, Rompré P, Boonij L, Emami E. 04 2016, *JDR Clin Trans Res.* .
237. *The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews.* Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD,

Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. 2021, BMJ.

238. *The Ways of Using Machine Learning in Dentistry.* . Machoy, M. E., et al. 2020, Adv. Clin. Exp. Med. Off. Organ Wroclaw Med. Univ.

239. *Artificial Intelligence for Oral and Maxillo-Facial Surgery: A Narrative Review.* . Rasteau, S., et al. 2022, J. Stomatol. Oral Maxillofac. Surg.

241. SIPMO. *Carcinoma orale, manuale di riferimento.* s.l. : Grilli Editore.